

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Докт. мед. наук Н. П. КОПИЦА, канд. мед. наук Н. В. ТИТАРЕНКО,
канд. мед. наук Н. В. БЕЛАЯ, Л. Л. ПЕТЕНЕВА

Институт терапии им. А. Т. Малой АМН Украины, Харьков

В результате анализа литературных данных показано, что мозговой натрийуретический пептид может служить маркером для диагностики сердечной недостаточности (СН) у больных острым коронарным синдромом (ОКС) систолического и диастолического вариантов, а также маркером распространенности ишемии, что влияет на ближайший и отдаленный прогноз ОКС в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и СН.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мозговой натрийуретический пептид.

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему является основной причиной инвалидизации и смертности населения во всех развитых странах мира. В Западной Европе и США от ОКС ежегодно умирает более 900 тыс. человек [1]. При этом у 30–40% всех больных ОКС выявляется инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST и у 60–70% – нестабильная стенокардия (НС) и ИМ без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [2]. Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные ОКС представляют гетерогенную по прогнозу заболевания группу: у одних он может быть благоприятным, а у других показатели смертности в течение одного года могут достигать 39% [2]. В связи с этим важна стратификация риска данной категории больных. Общепризнанным предиктором неблагоприятного исхода у таких пациентов является повышение уровня биохимических маркеров [3]. В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли мозгового натрийуретического пептида (МНП) в ранней диагностике сердечной недостаточности (СН) и определении прогноза у больных ОКС [4].

Приблизительно 50 лет назад было высказано предположение, касающееся эндокринной функции сердца, о том, что расширение предсердий приводит к увеличению натрийуреза. Позже Flynn выделил натрийуретический пептид (НП), впоследствии названный предсердным (ПНП). В 1988 г. T. Sudoh обнаружил в мозге свиньи НП, схожий с ПНП, который был назван мозговой натрийуретический пептид (МНП) [5]. Последующие эксперименты показали, что МНП продуцируется в кардиомиоцитах и, как недавно было доказано, в кардиальных фибробластах как

прогормон (про-МНП) [6]. Ген МНП у человека расположен на хромосоме 1 и кодирует про-МНП из 108 аминокислот. В крови биологически активный гормон МНП, состоящий из 32 аминокислот, отделяется от N-терминального участка про-МНП (N-про-МНП) [7]. НП удаляются из плазмы путем связывания с рецепторами типа C (НПР-С) с последующим эндоцитозом и лизосомальной деградацией за счет протеолиза пептидазами, наиболее изученной из которых является нейтральная эндопептидаза (НЭП) [8]. НЭП – цинксодержащий эндофермент, который отсутствует в плазме крови и обнаруживается на апикальном полюсе эпителиальных клеток проксимальных канальцев нефрона, в легких, эндотелии сосудистой стенки. В настоящее время окончательно не выяснен механизм, контролирующий уровень МНП в плазме крови, однако наиболее вероятно, что ведущим стимулом синтеза и секреции НП предсердиями и желудочками является повышение давления в камерах сердца и, соответственно, растяжение этих камер.

Результаты экспериментов показали, что МНП, как и ПНП, связывается с рецептором типа А НП (НПР-А), высвобождая внутриклеточную гуанилатциклазу (ГЦ) – трансмембранный белок, выступающая наружу область которого собственно и является рецептором НП, а каталитическая область выдается внутрь клетки, где осуществляется превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), действия которого опосредуют основные физиологические эффекты МНП: диурез, вазодилатацию, торможение выработки ренина и альдостерона [6].

Как известно, ишемия миокарда приводит к повышению выработки ряда эндогенных цитопротекторных медиаторов, таких как аденозин, брадикинин и НП (ПНП и МНП). В последнее время активно изучаются цитопротекторные свойства МНП в условиях ишемии миокарда [9].

S. D'Souza показал, что введение экзогенного МНП крысам с индуцированным ИМ приводит к ограничению зоны некроза [10]. Этот эффект опосредован физиологическими эффектами МНП: вазодилатацией, торможением выработки ренина и альдостерона, снижением нагрузки на миокард. По данным S. D'Souza [9], важную роль в реализации антиишемических эффектов МНП играет оксид азота (NO), который продуцируется эндотелием сосудов и способствует повышению внутриклеточной концентрации цГМФ путем воздействия на ГЦ (система NO/ГЦ).

