



BNP : важнейший биомаркер сердечной недостаточности

Гильманов Александр Жанович

Кафедра лабораторной диагностики ИДПО

Башкирский медицинский университет

г. Уфа

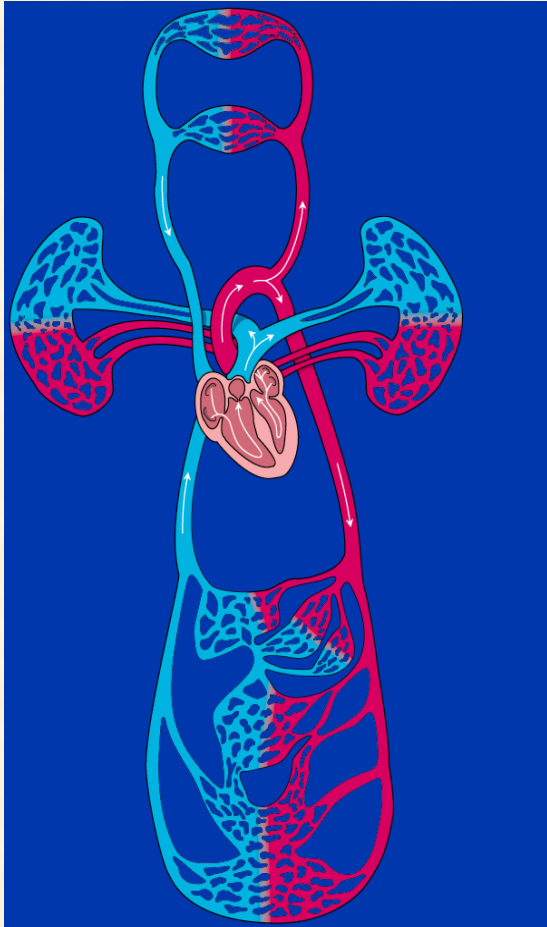
Сердечная недостаточность

СН = синдром, возникающий при неспособности сердца из-за ухудшения его насосной функции обеспечивать адекватное кровоснабжение организма.

В.А. Алмазов. Внутренние болезни. СПб, 2000.

ХСН = синдром, характеризующийся неспособностью сердечной мышцы обеспечить адекватный кровоток для обеспечения метаболических и функциональных потребностей организма.

American Heart College, 1999



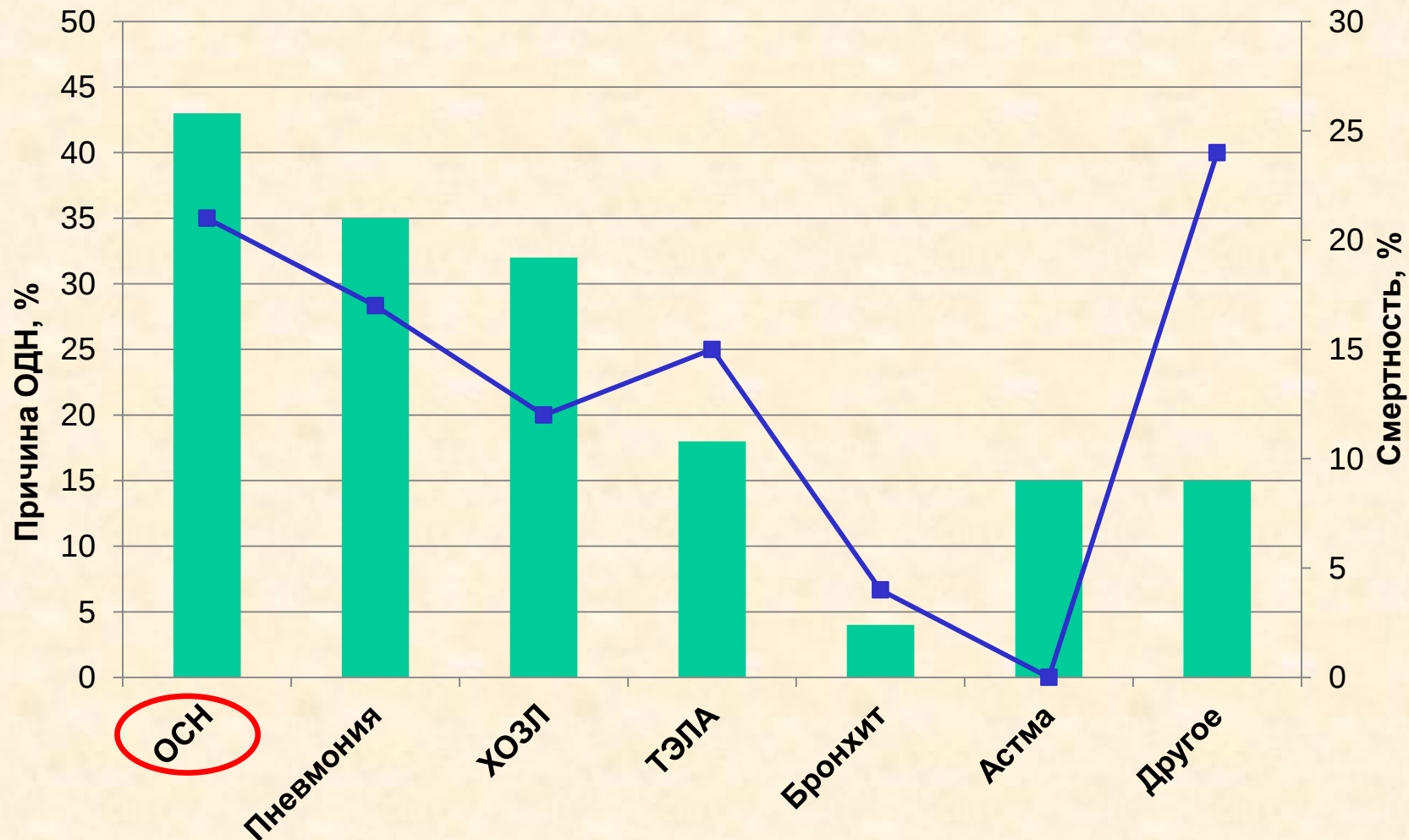
Симптомы сердечной недостаточности

- **Учащенное дыхание (одышка)**, ортопноэ
- Частый **кашель**, особенно в лежачем положении
- Иногда – **ночные приступы сердечной астмы**
(одышка + кашель + пенистая мокрота с прожилками крови = отек легких)
- **Отек** лодыжек и голеней
- Вздутие живота и боли
- **Усталость, слабость**
- Головокружение, обмороки



...

Причины острой дыхательной недостаточности у пожилых



Распространенность хронической сердечной недостаточности

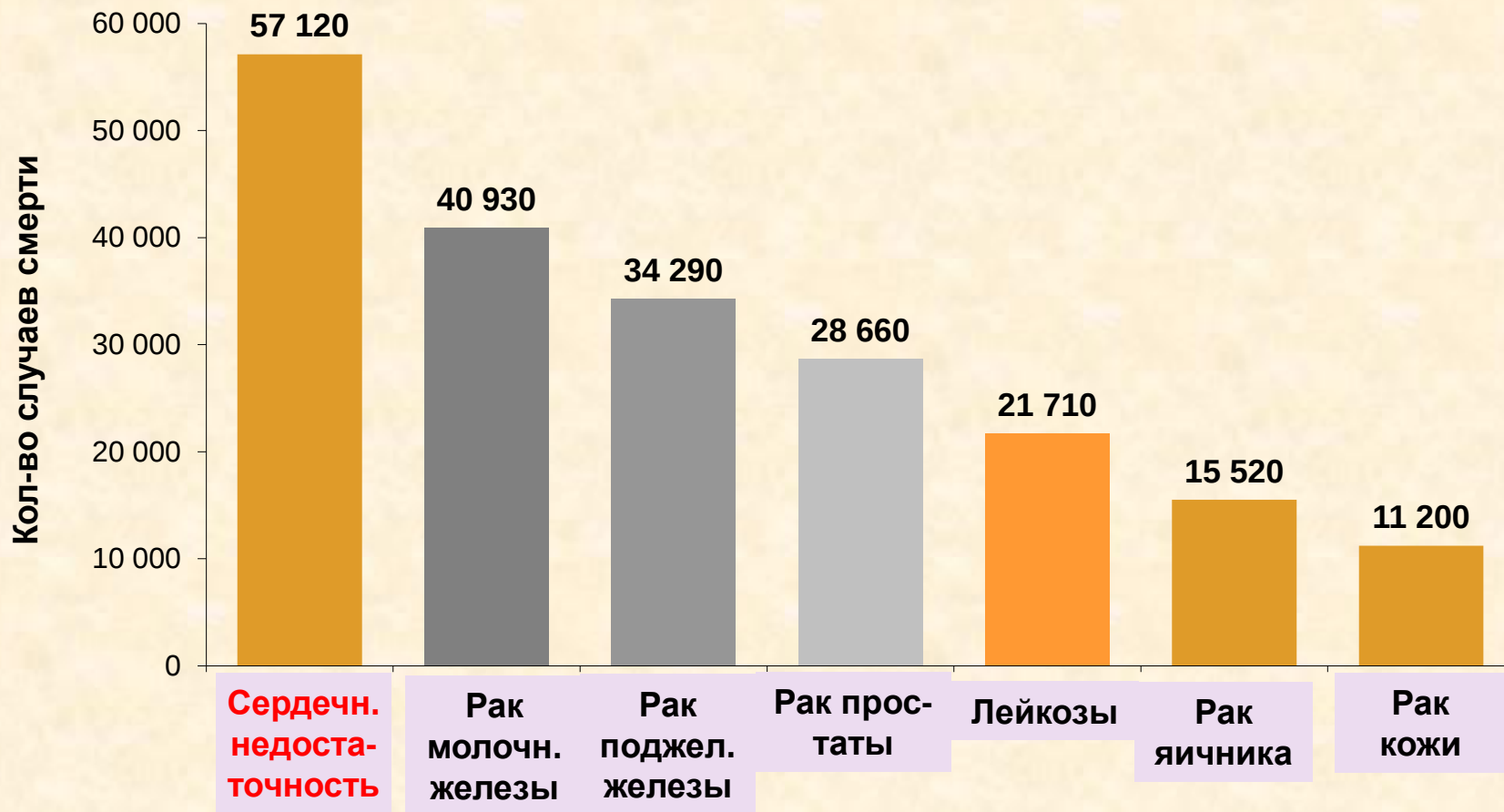
- В РФ - 7 % случаев (7,9 млн чел.) + рост на 1,2 случая на 1000 чел. в год.
- До 60 лет частота ХСН среди мужчин выше, чем среди женщин (из-за АГ и ИБС).
- С возрастом частота ХСН растет: в 20-29 лет – 0,3%, после 90 лет – 70 %.
- Более 65 % больных ХСН - от 60 до 80 лет, старше 80 лет число больных резко снижается (фактор дожития).
- Число женщин с ХСН в 2,6 раза больше, чем мужчин (72% против 28 %), за счет большей продолжительности жизни.



