

Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью

Чаулин А. М.^{1,2}, Дупляков Д. В.^{1,2}

Натрийуретические пептиды (НУП) являются ключевыми диагностическими и прогностическими биомаркерами для пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Основным механизмом повышения уровней НУП в сыворотке крови, что характерно для СН, является секреция в ответ на растяжение стенки миокарда. Вместе с тем, по данным отечественной и зарубежной литературы сообщается о повышении НУП при целом ряде других состояний, не ассоциированных с СН. Изучение данных причин и механизмов необходимо для совершенствования дифференциальной диагностики СН.

В данной статье рассматриваются механизмы повышения НУП и их диагностическая ценность при СН, а также целом ряде других состояний, таких как острый коронарный синдром и ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, физические нагрузки, почечная недостаточность, прием лекарственных препаратов, обладающих кардиотоксичностью (химиопрепараты), и сакубитрила/валсартана. Также приводятся сведения о возможности определения НУП в биологических жидкостях, полученных неинвазивным путем: моче и ротовой жидкости.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, физические нагрузки, почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сакубитрил/валсартан, ложноположительные причины повышения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории; аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alekseymichailovich22976@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, НУП — натрийуретические пептиды, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХПН — хроническая почечная недостаточность, NT-проМНУП — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 11.10.2020

Рецензия получена 24.10.2020

Принята к публикации 20.11.2020



Для цитирования: Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140

Increased natriuretic peptides not associated with heart failure

Chaulin A. M.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

Natriuretic peptides (NPs) are key diagnostic and prognostic biomarkers for patients with heart failure (HF). The main mechanism for increasing serum NP levels, which is characteristic of heart failure, is secretion in response to myocardial wall distention. At the same time, according to Russian and foreign literature, an increase in NPs is reported in a number of many other conditions that are not associated with HF. The study of these causes and mechanisms is necessary to improve the differential diagnosis of HF.

This article discusses the mechanisms of increasing NPs and their diagnostic value in heart failure, as well as a number of other conditions, such as acute coronary syndrome and coronary artery disease, atrial fibrillation, exercise, kidney failure, taking cardiotoxic drugs (chemotherapy) and sacubitril/valsartan. The article also provides data on identifying NPs in non-invasively obtained biological fluids (urine and oral fluid).

Key words: natriuretic peptides, heart failure, exercise, renal failure, atrial fibrillation, sacubitril/valsartan, false positive causes of elevation.

Relationships and Activities: none.

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ²Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 11.10.2020 **Revision Received:** 24.10.2020 **Accepted:** 20.11.2020

For citation: Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4140. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4140

Введение. Биохимия и физиология натрийуретических пептидов

Лабораторная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является неотъемлемым компо-

нентом лечебно-профилактической стратегии, направленной на раннюю диагностику, улучшение продолжительности и качества жизни пациентов. Поиск новых лабораторных биомаркеров ССЗ и уточнение

Таблица 1

Характеристики различных НУП

Характерный признак	ПНУП	МНУП	NT-проМНУП
Количество аминокислотных остатков	28	32	76
Основное место локализации	Предсердия	В предсердиях и желудочках	В предсердиях и желудочках
Запас в кардиомиоцитах	Большой (во внутриклеточных гранулах)	Минимальный	Минимальный
Базальная сердечная секреция	++	+	+
Ответ транскрипции (считывания) гена на растяжение миокарда	Медленный	Быстрый	Быстрый
Биологическая активность	Есть	Есть	Нет
Период полураспада	Короткий (2 мин)	Средний (20 мин)	Длительный (60-120 мин)
Способы элиминации	Почечная фильтрация, расщепление протеазами в крови	Расщепление протеазами в крови, почечная фильтрация	Почечная фильтрация, расщепление протеазами в крови
Клинический диапазон	0-2000 пг/мл	0-5000 пг/мл	0-35000 пг/мл

Сокращения: МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ПНУП — предсердный натрийуретический пептид, NT-проМНУП — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид.

