

- patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy // *Ibid.* – 2005. – Vol. 45. – P. 65–69.
29. *Rocky R., Murphy D. J., Nielsen A. P.* et al. Detection of diastolic atrioventricular valvular regurgitation by pulsed Doppler echocardiography and its association with complete heart block // *Amer. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 692–694.
30. *Saxon L. A., De Marco T., Schafer J.* et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1304–1310.
31. *Sutherland G. R., Bijns B., McDicken W. N.* Tissue Doppler echocardiography: historical perspectives and technological considerations // *Echocardiography.* – 1999. – Vol. 16. – P. 445–453.
32. *Sutherland G. R., Hatle L.* Pulsed Doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function // *Eur. J. Echocardiography.* – 2000. – Vol. 1. – P. 81–83.
33. *Winter S., Nesser H. J.* Echocardiography for cardiac resynchronization. – Linz, 2004.
34. *Yu C. M., Chau E., Sanderson J. E.* et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 438–445.
35. *Yu C. M., Fung W. H., Lin H.* et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 684–688.
36. *Yu C. M., Lin H., Zhang Q.* et al. High prevalence of ventricular systolic and diastolic asynchrony in patient with congestive heart failure and normal QRS duration // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 54–60.
37. *Yu C. M., Zhang Q., Fung J. W.* et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 677–684.

Поступила 23.01.2007

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.12-008.64:577.112.6

Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности

Е. З. Голухова, Н. Б. Теряева, А. М. Алиева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

В большинстве эпидемиологических исследований диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставляется на основании субъективных данных, что не позволяет с высокой достоверностью судить об истинной распространенности данного синдрома. Кроме того, диагностика ХСН на ранних стадиях заболевания сопряжена с определенными трудностями. В настоящее время объективным методом диагностики ХСН может быть определение концентрации натрийуретических пептидов, особенно мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP), синтезируемого в кардиомиоцитах желудочков. BNP обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности в отношении ХСН; по динамике концентрации данного гормона можно судить об эффективности проводимой терапии и титровать дозу лекарственных препаратов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, левый желудочек, фракция выброса, натрийуретические пептиды, предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых значимых проблем современного здравоохранения вследствие высокой смертности и инвалидизации населения и связанных с этим экономических затрат. ХСН, являясь

исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка, задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН. Предметом многочисленных научных поисков является создание эффективного инструмента для скрининга бессимптомной дисфункции ЛЖ, мониторинга адекватности терапии и прогнозирования течения заболевания. В данной статье обсуждается возможность использования для указанных целей семейства натрийуретических пептидов (НУП, *natriuretic peptides*, NUP), в частности мозгового натрийуретического пептида.

Натрийуретические пептиды – семейство структурно и функционально родственных соединений, на сегодняшний день включающее предсердный натрийуретический пептид (*atrial natriuretic peptide*, ANP), мозговой натрийуретический пептид (*brain natriuretic peptide*, BNP) и последовательно открытые вслед за ними CNP и DNP, названные исходя из алфавитной последовательности. ANP преимущественно отражает секреторную активность предсердий, BNP – желудочков сердца (в связи с чем в современной литературе этот пептид все чаще именуется «НУП В-типа», а не «мозговой пептид»); CNP в основном синтезируется в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции сердечных НУП является объемная перегрузка миокарда: предсердий – в случае ANP, и желудочков (особенно увеличение конечного диастолического давления левого желудочка) – в случае BNP [1, 5, 67, 68].

Все НУП имеют сходную молекулярную структуру, включающую кольцеобраз-

ное аминокислотное ядро, а также С-(карбоксильный) и N-(аминный) фрагменты. Пептиды незначительно различаются набором и количеством аминокислот, входящих в их состав. Пептиды А- и В-типов синтезируются в виде неактивных прогормонов, которые под действием протеаз расщепляются на неактивный N-концевой и активный С-концевой фрагменты. Активные С-фрагменты – собственно гормоны – именуются ANP и BNP, неактивные «хвосты» – NT-proANP и NT-proBNP. К CNP также относятся два пептида, происходящих из общего источника [6, 17, 24].

Рецепторы для НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. НУП подавляют секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также симпатическую активацию. Являясь естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатoadреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, НУП усиливают диурез, натрийурез, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают АД, пред- и постнагрузку. Кроме того, пептиды снижают синтез и высвобождение эндотелина, подавляют рост гладкомышечных, эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов. Деградация НУП осуществляется нейтральной эндопептидазой – ферментом, наибольшее количество которого содержится в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона [1, 5, 17].