Основные причины развития ХСН в РФ:

АГ (88 % случаев), ИБС (59 %), ХОБЛ (13 %), СД (11,9 %), ОНМК (10,3 %).

Ежегодная смертность от СН по сравнению со смертностью от некоторых видов рака

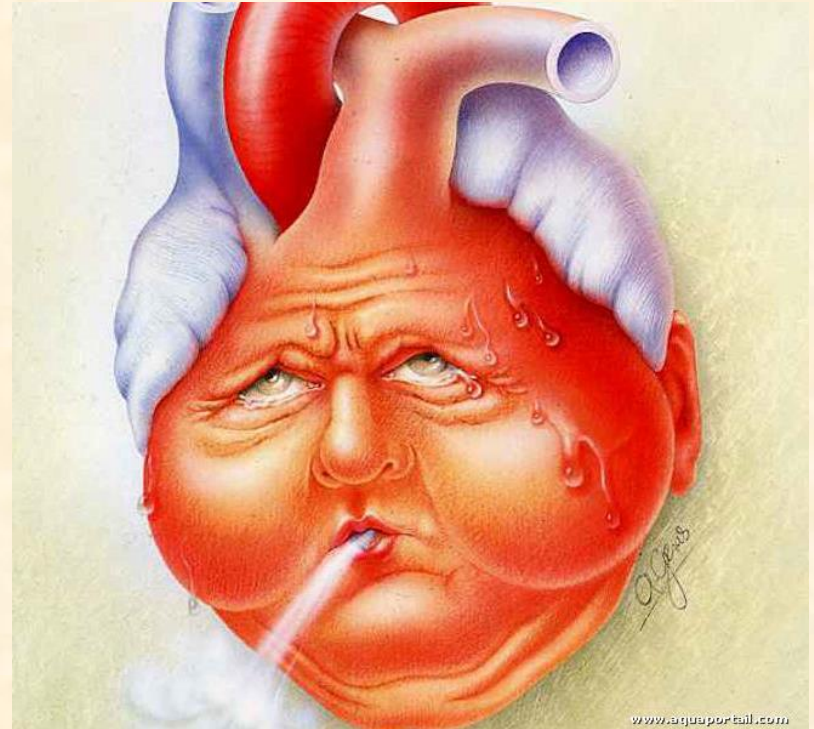
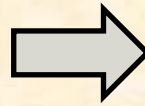


Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.

American Cancer Society, 2008.

National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and Mortality: 2007*. www.nhlbi.gov/resources/docs/cht-book.htm.

Основной признак СН – перегрузка миокарда



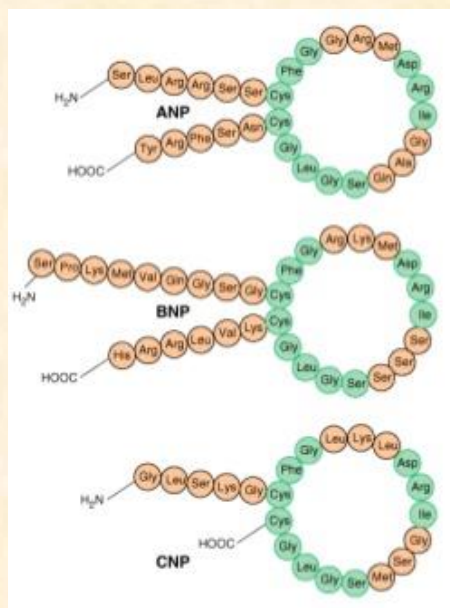
Диагностика СН / перегрузки миокарда:

- **клиника** (одышка, слабость, сердцебиение, отеки...)
- **функциональные пробы** (ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ...)
- **лабораторные тесты**

Современные технологии диагностики: роль биомаркеров



Семейство натрийуретических пептидов



ANP, BNP, CNP — структурно сходные пептиды, содержат кольцо из 17 АК

- физиологические антагонисты системы ренин - ангиотензин - альдостерон (РААС)
- снижают сосудистый тонус, секрецию альдостерона, реабсорбцию Na, предупреждают гипертрофию сосудистой стенки.

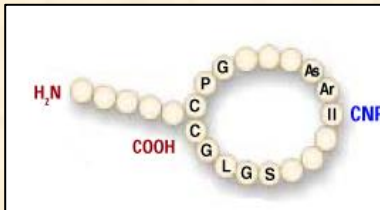
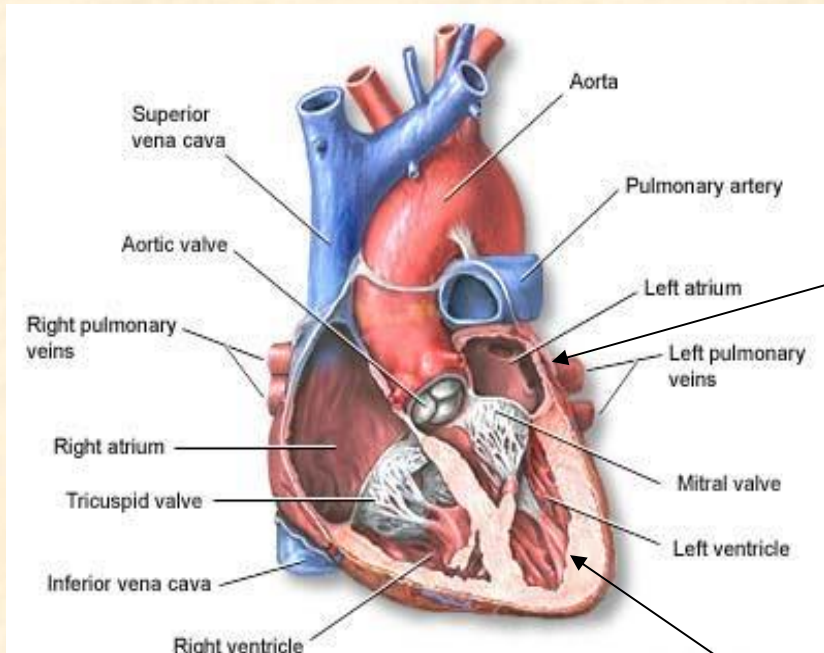
Главный стимул высвобождения НУП: гемодинамический стресс / $\uparrow$ напряжение миокарда ($\uparrow$ давление / растяжение полостей сердца и сосудов)

Другие стимулы: ишемия миокарда, паракринные влияния (ангиотензин II, эндотелин-1, цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α)

Основные эффекты НУП: $\uparrow$ натрийурез, $\uparrow$ диурез, вазодилатация

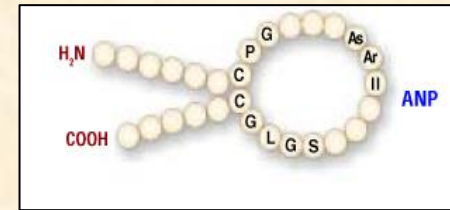
Следствия действия НУП: $\downarrow$ $[Na^+]$ в крови, $\downarrow$ ОЦК, $\downarrow$ тонуса сосудов и АД => => снижение нагрузки на сердце и сосуды

Натрийуретические пептиды



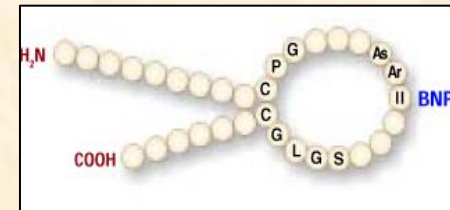
Натрийуретический пептид типа С (CNP 1-22)

- Синтез - в эндотелии сосудов и в эпителии почек в ответ на повышенное давление крови
- Основной эффект - вазодилатация



Натрийуретический пептид типа А (ANP 1-28)

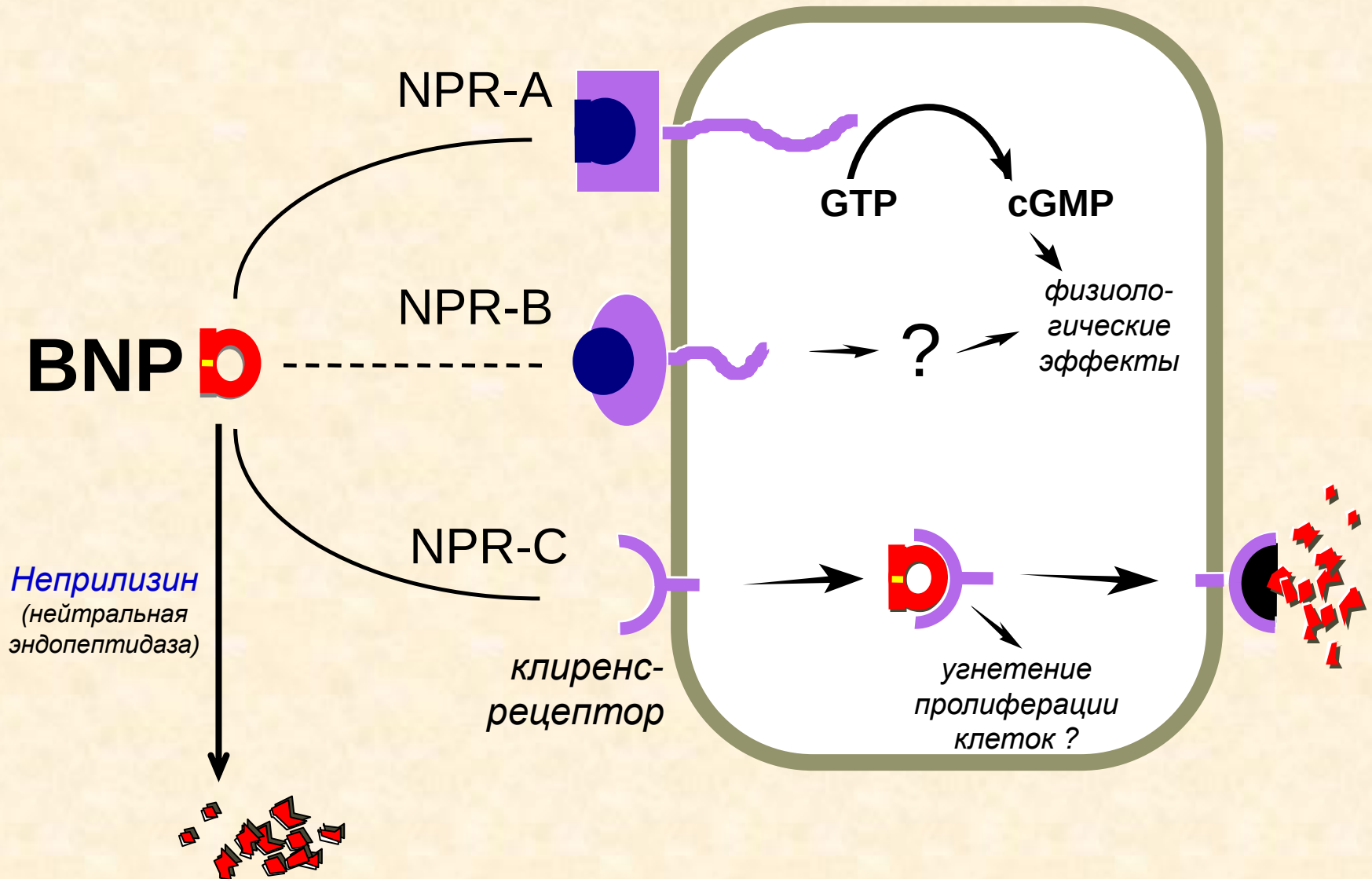
- Синтез - в кардиомиоцитах предсердий при их растяжении. Запасается в секреторных гранулах клеток, может быстро выйти в кровь.