диагностических возможностей старых по-прежнему остаются одними из приоритетных научно-исследовательских направлений [1]. К числу современных ключевых биомаркеров ССЗ, используемых в рутинной клинической практике, относятся кардиоспецифические изоформы тропонинов и натрийуретические пептиды (НУП). Впервые о НУП и их свойствах стало известно в 1981г благодаря работам de Bold AJ, et al. Обнаруженный ими в миокарде предсердий пептид обладал эндокринными свойствами — натрийуретическим действием на мочевыделительную систему, в результате чего ему было дано название предсердный НУП (ПНУП) или НУП типа А. Еще одно историческое название данного пептида — аурикулин (auricula — ушко), было присвоено ввиду того, что данный пептид был найден в ушке предсердия. Данные исследования положили начало пристальному изучению гормональной роли сердца. Впоследствии в 1989г в кардиомиоцитах желудочков был обнаружен мозговой НУП (МНУП) или НУП типа В. Свое название он получил из-за того, что по структуре соответствовал пептиду, обнаруженному ранее в мозге свиньи. И, наконец, третий НУП типа С был идентифицирован в 1991г также в экстрактах головного мозга свиньи [2]. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям стало понятно, что НУП представляют собой семейство генетически различных, но структурно родственных пептидов. Они имеют сходную структурную конформацию, характеризующуюся пептидным кольцом с цистеиновым мостиком, который хорошо сохраняется на протяжении всей эволюции, являясь частью цепи, связывающейся с рецептором НУП, расположенным клетках органов-мишеней. ПНУП и МНУП преимущественно экспрессируются и секретируются кардиомиоцитами (преимущественно предсердий), в связи с чем представляют интерес в качестве био-

маркеров у пациентов с ССЗ. В то же время НУП типа С в основном производится в центральной нервной системе, эндотелии, костной ткани и репродуктивной системе, и его ценность для специалистов, занимающихся проблемами диагностики и лечения ССЗ, пока не установлена [2, 3]. По современным представлениям НУП обладают гормональными/эндокринными (вазодилатация, натрийурез, супрессия альдостерона и эндотелина) и аутокринными/паракринными (антигипертрофические, антифиброзные и проангиогенные) эффектами [3].

НУП синтезируются как пре-прогормоны на рибосомах эндоплазматического ретикулума после чего они претерпевают ряд посттрансляционных изменений и превращаются в зрелые пептидные молекулы (гормоны). Основные клинически значимые особенности НУП представлены в таблице 1.

Первичным стимулом для высвобождения ПНУП из кардиомиоцитов является растяжение стенки предсердий [4]. Его уровень в плазме здоровых людей составляет приблизительно 20 пг/мл, а у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в 10-100 раз выше [5, 6]. Период полувыведения очень короткий и составляет примерно 2 мин, а клиренс ПНУП в основном происходит в легких, печени и почках, при этом коэффициенты экстракции составляют 24%, 30% и 35%, соответственно [7, 8].

МНУП, в отличие от ПНУП, в минимальном количестве хранится в гранулах секреторных кардиомиоцитов желудочков и секретируется сразу большими порциями после стимуляции. Его уровень в плазме у здоровых людей составляет примерно 3,5 пг/мл и может повышаться более чем в 100 раз у пациентов с СН [8, 9]. МНУП имеет предшественник — пептид про-МНУП, который расщепляется на активный МНУП и неактивный N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (NT-проМНУП). Период

полувыведения МНУП составляет примерно 20 мин, а NT-проМНУП приблизительно 120 мин, что повышает его диагностическую ценность [2]. Клиренс МНУП зависит преимущественно от нейтральной эндопептидазы, а клиренс NT-проМНУП — от прямой почечной фильтрации [3, 5].

