ZU_2014_22_COLLECT.qxd 11.12.2014 13:37 Page 24

А.А. Мельник, к.б.н.

Натрийуретические пептиды в диагностике сердечной недостаточности

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности (СН), ее распространенность продолжает неуклонно возрастать. СН характеризуется высоким уровнем инвалидизации и смертности. По данным многих авторов, прогноз при тяжелых стадиях СН часто хуже, чем при онкологических заболеваниях. До 70% мужчин и 63% женщин умирают в течение 6 лет после появления первых признаков СН [1].

Методы, используемые для диагностики СН, в частности рентгенологические исследования, электрокардиография, эхокардиография (допплер-ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ), радионуклидные исследования, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография, имеют ряд недостатков и определенных ограничений. Более того, клиническая оценка диагноза СН субъективна, а ранние стадии – асимптоматичны и плохо выявляются. Поэтому в качестве надежного диагностического теста начали использовать биохимический маркер – натрийуретические пептиды (НУП; табл. 1).

Профессор J. Cleland высказал замечательную мысль о том, что исследование НУП у больных с СН в повседневной практике может играть такую же важную роль, как и определение количества лейкоцитов у пациентов с диагнозом пневмонии [2].

Что же представляют собой НУП и какова их роль как диагностических маркеров?

Все НУП имеют схожую биохимическую структуру, отличаясь только количеством аминокислот. Характерной особенностью семейства НУП является кольцевая структура, состоящая из 17 аминокислотных остатков, образованная дисульфидной связью между двумя остатками цистеина. Действие НУП реализуется за счет связывания с мембранными рецепторами, обладающими гуанилатциклазной активностью, на поверхности клеток-мишеней, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации гуанозинмонофосфата (cGMP) и активации cGMP-зависимых реакций.

В физиологии к семейству НУП относят неактивные N-фрагменты BNP и ANP, активные BNP и ANP и два пептида CNP. В клинической практике в основном фигурируют N-BNP, BNP, ANP (табл. 2).

Таблица 2. Семейство НУП

Тип	Количество аминокислот	Продуцируется	Структура
НУП А-типа	ANP 1-28	в основном в предсердии в результате его растяжения	
НУП В-типа	BNP 1-32	в предсердии и желудочках в результате миокардиального стресса (объем, растяжение, гипоксия, воспаление)	
НУП С-типа	CNP 1-22	в эндотелии сосудов в результате эндотелиальной нагрузки	

Механизм синтеза и высвобождения НУП

НУП синтезируются в виде белков-предшественников (pre-proBNP и pre-proANP).

BNP человека синтезируется в виде препрогормона, состоящего из 134 аминокислот (а/к) в кардиомиоцитах желудочков, а также в предсердиях, фибробластах, клетках головного мозга; хранится в накопительных гранулах. Молекула pre-proBNP (134 а/к) содержит гидрофобную сигнальную последовательность, состоящую из 26 аминокислотных остатков, которая отщепляется в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме до окончания синтеза С-концевой части молекулы прогормона. Молекулы proBNP (108 а/к) подвергаются дальнейшему расщеплению с образованием физиологически неактивной N-концевой части NT-proBNP (76 а/к) и биологически активной молекулы BNP (32 а/к) (рис. 1).

Ферментом, расщепляющим proBNP, является корин, обладающий эндопротеазным действием. Корин – трансмембранный белок, представляющий собой Ca^{2+}-зависимую сериновую протеазу.

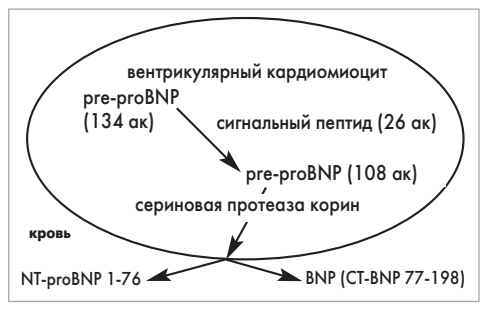


Рис. 1. Трансформация proBNP

Механизм действия сводится к тому, что proBNP высвобождается в ответ на стимуляцию кардиомиоцитов желудочков (например, на растяжение миокарда). В ответ на стимуляцию proBNP расщепляется на два фрагмента: активный гормон BNP (32 а/к) и неактивный N-терминальный пептид NT-proBNP (76 а/к) (рис. 2).