Современная лабораторная диагностика предусматривает возможность исследования пептидов А-, В- и С-типов. CNP может выступать в качестве маркера дисфункции эндотелия. ANP, отражая только растяжение предсердий, кроме того, подвержен влиянию случайных факторов (физическая нагрузка, изменение положения тела), а период полураспада активного ANP составляет 3–4 минуты. Все это ограничивает применение ANP в кардиологической практике. Наиболее значимым для диагностических и прогностических целей

представляется использование НУП В-типа [4, 17, 20, 30].

Среди лабораторных модификаций этого теста для исследования в настоящее время доступны: пептид-предшественник pro-BNP, N-концевой фрагмент пептида-предшественника – NT-proBNP, и биологически активный пептид – BNP. На практике в основном используются NT-proBNP и BNP. Поскольку первый является предшественником второго, оба эти соединения вырабатываются в эквивалентных концентрациях. Однако период полувыведения BNP короче (около 20 мин), чем NT-proBNP (120 мин). Соответственно, концентрация NT-proBNP в плазме крови всегда выше – у здорового взрослого человека она колеблется около 200 пг/мл, тогда как концентрация BNP – около 25 пг/мл [4, 39, 69]. Более медленный путь элиминации NT-proBNP (почечный клиренс) определяет и большую стабильность его *in vitro* по сравнению с BNP, ферментативная деградация которого продолжается и после взятия образца. Все это определяет большее удобство NT-proBNP для практических целей – результаты получаются четче и менее подвержены случайным колебаниям [6, 19, 24, 47]. Тем не менее споры о достоинствах и недостатках того или иного варианта метода не прекращаются [1, 47, 67, 68].

В основу методов исследования BNP и NT-proBNP положен принцип иммунохимии, однако единого стандарта определения на сегодняшний день нет. Разные производители используют антитела к разным аминокислотным фрагментам пептидов, различаются условия проведения и регистрации реакции. Соответственно, различаются и значения показателей, полученные при использовании наборов разных производителей, иногда – существенно [7, 20, 63].

По последним данным, значения BNP и NT-proBNP зависят также от пола и возраста пациента. Наиболее строгими на сегодняшний день можно считать рекоменда-

ции, учитывающие эти факторы. Так, для мужчин в возрасте до 54 лет в качестве референсных можно рассматривать значения BNP до 60 пг/мл, 55–64 лет – до 80 пг/мл, 65–74 лет – до 150 пг/мл, и старше 75 лет – до 121 пг/дл. У женщин значения несколько выше: до 45 лет – до 89 пг/мл, 45–54 лет – до 111 пг/мл, 55–64 лет – до 115 пг/мл, 65–74 лет – до 159 пг/мл, и старше 75 лет – до 266 пг/мл [28, 29, 69].

Аналогичные данные представлены для NT-proBNP [28, 29]: у мужчин в возрасте до 54 лет значения не должны превышать 93 пг/мл, от 55 до 64 лет – 137 пг/мл, от 65 до 74 лет – 229 пг/мл, и старше 75 лет – до 852 пг/дл. У женщин интервалы составляют: в возрасте до 45 лет – до 178 пг/мл, 45–54 лет – до 192 пг/мл, 55–64 лет – до 226 пг/мл, 65–74 лет – до 353 пг/мл, и старше 75 лет – до 624 пг/мл.

Однако на сегодняшний день эти данные носят скорее теоретический характер. Для практических целей используется понятие «точки разделения» («cut point» или «cut off»), устанавливаемое на основании клинических данных и с учетом всех возможных методических расхождений. Для BNP такой практически общепринятой границей разделения нормы и патологии является концентрация 100 пг/мл – значения показателя ниже этого уровня позволяют считать сердечную недостаточность маловероятной [13, 69]. Высокая вероятность сердечной недостаточности предполагается, когда значения показателя превышают 500 пг/мл. Для NT-proBNP сердечная недостаточность маловероятна при значениях до 300 пг/мл; высокая вероятность патологии рассматривается в зависимости от возраста: для пациентов до 50 лет – от 450 пг/мл, старше 50 лет – от 900 пг/мл [19, 28, 29]. Следует отметить, что между общепринятыми нижними и верхними пределами «cut off» находится зона неопределенных значений – в этом интервале показатели BNP и NT-proBNP не позволяют ни отвергнуть, ни подтвердить диагноз.

