



Практические указания Национальной академии клинической биохимии и Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца при Международной федерации клинической химии: аналитические проблемы определения биохимических маркеров острых коронарных синдромов

“This document has been translated with permission of the National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC, USA. NACB is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the NACB.”

Copyright © 2008 American Association for Clinical Chemistry and Terra Medica

ГЛАВА 3

Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике: Клиническое использование определения сердечных маркеров при сердечной недостаточности

Авторский коллектив:

У. Г. Уилсон Танг, Гэри С. Фрэнсиз, Дэвид А. Морроу, Л. Кристин Ньюби, Кристофер П. Кэннон, Роберт Л. Джесс, Алан Х. Б. Вуб, Алан Б. Сторроу, Роберт Г. Кристенсон

Члены комитета НАКБ

Председатель: Роберт Г. Кристенсон

Фред С. Эппл, Кристофер П. Кэннон и Гэри Фрэнсиз, Роберт Л. Джесс, Дэвид А. Морроу, Л. Кристин Ньюби, Ян Равкилд, Алан Б. Сторроу, У. Г. Уилсон Танг, Алан Х. Б. Ву

Все взаимоотношения членов Комитета с промышленностью можно выяснить на сайте <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>.

Материалы этой публикации выражают мнение авторов и членов Комитета и не представляют официальную позицию Национальной академии клинической биохимии (НАКБ). Национальная академия клинической биохимии является академией Американской ассоциации клинической химии.

I. ОБЩИЙ ОБЗОР АНАЛИТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- А. Условия определения маркеров при сердечной недостаточности.
- Б. Предпосылки и определение терминов.
- В. Превращения и определение натрийуретического пептида мозгового типа (НПМТ) и аминоконцевого предшественника натрийуретического пептида мозгового типа (про-НПМТ).

II. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ИСХОДНОЙ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- А. Диагностика сердечной недостаточности.
 1. НПМТ или про-НПМТ в диагнозе острой декомпенсированной сердечной недостаточности.
 2. НПМТ или про-НПМТ в подтверждении диагноза сердечной недостаточности.
- Б. Стратификация риска при сердечной недостаточности.
 1. Стратификация риска при использовании НПМТ или про-НПМТ у больных с наличием или отсутствием сердечной недостаточности.
 2. Стратификация риска при использовании сердечного тропонина у больных с наличием или отсутствием сердечной недостаточности.

III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В СКРИНИНГЕ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА

- А. НПМТ или про-НПМТ в скрининге сердечной недостаточности и дисфункции сердца.
- Б. Подходы к скринингу дисфункции сердца.

IV. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В КОНТРОЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- А. Терапевтический мониторинг под контролем результатов определения НПМТ или про-НПМТ.

Литература

I. Общий обзор аналитических проблем определения лабораторных маркеров сердечной недостаточности

A. Условия определения лабораторных маркеров при сердечной недостаточности

В последнее десятилетие совершилась революция в определении ряда лабораторных маркеров и подходах к диагностике и лечению сердечной недостаточности. Медицинское сообщество надеется, что значительный прогресс в понимании доступных в настоящее время сердечных маркеров будет способствовать улучшению выделения вариантов сердечной недостаточности и индивидуализации лечения этих состояний, и не только их. Однако, как и у большинства новых диагностических методов, несмотря на многообещающие результаты ключевых испытаний, в клинических условиях встречается множество проблем.

Материал, обсуждаемый в этом руководстве, относится к определению НПМТ, про-НПМТ и сердечного тропонина в связи с выявлением, стратификацией риска и лечением сердечной недостаточности, включая лечебные показания для взрослых больных (старше 18 лет). Вместе с сопутствующим документом «*Практические указания Национальной академии клинической биохимии и Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца при Международной федерации по клинической химии: аналитические проблемы определения биохимических маркеров сердечной недостаточности*» данные рекомендации направлены на надлежащее использование результатов этих исследований врачами и лабораторным персоналом. Комитет считает, что распространение этих указаний среди клиницистов и сотрудников лабораторий должно улучшить их взаимопонимание и, в конечном счете, уход за больными и исходы лечения сердечной недостаточности. Хотя конкретизация в такой ситуации затруднена, руководство задумано как краткое пособие, которое может быть полезным в конкретных ситуациях. Комитет считает, что получение и распространение знаний об определении натрийуретических пептидов является основной проблемой на пути применения результатов таких анализов. По этой причине существуют планы по широкому распространению данных рекомендаций. Комитет считает, что это поможет ознакомить пользователей с преимуществами и недостатками определения НПМТ и про-НПМТ. Например, что касается стоимости, прямые затраты на анализ НПМТ или про-НПМТ составляют примерно 50 долларов США (по курсу 2007 г.). Получены свидетельства, хотя и несколько противоречивые, что использование определения НПМТ в целом снижает затраты на лечение сердечной недостаточности без повышения риска для больных [1, 2]. Затраты учитывались комитетом при разработке рекомендаций, однако сочтены умеренными в сравнении с общими затратами на лечение сердечной недостаточности, и эта точка зрения находит документальное подтверждение [1, 2].

