

О.Л. Барбараш*, Е.Н. Усольцева

Место мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения острого коронарного синдрома

ГОУ ВПО «Кемеровская
государственная медицинская
академия Росздрав»,
650000, Кемерово,
ул. Ворошилова, 22 А,
usen84@yandex.ru
* УРАМН «НИИ комплексных
проблем сердечно-
сосудистых заболеваний
СО РАМН», 650002, Кемерово,
Сосновый бульвар, 6,
olb61@mail.ru

УДК 616.1-07-02: 616.127-005.8
БАК 14.01.05

Поступила в редакцию
15 января 2010 г.

© О.Л. Барбараш,
Е.Н. Усольцева, 2010

В настоящее время мозговой натрийуретический пептид является надежным биомаркером наличия сердечной недостаточности и риска ее прогрессирования. В представленном обзоре литературы приведены современные данные о возможности использования мозгового натрийуретического пептида в оценке риска развития новых сосудистых событий после перенесенного эпизода острого коронарного синдрома (прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда) и эффективности проводимой реперфузионной терапии. Ключевые слова: острый коронарный синдром; мозговой натрийуретический пептид; прогноз.

В течение нескольких лет неуклонно возрастает интерес к гормонам, секретируемым миокардом и, как стало известно в последние годы, рядом других органов и тканей натрийуретическим пептидам (НУП) [1, 5]. Вероятнее всего, эти биомаркеры в ближайшем будущем будут играть роль важных прогностических инструментов, в связи с чем продолжается их дальнейшее изучение.

Предсердный НУП (atrial natriuretic peptide – ANP) был идентифицирован в 1980 г. В 1988 г. из мозга свиньи был выделен схожий с предсердным натрийуретический пептид, названный мозговым НУП (brain natriuretic peptide – BNP). В последующем стало известно, что мозговой НУП продуцируется не только мозгом, но и кардиомиоцитами. Позднее были идентифицированы и другие виды НУП – типа С (CNP) и уродилатин. В настоящее время среди НУП принято выделять следующие: типа А (ANP) – предсердный, типа В (BNP) – желудочковый и типа С (CNP) – синтезируемый эндотелием коронарных сосудов. Хотя ANP преимущественно синтезируется и выделяется из предсердий и BNP – из желудочков, оба они при патологических условиях могут быть синтезированы в любой камере сердца [37]. Таким образом, сердце – не только насос и источник мощных рефлекторных влияний на сердечно-сосудистую систему, но и эндокринный орган, выделяющий полипептидные гормоны, которые содержатся и секретируются кардиомиоцитами [8, 14].

Классические эндокринные эффекты ANP и BNP – вазодилатация, натрийурез, угнетение активности симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [7]. Эти пептиды выполняют важные функции, которые включают в себя регуляцию роста миоцитов, угнетение пролиферации фибробластов, цитопротекторный антиишемический эффект (по типу preconditionирования), влияние на эндотелий коронарных сосудов, а также пролиферацию сосудистых гладких мышц и их сократимость [38]. CNP является наиболее мощным антифибротическим и антигипертрофическим фактором [8], что представляет интерес с точки зрения процессов ремоделирования сердца при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности (СН).

В практической кардиологии использование мозгового НУП считается надежным маркером СН. Однако нет оснований полагать, что он специфичен только для этой формы заболевания сердца. Помимо растяжения желудочков, предполагается существование других стимулирующих выделение BNP механизмов – ишемии, аритмий, сердечной гипертрофии, дисфункции эндотелия коронарных сосудов [27]. В связи с этим предполагают, что роль натрийуретических пептидов как эндокринных факторов может иметь большее значение, чем просто регуляция гомеостаза, а их локальный (ауто-/паракринный) эффект указывает на роль этих пептидов в регуля-

ции коронарного кровообращения как в сосудистом русле, так и непосредственно в ишемизированном миокарде [30], особенно при патологических состояниях.