Исследования, проводившиеся в общей популяции с середины 80-х годов, показали зависимость между уровнем NUP и нарушением функции печени и почек, но прежде всего – распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, ХСН, мерцательной аритмии) [15, 18, 65, 70]. В настоящем обзоре мы подробно остановимся на диагностических возможностях определения концентрации NUP у кардиологических больных, особенно у больных с ХСН.

В 1986 г. J. Burnett впервые показал увеличение концентрации ANP при клинически выраженной ХСН [11]. Вскоре после этого М. Мисоуата и соавт. [46] при обследовании пациентов с ХСН различной этиологии продемонстрировали прямую корреляционную связь уровня BNP и функционального класса ХСН, что в дальнейшем нашло подтверждение и в работе А. Karabulut и соавт. [31].

Большой интерес вызвало исследование J. Morwan и соавт. [45], впервые доказавшее, что уровень BNP достоверно отличается в группах больных со сниженной фракцией выброса (ФВ менее 40%) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и у больных с относительно сниженной и нормальной ФВ ЛЖ. Позднее подтвердили эти данные и I. Watanabe и соавт. [66].

N. Davidson и соавт. [51], проводившие определение уровня NUP у пациентов с ХСН, продемонстрировали достоверно более высокие их концентрации при фракции выброса менее 35%. В исследовании М. Вау и соавт. [10] была выявлена отрицательная корреляционная связь уровня NT-proBNP с ФВ ЛЖ. Аналогичные данные приводятся и в работе Н. Sumida и соавт. [59], показавших, что концентрация ANP и BNP повышается пропорционально тяжести дисфункции ЛЖ.

В Глазго было проведено исследование, в которое методом случайной выборки включили 1252 пациента различного возраста. У всех участников определяли уровень ANP, BNP и NT-proANP [43]. Распро-

страненность систолической дисфункции ЛЖ в изучаемой когорте составила 3,2%. Оценка уровня BNP превосходила по точности выявления систолической дисфункции определение ANP. Чувствительность и специфичность теста с повышением уровня BNP более 17,9 пг/мл в определении систолической дисфункции ЛЖ, подтвержденной данными эхокардиографии, среди участников исследования составили 77 и 87% соответственно, отрицательное предсказательное значение – 97,5%. В подгруппе пациентов старше 55 лет с ИБС, в которой распространенность систолической дисфункции ЛЖ оказалась равна 12,1%, чувствительность теста составила 92%, специфичность – 72%, отрицательное предсказательное значение – 98,5%.

А. Maisel и соавт. [41] установили более высокое значение границы BNP для диагностики ХСН – 38,5 пг/мл. Важно отметить, что в этом исследовании не было показано статистически достоверных изменений показателей пептидов у больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ.

В исследовании Hillington Heart Failure Study М. Cowie и соавт. [20] для оценки диагностической точности измерения уровня нейрпептидов у 122 пациентов, направленных в клинику с подозрением на наличие ХСН, проводили определение концентрации ANP, BNP и NT-proANP. У 35 (29%) пациентов был подтвержден диагноз ХСН. При ХСН уровень ANP и BNP оказался выше. Тщательное сопоставление клинических данных показало, что положительная предсказательная ценность повышения уровня BNP составила 70%, ANP – 55%, NT-proANP – 54%.

В 2002 г. были опубликованы результаты большого многоцентрового исследования The Breathing Not Properly Multinational Study (BNP study) [42], в которое были включены 1586 пациентов с подозрением на наличие ХСН. По результатам этого исследования для уровня BNP 100 пг/мл чувствительность составила

90%, специфичность – 76%, положительное и отрицательное прогностические значения – соответственно 79 и 89%, диагностическая точность – 83%.

В том же году были представлены данные Британского исследования UK Natriuretic Peptide Study [72], включившего 306 пациентов с ожидаемой ХСН. После тщательного клинико-инструментального обследования у 104 (34%) больных была диагностирована ХСН. По результатам этого исследования для показателя NT-proBNP, равного 125 нг/мл, положительное и отрицательное прогностические значения составили 44 и 97% соответственно, а для уровня BNP, равного 100 пг/мл, – 59 и 87% соответственно.