Важно подчеркнуть, что ценность результатов анализа состоит в том, что они дополняют клинические наблюдения о ходе заболевания. Таким образом, определение биохими-

ческих маркеров (таких как НПМТ или про-НПМТ) важно не само по себе и должно использоваться и истолковываться в более широком клиническом контексте с учетом сопутствующих факторов. При правильном использовании выгоды тестирования для здоровья намного перевесят побочные эффекты и риски, связанные с получением информации об уровне НПМТ и про-НПМТ. Использование результатов определения сердечного тропонина в связи с популяционными исследованиями сердечной недостаточности также обсуждается, главным образом, в связи с их ролью в стратификации риска.

B. Предпосылки и определение терминов

Сердечная недостаточность является комплексным клиническим синдромом, который может быть результатом любого структурного или функционального нарушения в сердце, приводящего к расстройству способности желудочков наполняться кровью или выталкивать кровь [3]. Значение этой проблемы, затрагивающей 2–3% населения США, непрерывно возрастает вместе со связанными с ней затратами. По оценкам ряда авторов, только 50% таких больных живут дольше 4 лет [4]. Возрастание распространенности сердечной недостаточности является следствием старения населения, а также заметного увеличения числа людей, переживших инфаркт миокарда. По самым скромным оценкам, 50% случаев сердечной недостаточности имеют ишемическое происхождение, в 75% случаев главным этиологическим фактором является гипертензия. Затраты, связанные с сердечной недостаточностью, в Европе и США оцениваются в 100 млрд долларов, при этом в США 70% затрат приходится на госпитализацию [3–5].

Диагноз сердечной недостаточности у постели больного ставится на основании клинических признаков и симптомов, а не на основании результатов каких-либо анализов. Однако значительная часть больных обращаются к кардиологу после того, как врач общей практики ошибочно поставил иной диагноз, чем сердечная недостаточность. В связи с этим определение биомаркеров при сердечной недостаточности имеет три важные цели: 1) выявить возможные (и, вероятно, обратимые) причины сердечной недостаточности; 2) подтвердить наличие или отсутствие синдрома сердечной недостаточности и 3) оценить тяжесть сердечной недостаточности и риск ее прогрессирования.

В последние десять лет показано, что натрийуретические пептиды, особенно НПМТ и его аминоконцевой пептид про-НПМТ, высокоинформативны в подтверждении или опровержении диагноза сердечной недостаточности, а также в определении отсроченного риска. Кроме того, в литературе стали упоминаться несколько новых сердечных, воспалительных и метаболических биомаркеров, таких как натрийуретический пептид типа С [6], эндотелин-1 [7], С-реактивный белок [9, 10], сердечный тропонин [8], апелин [11, 12], миотрофин [13], уротензин-II [14–16], адреномедуллин [17, 18] и средний фрагмент проадреномедулина [19], кардиотропин-1 [20, 21], уркортин [22], растворимый рецептор ST2 [23], миелопероксидаза (МПО) [24], копептин [19, 25], ростовой дифференцировочный фактор-15 (GDF-15) [26],

ОБЗОРЫ

лимфоцитарные киназы связанных с G-белками рецепторов (GRK-2) [27], галектин-3 [28], средний фрагмент и другие циркулирующие формы натрийуретического пропептида типа А [19, 29] и многие другие. Их клиническое значение предстоит установить и подтвердить (табл. 3.1).

В связи с этим внимание будет сосредоточено на определении НПМТ и про-НПМТ при сердечной недостаточности, некоторые другие биомаркеры будут отмечаться в особом контексте.

Таблица 3.1. *Некоторые лабораторные маркеры, известные или изучаемые в настоящее время для клинической диагностики, лечения и стратификации риска сердечной недостаточности*

Стандартные лабораторные маркеры

Натрий
Азот мочевины крови
Креатинин сыворотки
Гемоглобин
Число лейкоцитов
Общее число лимфоцитов
Сывороточный альбумин
Общий билирубин
Мочевая кислота
Распределение эритроцитов по размерам

Нейрогормоны

Катехоламины (норадреналин, адреналин)
Ренин, активность ангиотензинпревращающего фермента и альдостерон
Натрийуретические пептиды (предсердного типа, мозгового типа, типа С, N-терминальный пропептид предсердного типа А, про-НПМТ, средняя часть пропептида предсердного типа)
Эндотелин-1
Вазопрессин/копептин
Кардиотропин-1
Новые вазодилататоры (адреномедуллин и средняя часть проадреномедуллина, уротензин II, урокортин)

Маркеры воспаления

C-реактивный белок (определение высокочувствительным методом)
Миелопероксидаза
Галектин-1
Белок, связывающий жирные кислоты
Растворимый рецептор ST2
Фактор некроза опухоли- α и его рецепторы
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)
Ростовой дифференцировочный фактор 15 (GDF-15)
Остеопонтин

Метаболические маркеры

Лептин
Адипонектин
Грелин
Апелин
Инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGF-1)

Другие маркеры

Киназа-2 рецепторов, связанных с G-белками (GRK-2)
Сердечный тропонин I или тропонин T
Миотропин

