НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ: БИОХИМИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

И. А. Козлов, И. Е. Харламова

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication

I. A. Kozlova, I. Ye. Kharlamova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В течение последних лет неуклонно возрастает интерес теоретиков и клиницистов к гормонам, секретируемых миокардом — натрийуретическим пептидам. На Конгрессе Европейского общества анестезиологов (Мюнхен, 2007) натрийуретические пептиды В-типа включили в перечень показателей периоперационного лабораторного мониторинга, целесообразного в практике анестезиологов-реаниматологов. В обзоре литературы освещена история открытия и идентификации различных типов натрийуретических пептидов, рассмотрены вопросы их биохимии. Подробно представлены сведения о синтезе, секреции и клиренсе этих пептидов, а также их рецепторном аппарате в различных органах и тканях. Вопросы физиологии системы регуляции, осуществляемой натрийуретическими пептидами описаны применительно к сердечно-сосудистой, выделительной, центральной нервной и нейроэндокринной системам. Специальное внимание уделено современным публикациям, посвященным использованию контроля натрийуретических пептидов В-типа как биомаркеров сердечной дисфункции. Проанализирована диагностическая и прогностическая значимость пептидов при хронической недостаточности кровообращения, ишемической болезни сердца, а также других кардиологических и некардиологических заболеваниях. Отдельно рассмотрены вопросы прогностической значимости повышенного уровня натрийуретического пептида В-типа в кардиохирургии. Сделано заключение, что изменения уровня натрийуретических пептидов В-типа в различных клинических ситуациях являются предметом многочисленных научных работ, в основном выполненных за рубежом. Большая часть этих исследований посвящена изучению пептидов в кардиологии и других областях терапии. Работы по изучению этих пептидов в реаниматологии относительно немногочисленны, а результаты таких исследований в достаточной степени неоднозначны. Изложенное открывает широкую перспективу для изучения НУП В-типа в российской интенсивной терапии и анестезиологии. ***Ключевые слова:*** **натрийуретические пептиды, BNP, NT-proBNP.**

In the past years, the interest of theorists and clinicians has steadily increased in the myocardially secreted hormones - natriuretic peptides. At the Congress of the European Society of Anesthesiology (Munich, 2007), B-type natriuretic peptides were included into the list of the parameters of perioperative laboratory monitoring that is expedient in the practice of anesthetists and resuscitation specialists. The literature review shows the history of discovery and identification of different types of natriuretic peptides and considers the matters of their biochemistry. It also details information on the synthesis, secretion, and clearance of these peptides, as well as their receptor apparatus in various organs and tissues. The physiology of the regulatory system is described, as applied to the cardiovascular, excretory, central nervous systems, and the neuroendocrine one. Special attention is given to the current publications on the control of B-type natriuretic peptides as biomarkers of cardiac dysfunction. The diagnostic and prognostic values of peptides are analyzed in chronic circulatory insufficiency, coronary heart disease, and other cardiological and non-cardiological diseases. The prognostic value of elevated B-type natriuretic peptide levels in cardiac surgery is separately considered. It is concluded that the changes in the level of B-type natriuretic peptides in different clinical situations are the subject of numerous researches mainly made in foreign countries. The bulk of these researches are devoted to the study of peptides in cardiology and other areas of therapy. Studies on the use of peptides in reanimatology are relatively few and their results are rather discordant. The foregoing opens up wide prospects for studying the use of B-type natriuretic peptides in Russian intensive care and anesthesiology. ***Key words:*** **natriuretic peptides, brain nautriuretic peptides, NT-proBNP.**

В течение последних лет неуклонно возрастает интерес теоретиков и клиницистов к гормонам, секретируемых миокардом, и, как стало известно в последние годы, рядом других органов и тканей — натрийуретическим пептидам (НУП) [1, 2]. Содержание в крови отдельных НУП (НУП В-типа) предлагают использовать как альтернативу различным неинвазивным и инвазивным методам диагностики и оценки течения сердечных заболеваний и хронической недостаточности кровообращения (ХНК) [3]. С точки зрения анестезиолога-реаниматолога принципиально важно, что на Конгрессе Европейского общества анестезиологов (Мюнхен, 2007) НУП В-типа включили в перечень показателей периоперационного лабораторного мониторинга. При этом было указано, что эти биомаркеры в ближайшем будущем будут играть роль важных «прогностических инструментов», поэтому необходимо их дальнейшее пристальное изучение [4]. В отечественной реаниматологии вопросы контроля и диагностической роли НУП до настоящего времени не получили освещения.