На модели трансмурального ИМ у животных было показано, что уровень экспрессии гена МНП в левом желудочке (ЛЖ) увеличивался в 3 раза за 4 ч после лигирования коронарной артерии, а содержание МНП было повышено в измененных тканях с признаками, соответствующими инфарктным [10]. По данным E. Morita, уровень МНП быстро повышается в первые 24 ч от начала развития ИМ, а затем стабилизируется. В случае тяжелого трансмурального поражения возможен 2-й пик подъема МНП на 5-е сут, вероятно связанный с постинфарктным ремоделированием ЛЖ [11].

В других исследованиях определение МНП (N-про-МНП) проводилось однократно — спустя примерно 2 дн после появления первых симптомов ОКС. Однако по результатам одного только измерения нельзя судить, отражает ли нейрорегуляторная активация острый (отправной) эпизод или предшествующую дисфункцию ЛЖ. С. Heeschen и соавт. показали на 1791 больных, что превышение уровня N-про-МНП в 250 нг/мл у больных ОКС без подъема сегмента ST при динамическом определении является предиктором высокой смертности в течение 6 мес [2].

В ходе целого ряда исследований также удалось подтвердить первоначальные предположения о роли N-про-МНП в качестве независимого прогностического признака в отношении выживаемости и вероятности развития СН у больных ОКС [1, 7, 12–15]. Впервые прогностическое значение МНП у 407 больных было показано в исследовании FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain) [16]. Критериями включения были острая ангинозная боль и отсутствие подъемов сегмента ST на ЭКГ. В ходе исследования удалось установить, что повышение N-про-МНП явилось независимым предиктором низкой выживаемости больных как в ближайший, так и в долгосрочный периоды наблюдения. Сравнение групп с различным содержанием N-про-МНП выявило, что при его уровне выше 1654 нг/л риск смерти пациентов возрастал на 95%.

Роль нейрорегуляторной активации в качестве прогностического фактора может отличаться от аналогичной роли некроза миоцитов. Даже у пациентов с НС без возрастания уровня тропонина I (ТnI) степень повышения N-про-МНП сохраняет прогностическую важность [17]. Это убедительно показал De Lemos в исследовании, целью которого

было выяснение того, насколько точно определение уровня МНП позволяет прогнозировать исход у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [1]. У 1698 участников испытания OPUS-TIMI-16 спустя 40 ± 20 ч с момента начала ОКС определялось содержание МНП плазмы. Было показано, что исходный уровень МНП коррелировал с риском летального исхода, развития СН и ИМ как через 30 дн, так и спустя 10 мес после ОКС. Более того, связь между отсроченным риском смерти и уровнем МНП не зависела от изменений на ЭКГ, а также от таких факторов, как уровень тропонина Т (ТnT), функционирование почек и наличие клинических признаков застойной СН.

T. Omland в исследовании TIMI II B показал, что в группе 405 больных с повышенным уровнем МНП через несколько дней от начала развития ОКС без подъема ST в ходе длительного наблюдения отмечалась высокая смертность, при этом высокий уровень МНП выступал в качестве независимого предиктора смертности наряду с классом СН по Killip, возрастом пациента, фракцией выброса, в том числе и у пациентов с бессимптомной СН [18]. Прогностическое значение МНП также было продемонстрировано S. K. James в исследовании GUSTO-IV с участием 6800 пациентов, у которых определялся уровень МНП в среднем через 9 ч от начала ангинозного приступа [19]. Высокий уровень N-про-МНП оказался предиктором высокой смертности, развития клинически значимой СН в течение 1 года наблюдения и в меньшей степени, чем тропонин, ассоциировался с рецидивами ОКС в ближайшие 30 дней. T. Sun и соавт. [15] изучали прогностическую ценность повышения МНП у 106 больных ОКС. В ходе многофакторного анализа, в котором учитывались возраст, пол, длительность артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, фракция выброса ЛЖ, уровни тропонина и МНП, авторы показали, что последний является наиболее значимым прогностическим фактором внезапной сердечной смерти.

Аналогичные результаты были получены в результате исследования M. Richards и соавт. [20], обследовавших 1049 пациентов со стабильной стенокардией. Было показано, что уровни МНП и N-про-МНП не только сильно коррелировали с возрастом, фракцией выброса ЛЖ, клиренсом креатинина, но и явились сильнейшими независимыми прогностическими факторами внезапной смерти.

Наоборот, в немецком исследовании AtheroGene [21], в котором 1085 больных со стабильной стенокардией наблюдались в течение 2,5 лет, было показано, что уровень МНП коррелирует с развитием ОКС. Авторы пришли к выводу, что при исходном уровне МНП более 100 пг/мл значительно увеличивается риск развития ОКС.