В рамках исследования, проведенного E. Lubien и соавт. [37], у 249 пациентов концентрации BNP были сопоставлены с эхокардиографическими параметрами, в частности, трансмитрального диастолического потока. По данным эхокардиографии пациенты были разделены на две группы: первая группа включала пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, а вторая группа – с нормальными показателями диастолической функции ЛЖ. В первой группе концентрация BNP составила 286 ± 31 пг/мл, во второй – 33 ± 3 пг/мл. При этом наиболее высокие показатели пептида были отмечены в подгруппе больных с рестриктивным типом трансмитрального потока. Для уровня BNP, равного 62 пг/мл, чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 85, 83 и 84% соответственно.

Аналогичное исследование, выполненное E. Morita и соавт. [44], показало достоверное повышение уровня BNP у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с группой контроля ($20,3 \pm 4,7$ пг/мл и $9,6 \pm 0,5$ пг/мл соответственно), а также зависимость этого параметра от наличия гипертрофии ЛЖ, размеров левого предсердия и ФВ ЛЖ.

В 2006 г. в Италии было проведено исследование, в которое были включены

357 пациентов с наличием или отсутствием ХСН [9]. Уровень BNP в группе больных с ХСН в среднем составил 469 пг/мл, а в группе больных без ХСН – 43 пг/мл. Пациенты с ХСН были разделены на три группы: с наличием диастолической дисфункции, с наличием систолической дисфункции и с сочетанием систолической и диастолической дисфункций. В этих трех группах уровень BNP составил в среднем 373, 550 и 919 пг/мл соответственно. По данным исследования, для уровня BNP, равного 80 пг/мл, чувствительность составила 84%, специфичность 91%.

Результаты исследования K. Kikuta и соавт. [33] по изучению концентрации BNP у пациентов со стенокардией показали более высокий уровень пептида у больных с нестабильной стенокардией.

Необходимо отметить также работы M. Davis и соавт. [22] и D. Fleisher и соавт. [26] по определению уровня BNP у больных с остро возникшим приступом удушья. Авторы показали, что повышение концентрации пептида у таких пациентов с высокой степенью достоверности говорит о кардиальном генезе одышки. При этом следует подчеркнуть, что для постановки диагноза ХСН в таких условиях имеет значение достаточно высокий уровень BNP (более 300 пг/мл), в то время как умеренное его повышение (100–200 пг/мл) может наблюдаться и при других патологических состояниях, сопровождающихся одышкой (пневмония, спонтанный пневмоторакс, приступ бронхиальной астмы, обострение хронического обструктивного бронхита и др.) [12].

Интерес представляют и работы по изучению уровня NUP у больных с артериальной гипертензией (АГ).

В ряде работ по изучению концентрации BNP в группах больных с некорригированной АГ различного генеза и в группах нормотоников не получено статистически достоверных различий значений этого пептида [35, 48, 52, 62]. Но при этом при наличии гипертрофии ЛЖ уро-

вень BNP возрастал: отмечена прямая корреляционная связь BNP с индексом массы миокарда ЛЖ, относительной толщиной стенки миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ [35, 36, 52, 61]. Также повышался уровень BNP у гипертоников при нарушении диастолического расслабления ЛЖ: отмечены корреляционные зависимости уровня нейrogормона с эхокардиографическими показателями диастолической функции ЛЖ [56].

Особое место занимают результаты нескольких клинических исследований о прогностической ценности NUP.

Е. Morita и соавт. [44] при обследовании 50 пациентов с острым ИМ в течение 4 недель выявили наличие двух типов повышения уровня BNP: двухфазная кривая с двумя пиками (на 16 ч и 5-й день после госпитализации) и монофазная (на 16 ч). Наличие двухфазной кривой ассоциировалось с Q-ИМ, преимущественно передним, и осложненным его течением: ранней дисфункцией ЛЖ, низкой ФВ и повышенной летальностью.

Н. Nagaya и соавт. [50] показали, что уровень BNP, особенно на 7-е сутки ИМ, является прогностическим критерием степени выраженности патологического ремоделирования ЛЖ, в то время как уровень ANP, измеренный на 2-е сутки, коррелировал с давлением заклинивания легочной артерии и давлением в правом предсердии.

А. Choу и соавт. [16] оценивали эхокардиографические показатели, клинические данные и уровень BNP у 75 больных на 2-е сутки острого ИМ. Авторы показали, что наиболее значимым диагностическим критерием для подтверждения наличия дисфункции ЛЖ (ФВ менее 40%) является повышение концентрации нейrogормона (чувствительность метода 84%, специфичность 62%).