Натрийуретический пептид типа В (BNP 1-32)

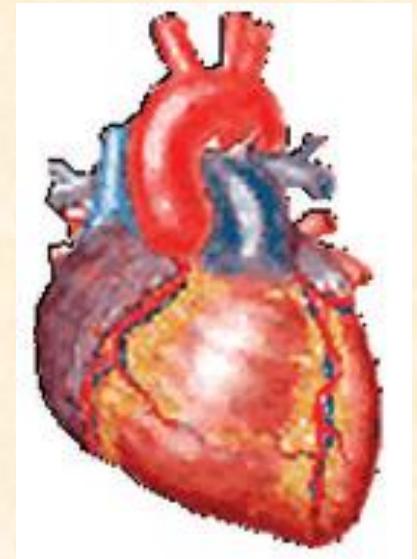
- Синтез de novo - в нейронах головного мозга, миокарде предсердий и желудочков сердца в ответ на растяжение и нагрузку давлением (при ↑ АД).

Рецепторы к BNP



Действие VNP на сердечно-сосудистую систему

- **Вазорелаксация и вазодилатация**
(расслабление гладких мышц сосудистой стенки и легких, расширение сосудов)
- **Цитопротективный эффект**, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток
- **Ингибирование симпатической нервной системы** сердца



ИТОГОВЫЕ ЭФФЕКТЫ: снижение ЧСС и АД, уменьшение ремоделирования сердца и сосудов, предупреждение гипертрофии и утолщения стенок.

Действие VNP на почки и другие органы / ткани

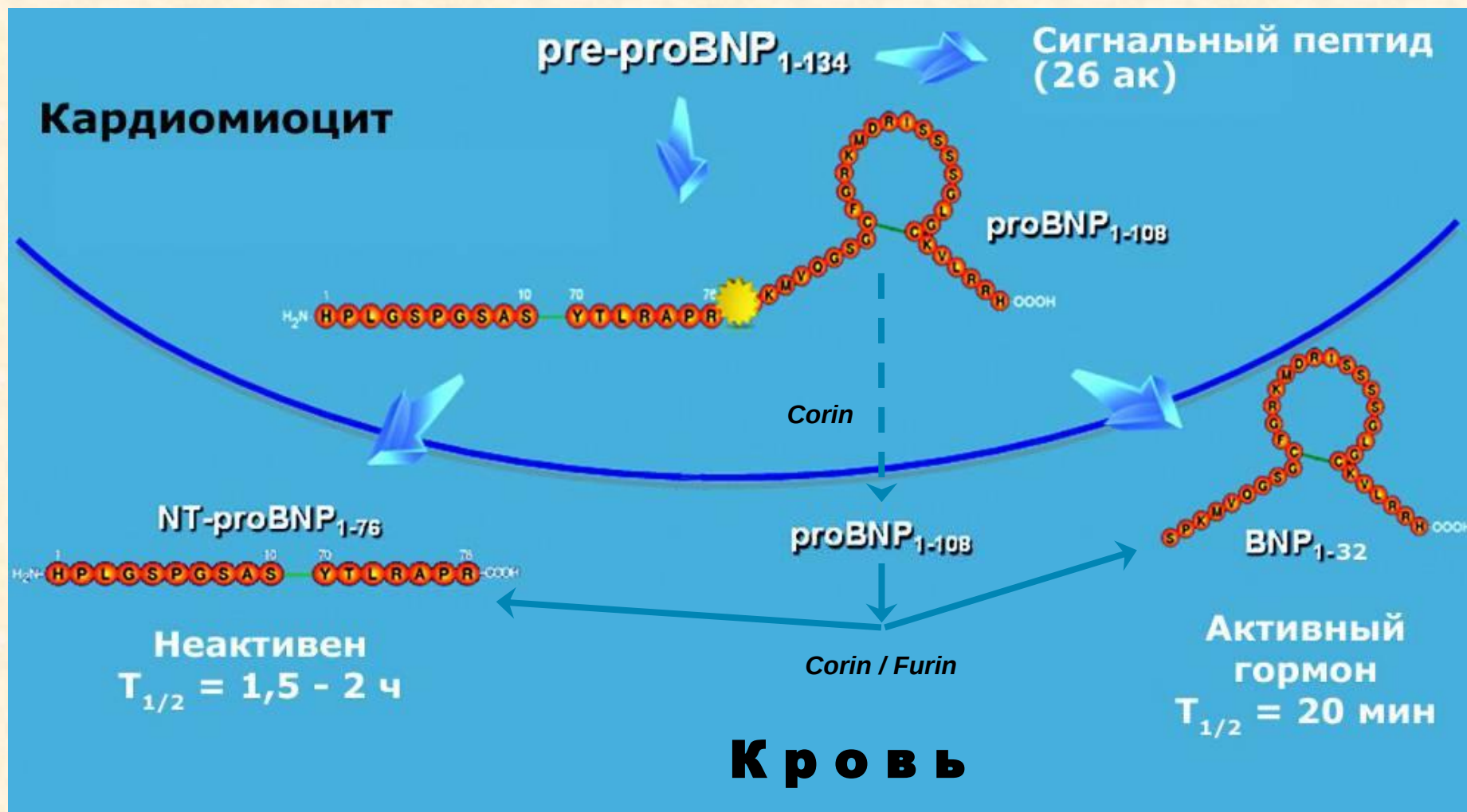
- В клубочках почек - расширение приносящей и сужение выносящей артериолы
- В канальцах почек - уменьшение реабсорбции натрия
- Подавление синтеза ренина, ангиотензина-II и альдостерона



ИТОГОВЫЕ ЭФФЕКТЫ: возрастание СКФ и диуреза, ускорение выведения Na с мочой (натрийурез), снижение ОЦК и АД

- Возрастание проницаемости эндотелия сосудов => облегчение перехода жидкости из сосудистого русла в ткани
- Ускорение липолиза в жировой ткани.

Синтез и секреция натрийуретического пептида типа В

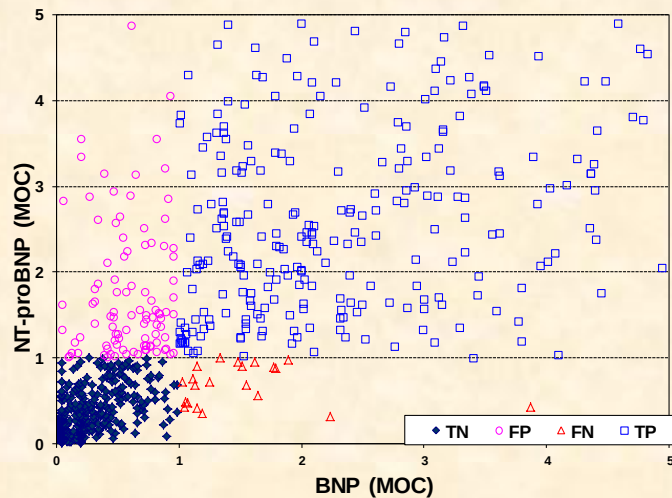
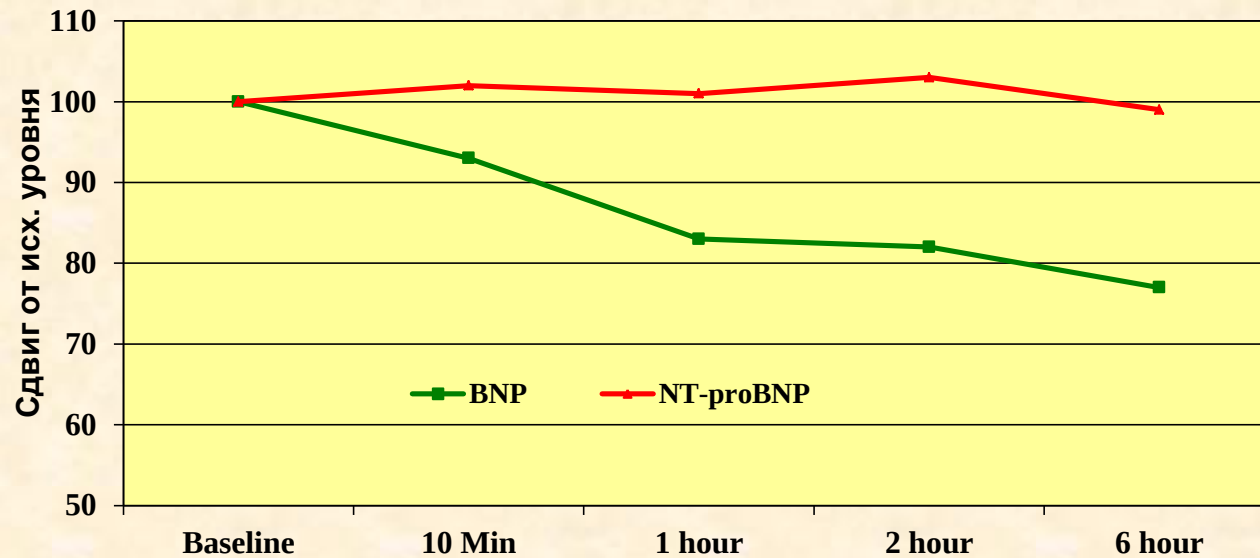


У здоровых людей 15-20 % BNP и NT-proBNP
уходит через почки (зависит от их функции).