Показано, что у пациентов с СН уровень МНУП коррелирует со степенью тяжести СН [2, 3, 9]. Использование НУП для подтверждения диагноза СН, определения прогноза или степени тяжести заболевания регламентируется действующими международными рекомендациями [8, 9].

Одним из интересных направлений современных исследований является изучение уровня кардиомаркеров в других биологических жидкостях и прежде всего в моче и ротовой жидкости [1]. В этом отношении изучение НУП в ротовой жидкости может представлять определенный интерес для неинвазивной диагностики СН. Показано, что средний уровень МНУП в ротовой жидкости пациентов с СН достоверно выше, чем у здоровых пациентов. Определение МНУП в слюне может быть полезным методом для диагностики и последующего наблюдения за пациентами с СН, особенно в условиях неотложной помощи [10].

Некоторые факторы, влияющие на уровень НУП

В крупном многонациональном исследовании Breathing Not Properly было показано, что на уровень НУП значимое влияние могут оказывать гендерные и возрастные факторы [11]. Кроме биологических факторов на него оказывают влияние и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий (ФП), почечная недостаточность, физические нагрузки, кардиотоксические эффекты при лечении онкологических заболеваний, прием сакубитрила/валсартана, а также ложноположительные факторы интерференции. Причем некоторые состояния могут как повышать, так или наоборот снижать концентрацию НУП, что может привести к гипер- или гиподиагностике СН. Ниже мы последовательно рассмотрим их влияние на уровень НУП, а также обсудим основные механизмы, лежащие в основе его повышения.

Показано, что индекс массы тела (ИМТ) влияет на выбор пороговых значений в диагностике острой СН. Так, Daniels L, et al. обнаружили, что при наличии ожирения для постановки диагноза СН желательно снизить референтные значения НУП, а при худощавом телосложении, напротив, повысить. В этом исследовании прослеживалась взаимосвязь НУП с ИМТ. Так, средние уровни МНУП у худых пациентов, пациентов с избыточной массой тела и пациентов с тяжелым ожирением, страдающих острой СН, составили 643, 462 и 247 пг/мл, соответ-

ственно. А у пациентов без СН аналогичного телосложения средние значения были 52, 35 и 25 пг/мл, соответственно. В целом, для сохранения чувствительности МНУП у пациентов с тяжелым ожирением следует использовать более низкое референтное значение (≥ 54 пг/мл), а для худых пациентов более высокое (≥ 170 пг/мл), что повышает специфичность в отношении диагностики СН [12]. McCord J, et al., изучая влияние ИМТ на уровни НУП, подтвердили существование зависимости уровня МНУП от веса пациента. Вместе с тем, при коррекции данных по полу, возрасту, тяжести СН и поражения почек, учет ИМТ не привносил дополнительной диагностической ценности [13].

В ряде исследований сообщается о том, что концентрации НУП в сыворотке крови у женщин значительно выше, чем у мужчин, однако конкретные механизмы, лежащие в основе данных особенностей, пока неизвестны [14–17]. У женщин на уровень НУП могут оказывать влияние менструальный статус, статус менопаузы или использование гормональной терапии [18, 19]. Наиболее вероятными причинами гендерных различий уровней НУП считаются эффекты половых гормонов. Сообщалось, что эстрогены оказывают стимулирующее влияние на образование НУП, а андрогены, напротив, ингибируют его [14, 17, 20].

В крупном исследовании Lam C, et al., включившем 4056 пациентов, сывороточная концентрация NT-проМНУП у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин в аналогичных возрастных группах независимо от статуса менопаузы и использования гормональной терапии. Кроме этого, у женщин, получавших гормональные контрацептивы, NT-проМНУП оказался выше, чем у женщин, не принимавших их [16]. Вместе с тем, женщины, принимающие гормональные контрацептивы, имели самые низкие уровни свободного тестостерона и самые высокие концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. И у мужчин, и у женщин увеличение NT-проМНУП было связано с уменьшением свободного тестостерона и увеличением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что андрогены подавляют NT-проМНУП и предполагают, что различия в свободном тестостероне могут в значительной степени объяснить половые и гормональные различия в уровнях циркулирующих НУП [14]. Иными словами, между уровнями НУП и глобулина, связывающего половые стероиды, наблюдается прямая связь, а между уровнями НУП и тестостероном обратная связь.