Т. Sun и соавт. [60] изучали прогностическую ценность повышения уровня BNP у 106 больных с острым коронар-

ным синдромом. Авторы в ходе многофакторного анализа, включавшего в себя возраст, пол, длительность гипертензии, наличие сахарного диабета, ФВ ЛЖ, уровень тропонина и BNP, показали, что последний является наиболее определенным предиктором внезапной сердечной смерти.

Л. Darbar и соавт. [21] при исследовании уровня NUP у 75 пациентов с острым ИМ показали, что BNP является достоверным независимым фактором риска кардиальной смерти по сравнению с ANP, что особенно актуально в случае отсутствия клинических или эхокардиографических прогностических критериев повышенного риска смерти больных с ИМ.

Данные исследования CONSENSUS II и SAVE [3] подтвердили, что уровень BNP является прогностическим фактором, указывающим на риск смерти, рецидива острого ИМ или развития ХСН не только у больных с ИМ, но также у пациентов с нестабильной стенокардией, у которых отсутствовали признаки некроза кардиомиоцитов, определяемые по повышению уровня тропонина I.

Однако в работе Т. Omland и соавт. [53] не было получено достоверной корреляции между уровнем нейrogормонов и ФВ ЛЖ в подострой стадии ИМ.

Результаты исследования М. Richards и соавт. [55], обследовавших 1049 пациентов со стабильной стенокардией, показали, что концентрации BNP и NT-proBNP не только тесно коррелировали с возрастом, ФВ ЛЖ, клиренсом креатинина, но и явились сильнейшими независимыми предикторами внезапной сердечно-сосудистой смерти.

Аналогичные результаты были получены в немецком исследовании AtheroGene [57], в котором 1085 больных со стабильной стенокардией наблюдались в течение 2,5 года. Авторы пришли к выводу, что при исходном значении BNP более 100 пг/мл значительно увеличивается риск развития острого коронарного синдрома.

По результатам многочисленных исследований повышение уровня BNP является независимым прогностическим фактором смертности при ХСН [4].

По данным Т. Tsutamoto и соавт. [64], наблюдавших 85 больных с ХСН в течение двух лет, только давление заклинивания легочной артерии и уровень BNP оказались независимыми предикторами смертности, причем каждое повышение последнего на 10 пг/мл было связано с 3% повышением риска сердечно-сосудистой смерти за период наблюдения. В качестве точки разделения группы с повышенным риском смерти был предложен уровень BNP, равный 75 пг/мл.

По данным J. Koglin и соавт. [34], при уровне BNP выше 94 пг/мл в группе больных с ХСН специфичность показателя для выявления всех пациентов группы высокого риска приближается к 100%.

Заслуживает внимания работа V. Cheng и соавт. [14], которые изучали динамику BNP у 72 пациентов, госпитализированных в клинику в связи с декомпенсацией ХСН. В ходе лечения уровень BNP возрастал в среднем на 230 пг/мл у умерших больных, а у пациентов с улучшением симптоматики наблюдалось снижение пептида в среднем на 215 пг/мл. Динамика содержания BNP соответствовала изменениям ФК ХСН. Значение BNP более 430 пг/мл перед выпиской позволяло в 96% случаев прогнозировать повторную госпитализацию или смерть в течение 30 дней.

Наиболее убедительные доказательства прогностической роли BNP получены в крупномасштабном исследовании Val-HeFT (Валсартан при сердечной недостаточности) [8], включившем 4300 больных. Среди этих больных наибольшая летальность (32,4%) была выявлена при значении пептида более 238 пг/мл, а в группе больных с показателем менее 41 пг/мл смертность наблюдалась в 9,7% случаев. Через 4 месяца при повторном определении BNP получены следующие данные: среди пациентов с повышением BNP на

30% и более от исходного уровня смертность составила 19,1%, а при снижении этого показателя на 45% и более смертность была равна 13,6%. По выражению В. Vozkurt и D. Mann, эти данные «... являются научной базой... для использования биомаркеров в оптимизации лечения сердечной недостаточности в будущем» [2].

Таким образом, NUP наряду с диагностическим и прогностическим значением могут быть широко использованы для мониторинга проводимой терапии, особенно у больных с тяжелой ХСН.