При острой ишемии мозговой НУП быстро выделяется из миокарда желудочков, принимая участие в срочной регуляции инотропной функции миокарда и коронарного сосудистого тонуса. В условиях эксперимента экспозиция эпикардиальных сосудов с фармакологическими концентрациями пептидов вызывает вазорелаксацию, механизм которой до конца не ясен, хотя и предполагается участие эндотелийзависимых компонентов. В ишемизированном миокарде доказан кардиопротективный дозозависимый профилактический эффект воздействия мозгового НУП [8, 30].

Мозговой НУП наиболее изучен и востребован в практической кардиологии. В ответ на повышение нагрузки на стенки желудочка BNP синтезируется в виде неактивной молекулы, которая затем превращается в proBNP и высвобождается из кардиомиоцитов [28]. Содержание NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) отличается высокой стабильностью в крови [31], поэтому именно он представляет наибольшую клинико-диагностическую значимость. BNP имеет период полураспада около 20 мин, тогда как NT-proBNP – более длительный, примерно от 1 до 2 ч, что приводит к повышению уровня циркулирующего NT-proBNP и более медленным колебаниям по сравнению с BNP. Содержание в крови обоих пептидов зависит от функций почек, но этот эффект более выражен для NT-proBNP [35].

Гипотеза о возможности использовать BNP как лабораторно-диагностический показатель при заболеваниях сердца была высказана в начале 1990-х годов [11, 18]. Первое количественное измерение содержания NT-proBNP в плазме крови человека выполнили P.J. Hunt с соавторами [14]. К началу 2000-х годов были опубликованы результаты некоторых исследований об информативности BNP и NT-proBNP в оценке тяжести дисфункции сердца, степени нарушений внутрисердечной гемодинамики, прогнозе исходов хронической и острой сердечной недостаточности, а также об их использовании в кардиологических и общетерапевтических ситуациях [16, 29, 38]. Были опубликованы сообщения о различающейся информативности BNP и NT-proBNP [32]. К настоящему времени за рубежом оба маркера прочно вошли в клинико-лабораторную диагностику [34]. Для оценки содержания BNP в настоящее время используются как цельная кровь, так и ее плазма (норма при обоих методах менее 100 пг/мл) с применением стационарных и портативных биохимических анализаторов [36]. Некоторые исследователи, в частности японские, определяют BNP радиоиммунным методом [32]. Уровень NT-proBNP в мировой практике определяют в плазме крови электрохемилюминесцентным методом [17]. В отечественных исследованиях используют также иммуоферментный метод [2].

В клинической практике важно использовать портативные анализаторы, которые отличает быстрота получения результата, возможность их применения в любых клинических подразделениях, в том числе приемном отделении, отделении интенсивной терапии и возможность выполнения анализа любым медицинским работником. Благодаря этому их широко применяют для экстренной дифференциальной диагностики критических состояний [6].

Все большее внимание привлекает изучение мозговых НУП (BNP и NT-proBNP) ввиду их большого прогностического значения при остром коронарном синдроме [12, 19]. BNP – высокочувствительный показатель ишемического повреждения, по некоторым данным, превосходящий тропонин. В ишемическом каскаде гибель кардиомиоцитов – последнее звено, тогда как одним из начальных этапов в этом процессе является перерастяжение клеток вследствие избыточного напряжения и перегрузки объемом [9]. Это приводит к систолической и диастолической дисфункции миокарда, и, как следствие, повышается продукция и выброс BNP в системный кровоток. Однако показано, что при ишемии недилатированного миокарда BNP и NT-proBNP также выделяются в кровоток [24]. Концепция, согласно которой ишемия может быть важным стимулом синтеза и высвобождения BNP, имеет ряд подтверждений. В экспериментальных моделях ИМ транскрипция гена BNP усилена как в пораженной инфарктом ткани, так и в окружающем ишемизированном, но жизнеспособном миокарде. Также показано, что гипоксия вызывает высвобождение BNP. У пациентов с коронарной болезнью концентрация BNP повышается вскоре после физических нагрузок, и степень этого повышения, по результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, пропорциональна размеру ишемизированной области [8].