Изложенное побудило нас проанализировать современные исследования, посвященные НУП. Приступая к анализу состояния проблемы НУП, прежде всего, остановимся на истории их открытия и идентификации.

Сравнительная характеристика ANP и BNP по Hall C.

Характеристика	ANP	BNP
Локализация в сердце	предсердия	предсердия и желудочки
Внутриклеточный запас	большой	малый
Базальная секреция	++	(+)
Транскрипция гена в ответ на растяжение	медленная	быстрая
Увеличение при сердечной недостаточности	+	+++

История открытия эндокринной функции сердца

Открытие эндокринной функции сердца связывают с исследованиями Henry J. P. и соавт. [5], которые в эксперименте продемонстрировали связь между растяжением предсердий при дыхании с отрицательным давлением и интенсивностью диуреза, хотя сами авторы считали выявленный механизм рефлекторным. В 1980-х годах в результате морфологических исследований было установлено, что в ткани предсердий млекопитающих находятся так называемые «плотные тельца», впоследствии названные «специфическими гранулами», которые, в отличие от лизосом, содержат белковые субстанции [6]. Практически одновременно в эксперименте на крысах было установлено, что экстракт ткани предсердий вызывает мощный диуретический и натрийуретический эффекты. DeBold A. J. и Flynn T. G. [7] при хроматографии ткани предсердий выявили белок, названный «кардионатрином I» или «предсердным натрийуретическим фактором», который вызывал диуретический и натрийуретический эффекты. Исследователи выделили этот белок и изучили его аминокислотную последовательность. Несколько позже Kangava K. и соавт. [8] выделили из экстракта ткани предсердий человека три компонента натрийуретического фактора (α, β, γ), отличающихся по молекулярной массе, и идентифицировали их химическую структуру. Оказалось, что α-компонент обладает наибольшей диуретической, натрийуретической и вазодилатирующей активностью, в пять раз превышающей перечисленные эффекты для β- и γ-компонентов. Таким образом, был выявлен предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide — ANP). В 1988 г. из мозга свиньи был выделен схожий с ANP натрийуретический пептид, названный мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide — BNP) [9]. Последующие экспериментальные работы показали, что BNP продуцируется не только мозгом, но и кардиомиоцитами и имеет такой же рецепторный аппарат, как и ANP [10].

К настоящему времени идентифицированы другие виды НУП — НУП типа С (CNP) и уродилатин. Последние синтезируются не в миокарде, а в других тканях (головной мозг, эндотелий сосудов, почки, кости) [11, 12]. CNP и уродилатин не секретируются в кровь и играют роль местных регулирующих и/или аутокринных факторов. CNP выполняет роль фактора местной регуляции сосудов и костей, участвующего в патогенезе ряда заболеваний. Эндотелиальная продукция CNP усиливается под влиянием различных цитокинов, факторов роста и фактора некроза опухолей-α. Уродилатин обнаруживается в клетках дистальных канальцев почек и принимает участие в регуляции реабсорбции натрия [12, 13]. Необходимо отметить, что все НУП в большей или меньшей степени секретируются тканью головного мозга. В частности, показано, что прессорные гормоны и биологически активные вещества (эндотелин, вазопрессин, норадреналин) стимулируют освобождение ANP из культуры гипоталамических нейронов [14].

В настоящее время среди НУП принято выделять типы, независимо от места их секреции: НУП А-типа (ANP), В-типа (BNP) и С-типа (CNP). Хотя в отдельных публикациях до сих пор можно встретить термины «предсердный НУП» и «мозговой НУП». Уродилатин не имеет другого названия.