О первом опыте подбора терапии под контролем BNP сообщили в 1999 г. D. Murdoch и соавт. [49]. У 20 пациентов с ХСН II–III ФК (по NYHA) доза ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) титровалась на основании концентраций BNP или клинических показателей. Авторы пришли к выводу, что подбор терапии под контролем BNP является более точным.

В исследовании R. Troughton и соавт. [63] у 95 больных с ХСН II–IV ФК (по NYHA) проводилась стандартная терапия, включавшая диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ. Больные были разделены на две группы. В первой группе коррекция дозы проводилась на основании динамики клинических признаков, а во второй группе – в зависимости от показателя NT-proBNP. Данные исследования показали, что во второй группе число сердечно-сосудистых событий (смерть, госпитализация, декомпенсация ХСН) было более низким по сравнению с первой группой.

По данным М. Yoshimura и соавт. [71], у пациентов с ХСН, находящихся на терапии ингибиторами АПФ, снижение уровня NUP зависело от дозы и длительности приема препарата.

В работе J. Dirk и соавт. [25] также продемонстрировано дозозависимое влияние ингибиторов АПФ (имидаприла) на клиническое течение ХСН и уровень ANP и BNP. Назначение препарата в максимально допустимой дозе приводило к статисти-

чески достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и снижению уровня пептидов по сравнению с более низкими дозами препарата.

В исследовании IMPRESS (Inhibition of Metalloproteinase in a Randomized Exercise and Symptoms Study in Heart Failure) [58] включили 573 пациентов с ХСН II–IV ФК (по NYHA) и ФВ менее 40%, которые методом случайной выборки были разделены на две группы. Пациентам первой группы был назначен лизиноприл, а пациентам второй группы – омапатрилат. Анализ полученных результатов показал статистически достоверное снижение BNP и ANP на фоне клинически эффективных доз в обеих группах пациентов спустя 12 и 24 недели от начала лечения.

Если исследования по ингибиторам АПФ имеют схожие результаты, то сообщения о влиянии бета-адреноблокаторов весьма противоречивы. В ряде работ сообщается о снижении NUP при назначении бета-адреноблокаторов [27, 32, 54]. Однако имеются данные и о повышении концентрации нейропептидов под влиянием препаратов этой группы [23, 38]. Например, результаты недавно завершившегося исследования, проведенного в Новой Зеландии [23], показали, что после 6 недель лечения 60 пациентов с ХСН II–III ФК (по NYHA) и ФВ менее 40% метопрололом было отмечено статистически достоверное увеличение концентраций BNP, NT-proBNP, ANP и NT-proANP. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения влияния бета-адреноблокаторов на уровни натрийуретических пептидов у больных с ХСН.

Таким образом, определение уровня натрийуретических пептидов, в особенности BNP, является надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска развития ХСН и ее прогноза. По данным многих исследователей, по динамике концентрации BNP можно судить об эффективности проводимой терапии и подбирать дозу лекарственных препаратов.

Литература

1. Андреев Д. А., Батищев П. Н. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 146–155.
2. Андреев Д. А., Рыкова М. С. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности // Клин. мед. – 2004. – № 6. – С. 4–8.
3. Баллюзек М. Ф., Гриненко Т. Н., Кветной И. М. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии // Там же. – 2005. – № 11. – С. 4–12.
4. Бугримова М. А., Савина Н. М., Ваниева О. С., Сидоренко Б. А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 51–57.
5. Елисеев О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Тер. арх. – 2003. – № 9. – С. 40–45.
6. Adams K. F., Mathur V. S., Gheorghiu M. et al. B-type natriuretic peptide from bench to bedside // Amer. Heart J. – 2003. – Vol. 145. – P. 34–46.
7. Ala-Kopsala M., Magga J., Peuhkurinen K. et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 1576–1588.
8. Anand I., Fisher L., Chiang Y. et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT) // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1276–1281.
9. Aspromonte N., Feola M., Scardovi A. et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography // J. Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 406–411.
10. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 150–154.
11. Burnett J., Kao P., Hu D. et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human // Science. – 1986. – Vol. 231. – P. 1145–1147.
12. Cabanes L., RiChaud-Thiries S., Fulla Y. et al. B-type natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 131–138.
13. Cardarelli R., Lumicao T. G. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians // J. Amer. Board Family Practice. – 2003. – Vol. 16. – P. 327–333.
14. Cheng V., Kazanegra R., Garcia A. et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study //