Информативность BNP и NT-proBNP у больных с ИБС изучают в течение многих лет. В одном из первых исследований, посвященных информативности BNP при ОИМ, было показано, что их уровень является высокодостоверным предиктором кардиальной смертности. Авторы указывали, что уровень BNP может иметь больший прогностический потенциал и клиническое значение, чем ANP [14, 28]. Именно BNP имел наиболее тесную корреляционную связь с продолжительностью жизни больных, перенесших ОИМ. Повышение содержания BNP в первые несколько суток от начала ОИМ коррелирует с тяжестью левожелудочковой дисфункции и сердечной недостаточности.

Несколько исследований доказали пользу определения НУП при прогнозировании риска внезапной сердечной смерти у пациентов после перенесенного ИМ. Так, у 452 амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ (<35%) повышенный уровень BNP предсказывал развитие внезапной сердечной смерти [10]. В этом исследовании лишь 1% больных с BNP <130 пг/мл скоропостижно скончались по сравнению с 19% умерших пациентов с уровнем BNP более

130 пг /мл. В другой работе при обследовании 521 пациента с ИМ обнаружено, что BNP предсказал развитие внезапной сердечной смерти (исключая случаи смерти от других причин) и был самым сильным предиктором даже после исключения влияния некоторых клинических показателей, например сниженной ФВ ЛЖ [33].

Определение уровня NT-proBNP оказалось эффективной мерой диагностики и прогнозирования клинического течения не только нестабильной стенокардии, но и ОИМ, а в некоторых случаях превосходит прогностическое значение тропонинов [13, 21, 25, 26]. Т. Jernberg, М. Stridsberg, Р. Venge [2004] оценили прогностическое значение однократного измерения N-терминального мозгового НУП на начальном этапе обследования у 755 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. У такого рода пациентов, представляющих большой пласт поступающих в приемное отделение кардиологического стационара, ранняя стратификация риска обычно основана на наличии изменений электрокардиограммы и биохимических маркеров миокардиального повреждения. При анализе NT-proBNP его средний уровень был независимым фактором риска развития смертельного исхода в течение последующих 40 мес. [22]. Данный факт позволил авторам прийти к выводу о том, что измерение уровня NT-proBNP на ранних этапах диагностики существенно улучшит раннюю стратификацию риска пациентов с признаками ОКС без подъема сегмента ST. А комбинация клинических второстепенных факторов, данных электрокардиограммы, тропонина Т и NT-proBNP, полученных на начальном этапе обследования, повысит эффективность системы стратификации риска и дальнейших клинических решений [22].

Показано, что у пациентов с острым ИМ более высокие концентрации BNP и NT-proBNP предсказывают и более высокую вероятность смерти или СН, независимо от других прогностических переменных, в том числе ФВ ЛЖ. Остается открытым вопрос относительно выбора оптимальных сроков оценки NT-proBNP от развития ОКС для долгосрочного прогнозирования. На сегодняшний день исследования, оценивающие прогностическое значение этого маркера, не позволяют прийти к выводу о том, какие сроки наиболее приемлемы: момент госпитализации с ОКС, через 24 ч от момента развития ОКС или через 2–5 дней после определяющего диагноз события. Однако концентрация НУП меняется в течение этого времени, и возможно, что их связь с клиническим риском может варьировать в зависимости от времени определения.

Успехи в понимании патогенеза и последствий ОКС стимулировали поиски новых биомаркеров и создали возможность для расширения спектра биомаркеров, которые можно использовать для классификации больных и индивидуализации лечения. Накапливается все больше свидетельств того, что использование большего числа маркеров, имеющих разную патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при

оценке риска у больных с ОКС. На данный момент сведения по этому вопросу относятся, главным образом, к новым биомаркерам в сочетании с тропонином, С-реактивным белком и BNP. В нескольких работах изучены стратегии, предусматривающие использование двух и более числа маркеров в дополнение к тропонину. Таким образом, применение любых дополнительных биомаркеров, отличающихся патофизиологическим источником, наряду с маркерами некроза (сердечным тропонином), делает оценку риска у пациентов с ОКС более точной.