НУП при острых и хронических формах ИБС

Ишемия миокарда приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции левого же-

лудочка (ЛЖ), что приводит к повышению уровня НУП в крови. Кроме того, при гибели клеток сердечной мышцы НУП также будет высвобождаться в кровоток. Таким образом, следует ожидать, что чем больше степень ишемии, тем больше будет повышение уровня НУП. Логично ожидать, что НУП окажется ценным прогностическим биомаркером как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе у пациентов с острым коронарным синдромом.

У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), которые при поступлении имеют уровни МНУП в сыворотке крови >80 пг/мл, отмечается увеличение 30-дневной смертности в 7,2 раза [21]. В исследованиях ASSENT-2 и ASSENT-PLUS сообщалось, что уровень NT-проМНУП при поступлении был независимым маркером однолетней смертности у пациентов с ИМпST, получавших тромболитическую терапию [22]. То же самое отмечено и у пациентов с ИМпST, которым было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство [23-25]. У пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST уровень НУП также имеет высокую прогностическую ценность в плане прогнозирования госпитальной и шестимесячной смертности [26-28].

При хронической ИБС даже развитие незначительной ишемии миокарда приводило к повышению НУП в сыворотке крови, при этом по прогностической ценности NT-проМНУП превосходил МНУП в предсказании риска развития неблагоприятных событий [29].

НУП и ФП

Хорошо известно, что ФП может вызывать одышку в отсутствие СН, а также приводить к повышению НУП в сыворотке крови. В исследование PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) было включено 599 пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи с жалобами на одышку. Для подтверждения/исключения диагноза ФП всем пациентам выполняли электрокардиографию и определяли уровень NT-проМНУП. У 13% пациентов на момент обращения была выявлена ФП, при этом у них средний уровень NT-проМНУП оказался значительно выше, чем у пациентов без ФП (2934 пг/мл vs 294 пг/мл, $p < 0,0001$). У пациентов без острой СН, но имеющих ФП, средний уровень NT-проМНУП был значительно выше, чем у пациентов, не страдающих ФП (932 vs 121 пг/мл, $p = 0,02$) [30].

У пациентов ФП рекомендуется использовать более высокие пороговые уровни МНУП и NT-проМНУП для диагностики СН. Исследование BACH (Biomarkers in ACute Heart Failure), включившее 1445 пациентов с острой одышкой, показало, что диагностическая значимость определения МНУП и NT-проМНУП при острой СН снижалась

при наличии ФП [31]. Пороговое значение МНУП, равное 100 пг/мл, имело специфичность 40% и 79% для диагностики острой СН, соответственно, у пациентов с ФП и без нее. У пациентов с ФП пороговый уровень 200 пг/мл приводил к заметному улучшению специфичности диагностики СН по сравнению с обычным пороговым уровнем 100 пг/мл с небольшой потерей чувствительности [31].

Между уровнем НУП и ФП отмечена и обратная связь, а именно — более высокие концентрации НУП являются фактором риска развития ФП [32]. Возможно, это происходит за счет уменьшения эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий [33].

Возникновение ФП в раннем послеоперационном периоде является плохим прогностическим фактором. По данным метаанализа, включившего 5 исследований, уровень НУП может предсказывать риск развития послеоперационной ФП [32, 33].