- J. Amer. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37. — P. 386–391.
15. Cheng L., Kasanegra R., Gardetto N., Maisel A. A. Rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts therapeutic response and clinical outcomes in patients admitted with decompensated heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35 (Suppl. A). — P. 171.
 16. Choy A. M., Darbar D., Lang C. et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical echographic and neurohormonal methods // Brit. Heart J. — 1994. — Vol. 72. — P. 16–22.
 17. Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 33–50.
 18. Clerico A., Lervasi G., Del Chicca M. G. et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — P. 170–179.
 19. Collins S. P. Use of Nt-proBNP in the emergency department evaluation of shortness of breath: implications for clinical practice // Emerg. Med. Card. Research Educat. Group. — 2005. — Vol. 6. — P. 11–22.
 20. Cowie M. R., Struthers A. D., Wood D. A. et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 1349–1353.
 21. Darbar L., Davidson N., Gillepie N. et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentration in patients with acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 284–287.
 22. Davis M., Espiner E., Richards G. et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 440–444.
 23. Davis M., Richards A., Nicholls M. et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 977–985.
 24. De Lemos J., McGuire D. K., Drazner M. H. et al. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 316–322.
 25. Dirk J., van Veldhuisen, Genth-Zotz S. et al. High-versus low dose ACE inhibition in chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 1811–1818.
 26. Fleisher D., Espiner E., Richards G. et al. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea // NZ Med. J. — 1997. — Vol. 110. — P. 71–74.
 27. Hara Y., Hamada M., Shigematsu Y. Effect of beta-blocker on left ventricular and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor // Jap. Circ. J. — 2000. — Vol. 64. — P. 365–369.
 28. Januzzi J. L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure // Cleveland Clin. J. Med. — 2006. — Vol. 73. — P. 149–157.
 29. Januzzi J. L., Camargo C. A., Anwaruddins et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // Amer. J. Card. — 2005. — Vol. 95. — P. 948–954.
 30. Juffe A. S., Babuin L., Apple F. S. Biomarkers in acute cardiac disease // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1–11.
 31. Karabulut A., Kaplan A., Aslan C. et al. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure // Acta Cardiol. — 2005. — Vol. 60. — P. 631–638.
 32. Kawai K., Hata K., Takaoka H. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during β -blocker therapy: A potential of hormone guided treatment // Amer. Heart J. — 2001. — Vol. 141. — P. 925–932.
 33. Kikuta K., Yasue H., Yoshimura M. et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina // Ibid. — 1996. — Vol. 132. — P. 101–107.
 34. Koglin J., Pehlivanli S., Schwaiblmair M. et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 38. — P. 1934–1941.
 35. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 92. — P. 29–34.
 36. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with ACE inhibition // Ibid. — 1995. — Vol. 129. — P. 257–265.
 37. Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy K. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 595–601.
 38. Luchner A., Burnett J., Jougasaki M. et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptide by beta-receptor antagonism: Evidence from a population-based study // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 1839–1844.
 39. Luchner A., Hengstenberg C., Lowel H. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 99–104.
 40. Lukowucz T., Fisher M., Hense H. et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy // Eur. J. Heart Fail. — 2005. — Vol. 7. — P. 525–531.
 41. Maisel A., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction // Amer. Heart J. — 2001. — Vol. 141. — P. 367–374.