В. Превращения НПМТ и про-НПМТ и определение их концентрации

Поскольку значительная часть информации, получаемой при определении лабораторных маркеров у больных с сер-

дечной недостаточностью, относится к НПМТ и про-НПМТ, будут рассмотрены их превращения и способы определения. НПМТ и про-НПМТ входят в семейство природных гормонов, известных как натрийуретические пептиды. Хотя НПМТ экспрессируется в секреторных пузырьках вместе с натрийуретическим пептидом типа А, а стимулы для его экспрессии имеют сложный характер, экспрессия НПМТ повышается, главным образом, при усилении растяжения стенок в результате увеличения нагрузки (как по давлению, так и по объему) в предсердиях и в желудочках. В связи с этим повышение уровня НПМТ и про-НПМТ в крови имеет место в условиях повышенного давления наполнения у больных с сердечной дисфункцией и может давать относительно надежную диагностическую и прогностическую информацию [30].

Из данных литературы следует, что уровень натрийуретических пептидов в крови снижается после длительного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [31, 32], блокаторами рецептора ангиотензина-II [33] и спиронолактоном [34, 35]. Это, вероятно, связано со снижением давления наполнения и/или обращением вспять процесса патологического ремоделирования, которые развиваются после нейрогормональной блокады. Однако ответ натрийуретических пептидов на лечение β -адреноблокаторами носит смешанный характер: хотя в литературе по большей части имеются указания на снижение содержания натрийуретических пептидов в крови при длительном лечении β -адреноблокаторами, проходящее увеличение этого показателя наблюдается в начале лечения ими [36].

В настоящее время помочь в диагностике сердечной недостаточности и получении прогностической информации могут несколько тест-систем для определения НПМТ в лабораторных или клинических условиях (см. табл. 3.1). Например, уровень НПМТ в крови ниже 100 пг/мл или про-НПМТ ниже 300 пг/мл имеет отрицательное предсказательное значение при исключении диагноза сердечной недостаточности у больных с одышкой [3, 38]. Как отмечено выше, термин «натрийуретический пептид» и последующее обсуждение будет относиться как к НПМТ, так и к про-НПМТ, если это не будет специально оговорено.

Существует несколько практических соображений, касающихся определения концентрации натрийуретического пептида в крови в различных клинических ситуациях.

Во-первых, референтный диапазон концентрации натрийуретического пептида в крови варьирует в зависимости от используемого метода и характеристики контрольной группы. Уровень натрийуретического пептида в крови, выражаемый в используемых в литературе единицах, в том числе моль/л и пг/мл, при применении обычно используемого метода (Shionogi), часто оказывается на 15–20% ниже, чем при использовании тест-систем (Biosite и Abbott). Считается, что это вызвано различиями в эпитопах, определяемых антителами в разных иммунохимических системах [40]. Подобные различия затрудняют прямое сравнение результатов и требуют тщательного учета метода анализа при интерпретации результатов, приводимых в литературе (см. «Практические указания Национальной академии клинической биохимии

и Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца при Международной федерации по клинической химии: аналитические проблемы определения биохимических маркеров сердечной недостаточности»).

Во-вторых, показано, что на уровень натрийуретических пептидов в крови влияет большое количество факторов, в том числе возраст и пол [39, 41–43], функция почек [43–48], особенности телосложения [49–51], состояние щитовидной железы [52, 53], анемия [54]. В частности, ожирение связано с низким уровнем НПМТ и про-НПМТ в крови при разных вариантах сердечной недостаточности. В таких случаях данные следует интерпретировать с осторожностью, особенно в плане исключения кардиальных причин одышки. Также на точность диагноза могут влиять предсуществующие заболевания сердца, такие как эпизоды сердечной недостаточности [55], нарушения ритма [42, 56–58] и причины, лежащие в основе развития сердечной недостаточности [59]. Относительный вклад этих факторов в связи со степенью дисфункции сердца является предметом оживленных дебатов, он может быть различным в разных клинических ситуациях (в целом, сопутствующие эффекты менее заметны при резких обострениях сердечной недостаточности). Более того, на уровень натрийуретических пептидов в крови могут существенно влиять диастолическая дисфункция, недавняя операция на сердце и другие структурные и функциональные аномалии сердца [60–63].

В-третьих, хотя в ряде исследований была обнаружена высокая корреляция между концентрацией НПМТ и про-НПМТ [64, 65], между ними имеются и заметные расхождения, особенно в том, что касается периода полувыведения, индивидуальных и межиндивидуальных различий [66, 67]. Однако в целом их прогностические и диагностические параметры в клинических ситуациях оказываются близкими. Также имеются различия в стабильности этих пептидов. В настоящее время нет прямого способа пересчета результатов одного метода в результаты другого, не говоря уже о различиях между способами определения одного и того же пептида.

При использовании с учетом истории заболевания, результатов объективного обследования и других данных, доступных клиницисту, сердечные маркеры играют важную роль в достижении клинических целей, представленных ниже.