Так, в исследовании GUSTO-IV, проводимом на большой когорте пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у 6809 больных были изучены ассоциации между NT-proBNP и другими биохимическими и клиническими индикаторами риска в отношении их прогностического значения таких конечных точек, как смерть и развитие ИМ. Уровень NT-proBNP оценивался с позиции корреляции с возрастом, полом, массой тела пациента, наличием сахарного диабета, почечной дисфункцией, наличием в анамнезе ИМ, продолжающегося миокардиального повреждения и временем от начала признаков ишемии. Оказалось, что повышенные уровни NT-proBNP ассоциировались с увеличением как ближайшей, так и отдаленной смертности. Предсказуемая ценность высоких значений NT-proBNP в отношении смертельного исхода в течение одного года превосходила ценность таких показателей, как повышение уровней тропонина Т, С-реактивного белка, частота сокращений сердца, клиренс креатинина и наличие депрессии сегмента ST. Напротив, только повышенный уровень тропонина Т, снижение клиренса креатинина и депрессия сегмента ST были предикторами развития ИМ в течение одного года наблюдения. Однако комбинация повышенного уровня NT-proBNP и снижения клиренса креатинина имела большую прогностическую ценность, чем использование однофакторного подхода. Таким образом, дополнительное использование NT-proBNP у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST повышает эффективность прогнозирования [20, 21].

Еще одним из примеров использования комплекса биомаркеров в прогнозе ИМ является исследование Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP), проведенное на 980 пациентах, госпитализированных в Королевскую больницу Лейстера (Великобритания) в связи с острым ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST [23]. В данной программе впервые оценено прогностическое значение нового биологического маркера – копептина (сореptin) в сравнении с относительно известным предиктором неблагоприятного исхода – NT-proBNP у больных ИМ. Копептин, гликопептид из 39 аминокислот, является С-концевой частью прогормона вазопрессина, секретируется в эквивалентном вазопрессину количестве, остается стабильным несколько суток. Оценивалось прогностическое значение обоих биомаркеров в отношении развития первичной конечной точки – смерти от любой причины и госпитализаций по поводу СН, их ком-

бинаций и вторичной – общей смертности, сердечной недостаточности и повторных ИМ, а также их сочетаний в течение 60 суток и одного года после индексного события. В многофакторном анализе копеппин и NT-proBNP были независимыми предикторами достижения первичной конечной точки в течение 60 суток после ИМ.

Изучение комбинации обоих маркеров увеличило число достоверных результатов и прогностическую ценность. В многофакторной модели пропорциональных рисков по Коксу копеппин и NT-proBNP также были независимыми предикторами смерти и СН: отношение рисков (ОР) для log копеппина – 2,33 и ОР для log NT-proBNP – 2,70 (оба $p < 0,0005$). Авторами предложено разделение пациентов с ОКС на группы риска с использованием биомаркеров: группу низкого риска составляют пациенты, у которых оба биомаркера на 3-и – 5-е сутки с момента развития ИМ оказались ниже значений медианы, промежуточного риска – один из маркеров выше медианы и высокого риска развития смерти и СН – оба маркера выше медианы. Однако необходимо отметить, что ни один из этих биомаркеров не предсказывал развитие повторного ИМ [23].