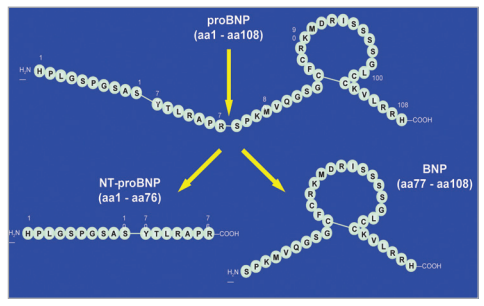


Рис. 2. Трансформация proBNP

Физиология НУП

Главным физиологическим эффектом НУП является снижение гемодинамической нагрузки на миокард (рис. 3).

Основным стимулом для высвобождения BNP и proBNP является повышение напряжения миокарда как результат увеличения диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ). При бессимптомной дисфункции ЛЖ повышение концентрации BNP и proBNP ингибирует эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Блокирование действия BNP и proBNP приводит к развитию клинически явной СН. Влияние натрийуретических гормонов на почки уменьшается при прогрессировании хронической СН, что ведет к задержке натрия и воды и дальнейшему ухудшению сердечной функции.

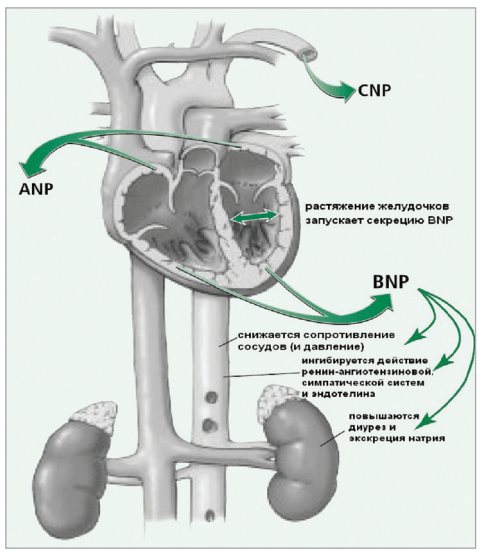


Рис. 3

Синтез данных пептидов также может быть вызван тахикардией, глюкокортикоидами, тиреоидными гормонами и вазоактивными пептидами – эндотелином 1 и ангиотензином II независимо от гемодинамических эффектов данных факторов.

Физиологическая роль BNP и proBNP реализуется путем воздействия на сердечно-сосудистую, мочевыделительную и нервную систему через рецептор А. Их эффекты приводят к увеличению скорости клубочковой фильтрации, натрийурезу, подавлению спонтанной и индуцированной ангиотензином II жажды; торможению высвобождения аргинина и вазопрессина; ослаблению вазоконстрикторного действия эндотелина 1, а также симпатической иннервации сосудов. Вследствие этого достигаются снижение давления в полостях сердца и увеличение его ударного объема, уменьшение тонуса сосудов, общего периферического сопротивления и артериального давления (АД).

Важным фактом является также то обстоятельство, что высвобождение BNP и proBNP может происходить даже без повышения диастолического давления в ЛЖ во время коротких эпизодов ишемии миокарда. Данное наблюдение совместимо с теорией, согласно которой: ишемия сама по себе является стимулом для высвобождения BNP и proBNP; данные пептиды могут обладать цитопротекторным эффектом.