Уровень МНП быстро и транзитивно повышался при нагрузочном тесте у пациентов со стабильной стенокардией, и степень такого повышения коррелировала с размерами зоны ишемии,

которая оценивалась по данным изображений, полученных при однофотонной эмиссионной ядерной томографии [18, 22]. Более того, уровень МНП транзитивно повышался после чрескожной коронарной ангиопластики [23].

В ходе нескольких небольших поперечных исследований было показано, что уровень N-про-МНП выше у пациентов с ИС, нежели у больных со стабильным течением ИБС [17, 19]. В одном из этих исследований величина подъема концентрации N-про-МНП коррелировала с эхокардиографическими данными о наличии локальных нарушений сократимости, но не с показателями гемодинамики, полученными при одновременной катетеризации сердца [23]. После медикаментозной стабилизации нарушения подвижности стенки ЛЖ регрессировали, а уровень N-про-МНП существенно снизился. Показано, что связанное с ишемией нарушение подвижности и повышение напряжения стенки миокарда приводит к быстрой (в течение нескольких часов) активации гена МНП, а также повышению уровня интерлейкина-6 и TnI [24].

Все эти данные говорят о том, что ишемия миокарда повышает синтез и высвобождение N-про-МНП даже в отсутствие некроза миокарда и без предшествующей дисфункции ЛЖ. Обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке ЛЖ, что, вероятно, является достаточным для повышения уровня N-про-МНП.

В недавнем исследовании А. Ogawa и соавт. сравнивали прогностическую значимость N-терминального фрагмента МНП и тропонина у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST и без элевации сегмента [25]. Пациентов с СН выше II ФК по Killip не включали в исследование, чтобы оценить влияние ишемии миокарда на высвобождение кардиальных маркеров. Биомаркеры измеряли при поступлении в стационар и анализировали в зависимости от времени поступления. Традиционный цитозольный маркер МВ-КФК и миофибрильный маркер TnT были выше у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, в то время как N-про-МНП был выше у пациентов без элевации сегмента ST, особенно через 3 ч от начала симптомов, подтверждая наличие большой

ишемической зоны, несмотря на небольшой объем некроза у этих пациентов. Кроме того, не зафиксировано значительной корреляции между уровнем N-про-МНП и фракцией выброса ЛЖ при проведении эхокардиографии в ранние часы. Таким образом, исследователи сделали вывод, что N-про-МНП является первым чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки ИМ.

Т. Jernberg и соавт. в исследовании FRISC II с участием 2019 пациентов сравнивал инвазивную и неинвазивную тактики лечения больных ОКС. Изучались такие прогностические факторы, как повышение уровня TnT, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина, а также фракция выброса ЛЖ. В результате было показано, что N-про-МНП является независимым предиктором смертности пациентов в кратковременный и долгосрочный периоды наблюдения. Кроме того, было высказано предположение, что повышение уровня N-про-МНП у больных ОКС с нормальной фракцией выброса связано с диастолической дисфункцией ЛЖ. В ходе этих исследований обозначилась перспектива практического использования N-про-МНП для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода; авторам также удалось показать преимущества ранней антитромбоцитарной терапии (GUSTO IV) и инвазивной стратегии перед традиционной медикаментозной в исследовании FRISC II [17, 26].

У пациентов с симптомами СН повышение уровня МНП точно отражает дисфункцию ЛЖ. Однако определение уровня МНП неспецифично для выявления дисфункции ЛЖ у пациентов без явных симптомов СН. Это подтверждает предположение, что другие процессы в миокарде, такие как, например, ишемия миокарда, могут приводить к элевации уровня МНП.

На основании анализа вышеприведенных исследований сделан вывод о том, что мозговой натрийуретический пептид может служить не только маркером для диагностики СН у больных ОКС (как систолического, так и диастолического ее варианта), но и показателем распространенности ишемии, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом ОКС в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и СН.

Литература

1. De Lemos J. A. The prognostic value of BNP in patients with ACS // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 4, № 345 (14).— P. 1014–1021.
2. Heeschen C. NT-Pro-BNP Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With ACS // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 3206–3212.
3. Antman E. M., Cohen M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI // JAMA.— 2000.— Vol. 16, № 284 (7).— P. 835–842.
4. Morrow D. A., Braunwald E. Future of Biomarkers in ACS // Circulation.— 2003.— Vol. 108.— P. 250.
5. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino et al. // Nature.— 1988.— Vol. 3, № 332.— P. 78–81.
6. Vanderheyden M., Bartunek J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // Eur. J. of Heart. Fail.— 2004.— Vol. 3.— P. 261–267.
7. Hama N. Rapid ventricular induction of BNP gene expression in experimental AMI // Circulation.— 1995.— Vol. 92.— P. 1558–1564.
8. Clearance receptors and endopeptidase: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep /

- C. J. Charles, E. A. Espiner, M. G. Nicholls et al. // *Am. J. Physiol.*— 1996.— Vol. 271.— P. 373–380.
9. *D'Souza S. P., Baxter G. F.* BNP: a good omen in myocardial ischaemia? // *Heart.*— 2003.— Vol. 89.— P. 707–709.
 10. BNP limits infarct size in rat isolated heart via KATP channel opening / S. P. D'Souza, D. M. Yellon, C. Martin et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*— 2003.— Vol. 284.— P. 1592–1600.
 11. Increased plasma levels of BNP in patients with AMI / E. Morita, H. Yasue, M. Yoshimura et al. // *Circulation.*— 1993.— Vol. 88.— P. 82–91.
 12. *Drewniak W.* Prognostic value of the N-terminal pro-BNP in the elderly with AMI // *Kardiol. Pol.*— 2008.— Vol. 66— P. 750–755.
 13. *Верткин А. Л., Сапрыгин Д. Б., Мошина В. А.* Мозговой натрийуретический пептид при ОКС без подъема сегмента ST [Электронный ресурс] // *Артер. гипертензия.*— 2005.— Т. 11, № 2.— Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/11286>
 14. *Джагани Н. А., Кочетов А. Г., Косицына И. В.* МНП у больных ИМ с подъемом сегмента ST // *Тер. архив.*— 2006.— № 78, 4.— С. 21–26.
 15. *Sun T., Wang L., Zhang Y.* Prognostic value of BNP in patients with ACS // *Arch. Med. Res.*— 2006.— Vol. 37.— P. 502–505.
 16. NT-proBNP in unstable CAD-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / T. Jernberg, S. James, B. Lindahl et al. // *Eur. J. Heart. Fail.*— 2004.— Vol. 15.— P. 319–325.
 17. NT-ProBNP in non-ST-elevation ACS / T. Jernberg, S. James, B. Lindahl et al. // *J. Card. Fail.*— 2005.— Vol. 11.— P. 54–58.
 18. *Omland T.* Clinical and laboratory diagnostics of cardiovascular disease: focus on natriuretic peptides and cardiac ischemia // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*— 2005.— Vol. 240.— P. 18–24.
 19. *James S. K.* NT-pro-BNP and other risk markers for the prediction of mortality and subsequent Mi in patients with unstable CAD: (GUSTO)-IV substudy // *Circulation.*— 2003.— Vol. 108.— P. 275–281.
 20. Comparison of BNP for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M. Nicholls, E. Espener et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 61–64.
 21. BNP and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study / R. Schnabel, E. Lubos, H. Rupprecht et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 47.— P. 552–558.
 22. *Marumoto K., Hamada M., Hiwada K.* Increased secretion of atrial and BNP during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris // *Clin. Sci.*— 1995.— Vol. 88.— P. 551–556.
 23. *Tateishi J.* Transient increase in plasma BNP after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Clin. Cardiol.*— 2000.— Vol. 23.— P. 776–780.
 24. *Liuzzo G.* The prognostic value of CRP and serum amyloid A protein in severe unstable angina // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— Vol. 331.— P. 417–424.
 25. Difference in elevation of NT pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation ACS / A. Ogawa, Y. Seino, T. Yamashita et al. // *Circ. J.*— 2006.— Vol. 70.— P. 1372–1378.
 26. NT proBNP on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation / T. Jernberg, M. Stridsberg, P. Venge et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 7, № 40.— P. 437–445.

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

М. П. КОПИЦА, Н. В. ТИТАРЕНКО, Н. В. БЕЛА, Л. Л. ПЕТЕНЄВА

В результаті аналізу літературних даних показано, що мозковий натрійуретичний пептид може бути маркером для діагностики серцевої недостатності (СН) у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) систолічного та діастолічного варіантів, а також маркером поширеності ішемії, що впливає на найближчий та віддалений прогноз ГКС щодо виживання, розвитку повторних коронарних подій та СН.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, мозковий натрійуретичний пептид.

PROGNOSTIC VALUE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N. P. KOPITSA, N. V. TITARENKO, N. V. BELAYA, L. L. PETENEVA

Literature analysis allowed to demonstrate, that cerebral natriuretic peptide could be a marker of heart failure (HF) diagnosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) (systolic and diastolic variant) as well as a marker of ischemic prevalence, which influences long- and short-term prognosis of ACS in respect to survival, development of repeated coronary events and HF.

Key words: acute coronary syndrome, brain natriuretic peptide.

Поступила 07.06.2010