Лечение пациентов с ОКС становится все более сложным, поскольку неуклонно расширяется множество альтернативных вариантов его лечения. Сердечные биомаркеры играют важную роль в стратификации риска при ОКС и могут использоваться в качестве критериев выбора альтернативных методов лечения. Влияние разных терапевтических подходов на снижение риска, связанного с повышенным BNP и NT-proBNP, изучено лишь в единичных исследованиях, и на сегодняшний день нет убедительных данных о высокой ценности определения этих биомаркеров для выбора стратегии лечения пациентов с ОКС. Однако существуют данные о том, что BNP и NT-proBNP могут быть полезны в оценке абсолютного глобального риска и поэтому могут быть информативными при принятии клинических решений. Например, благодаря очень низкой смертности, наблюдаемой у пациентов с отрицательными результатами определения тропонина и с низкими концентрациями НУП, предполагается, что для таких больных применимы менее агрессивные терапевтические стратегии [15]. Отсюда следует, что НУП могут быть использованы в качестве средств мониторинга при оценке ответа на различные терапевтические вмешательства, например, у пациентов низкого риска с выбранной терапевтической стратегией лечения. Однако до сих пор отсутствуют однозначные и убедительные свидетельства связи между маркерами и конкретными стратегиями лечения при ОКС.

Обнаружено, что повышение уровня тропонина-Т или NT-proBNP было предиктором высокой смертности пациентов с ОКС без подъема ST. У пациентов с исходно высокими значениями обоих маркеров при проведении реваскуляризации, регистрировалось снижение годовой смертности. Напротив, у пациентов без исходного повышения этих маркеров не наблюдалось снижения смертности

после проведения реваскуляризации миокарда. Фактически у пациентов с нормальными уровнями и тропонина-Т, и NT-proBNP существенно увеличивалась годовая смертность после того, как была произведена операция АКШ. Приведенные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что оценка таких маркеров, как тропонин-Т и NT-proBNP, помогает не только в стратификации риска пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, но и в идентификации пациентов, которым можно уменьшить летальность, проведя раннюю реваскуляризацию миокарда [21].

Авторы другого исследования пришли к заключению, что высокий уровень BNP перед чрескожной транслюминальной ангиопластикой является предиктором феномена «no-reflow», когда кровоток по магистральной артерии после ангиопластики не восстанавливается [3]. Однако необходимо отметить, что влияние различных методов лечения, в том числе тромболитической терапии, транслюминальной баллонной ангиопластики, ангиопластики со стентированием коронарных артерий на динамику NT-proBNP при ОКС в настоящее время мало изучено. Данные по этому вопросу неоднозначны, и требуются дополнительные исследования, прежде чем значение НУП для принятия терапевтических решений можно будет считать точно установленным [4].

Вместе с тем следует признать, что в дополнение к биомаркерам некроза миокарда маркеры нейро-гормональной активации – такие как BNP, предоставляют важную прогностическую информацию при ОКС и могут быть использованы для стратификации риска и изучения патофизиологических аспектов у пациентов с ОКС [13]. В настоящее время нет убедительных данных о том, что использование данного маркера имеет высокую прогностическую ценность в отношении риска развития повторных коронарных событий, что определяет актуальность новых исследований, позволяющих определить наиболее информативную комбинацию биомаркеров, имеющих различную патофизиологическую основу для проведения эффективной риск-стратификации пациентов с ОКС. Тем не менее по мере появления новых маркеров и терапевтических подходов парадигма, предусматривающая использование сочетания нескольких биомаркеров для оценки риска и принятия клинических решений, создает потенциал для дальнейшего улучшения клинических исходов у больных с ОКС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Д.А. // Лаб. медицина. 2003. № 6. С. 42–46.
2. Беленков Ю.Н. // Русский медицинский журнал. 2000. № 17. С. 85–93.
3. Козлов И.А., Харламова И.Е. // Общая реаниматология. 2009. V. 1. С. 89–96.
4. Морроу Д., Кэннон К., Джесс Р. // Журнал Terra Medica nova. 2008. № 2. (18).
5. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. // Лаб. медицина. 2003. № 8. С. 1–8.