II. Использование лабораторных маркеров для исходной оценки сердечной недостаточности

А. Диагноз сердечной недостаточности

Рекомендации по использованию лабораторных маркеров для выявления сердечной недостаточности

Класс I

1. Определение концентрации НПМТ и про-НПМТ в крови можно использовать в острой ситуации для исключения или подтверждения диагноза сердечной недостаточности

у больных с неясными признаками и симптомами (степень обоснованности: А).

Класс IIa

1. Определение концентрации НПМТ и про-НПМТ в крови может быть полезным для исключения диагноза сердечной недостаточности с признаками и симптомами, вызывающими подозрение на сердечную недостаточность не в критической ситуации (степень обоснованности: В).

Класс III

1. Рутинное определение концентрации НПМТ или про-НПМТ в крови не рекомендуется при постановке диагноза у больных с явными клиническими признаками сердечной недостаточности (степень обоснованности: В).

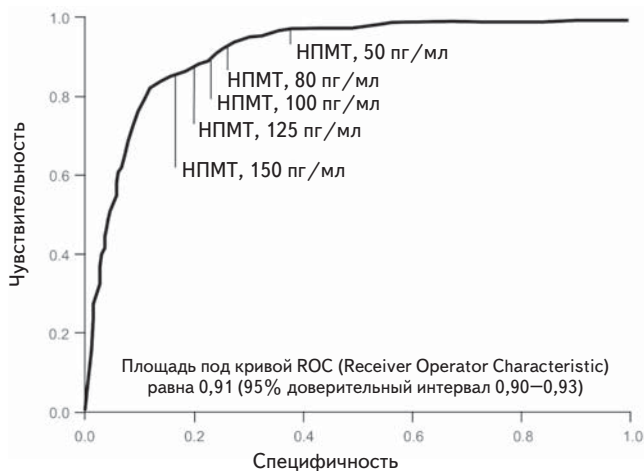
2. При постановке диагноза у больных с сердечной недостаточностью определение концентрации НПМТ или про-НПМТ в крови не следует использовать вместо общепринятых клинических способов осмотра или определения степени функциональных аномалий левого желудочка, эхокардиографии, инвазивных методов оценки гемодинамики и т. д. (степень обоснованности: В).

1. НПМТ и про-НПМТ в выявлении острой декомпенсированной сердечной недостаточности

Большинство ранних исследований натрийуретических пептидов было направлено на выяснение диагностической значимости определения концентрации в крови НПМТ или про-НПМТ у больных с признаками и симптомами сердечной недостаточности. Применимость определения НПМТ или про-НПМТ при первичном осмотре пациентов с сердечной недостаточностью в острой ситуации хорошо доказана в нескольких проспективных кооперативных клинических исследованиях. В кооперативном исследовании «Нарушенное дыхание» (Breathing-Not-Properly) использование концентрации в крови НПМТ 100 пг/мл в качестве диагностического порога обеспечило чувствительность 90%, специфичность 76% и диагностическую точность 81% при выявлении сердечной недостаточности в качестве этиологического фактора остро развившейся дыхательной недостаточности. Эти результаты были лучше, чем при использовании только клинических признаков при обследовании 1568 больных, доставленных в отделение неотложной помощи с остро развившейся одышкой [68] (рис. 3.1А).

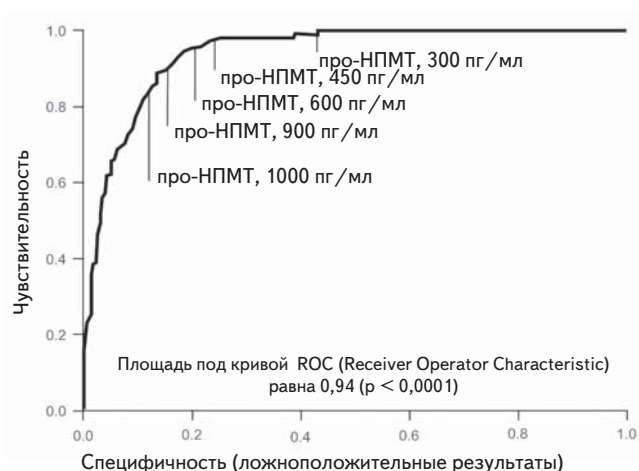
В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, в котором проводилось сравнение диагностической стратегии, предусматривающей определение концентрации НПМТ в крови, со стратегией, предусматривающей только клиническую оценку, определение НПМТ в отделении неотложной помощи улучшило диагностику и лечение больных с острой одышкой, уменьшило сроки госпитализации и стоимость лечения [1]. Сообщается о сходных результатах, полученных в условиях первичного лечения: определение НПМТ или про-НПМТ в крови повышает точность постановки диагноза сердечной недостаточности врачами общей практики [69]. Сравнимость результатов определения про-НПМТ была подтверждена в исследовании PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency

ОБЗОРЫ



НПМТ, пг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная сила, %	Отрицательная предсказательная сила, %	Точность, %
50	97	62	71	96	79
80	93	74	77	92	83
100	90	76	79	89	83
125	87	79	80	87	83
150	85	83	83	85	84