BNP и NT-proBNP: некоторые свойства

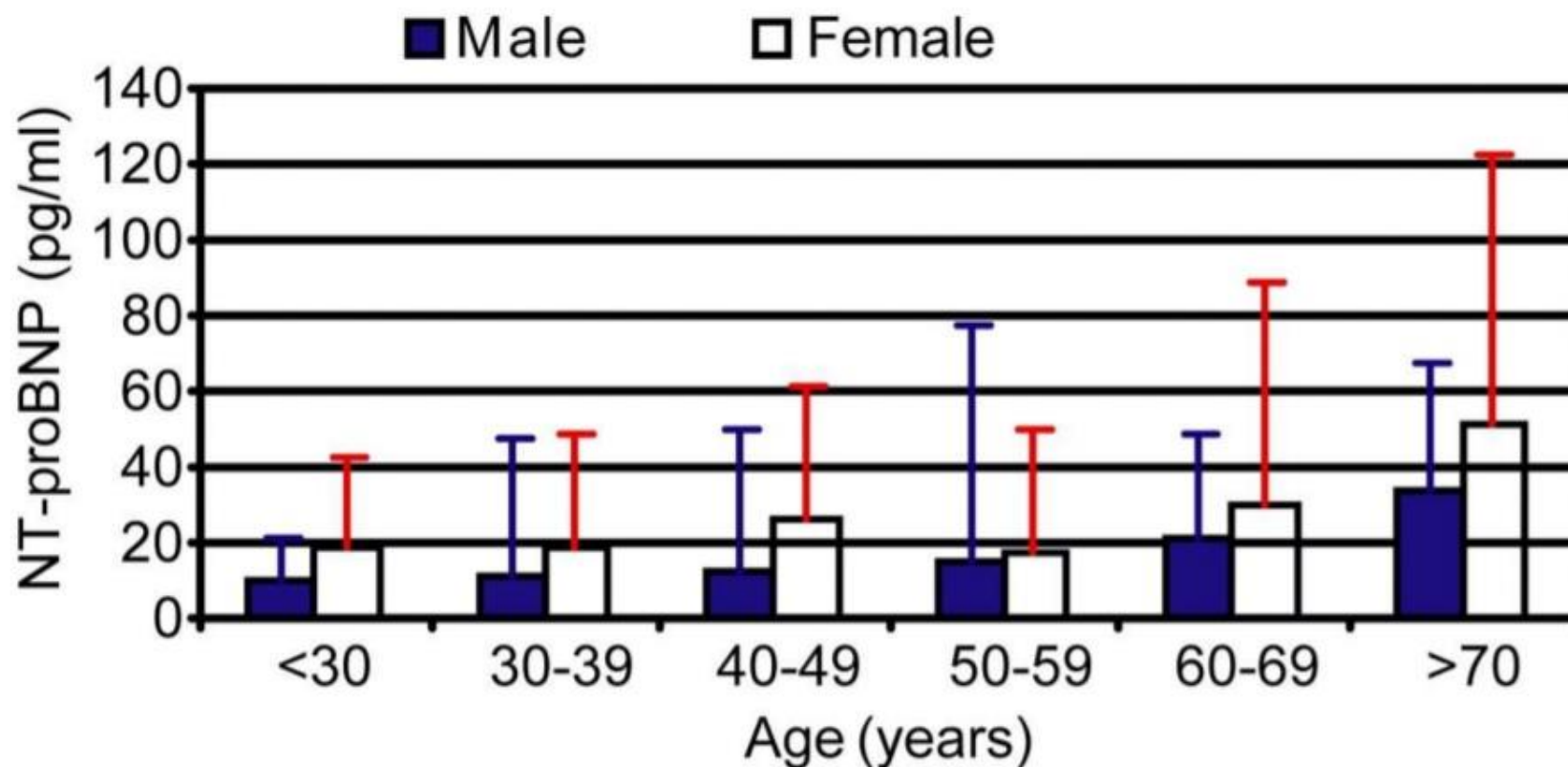
Свойства	BNP	NT-proBNP
Источник	Распад молекулы pro-BNP	
Строение и активность	Активная молекула (32 АК), имеет гормональные свойства	Фрагмент молекулы (76 АК), гормонально неактивен
Молекулярная масса	~ 4 kDa	~ 8,5 kDa
T _{1/2} в крови	~ 13-20 мин	~ 25-70-120 мин
Выведение из кровотока	- разруш. нейтральной эндопептидазой - клиренс-рецепторы клеток (NPR-C)	пассивно - <u>через почки</u> (60-65%), печень (20-25%), скелетные мышцы (10-15%)
Концентрация в плазме	относительно низкая, быстро изменяется (циркадные ритмы)	в 3-6 раз выше, чем BNP
Изменения уровня с возрастом	↑	↑↑↑
Корреляция с СКФ	- 0,20	- 0,60
Биоматериал, стабильность in vitro	в плазме – до 4 час при комнатной t°	в плазме и сыворотке – до 3 дней при комнатной t°
Зависимость уровня от терапии	зависит	мало зависит

Стабильность уровня BNP и NT-proBNP



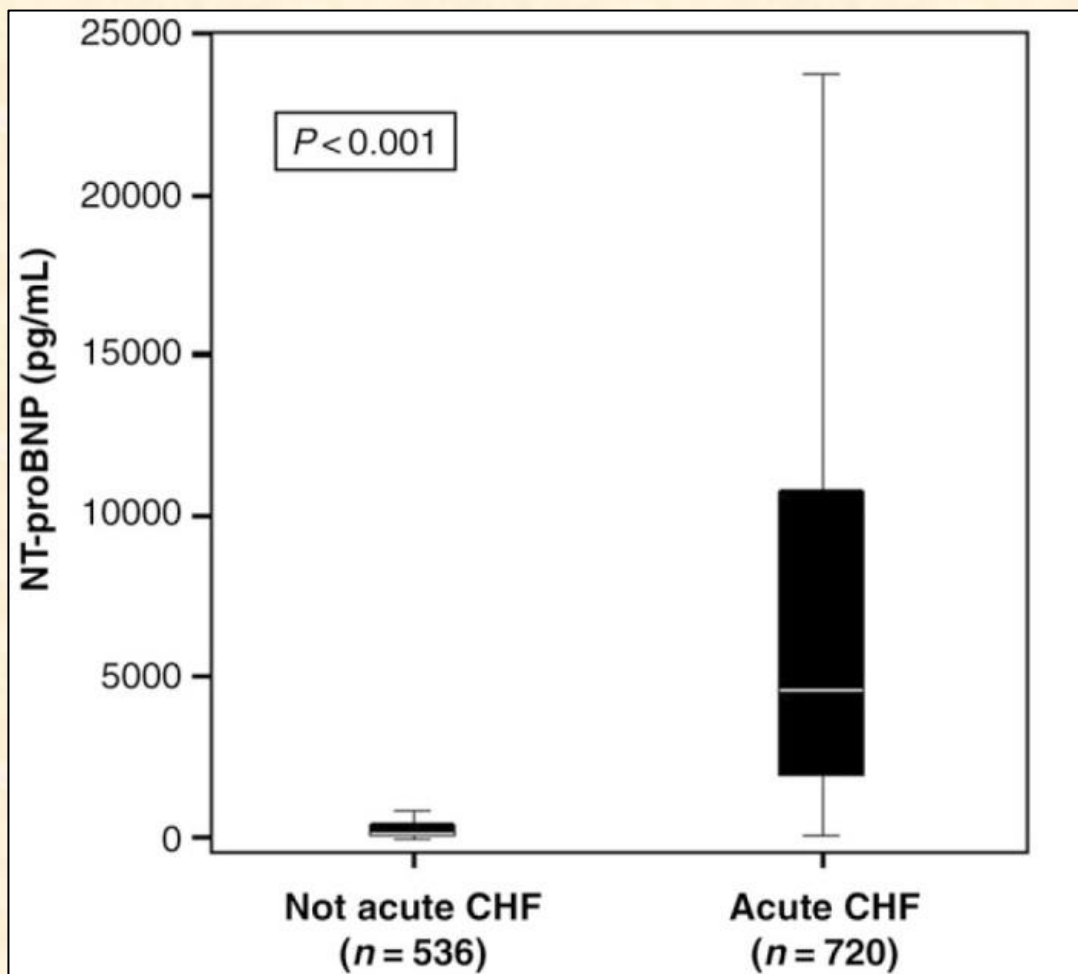
**Соответствие уровней
BNP и NT-proBNP**

Изменения уровня NT-proBNP с возрастом



McDonagh T et al. Eur J Heart Fail 2004;6:269-273

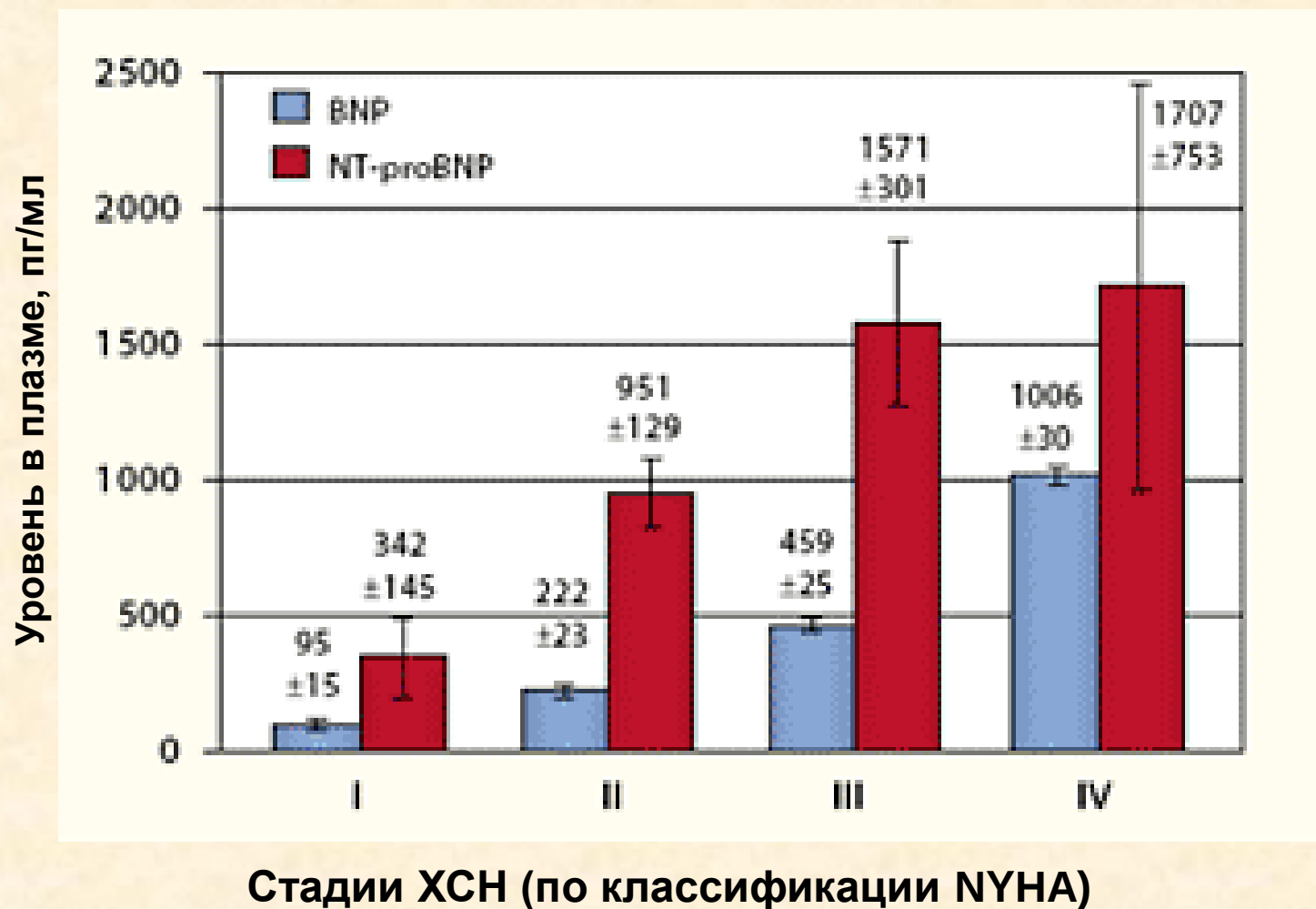
BNP и NT-proBNP – маркеры сердечной недостаточности



Уровень NT-proBNP у пациентов с остро развившейся одышкой (ОСН ?)