42. *McCullough P., Nowak R., McCord J.* et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 416–420.
43. *McDonagh T., Robb S., Murdoch D.* et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 9–13.
44. *Morita E., Yasue H., Yoshimura M.* Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patient with acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 82–91.
45. *Morwani J. G., McAlfine H., Kennedy N., Struthers A. D.* Plasma BNP as an indicator for angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1109–1113.
46. *Mucoyama M., Nakao K., Hosoda K.* et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system? // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 828–831.
47. *Mueller T., Gengehuber A., Poelz W., Haltmeyer M.* Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // *Clin. Chim. Acta*. – 2004. – Vol. 341. – P. 41–48.
48. *Mukoyama M., Nakao K., Saito Y.* et al. Human brain natriuretic peptide a novel cardiac hormone // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 801–802.
49. *Murdoch D., McDonagh T., Byrne J.* et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy // *Amer. Heart J.* – 1999. – Vol. 138. – P. 1126–1130.
50. *Nagaya N., Nishikimi T., Goto Y.* Plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *Clin. Sci.* – 1999. – Vol. 96. – P. 129–136.
51. *Neil C. Davidson, Abdelwahab A. Naas, Jacqueline K.* et al. Comparison of Atrial natriuretic peptide, B-Type natriuretic peptide, and N-Terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction // *Amer. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 828–831.
52. *Nishikimi T., Yoshihara F., Ishikawa K.* et al. Relation between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 28. – P. 22–30.
53. *Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V.* et al. Plasma BNP as an indicator of left ventricular function and long term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N terminal proatrial natriuretic peptide // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1963–1969.
54. *Richards A., Doughty R., Nicholls M.* for Australia–New Zeland Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1781–1787.
55. *Richards M., Nicholls M., Espener E.* et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease // *Ibid.* – 2006. – Vol. 47. – P. 61–64.
56. *Sarasso G., Airolidi L., Frongia E.* et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in hypertension patients are related to left ventricular remodeling patterns // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21 (Suppl.). – P. 619.
57. *Schnabel R., Lubos E., Rupprecht H.* et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 552–558.
58. *Sheth T., Parker T., Block A.* et al. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 5.
59. *Sumida H., Hirofumi Y., Michihiro Y., Ken O.* Comparison of secretion patterns between A-type and B-type Brain natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1105–1110.
60. *Sun T., Wang L., Zhang Y.* Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 502–505.
61. *Takeda T., Kohno M.* Brain natriuretic peptide in hypertension // *Hypertens. Res.* – 1995. – Vol. 18, № 4. – P. 259–266.
62. *Tanaka M., Ishihara F., Ishikawa F.* et al. Exercise induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects // *Ibid.* – 1995. – Vol. 18. – P. 152–166.
63. *Troughton R. W., Frampton C. M., Yandle T. G.* et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1126–1130.
64. *Tsutamoto T., Wada A., Maeda K.* et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 509–516.
65. *Wallen T., Landahi S., Hedner T.* et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population // *J. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 242. – P. 307–311.
66. *Watanabe I., Tani S., Washio T.* et al. // *Int. Heart J.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1007–1014.
67. *Weber M., Hamm C.* Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 843–849.
68. *Weber M., Hausen M., Arnold R.* et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis // *Ibid.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1639–1644.

69. Wu A. H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multi-site study // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 867–873.
70. Yoshibayashi M., Kamiya T., Saito Y. et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 207–209.
71. Yoshimura M., Mizuno Y., Nakamura M. et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril 4 in patients with heart failure // Amer. J. Med. — 2002. — Vol. 12, № 9. — P. 716–720.
72. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and N-pro-BNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptidein study // Eur. J. Heart Fail. — 2005. — Vol. 7. — P. 537–541.

Поступила 19.02.2007

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.831:577.112.6:616.12-008.64

Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Д. А. Андреев, И. А. Мазеркина, Е. Н. Гитель, А. В. Добровольский, В. Г. Кулес,
Д. А. Сычев, В. А. Хорева

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

К настоящему времени в многочисленных исследованиях показана эффективность использования натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН). В данной работе сделана попытка ответить на вопрос, можно ли по изменению концентрации мозгового натрийуретического пептида прогнозировать эффективность терапии хронической сердечной недостаточности. Для этого данные клинического и гемодинамического статуса больного сопоставлялись с концентрацией мозгового натрийуретического пептида при поступлении, через 48 ч терапии и перед выпиской.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, мозговой натрийуретический пептид.

Значение натрийуретических пептидов (НУП) при сердечной недостаточности (СН) изучено в многочисленных исследованиях, что позволило Европейскому обществу кардиологов включить определение НУП в крови в список исследований, рекомендованных при ХСН [12]. В этом же разделе рекомендаций обозначены перспективные направления использования НУП при СН: скрининг, прогноз, оценка терапии. Фактически, речь идет о новой возможной стратегии при СН, основанной на уровне НУП [5, 15].

Острая декомпенсация — это тот период развития заболевания, который в большей или меньшей степени отмечается у боль-

шинства пациентов с СН. Центральная гемодинамика при этом характеризуется обязательным повышением преднагрузки на левый желудочек (с повышением продукции НУП), что обуславливает появление или усиление основного симптома — одышки. Мониторинг внутрижелудочкового давления позволяет адекватно оценивать состояние пациента и проводить эффективную терапию, поэтому неинвазивная оценка данного параметра с помощью НУП представляется перспективным направлением. Вместе с тем любой новый лабораторный биомаркер требует проведения сопоставлений с общепринятыми биохимическими, клиническими и инст-