Рис. 3.1А. Кривая ROC (Receiver Operator Characteristic) для анализа натрийуретического пептида мозгового типа в выявлении сердечной недостаточности с одышкой [68]. Адаптировано с разрешения из статьи: Maisel A. [et al.]. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, № 3. — P.161–167. Copyright© 2002. Massachusetts. Medical Society. All rights reserved



НПМТ, пг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная сила, %	Отрицательная предсказательная сила, %	Точность, %
300	99	68	62	99	79
450	98	76	68	99	83
600	96	81	73	97	86
900	90	85	86	94	87
1000	87	86	78	91	87

Рис. 3.1Б. Кривая ROC (Receiver Operator Characteristic) для анализа натрийуретического N-концевого пропептида мозгового типа в выявлении сердечной недостаточности с острой одышкой [68]. Адаптировано с разрешения из работы: Januzzi J. L., Jr [et al.]. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // Amer. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 95, № 8. — P. 948–954. Copyright© 2006, with permission from Elsevier

Department: Изучение про-НПМТ при одышке в отделении неотложной помощи). Концентрация про-НПМТ в крови определялась у 600 больных, доставленных в отделение неотложной помощи с остро развившейся одышкой. Уровень про-НПМТ при граничном содержании > 450 пг/мл (возраст < 50 лет) и > 900 пг/мл (возраст ≥ 50 лет) оказался весьма чувствительным и специфичным признаком для выявления острой сердечной недостаточности, тогда как уровень < 300 пг/мл был оптимальным для исключения острой сердечной недостаточности (отрицательная предсказательная сила 99%) (рис. 3.1Б) [70]. Логично было бы сравнивать уровень натрийуретических пептидов у больных с предсуществующей сердечной недостаточностью, состояние которых ранее было стабильным, но степень возрастания, которую можно признать клинически значимой, пока еще не установлена. При этом в настоящее время в США отсутствуют принятые на национальном уровне указания по диагностике и лечению синдромов сердечной недостаточности.

Относительно клинических показаний для рутинного использования результатов определения концентрации натрийуретических факторов в крови при первичном осмотре больных с признаками и симптомами сердечной недостаточности существует некоторый скептицизм, особенно если ситуация не является острой [71]. Более того,

однократное определение концентрации натрийуретического пептида в крови при уровне от 80 до 300 пг/мл при использовании тест-систем Biosite оказалось менее надежным в условиях острой сердечной недостаточности с отеком легких, поскольку в таких случаях слишком мало времени для достаточного повышения уровня НПМТ или про-НПМТ в крови [72]. Эта «серая зона» концентрации натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности может также зависеть от прежней истории сердечной недостаточности, когда вероятно снижение уровня натрийуретических пептидов в крови до этого диапазона [55, 73, 74]. Также существуют проблемы с выбором граничных значений у некоторых категорий больных, например у пожилых пациентов [75]. Более того, абсолютный уровень, а также изменение концентрации натрийуретических пептидов в крови могут коррелировать с клиническими или эхокардиографическими параметрами, но эти корреляции могут значительно варьировать. Имеются сообщения, иллюстрирующие отсутствие тесных взаимосвязей между уровнем натрийуретических пептидов в крови и объемом крови [76], фракцией выброса левого желудочка [60] и гемодинамическими параметрами [77–79]. В связи с этим в настоящее время определение концентрации натрийуретических пептидов все еще следует считать

только частью диагностической оценки степени сердечной недостаточности, но не определяющим диагностическим признаком.

2. Роль НПМТ или про-НПМТ в подтверждении диагноза сердечной недостаточности

В последних рекомендациях Американской коллегии кардиологов (ACC)/Американской кардиологической ассоциации (AHA), Американского общества сердечной недостаточности (HFSA) и других руководствах достигнут консенсус относительно ведения больных с *хронической* сердечной недостаточностью, состоящий в том, что определение концентрации натрийуретических пептидов в крови следует проводить для подтверждения диагноза сердечной недостаточности при наличии подозрений на нее, но только если при этом имеются неоднозначные признаки и симптомы или сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких [80]. Результаты этих исследований могут иметь значение для повышения точности диагностики при выявлении сердечной недостаточности. Более того, определение концентрации натрийуретических пептидов в крови оказалось полезным в различении механизмов дисфункции сердца (рестриктивная кардиомиопатия или констриктивная кардиомиопатия [81]) и в выявлении вовлеченности сердца в патологический процесс при системных заболеваниях [82, 83].

Внимательная проспективная оценка применимости определения концентрации натрийуретических пептидов в крови не проводилась у больных в неостром состоянии в амбулаторных условиях. Исходя из этого, можно заключить, что клиническая применимость определения концентрации в крови натрийуретических пептидов в подтверждении диагноза сердечной недостаточности в амбулаторных условиях должна быть сравнимой с таковой в острых ситуациях, для которых получено больше данных. Важно отметить, что среди больных с минимальными или хроническими симптомами в неостром состоянии в амбулаторных условиях концентрация натрийуретических пептидов в крови может варьировать, и диагностически значимый диапазон может быть иным, нежели в острых ситуациях (см. раздел III, скрининг).