Diagnostic category	Median NT-proBNP
Not acute CHF	108 pg/mL
Acute CHF	4639 pg/mL

Уровень BNP и NT-proBNP при ХСН



Исследование НЕВА-75 (Санкт-Петербург)

ФК ХСН	<i>BNP (среднее, пг/мл)</i>	<i>N</i>	<i>BNP (минимум, пг/мл)</i>	<i>BNP (максимум, пг/мл)</i>	<i>Процент > 100 пг/мл</i>
II	446,52	10	98,79	724,01	80,0
III	585,23	94	17,12	4000,00	80,9
IV	4000,00	10	4000,00	4000,00	100
Все	698,86	108	17,12	4000,00	81,5

Рекомендации по биомаркерам при СН

(натрийуретические пептиды)

Использование теста НУП	Условия	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диагностика / исключение СН	Амбулаторно Острые случаи	I	A
Прогноз при СН	Амбулаторно Острые случаи	I	A
Назначение лечения по клиническим рекомендациям по СН	Амбулаторно	Ila	B
Назначение лечения при острой декомпенсированной СН	Острые случаи	Ilb	C

- **класс рекомендаций I** - очевидные доказательства, что предлагаемое лечение / воздействие успешно, полезно и эффективно у всех больных;
- **Ila** - превалируют доказательства / точки зрения о пользе (эффективности) предлагаемого лечения / воздействия;
- **Ilb** - неочевидные доказательства о пользе (эффективности) предлагаемого лечения / воздействия;
- **уровень доказательности A** - факты получены из >2 рандомизированных исследований;
- **B** - факты получены из одного рандомизированного исследования или мета-анализа нерандомизированных исследований;
- **C** - совместная точка зрения специалистов.

Мареев В. Ю.¹, Агеев Ф. Т.¹, Арутюнов Г. П.¹, Коротеев А. В.¹, Мареев Ю. В.³, Овчинников А. Г.⁴

Беленков Ю. Н.², Васюк Ю. А.², Галявич А. С.², Гарганеева А. А.², Гиляревский С. Р.², Глезер М. Г.², Козиолова Н. А.², Коц Я. И.², Лопатин Ю. М.², Мартынов А. И. (президент РНМОТ), Моисеев В. С.², Ревитшвили А. Ш.², Ситникова М. Ю.², Скибицкий В. В.², Соколов Е. И.², Сторожаков Г. И.², Фомин И. В.², Чесникова А. И.², Шляхто Е. В. (президент РКО)

¹ – Комитет по подготовке текста, члены Правления ОССН

² – Комитет экспертов, члены Правления ОССН

³ – раздел «Электрофизиологические методы лечения ХСН»

⁴ – раздел «Диагностика СН»

Список экспертов–рецензентов приведен в конце текста.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН, РКО и РНМОТ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХСН (ЧЕТВЕРТЫЙ ПЕРЕСМОТР)

УТВЕРЖДЕНЫ НА КОНГРЕССЕ ОССН 7 ДЕКАБРЯ 2012 ГОДА,

НА ПРАВЛЕНИИ ОССН 31 МАРТА 2013 И КОНГРЕССЕ РКО 25 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА

УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕКОМЕНДАЦИИ, ХСН

DIAGNOSTICS, TREATMENT, GUIDELINES, CHF

1. Введение*

В короткой преамбуле хочется предпослать этому документу несколько определяющих позиций. Принятие в 2003, 2006 и 2009 годах съездами ОССН и ВНОК (РКО) Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (первый, второй и третий пересмотры) позволило реально улучшить и унифицировать диагностику и лечение декомпенсации сердечной деятельности в России. Хотя за прошедшее десятилетие удалось приблизиться

1.0.0.0.0.1

национальных программ, исследований и регистров, а также мнениях комитетов экспертов.

1.0.0.0.0.3

Рекомендации обобщают и анализируют имеющиеся на сегодняшний день данные в отношении диагностики, профилактики и лечения сердечной недостаточности, для того чтобы представить врачу краткое, ясное и доступное их изложение и дать «путеводную нить» в море современных исследований (медицине, основан-

Показания к измерению уровня BNP и NT-proBNP

1. **Исключение СН как причины одышки** (если уровень НУП ниже значения, используемого для исключения СН - наличие СН крайне маловероятно).
2. **Определение прогноза** течения СН / развития осложнений.
 - **класс рекомендаций IIa** - превалируют доказательства / точки зрения о пользе (эффективности) предлагаемого лечения / воздействия,
 - **уровень доказательности C** - совместная точка зрения специалистов.

Национальные рекомендации РФ ... по диагностике и лечению ХСН, 2012 - 2013

НУП - количественные диагностические **маркеры СН** (при BNP >100 нг/л чувствительность - 90% , специфичность - 70%, диагност. точность – 74-81%).

НУП - мощные предикторы исходов СН, помогают стратифицировать риски их развития у пациентов.

Определение уровня НУП может быть полезным для оценки безопасности пациента при выписке из больницы.

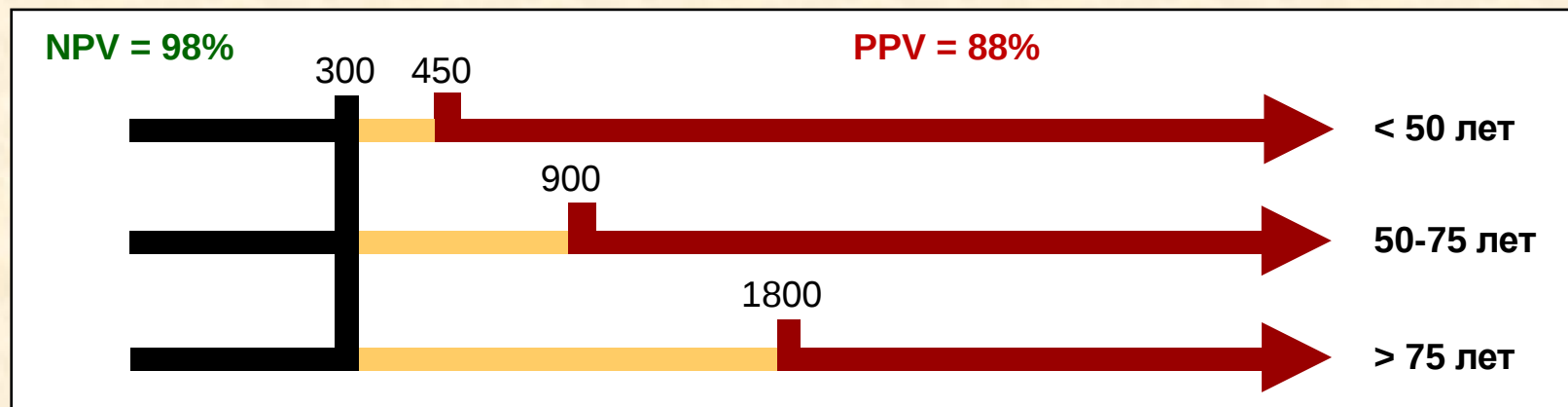
Пороговые уровни NP и NT-proBNP (пг/мл) для принятия клинического решения по диагнозу

BNP



Mehra et al. Crit Pathways in Cardiol 2005;4:10-20

NT-proBNP



Januzzi et al. Eur Heart J 2006; 27:330-7

Интерпретация результатов измерения НУП у пациентов без ОПП / ХБП (СКФ=N) и без выраженного ожирения (ИМТ<35)

BNP
< 100 нг/л



СН маловероятна

Нижний порог:
при СКФ<60 мл/мин – 200-225 пг/мл,
при ожирении (ИМТ>35) – 55 пг/мл

BNP
100 – 500 нг/л



«Серая зона»

подтвердить СН визуализацией (ЭхоКГ)

BNP
> 500 нг/л



СН вероятна

NT-proBNP
< 300 нг/л



СН маловероятна

Нижний порог:
при СКФ<60 мл/мин – 1200 нг/л,
при ожирении (ИМТ>35) < 300 нг/л

NT-proBNP
100 – 500 нг/л



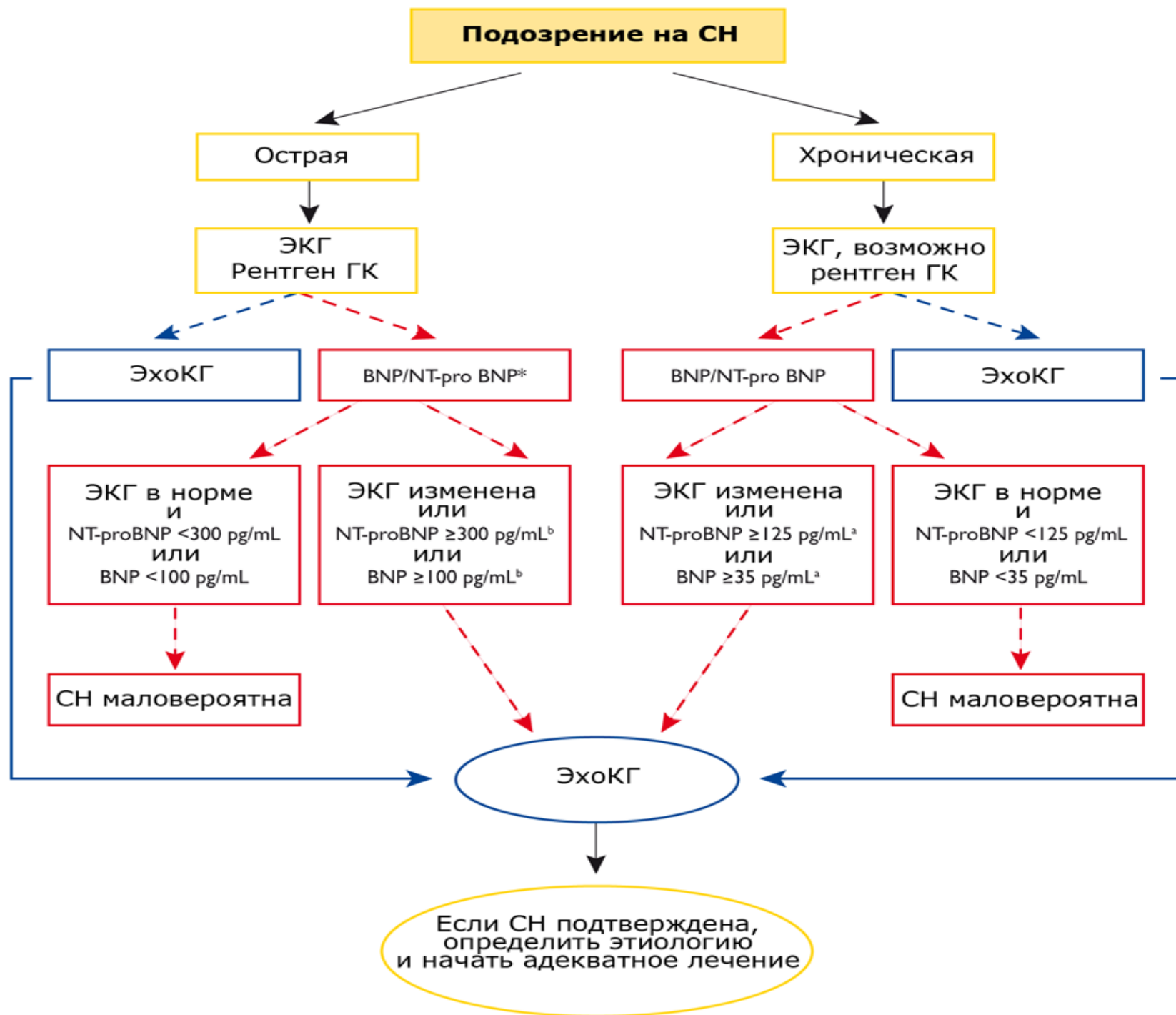
«Серая зона»