НУП и почечная недостаточность

НУП являются низкомолекулярными пептидами, т.к. имеют небольшую молекулярную массу, т.е. могут проходить через гломерулярный фильтр в мочу и гематосаливарный барьер в ротовую жидкость [1, 10]. Ng L, et al. обнаружили, что у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ уровни NT-проМНУП в моче выше, чем в контрольной группе [34]. Нарушение гломерулярной фильтрации, характерное для хронической почечной недостаточности (ХПН), сопровождается ростом сывороточного уровня НУП. Вместе с тем, Franz M, et al. в своем исследовании обнаружили, что у пациентов с нарушением почечной функции экскреция НУП повышается. Прогрессирование почечной недостаточности приводит к значительному увеличению циркулирующих в крови НУП [35].

Показано, что пороговое значение МНУП для диагностики СН может изменяться, если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет <60 мл/мин/1,73 м². Уровень МНУП у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² был в 2-4 раза выше, чем у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [36, 37]. Эти данные согласуются с результатами многонационального исследования Breathing Not Properly с участием 1586 пациентов, у которых была острая одышка и СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Оказалось, что оптимальные пороговые значения для МНУП варьировали от 70,7 до 225,0 пг/мл для СКФ ≥ 90 и <30 мл/мин/1,73 м², соответственно [38]. Таким образом, уровень НУП значительно повышается при снижении СКФ, что оказывает существенное влияние на диагностическую ценность при СН. Вероятно, что у пациентов, страдающих одновременно СН и ХПН, следует использовать более высокие референсные значения, по сравнению с пациентами без ХПН. Наиболее вероят-

ный механизм, ответственный за рост сывороточных уровней НУП при ХПН — нарушение элиминации НУП из организма с мочой.

НУП и физические нагрузки

Длительные и тяжелые физические нагрузки могут неблагоприятным образом сказываться на состоянии кардиомиоцитов, о чем свидетельствует значимое повышение таких кардиомаркеров, как сердечный белок, связывающий жирные кислоты, копептин, тропонин I или T, НУП, и ряда других [39-42]. Scharhag J, et al. обнаружили повышение NT-проМНУП выше референтного интервала у 81 из 105 спортсменов после продолжительных нагрузок на выносливость (марафонского бега, бега на 100 км и марафона на горных велосипедах). Степень увеличения NT-проМНУП зависела от длительности и тяжести физических нагрузок. Наибольшее увеличение уровня NT-проМНУП отмечалось у бегунов, пробежавших 100 км (среднее значение — 200 нг/л; 25/75 перцентиль 115/770 нг/л). NT-проМНУП не был связан с увеличением уровня тропонинов, вызванных физической нагрузкой, но положительно коррелировал со временем физической нагрузки [39]. Учитывая, что после марафонского бега нормализация NT-проМНУП происходит в течение 72 часов, предполагается, что в основе этого лежит переходящее нарушение метаболизма кардиомиоцитов [40]. При нарушении метаболизма в свою очередь происходит закисление внутриклеточной среды, что способствует запуску апоптотических путей, повреждению клеточных мембран и росту мембранной проницаемости, благодаря чему кардиомаркеры могут выходить во внеклеточную среду.

В качестве еще одного гипотетического механизма можно отметить образование и высвобождение мембранных везикул, в составе которых из кардиомиоцита могут выходить и цитоплазматические белки кардиомиоцитов. Подобный механизм впервые описал Schwartz P, проводя эксперименты на изолированных культивируемых кардиомиоцитах *in vitro* [43].

Лекарственные препараты, влияющие на уровень НУП

Повреждение миокарда кардиотоксическими препаратами, в частности химиотерапевтическими средствами, используемыми в лечении онкологических заболеваний, сопровождается повышением НУП в сыворотке крови. Концентрация НУП тесно коррелирует с фракцией выброса ЛЖ и глобальной продольной деформацией ЛЖ после проведенной химиотерапии [44].