Методы определения НУП

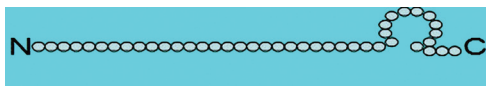
Прежде всего необходимо определить, какие пептиды важнее для клинической практики – А- или В-типа? В большинстве работ, посвященных использованию НУП для диагностических или прогностических целей, В-тип оказался более значимым. Это связано с тем, что В-тип секретируется в желудочках сердца, непосредственно отражая нагрузку на миокард, в то время как А-тип оказывается непрямым маркером.

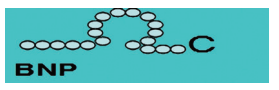
Таблица 1. История открытия НУП

Начало XX века	Предположение об эндокринной функции сердца
1956 г.	Подтверждение того, что сердце является эндокринной железой. В работах J.P. Henry и соавт. экспериментально продемонстрирована связь между растяжением предсердий при дыхании с отрицательным давлением и интенсивностью диуреза
1976 г.	В результате экспериментов, проведенных B. Kirsh [4], J.P. Marie [5] с использованием метода электронной микроскопии, были обнаружены секреторные гранулы в предсердиях морских свинок. Образование этих гранул было связано с изменениями, затрагивающими водно-электролитный баланс указанных тканей
1981 г.	De Bold и соавт. [6] показали, что внутривенное введение крысам экстракта из ткани предсердий вызывает натрийурез и диурез. При этом было установлено, что активным фактором является предсердный НУП (atrial natriuretic peptide – ANP)
1984 г.	K. Kungawa и соавт. [7] выделили и идентифицировали структуру первого представителя семейства НУП – ANP
1986 г.	В результате морфологических исследований было установлено, что в ткани предсердий млекопитающих находятся т. н. плотные тельца (или специфические гранулы), которые в отличие от лизосом содержат белковые субстанции [8]
1988 г.	T. Sudoh выделил из мозга схожий с ANP свиньи НУП, который получил название BNP (brain natriuretic peptides, мозговой натрийуретический пептид – BNP) [9]
1990 г.	Был обнаружен НУП С-типа (C-type natriuretic peptide – CNP), который продуцируется в мозге и эндотелии и не секретируется кардиомиоцитами. CNP лишен натрийуретической активности и обладает лишь вазодилатирующими свойствами
2000 г.	FDA одобрило определение BNP в качестве дополнительного метода диагностики СН

ZU_2014_22_COLLECT.qxd 11.12.2014 13:37 Page 25

Таблица 3. Преимущества определения NT-proBNP перед BNP



	NT-proBNP (неактивная форма)	BNP (активная форма)
		
1	После секреции определяется в крови в течение нескольких дней, $T_{1/2}$ 70-120 мин	После высвобождения выводится из кровотока, $T_{1/2}$ 20 мин
2	Не подвержен циркадным ритмам. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, коррелируя со степенью нарушения сердечной функции (наиболее объективная оценка стадии заболевания и прогноза)	Наличие циркадного ритма, уровень быстро изменяется в зависимости от состояния и функции ЛЖ, отражает состояние миокарда в момент определения
3	Высокие плазменные уровни позволяют выявить ранние нарушения функции миокарда (диастолическую дисфункцию)	Относительно низкие плазменные уровни не позволяют диагностировать СН на ранних стадиях
4	Высокая стабильность в плазме – до 7 дней при комнатной температуре (21 день при 4 °С)	Низкая стабильность в плазме. Ферментное расщепление продолжается и после забора образца крови
5	Не зависит от проводимой терапии	Зависит от терапии

Кроме того, при измерении НУП В-типа очень важно определить, какую форму использовать – NT-proBNP или BNP. В таблице 3 представлены данные о преимуществах определения NT-proBNP перед таковым BNP.

Как уже отмечалось, уровень как плазматического BNP, так и NT-proBNP повышен у пациентов с дисфункцией ЛЖ. При этом содержание BNP и NT-proBNP в плазме крови достоверно коррелирует с функциональными классами хронической СН (по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению сердечных заболеваний) (табл. 4).