подтвердить СН визуализацией (ЭхоКГ)

NT-proBNP
<50 лет > 450 нг/л
50-75 лет > 900 нг/л
>75 лет > 1800 нг/л



СН вероятна



Состояния, при которых возрастает уровень натрийуретических пептидов

- Острая и хроническая **право- и левожелудочковая недостаточность**
- **Гипертрофия левого желудочка** (с артериальной гипертензией и без нее)
- Фибрилляция **предсердий**
- **Острый коронарный синдром**
- Поражение **сердечных клапанов** (порок сердца)
- **Воспаление тканей сердца** (эндокардит, перикардит, миокардит)
- **ТЭЛА, тяжелая легочная гипертензия, тяжелая пневмония**
- Острая и хроническая **почечная недостаточность** (ХБП)
- Выраженный **цирроз печени** (с асцитом)
- **Анемия**
- **Бактериальный сепсис**, тяжелые ожоги, критические состояния
- **Эндокринные расстройства** (гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, гипертиреоз)
- Тяжелая **неврологическая патология** (субарахноидальные кровоизлияния, ОНМК, травмы)

Возможные причины роста уровня НУП (помимо сердечной недостаточности)

При остром начале симптомов:

- острый коронарный синдром,
- над- и желудочковые аритмии,
- ТЭЛА
- выраженная ХОБЛ с повышением давления в правом предсердии, почечной недостаточностью, сепсисом.

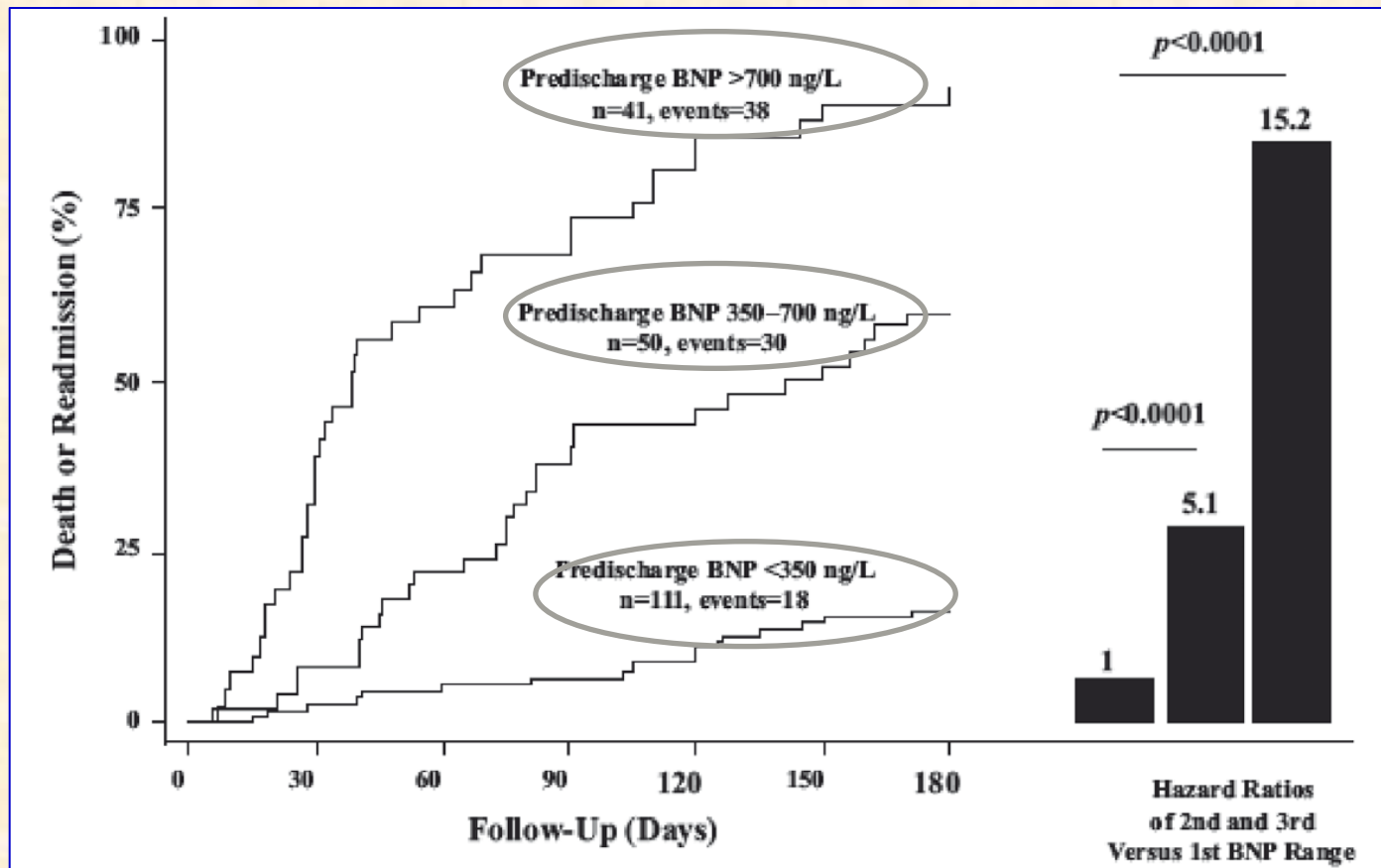
При постепенном начале симптомов:

- пожилой возраст (>75 лет),
- наджелудочковые аритмии,
- гипертрофия ЛЖ,
- ХОБЛ,
- ХПН / ХБП.

При СН многие ... **показатели имеют прогностическое значение**. Большинство из этих показателей просты, их можно определить очень быстро (пол, возраст, причина СН, ФК, определение ФВЛЖ, наличие сопутствующих заболеваний, **определение уровня натрийуретических гормонов**).

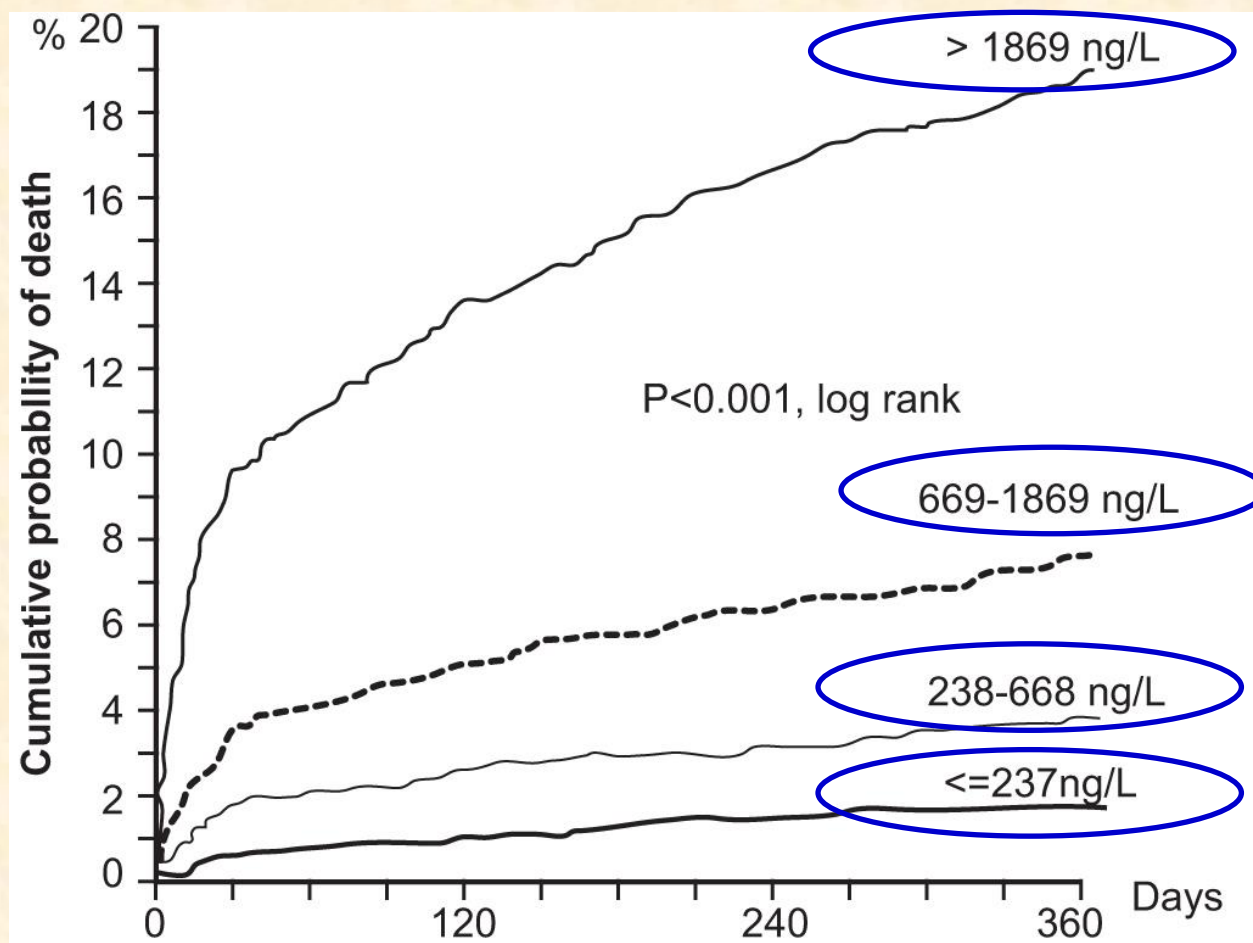
Оценка прогноза имеет первостепенное значение при решении вопроса об имплантации внутрисердечных устройств и проведения оперативного лечения, а также при выборе тактики ведения больного с терминальной ХСН.