Одним из факторов, способствующих изменению концентрации какого-либо кардиомаркера в крови, являются его метаболические особенности, в частности период полужизни, определяемый его degrada-

цией и элиминацией из кровотока. Элиминация многих кардиомаркеров, в т.ч. НУП, осуществляется посредством фильтрации крови в почках. Деградация молекул белковой природы, коими являются кардиомаркеры, опосредована действием ферментов внутри и вне клетки. К настоящему моменту времени известно, что НУП, циркулирующие в крови, расщепляются ферментом неприлизином, относящимся к классу цинк-зависимых металлопротеаз. Когда неприлизин блокируется, то молекулы МНУП не расщепляются, дольше циркулируют в крови (аккумулируются) и их концентрация повышается [45, 46]. Сакубитрил в комплексе с антагонистом ангиотензиновых рецепторов валсартаном ингибирует неприлизин, за счет чего повышает концентрацию МНУП в крови. Помимо диагностической ценности это несёт и лечебный эффект, поскольку НУП оказывают благотворное влияние на миокард пациентов с СН [45]. Вместе с тем, фермент неприлизин не расщепляет NT-проМНУП, поэтому ингибирование неприлизина сакубитрилом/валсартаном никак не отражается на концентрации NT-проМНУП. Поэтому у пациентов, принимающих сакубитрил/валсартан, для диагностических целей рекомендуется определять именно NT-проМНУП [45, 46].

Причины ложноположительного повышения НУП

Ложноположительное повышение НУП может быть обусловлено появлением гетерофильных антител [47-49]. Механизм интерференции связан с влиянием гетерофильных антител на иммунологическую реакцию между диагностическим антителом, направленным против НУП, и искомым антигеном. Однако количество описанных в литературе случаев, сообщавших о ложноположительных результатах НУП, обусловленных гетерофильными антителами, значительно уступает числу описанных случаев по влиянию гетерофильных антител на сердечные тропонины. Solter P, et al. выявили влияние собачьих гетерофильных антител на иммуноферментный анализ при определении МНУП [47]. Collin-Chavagnac D, et al. описали клинический случай ложноположительного повышения НУП, обусловленного моноклональными антителами класса IgM у 75-летнего пациента, страдающего заболеванием группы парапротеинемических гемобластозов — макроглобулинемией Вальденстрема [48]. При этом заболевании отмечается опухолевая пролиферация В-лимфоцитов и гиперсекреция моноклональных IgM, которые вызывают интерференцию в иммунохимических лабораторных исследованиях. Еще одной причиной ложнопозитивного повышения НУП может быть ревматоидный фактор [49]. Дополнительными факторами, влияющими на результаты лабораторного определения НУП, могут быть нарушения преаналитического этапа, приводящие к гемолизу, липемии

Таблица 2

Причины и механизмы повышения НУП

Причина повышения НУП	Влияние и механизм повышения НУП
Сердечная недостаточность	Растяжение миокарда предсердий и желудочков
Биологические факторы: — Пол — Возраст — ИМТ	Пациенты женского пола имеют более высокие уровни НУП, предположительно из-за стимулирующего эффекта женских половых гормонов и ингибирующего действия мужских половых гормонов на синтез НУП Возрастные пациенты имеют более высокие уровни НУП Пациенты худощавого телосложения (с более низким ИМТ) имеют более высокие уровни НУП
ИБС и ОКС	Повреждение кардиомиоцитов и выход белков, локализованных в цитозоле, в т.ч. НУП
ФП	Ишемия миокарда из-за нарушения равновесия между объемом доставки кислорода и объемом, необходимым для адекватного функционирования миокарда
Почечная недостаточность	Снижение СКФ приводит к снижению элиминации НУП с мочой и повышению НУП в сыворотке крови
Физические нагрузки	Повышение нагрузки на миокард, транзиторная ишемия, мембранные везикулы
Использование кардиотоксических (химиотерапевтических средств)	Повреждение кардиомиоцитов и выход цитоплазматических ферментов и белков, включая НУП
Применение сакубитрила/валсартана	Сакубитрил/валсартан ингибирует фермент неприлизин, что приводит к аккумуляции НУП
Ложноположительные причины повышения	— Гетерофильные антитела — Ревматоидный фактор — Нарушение преаналитического этапа (гемолиз, липемия, фибриновые сгустки в анализируемой пробе)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НУП — натрийуретические пептиды, ОКС — острый коронарный синдром, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий.