Таблица 4. Функциональная классификация New York Heart Association

Класс I	Нет симптомов при обычной активности
Класс II	Легкое ограничение физической активности. Комфортное самочувствие в покое, но обычная нагрузка приводит к усталости, одышке, сердцебиению, стенокардии
Класс III	Значимое ограничение физической активности. Комфортное самочувствие в покое, но нагрузка с интенсивностью ниже средней приводит к усталости, одышке, сердцебиению, стенокардии
Класс IV	Дискомфорт при любой физической нагрузке. Симптомы наблюдаются даже в покое

Чем выше концентрация NT-proBNP, тем выше вероятность СН (рис. 4).

Референтные значения NT-proBNP

В настоящее время нет общепринятого мнения о лучшем методе исследования НУП, поэтому каждая лаборатория при выборе метода исследования и исследуемого пептида должна руководствоваться теми клиническими требованиями, которые предъявляются в данном учреждении, такими как стабильность (исследуемого материала и реактива), простота проведения анализа, стоимость исследования. Более того, необходимо всегда обращать внимание на то, что уровень NT-proBNP зависит от пола, возраста, методики измерения. Так, например, для разных видов анализаторов и, соответственно, диагностических наборов (даже одного производителя) устанавливаются свои референтные значения (табл. 5).

Эти референтные значения могут быть использованы для диагностики других состояний, связанных с повышенным уровнем NT-proBNP.

Критериями диагноза СН могут служить следующие концентрации NT-proBNP (табл. 6).

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на наличие хронической СН с использованием НУП представлен на рисунке 5.

Показания к назначению определения концентрации NT-proBNP

• Скрининг пациентов с высокой вероятностью наличия хронической СН

Таблица 5. Референтные значения NT-proBNP для экспресс-анализатора Cardiac Reader и Cobas 6000 (Roche Diagnostics)

Мужчины			Женщины		
Возраст	Cardiac Reader*	Cobas 6000**	Возраст	Cardiac Reader*	Cobas 6000**
18-44	20,4	до 85	18-44	37,1	до 130
45-54	30,7	до 121	45-54	55,4	до 249
55-64	47,3	до 210	55-64	79,6	до 287
64-74	85,1	до 376	64-74	85,2	до 301
Старше 75 лет	174	до 486	Старше 75 лет	191	до 738

Примечания: * экспресс-анализатор (метод – иммунохроматография, сэндвич-метод);
** автоматический анализатор (метод – иммунохемилюминесценция).

Таблица 6. Диагностические критерии СН

<125 пг/мл	СН маловероятна	Уровни NT-proBNP <125 пг/мл приняты как нормальные, нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью
>125 пг/мл	СН вполне вероятна	Уровни NT-proBNP >125 пг/мл могут отражать наличие или развитие нарушений сердца и ассоциироваться с повышенным риском сердечных осложнений