Таким образом, для больных с хронической стабильной сердечной недостаточностью граничные значения, используемые при острых состояниях, могут оказаться ненадежными при перенесении в амбулаторные условия. Также имеются сообщения о том, что в амбулаторных условиях у больных со стабильной, но явной сердечной недостаточностью уровень натрийуретических пептидов в крови может быть относительно более низким, чем тот, который обычно считается диагностически значимым для сердечной недостаточности (например, > 100 пг/мл при использовании тест-систем Biosite BNP) [59]. Это противоречит тому факту, что при острых состояниях более чем у 90% больных уровень НПМТ в крови > 100 пг/мл [84]. Тем не менее, этот граничный уровень все равно может быть полезным в исключении диагноза сердечной недостаточности, если это подтвержда-

ется внимательным изучением анамнеза и данными объективного обследования.

Б. Стратификация риска сердечной недостаточности Рекомендации по использованию лабораторных маркеров для стратификации риска сердечной недостаточности

Класс IIa

1. Определение в крови НПМТ или про-НПМТ может быть полезным дополнением для клинической оценки в некоторых ситуациях, когда требуется дополнительная стратификация риска (степень обоснованности: А).

2. Серийное определение концентрации НПМТ или про-НПМТ в крови можно использовать для отслеживания изменений в профилях риска и в клиническом состоянии у больных сердечной недостаточностью в ряде ситуаций, когда требуется дополнительная стратификация риска (степень обоснованности: В).

Класс IIb

1. Определение сердечного тропонина может выявить больных сердечной недостаточностью с повышенным риском вне ситуаций острого коронарного синдрома (степень обоснованности: В).

Класс III

1. Рутинное определение маркеров с *единственной* целью стратификации риска у больных с сердечной недостаточностью не требуется (степень обоснованности: В).

1. Стратификация риска при использовании НПМТ или про-НПМТ у больных с наличием или отсутствием сердечной недостаточности

Увеличение количества надежных публикаций подтверждает применимость исследования концентрации натрийуретических пептидов в крови для стратификации риска у больных сердечной недостаточностью или даже без сердечной недостаточности в анамнезе [85]. Это относится к самым разным клиническим состояниям, в том числе острому коронарному синдрому [86–89], стабильно протекающей ишемической болезни сердца [90–92], декомпенсированной сердечной недостаточности [93, 94], хронической сердечной недостаточности [95] и даже к несердечным заболеваниям, таким как тромбоэмболия легочной артерии [85], или в общей популяции у людей без сердечной недостаточности в анамнезе [85] или у лиц с риском развития сердечной недостаточности [98]. Имеются публикации, указывающие на полезность определения концентрации натрийуретических пептидов в крови для отбора больных на трансплантацию сердца [8, 99, 100], а также имплантацию дефибрилляторов [101] или ресинхронизацию сердца [102–104]. Более того, уровень натрийуретических пептидов в крови оказался важным независимым предсказательным признаком внезапной смерти [105] и эквивалентным в смысле стратификации риска по Шкале выживания при сердечной недостаточности (Heart Failure Survival Score) [106]. Натрийуретические пептиды также играют важную дополнительную прогности-

ОБЗОРЫ

ческую роль в сочетании со стандартными клиническими и лабораторными прогностическими показателями [98, 107].

Важно отметить, что изменение концентрации натрийуретических факторов в крови связывают с различиями в долгосрочном клиническом исходе (см. «Контроль лечения» в разделе IV). Также стоит учитывать и то, что абсолютные значения диапазонов, приводимые в литературе, определяющие разные уровни риска, значительно варьируют в зависимости от группы больных. На самом деле, даже если уровень натрийуретических пептидов в крови при выявлении сердечной недостаточности является промежуточным, их долгосрочное прогностическое значение остается устойчивым [74, 108]. Однако прогностическое значение определения концентрации натрийуретических пептидов все еще ограничено отсутствием конкретных показаний к их применению в контроле над лечением. Задачей является более четкое определение конкретных ситуаций, в которых стратификация риска может быть полезной в клиническом отношении, и тогда то, что определяется как ложноположительный или ложноотрицательный результат, может выявить патофизиологические обстоятельства, неочевидные по клиническим проявлениям [109].

Ведение больных с сердечной недостаточностью в настоящее время основывается на субъективной оценке состояния ими самими или врачами и на различных неспецифических лабораторных показателях дисфункции органов и состояния жидких пространств организма. Концентрация натрийуретических пептидов в крови больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью быстро снижается после лечения диуретиками [131–133], хотя эти изменения могут значительно варьировать и не зависеть от изменений гемодинамических параметров [77]. Более того, в амбулаторных условиях концентрация натрийуретических пептидов в крови может коррелировать с симптомами [134]. Весьма спорным вопросом остается колебание уровня натрийуретических пептидов у отдельного пациента [135–137]. Недавние публикации об исследованиях в когортах больных с хронической сердечной недостаточностью [138] и с острыми коронарными синдромами [139] дополнительно иллюстрируют то, что снижение уровня концентрации натрийуретических пептидов в крови с течением времени может быть прямо связано с соответствующим снижением частоты отдаленных клинически значимых эпизодов. В связи с этим серийное определение концентрации в крови НПМТ и про-НПМТ может быть полезным в отслеживании изменений профиля риска и клинического состояния у больных с сердечной недостаточностью в определенных ситуациях, когда требуется дополнительная стратификация риска.

