

## 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, контролирующей 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 нейрогормональная 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 нейрогормональной 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  $40 \pm 20$  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 НС, 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