Национальные рекомендации РФ ... по диагностике и лечению ХСН, 2012 - 2013



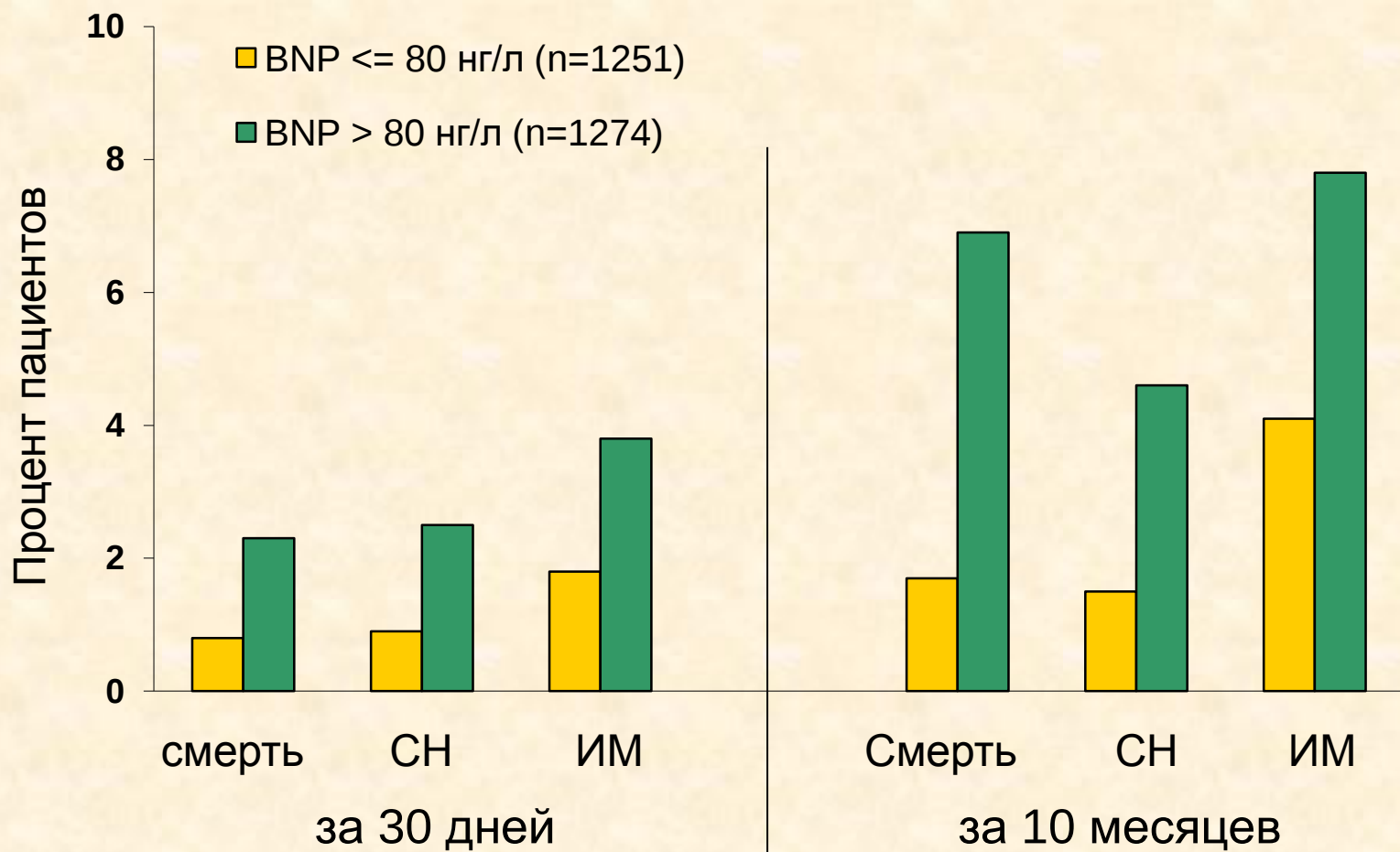
**Уровень
НУП и
прогноз
исхода
СН**

Риск смерти у больных с ОКС (-)ST в зависимости от уровня NT-proBNP

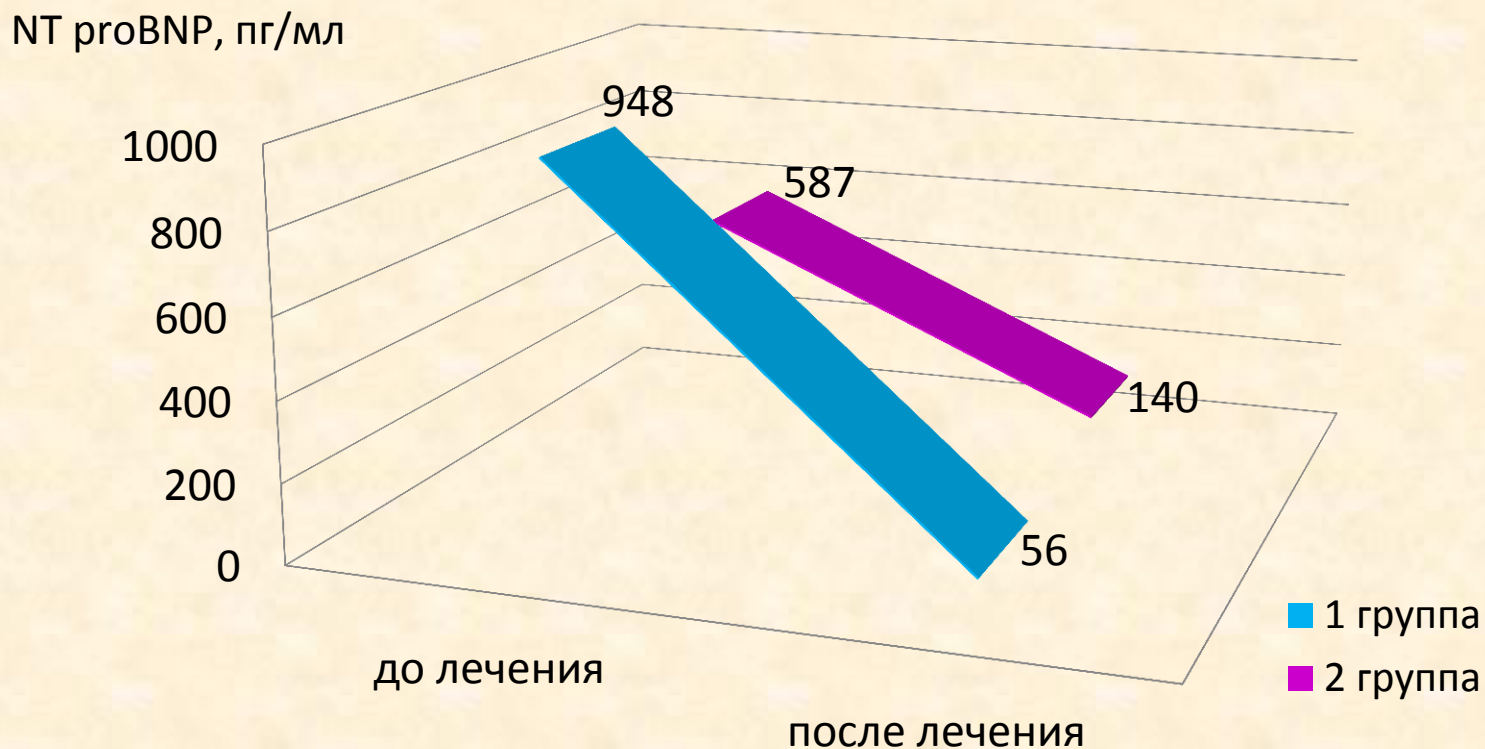


NT-proBNP

Связь уровня BNP при ОКС с конечными точками (прогностическое значение)



Поскольку высокий уровень НУП ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а снижение этого уровня приводит к улучшению прогноза, ...было высказано предположение о более четком **контроле эффективности лечения с помощью серийного определения уровня НУП** по сравнению с контролем, основанном на слежении лишь за клиническими показателями...

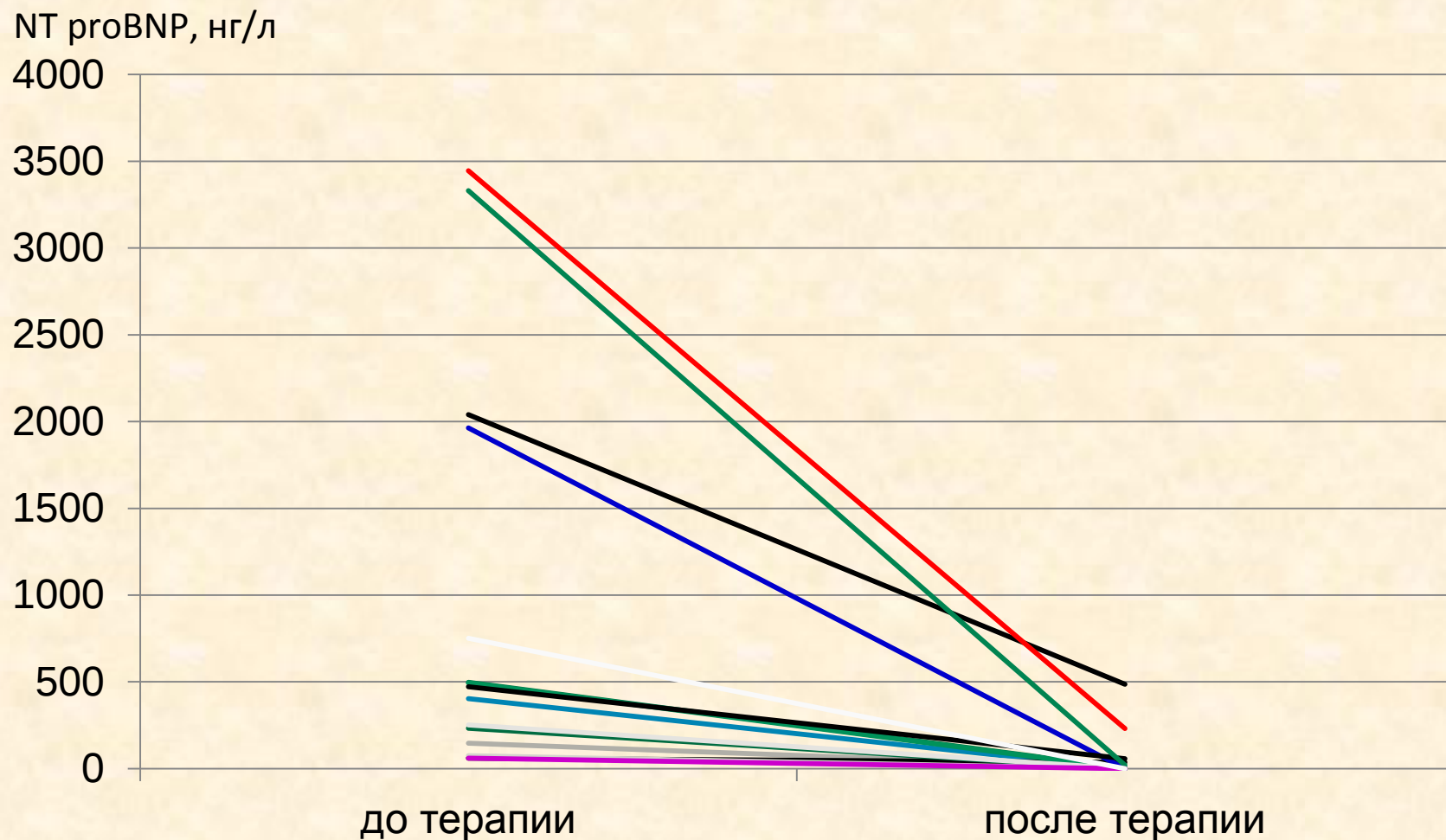


Изменения уровня NT-proBNP при лечении фибрилляции предсердий

1 группа (n= 15), рецидивы пароксизмов ФП

2 группа (n=35), без рецидивов пароксизмов ФП

Динамика изменений NT-proBNP при лечении пациентов с рецидивами пароксизмов ФП



Динамика концентрации NT-proBNP при ОИМ

NT proBNP, пг/мл



...у больных ОИМ с изолированной тромболитической терапией, **высокий уровень NT-proBNP** (более чем в 2 раза) на 7 сутки по сравнению с пациентами с первичным и отсроченным стентированием, служит дополнительным **предиктором неблагоприятного прогноза** в отношении развития раннего постинфарктного ремоделирования и сердечной недостаточности.