2. Стратификация риска у больных сердечной недостаточностью с использованием сердечного тропонина

Детектируемый уровень сердечного тропонина в сыворотке является признаком некроза сердца и широко используется при острых коронарных синдромах (ОКС). У больных с острой сердечной недостаточностью определение сердечного тропонина используют как часть клинических действий

в острых ситуациях для исключения ишемии миокарда как первичного этиологического фактора (см. рекомендации в главе 1). Однако при тяжелой сердечной недостаточности [8, 110] или при декомпенсации [11, 113] у некоторых больных может иметь место преходящее или стойкое повышение концентрации сердечного тропонина I или тропонина T в сыворотке крови при отсутствии явной ишемии миокарда. Повышение уровня тропонина в сыворотке крови связывают с плохим прогнозом. В нескольких клинических исследованиях дополнительно проиллюстрировано сильное отрицательное прогностическое влияние стойкого повышения результатов серийного определения уровня тропонина, которое может указывать на продолжающееся повреждение сердца [114, 115]. Однако применимость рутинных анализов сердечного тропонина у больных с острой или хронической сердечной недостаточностью, а также надлежащие диагностические и терапевтические подходы к ситуациям с повышенным уровнем тропонина в сыворотке крови без ОКС еще только предстоит определить. Это отчасти следствие недостаточного понимания того, является ли уровень сердечного тропонина маркером некроза миоцитов маркером риска или же еще и фактором риска.

III. Использование лабораторных маркеров в скрининге дисфункции сердца

Рекомендации по использованию НПМТ и про-НПМТ в скрининге сердечной недостаточности

Класс IIb

1. Определение НПМТ и про-НПМТ в крови может быть полезным для выявления больных с систолической дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда или больных с высоким риском развития сердечной недостаточности (например, инфаркт миокарда или сахарный диабет в анамнезе). Однако диагностические диапазоны и экономическая эффективность в разных популяциях остаются предметом дискуссии (степень обоснованности: Б).

Класс III

1. Рутинное определение концентрации натрийуретических пептидов (НПМТ и про-НПМТ) в крови не рекомендуется для скрининга большого числа больных с дисфункцией левого желудочка без симптомов (степень обоснованности: Б).

А. НПМТ и про-НПМТ в скрининге сердечной недостаточности и дисфункции сердца

Диагностическая применимость определения натрийуретических пептидов в крови в условиях острой сердечной недостаточности стимулировала интерес к оценке этих биомаркеров в качестве средств скрининга больных с сердечной дисфункцией, но без явных признаков и симптомов (так называемая бессимптомная дисфункция левого желудочка, БДЛЖ). В соответствии с последними указаниями АСС/АНА по лечению хронической сердечной недостаточности, у подавляющего большинства больных, у которых развивается сердечная недостаточность, ранее

могли иметься предшествующие ей структурные аномалии сердца («сердечная недостаточность стадии Б»), которые можно было бы распознать до начала заболевания [116]. По данным недавнего исследования, проведенного на общей популяции, распространенность исходных сердечных аномалий (в том числе БДЛЖ), диастолической дисфункции, аномалий клапанов, гипертрофии левого желудочка и локальных аномалий подвижности стенок была наибольшей среди людей с уровнем НПМТ и про-НПМТ в пределах верхней четверти. Более высокий уровень про-НПМТ также связан с повышенной вероятностью выявления эпизодической сердечной недостаточности, что, вероятно, связано с относительно неспецифичной связью с БДЛЖ при диапазоне уровня натрийуретических факторов, наблюдаемом в общей популяции [120, 121].

Б. Подходы к скринингу дисфункции сердца

Существуют два подхода к использованию результатов определения натрийуретических пептидов при скрининге. В первом подходе определение концентрации в крови натрийуретических факторов может быть полезным при остром инфаркте миокарда в отсутствие явной сердечной недостаточности. В таких случаях уровень натрийуретических пептидов в крови обратно связан с постинфарктной фракцией выброса левого желудочка. Однако из-за гетерогенности обследованных популяций и времени получения образцов крови точность скрининга натрийуретических пептидов варьирует. Основным методом оценки структурных аномалий левого желудочка после инфаркта миокарда, вероятно, будет оставаться эхокардиография.

Второй подход состоит в сочетании определения натрийуретических пептидов с другими средствами скрининга для повышения диагностической точности любого отдельного теста. Этот «мультимаркерный» подход подробно исследован в качестве способа стратификации при острых коронарных синдромах. В этом контексте перспективным выглядит сочетание определения натрийуретических пептидов с определением миелопероксидазы или электрокардиографией [122, 123], но для лучшей характеристики таких подходов нужны дополнительные исследования. К настоящему времени в большинстве руководств не поощряется *рутинное* определение натрийуретических пептидов для скрининга дисфункции левого желудочка у больших групп пациентов без симптомов.