и сгусткам в сыворотке крови [1, 50, 51]. Подобные элементы неблагоприятным образом влияют на оптическую плотность анализируемого раствора, по которой впоследствии проводится расчет концентрации НУП.

Рассмотренные выше основные причины и механизмы повышения НУП представлены в таблице 2.

Заключение

НУП являются ценными биомаркерами, широко используемыми в клинике для диагностики и прогноза течения ряда ССЗ. Повышение уровня НУП при СН происходит из-за растяжения стенки сер-

дечной мышцы, что стимулирует секрецию НУП кардиомиоцитами. Помимо СН существует еще целый ряд причин повышения НУП, в основе которых может лежать множество других, не связанных с растяжением миокарда, механизмов. По некоторым данным, помимо сыворотки крови НУП присутствуют в ротовой жидкости и моче. Дальнейшее изучение и уточнение данных механизмов представляет как клинический, так и исследовательский интерес.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
2. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*. 2011;57(2):131-40. doi:10.1016/j.jjcc.2011.01.002.
3. Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc*. 2020;4(6):bvaa052. doi:10.1210/jeands/bvaa052.
4. Nakao K, Sugawara A, Morii N, et al. The pharmacokinetics of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31(1):101-3. doi:10.1007/BF00870995.
5. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
6. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther*. 2004;102(3):223-41. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.04.004.
7. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-68. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
10. Joharimoghadam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):71-7. doi:10.5603/KP.a2016.0097.
11. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078-84. doi:10.1016/j.ahj.2004.01.013.
12. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151(5):999-1005. doi:10.1016/j.ahj.2005.10.011.
13. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2247-52. doi:10.1001/archinte.164.20.2247.
14. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):254-8. doi:10.1016/s0002-9149(02)02464-5.
15. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82. doi:10.1016/s0735-1097(02)02059-4.