6. Alibay A., Beauchet R., Mahmoud et al. // Biomed. Pharmacother. 2005. № 59. P. 20–24.
7. Ambrose J.A., Winters S.L., Stern A. et al. // Coll. Cardiology. 1985. V. 5. P. 69–74.
8. Bold A., Bold A., Bold M. et al. // J. Invest. Med. 2005. № 7. P. 371–377.
9. Bassan R.B., Bassan R., Potsch A., Maisel A. et al. // Eur. Heart Failure. 2005. № 26. P. 234–240.
10. Berger R., Berger R., Huelsman M. et al. // Circulation. 2002. № 105. P. 2392–2397.
11. Celend J., Ward S., Dutka D. et al. // Heart. 1996. V. 74, № 4. P. 410–413.
12. De Lemos J., Morrow D., Bentley J. et al. // New Engl. J. Med. 2001. № 345. P. 1014–1021.
13. De Lemos J., Morrow D. et al. // Rev. Cardiovasc. Med. 2003. № 4. P. 37–46.
14. Dold A. // Fed. Proc. 1986. V. 45, № 7. P. 2081–2085.
15. Giugliano R., Braunwald E. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. № 48. P. 386–395.
16. Groenning B., Nilsson J., Sondergaard L. et al. // Eur. J. Heart Failure. 2001. V. 3, № 6. P. 699–708.
17. Hall C. // Eur. J. Heart Failure. 2004. V. 6. № 3. P. 257–260.
18. Hunt P.J., Yandle T.G., Nicholls M.G. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. V. 214, № 3. P. 1175–1183.
19. James S., Lindahi B., Siegbahn A. et al. // Circulation. 2003. V. 108. P. 275–281.
20. James S., Lindahi B., Siegbahn A. et al. // Circulation. 2004. V. 109, № 5. P. 31–32.
21. James S., Lindback J., Tilly J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. № 48. P. 1146–1154.
22. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. et al. // Circulation. 2004. V. 110, № 2. P. 2004.
23. Khan S., Dhillon O., O'Brien R. et al. // Circulation. 2007. № 115. P. 2103–2110.
24. Konstam M.A. // JAMA. 2007. № 243. P. 212–214.
25. Kwan G., Isakson S., Beede J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. № 49. P. 1186–1192.
26. Lindahl B., Lindback J., Jernberg T. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. № 45. P. 533–541.
27. Mc Kie P., Burnett Mayo J. et al. // Clin. Proc. 2005. V. 80, № 8. P. 1029–1036.
28. Mc Dowell G., Shaw C., Buchanan K. et al. // Eur. J. Clin. Investig. 1995. № 25. P. 291–298.
29. Missouris C., Varma C., Ward D., Mac Gregor G. et al. // Eur. J. Heart. Fail. 2001. V. 3, № 1. P. 109–111.
30. Rauterau Y., Baxter C. et al. // Curr. Pharm. Des. 2004. V. 10. № 20. P. 2477–2482.
31. Richards A., Nicholls M., Yandle T. et al. // Circulation. 1998. № 97. P. 1921–1929.
32. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. et al. // Eur. J. Heart Failure. 2004. V. 6, № 3. P. 295–300.
33. Tapanainen J., Lindgren K., Makikallio T. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. № 43. P. 757–763.
34. Teodorovich N., Krakover R., Vered Z. et al. // Med. Assoc. J. 2008. V. 10, № 2. P. 152–153.
35. Vickery S., Price C.P., John R.I. et al. // Am. J. Kidney Dis. 2005. № 46. P. 610–620.
36. Wieczorek S., Wu J., Christenson R. et al. // Am. Heart J. 2002. V. 144, № 5. P. 834–839.
37. Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. et al. // Circulation. 1994. № 90. P. 195–203.
38. Yu C., Sanderson J. et al. // Eur. J. Heart Failure. 1999. № 1. P. 59–65.

Усолицева Екатерина Николаевна – аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии Росздрава.

Барбараш Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом мультифокального атеросклероза УРАМН «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН (Кемерово).