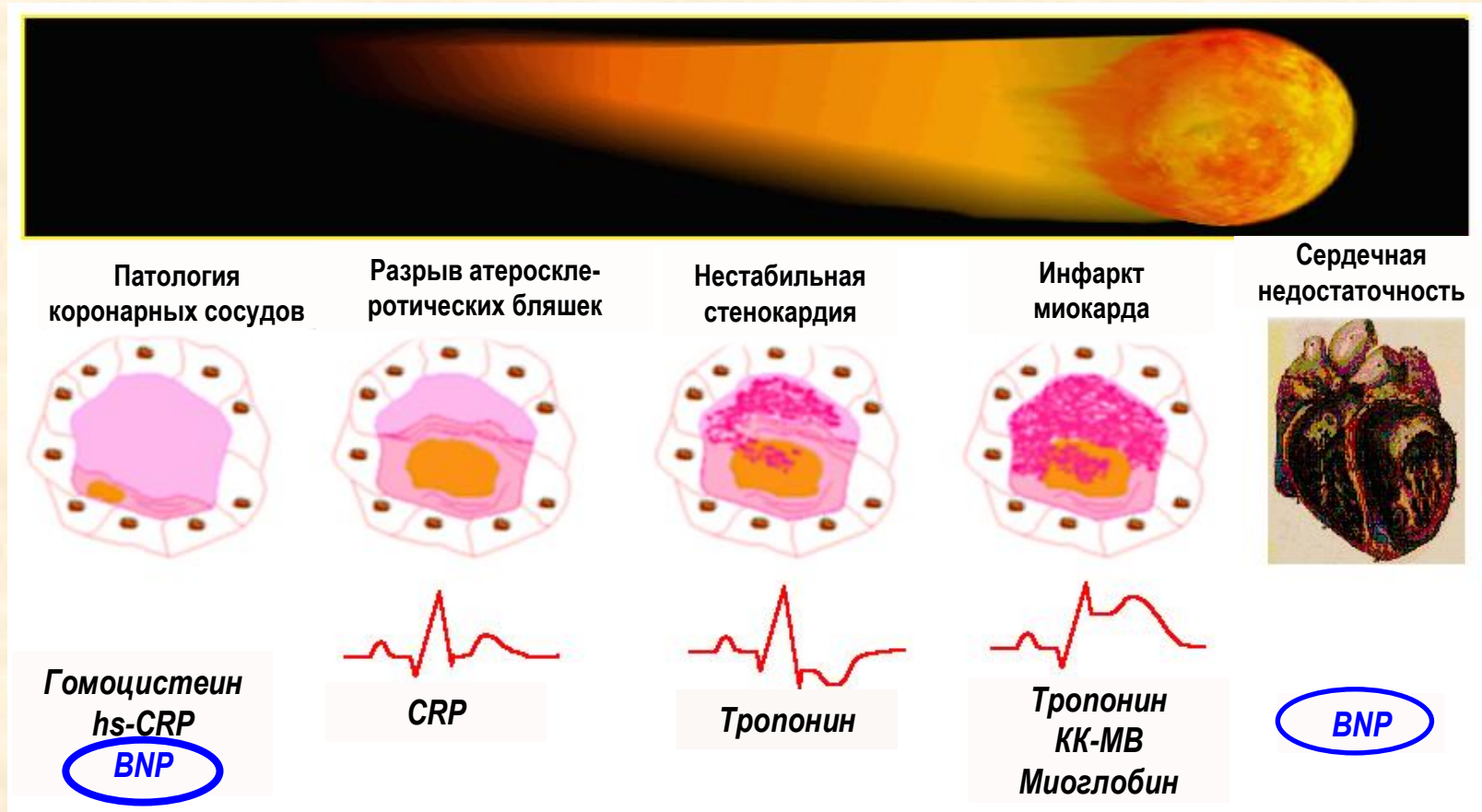
Повышение уровня NT- proBNP более 500 пг/мл может служить косвенным признаком развития раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

Клинический пример (аневризмэктомия ЛЖ + АКШ)

- Пациент К., 63 года, ИБС, ОИМ в 2008 и 2009 г.
- **ХСН 3 ФК**, аневризма ЛЖ.
- Операция - длительность 3 часа, инотропная поддержка 20 часов.
- На 4 сутки - пароксизм фибрилляции предсердий.
- Перевод в отделение реабилитации - на 10 день.

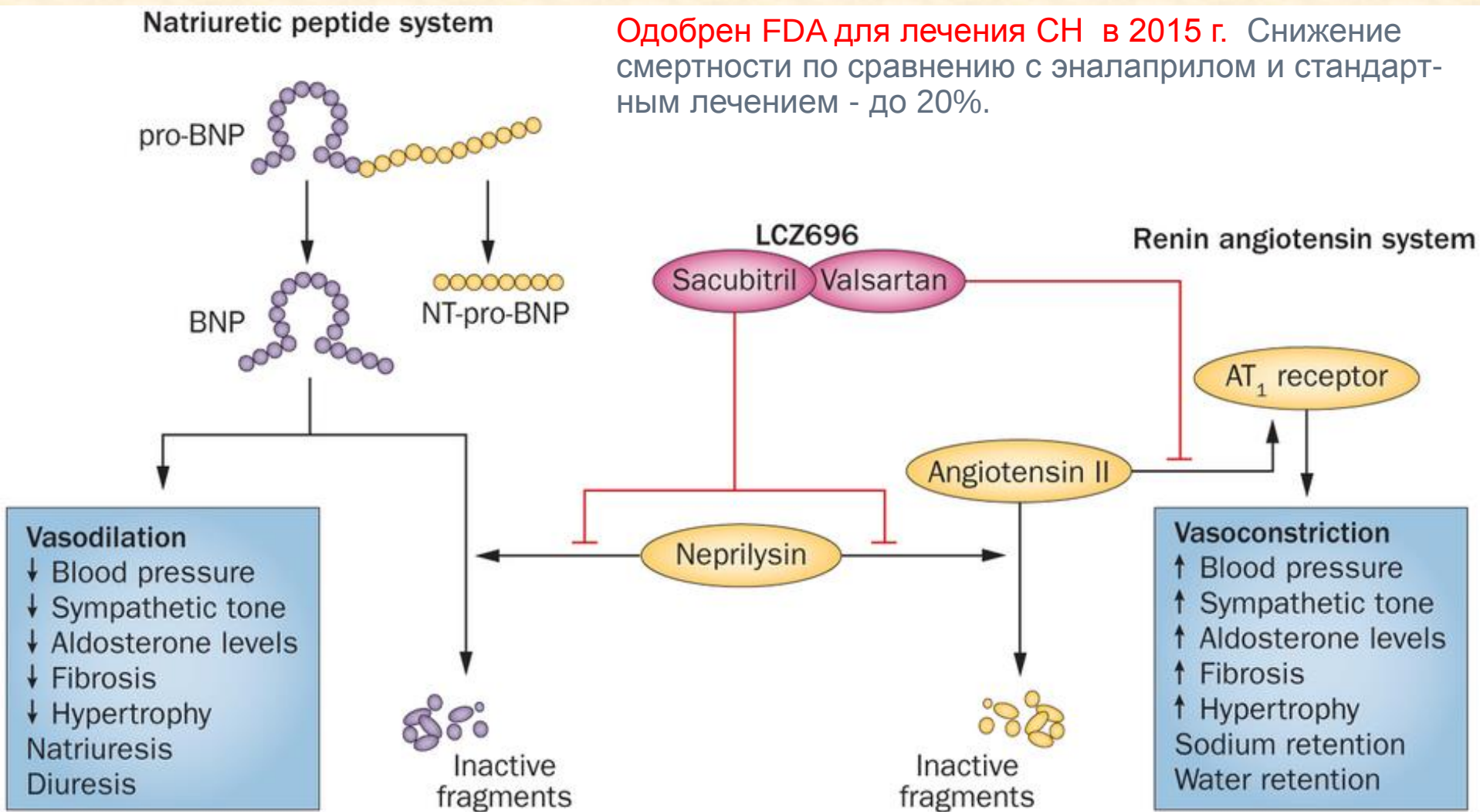
	До	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	24 ч	48 ч
BNP нг/л	427	366	270	545	400	345	91	117
Tn I нг/л	50	530	900	1900	2000	2000	1600	1500
Tn T нг/л	30	320	460	600	500	420	350	350

Континуум и биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний



ENTRESTO – ингибитор неприлизина + блокатор рецепторов ангиотензина

Одобен FDA для лечения СН в 2015 г. Снижение смертности по сравнению с эналаприлом и стандартным лечением - до 20%.



Уровень BNP растет на 20-40%,
NT-proBNP – умеренно снижается.

НУП секретируются из сердца в ответ на гемодинамический стресс (объем / давление) и являются маркерами СН, отражая дисфункцию предсердий, желудочков и клапанов.

При СН уровень НУП повышен, хотя НУП неспецифичны ни для сердца, ни в отношении СН. НУП не позволяют надежно различить систолическую и диастолическую СН.

Диагностика и последующее лечение больных с острой одышкой определяются уровнем НУП.

Уровень НУП отражает риск осложнений и смерти при острой СН.

Снижение уровня НУП >30% в ответ на лечение СН – хороший прогностический признак.

НУП – прогностические показатели при ТЭЛА.

НУП – предикторы смертности при остром коронарном синдроме.

Высокий уровень НУП у больных в ОРИТ в отсутствие почечной недостаточности предполагает наличие поражения сердца.

Почечная недостаточность затрудняет интерпретацию результатов определения НУП.



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ !**

БЛАГОДАРНОСТЬ
за использованные материалы:

Д.С. Беневоленскому
В.В. Велькову
Д.С. Сапрыгину
И.С. Родюковой
В.В. Дорофееву
М.М. Федоровой, Е.А. Павловской
Фирме Hoffman-La Roche
А.Г. Кочетову
О.В. Лянг