Рис. 5. Диагностический алгоритм хронической СН

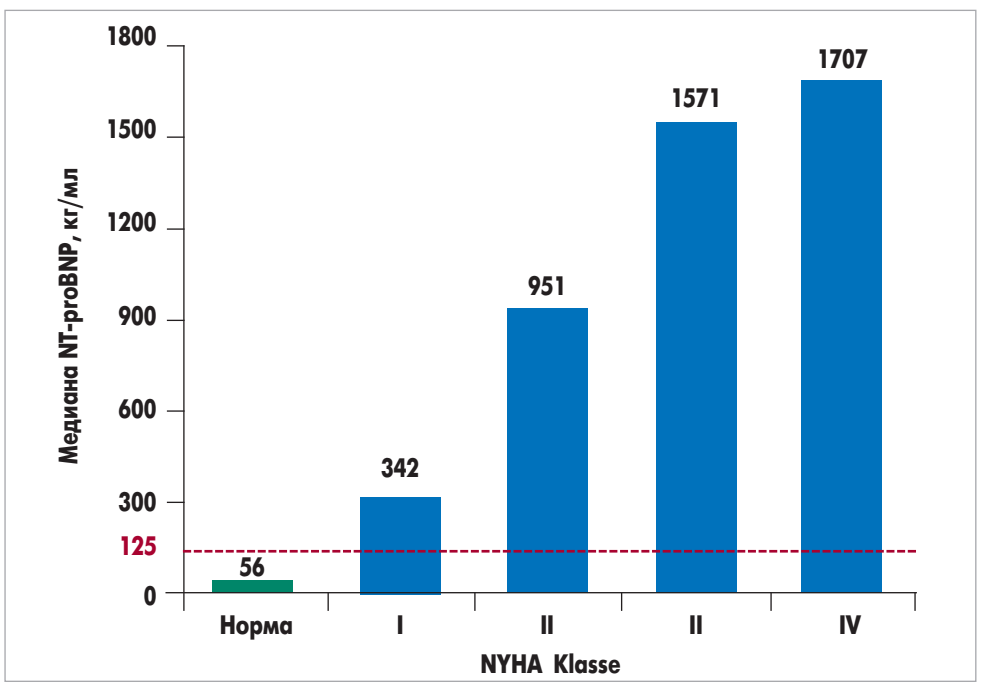


Рис. 4. Корреляция уровня NT-proBNP с вероятностью СН
The International Collaborative of NT-proBNP Study (n=1256); Eur Heart J, 2005

• Диагностика ранних стадий СН, изолированной диастолической СН
• Дифференциальная диагностика остро возникшей одышки
• Объективизация функционального класса СН
• Подбор и мониторинг терапии хронической СН
• Оценка прогноза у больных СН
• Верификация диагноза первичной правожелудочковой СН
• Стратификация риска кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом
• Воспалительные процессы (миокардиты, отторжение сердечного трансплантата)
• Острый инфаркт миокарда (высвобождение НУП в результате некроза тканей)
• Первичная легочная гипертензия
• Эндокринные нарушения (первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга)
• Почечная недостаточность (аккумуляция вследствие снижения клиренса NT-proBNP)
• Асцитический цирроз
• Болезнь Кавасаки
• Прогностический фактор для оценки отдаленной выживаемости пациентов с СН или после инфаркта миокарда
• Кардиомиопатии

Литература

1. Либов И.А. Современный взгляд на патогенез сердечной недостаточности и основы ее лечения // Лечащий врач. – 2001. – № 8. – С. 45-49.
2. Cleland J.C.F., Goode K. Natriuretic peptides for heart failure. Fashionable? Useful? Necessary? // Eur J Heart Failure. – 2004. – Vol. 6. – P. 253-256.
3. Henny J.P., Gauer O.H., Reeves J.L. Evidence of the Atrial Location of Receptors Influencing Urine Flow. – Circulat Res. 1956; 4 (1): 85-90.
4. Kirsh B. Electronmicroscopy of the atrium of the Guinea pig heart // Exp.Med.Surg. – 1956. – Vol. 14. – P. 99-112.
5. Marie J.P., Guillemont H., Hatt P.Y. Le degre de granulation des cardiocytes auricularies. Etude planimatriques au cours de differents apports deau et de sodium chez le rat // Pathol Biol. (Paris). – 1976. – Vol. 24. – P. 549-554.
6. De Bold A.J., Boerenstein H.B., Veress A.T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extract in rats. – Life Sci. 1981 Jan 5; 28 (1): 89-94.
7. Kungawa K., Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of a-human atrial natriuretic peptide (a-hANP) // Biochem Biophys Res Commun. – 1984. – Vol. 118. – P. 131-139.
8. Cantin M., Genest J. The heart as an endocrine gland. – Clin Invest Med 1986; 9 (4): 319-327.
9. Sudoh T., Kangava K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988; 332 (6159): 78-81.