16. Lam CS, Cheng S, Choong K, et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):618-26. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.042.
17. Clerico A, Fontana M, Vittorini S, Emdin M. The search for a pathophysiological link between gender, cardiac endocrine function, body mass regulation and cardiac mortality: proposal for a working hypothesis. *Clin Chim Acta.* 2009;405(1-2):1-7. doi:10.1016/j.cca.2009.03.050.
18. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):109-16. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.040.
19. Kawano H, Nagayoshi Y, Soejima H, et al. B-type natriuretic peptide after hormone therapy in postmenopausal women with chest pain and normal coronary angiogram. *Menopause.* 2008;15(2):352-6. doi:10.1097/gme.0b013e31806548f6.
20. Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC, et al. Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone. *Clin Chem.* 2009;55(10):1869-75. doi:10.1373/clinchem.2009.123778.
21. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):335-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.033.
22. Björklund E, Jernberg T, Johanson P, et al. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2006;92(6):735-40. doi:10.1136/hrt.2005.072975.
23. Siva Sankara C, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, et al. Prognostic significance of NT-proBNP, 3D LA volume and LV dyssynchrony in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous intervention. *Indian Heart J.* 2015;67(4):318-27. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.023.
24. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, et al. Combined measurement of soluble ST2 and Aminoterminal pro-B-Type natriuretic peptide provides early risk assessment of severity in cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome. *Crit Care Med.* 2017;45:e666-e73. doi:10.1097/CCM.0000000000002336.
25. Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med.* 2017;21(11):2677-84. doi:10.1111/jcmm.13183.
26. Vogiatzis I, Dapcevic I, Datsios A, et al. A Comparison of Prognostic Value of the Levels of ProBNP and Troponin T in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). *Med Arch.* 2016;70(4):269-73. doi:10.5455/medarch.2016.70.269-273.
27. Schellings DA, Adiyaman A, Dambrink JE, et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:471-6. doi:10.2147/VHRM.S117204.
28. Savonitto S, Morici N, Nozza A, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(1):14-23. doi:10.1177/1479164117735493.
29. Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, et al. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e000907. doi:10.1161/JAHA.114.000907.
30. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J.* 2007;153(1):90-7. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.005.
31. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):192-9. doi:10.1016/j.jchf.2013.02.004.
32. Mandalenakis Z, Eriksson H, Welin L, et al. Atrial natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation in a male population study. The Study of Men Born in 1913 and 1923. *Int J Cardiol.* 2014;171(1):44-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.042.
33. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, et al. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(2):389-95. doi:10.1053/j.jvca.2014.05.015.
34. Ng LL, Loke IW, Davies JE, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1043-50. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.058.
35. Franz M, Woloszczuk W, Hörl WH. Plasma concentration and urinary excretion of N-terminal proatrial natriuretic peptides in patients with kidney diseases. *Kidney Int.* 2001;59(5):1928-34. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590051928.x.
36. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):582-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.038.
37. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1667-71. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.046.
38. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):571-79. doi:10.1053/ajkd.2003.50118.
39. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, et al. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J.* 2005;150(6):1128-34. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.051.
40. Scherr J, Braun S, Schuster T, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(10):1819-27. doi:10.1249/MSS.0b013e31821b12eb.
41. Perrone MA, Macrini M, Maregnani A, et al. The effects of a 50 km ultramarathon race on high sensitivity cardiac troponin I and NT-proBNP in highly trained athletes [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *Minerva Cardioangiol.* 2020;68(4):305-312. doi:10.23736/S0026-4725.20.05281-0.
42. Martínez-Navarro I, Sánchez-Gómez JM, Collado-Boira EJ, et al. Cardiac Damage Biomarkers and Heart Rate Variability Following a 118-Km Mountain Race: Relationship with Performance and Recovery. *J Sports Sci Med.* 2019;18(4):615-22.
43. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol.* 1984;115(3):349-61.
44. Hinrichs L, Mroczek SM, Mincu RI, et al. Troponins and Natriuretic Peptides in Cardio-Oncology Patients-Data From the ECO Registry. *Front Pharmacol.* 2020;11:740. doi:10.3389/fphar.2020.00740.
45. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy.* 2015;35(9):823-37. doi:10.1002/phar.1629.
46. Jhund PS, McMurray JJ. The nephilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016;102(17):1342-7. doi:10.1136/heartjnl-2014-306775.
47. Solter PF, Oyama MA, Sisson DD. Canine heterophilic antibodies as a source of false-positive B-type natriuretic peptide sandwich ELISA results. *Vet Clin Pathol.* 2008;37(1):86-95. doi:10.1111/j.1939-165X.2008.00002.x.
48. Collin-Chavagnac D, Manchon M, Traulle C, Bernon H. False-positive BNP results in a 78-year-old man caused by monoclonal IgM-kappa: a case report. *Clin Chim Acta.* 2007;384(1-2):179. doi:10.1016/j.cca.2007.05.020.
49. Xu L, Li H, Yang S, et al. Interference in the indirect antiglobulin test and direct antiglobulin test from rheumatoid factor [published online ahead of print, 2019 Dec 19]. *J Int Med Res.* 2020;48(3):300060519892386. doi:10.1177/0300060519892386.
50. Saenger AK, Jaffe AS, Body R, et al. Cardiac troponin and natriuretic peptide analytical interferences from hemolysis and biotin: educational aids from the IFCC Committee on Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(5):633-40. doi:10.1515/cclm-2018-0905.
51. Daves M, Salvagno GL, Cemin R, et al. Influence of hemolysis on routine laboratory cardiac marker testing. *Clin Lab.* 2012;58(3-4):333-6.