Некоторые исследователи пытались повысить вероятность выявления бессимптомной сердечной дисфункции, сосредоточившись на подгруппах высокого риска, что может быть более экономически эффективной стратегией [124]. Высокая распространенность повышенного уровня натрийуретических пептидов наблюдалась в группах больных с риском развития сердечной недостаточности (сердечная недостаточность стадии А), особенно среди имевших в анамнезе длительную гипертензию, сахарный диабет [125, 126], заболевания коронарных артерий [29, 127] и у пожилых [128, 133]. Можно полагать, что определение в крови натрийуретических пептидов может быть полезным для скрининга этих

групп высокого риска, которые в противном случае можно было бы подвергать скринингу на АДЛЖ, хотя граничный уровень в разных популяциях больных может быть разным. Другие исследователи комбинировали несколько сердечных биомаркеров для повышения специфичности скрининга, используя маркеры воспаления, такие как миелопероксидаза и высокочувствительный С-реактивный белок [122]. В то же время широкое клиническое применение подобных подходов будет оставаться необоснованным, пока не будут проведены проспективные исследования с целью определить обоснованность стратификации больных по уровню натрийуретических пептидов или оценить мультимаркерный подход с помощью клинически значимых исследований и на основании экономической эффективности.

IV. Использование лабораторных маркеров в контроле лечения сердечной недостаточности

Рекомендации по использованию лабораторных маркеров в контроле лечения больных с сердечной недостаточностью

Класс III

1. Рутинное определение концентрации НПМТ или про-НПМТ в крови не обязательно для принятия конкретных терапевтических решений у больных с острой или хронической сердечной недостаточностью, поскольку данных по этому вопросу недостаточно, а также из-за внутрииндивидуального и межиндивидуального варьирования результатов (степень обоснованности: Б).

А. Мониторинг терапии под контролем результатов определения НПМТ или про-НПМТ

Естественным расширением применимости определения натрийуретических пептидов сверх их диагностических возможностей будет их использование для объективизирования контроля терапии. Эта возможность проверена в небольшом предварительном исследовании на больных с сердечной недостаточностью легкой и умеренной степени. В этом исследовании дозу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков оценивали по достижению уровня про-НПМТ < 200 пмоль/л, определяемого по Christchurch (что эквивалентно 1680 пг/мл) без отрицательного действия на функции других органов (например, без гипотензии, почечной недостаточности и т. д.) [140]. В этом исследовании в группе больных, рандомизированных на лечение с использованием определения про-НПМТ найдено значительно меньше событий, связанных с сердечно-сосудистой системой (смерть, госпитализация, декомпенсированная сердечная недостаточность на основании модифицированных Фрамингемовских критериев). Эти результаты были подтверждены в проведенном во Франции исследовании, в котором участвовало несколько клиник. Оно свидетельствует о значительном улучшении ситуации, в смысле клинических событий, когда для контроля лечения используются натрийуретические пептиды, при сравнении со стандартными клиническими

ОБЗОРЫ

данными [141]. Однако сообщается и о нейтральных результатах сравнения подхода, основанного на использовании натрийуретических пептидов, со стандартными подходами. В связи с этим концепция лечения сердечной недостаточности под контролем определения натрийуретических пептидов все еще остается спорной, и общее мнение по этому вопросу пока не сформировалось.

Другим потенциальным применением определения натрийуретических пептидов в контроле терапии является оценка адекватности лечения декомпенсированной сердечной недостаточности. Уровень натрийуретических пептидов перед выпиской (но не исходный уровень) имел более сильную связь с результатами, наблюдаемыми после выписки [93, 144], хотя диапазон изменений натрийуретических пептидов в крови после терапевтических мероприятий также значительно варьировал. Однако остаются трудности в определении исходного уровня натрийуретических пептидов, который различается у больных. Чрезмерно агрессивный диурез, проводимый на основании *только* уровня натрийуретических пептидов, может увеличивать риск почечной азотемии или увеличивать длительность госпитализации без снижения заболеваемости и смертности.

Несколько проблем также выявились в связи с клинической осуществимостью стратегий, предусматривающих использование определения натрийуретических пептидов. Широкое варьирование уровня при однократном или серийном определении натрийуретических пептидов в крови при хронической сердечной недостаточности привело к трудностям в определении единого «целевого» значения [59, 60, 136, 145, 146]. Частота определения натрийуретических пептидов и применимость таких анализов в мониторинге больных с сердечной недостаточностью остаются неопределенными.

Возможность контроля терапевтической тактики при использовании биомаркеров является весьма многообещающей. В настоящее время проводятся несколько проспективных исследований для подтверждения применимости стратегий, основанных на определении натрийуретических пептидов [147, 148]. Пока их результаты остаются недоступными, все клинические руководства сходятся на том, что рутинное определение уровня НПМТ и про-НПМТ в крови не оправдано для принятия терапевтических решений у больных с острой или хронической сердечной недостаточностью, главным образом по причине неоднозначных результатов клинических исследований и из-за значительного варьирования получаемых результатов.

Список литературы приведен на сайте
www.terramedica.spb.ru