Биохимия НУП

Все НУП имеют сходную биохимическую структуру, отличаясь расположением концевых атомов углерода и азота [12]. В настоящее время большинство исследователей, изучающих прогностическую значимость сердечных НУП, акцентируют внимание на BNP. Интерес к ANP снизился, поскольку этот биохимический показатель оказался недостаточно информативным в интенсивной кардиологии и кардиохирургии, кроме того, ANP значительно менее стабилен в плазме по сравнению с BNP [15]. Причины меньшей, чем у BNP, клинико-диагностической значимости ANP заключаются в особенностях синтеза и секреции этих пептидов [11], а также прироста их уровня в плазме при ХНК (таблица).

В физиологических условиях основным источником обоих пептидов является ткань предсердий, из которой в ответ на увеличение преднагрузки быстро секретируется ANP, играющий роль физиологического регулятора водно-натриевого баланса [12]. При хроническом растяжении миокарда предсердий и желудочков, например, на фоне ХНК, значимо возрастает продукция BNP [16].

Структура, синтез и секреция BNP. Предшественником BNP является полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP), который синтезируется в секреторных гранулах кардиомиоцитов преимущественно левого желудочка. Аналогичный процесс происходит и в зрелых фибробластах миокарда [17]. В процессе секреции молекула proBNP под действием специфического фермента фурина, обладающего аминопептидазной активностью, расщепляется на активный BNP и N-терминальный фрагмент proBNP (NT-proBNP), который биологически инертен. Молекула BNP состоит из 32 аминокислот, а NT-proBNP — из 76 [18]. Таким образом, в кровоток поступает активный BNP и неактивный пептид NT-proBNP, при этом их секретируемые количества находятся в тесной корреляционной связи. Однако период полужизни этих соединений отличается и составляет для BNP 20 мин, а для NT-proBNP — около 120 мин [18].

Наряду с активным BNP, включающим аминокислоты с порядковыми номерами 1-32 (BNP_{1-32}), и NT-proBNP, состоящим из аминокислотных остатков 1-76 ($NT\text{-}proBNP_{1-76}$), в крови обнаруживаются специфические формы НУП с необычной аминокислотной последовательностью BNP_{3-32} и $NT\text{-}proBNP_{3-108}$ [19]. Эти соединения являются результатом особого варианта аминопептидазного расщепления молекулы предшественника и обнаруживаются у 22—68% здоровых лиц.

Причинами увеличения секреции BNP миокардом являются повышение диастолического растяжения желудочков сердца и систолического напряжения их стенок [18]. В последние годы получены данные, что синтез BNP и, соответственно, секреция BNP и NT-proBNP могут возрастать в результате ишемии миокарда. При определении матричной РНК (мРНК) в биоптатах миокарда желудочка при его локальной ишемии установлена экспрессия гена, ответственного за синтез BNP [20]. Прирост мРНК тесно коррелирует с повышением содержания в крови BNP и NT-proBNP. Показана возможность стимуляции гена, ответственного за синтез BNP, факторами, образующимися в миокарде предсердий и желудочков при гипоксии.

Клиренс НУП и NT-proBNP. Клиренс циркулирующих НУП (ANP и BNP) обеспечивается двумя основными метаболическими путями: внутриклеточным расщеплением в лизосомах и протеолизом под действием нейтральной эндопептидазы. Поступление НУП внутрь клеток связано с функцией специфических рецепторных структур — рецепторов клиренса [10]. Нейтральная эндопептидаза — фермент (цинк-металлопротеиназа), обнаруживаемый в большом количестве на наружной поверхности мембран эндотелиальных и гладкомышечных клеток, кардио-

миоцитов, фибробластов и клетках проксимальных канальцев нефронов [18]. Этот фермент расщепляет кольцевую структуру в молекуле НУП, инактивируя их. BNP менее чувствителен к действию нейтральной эндопептидазы, чем ANP. Однако в физиологических условиях вклад обоих описанных процессов биодеградации НУП в их клиренс, видимо, практически одинаков [18]. При значительном увеличении плазменной концентрации НУП роль ферментативного протеолиза возрастает [12].

Почечный клиренс циркулирующих НУП незначителен [18]. Корреляция между плазменной концентрацией BNP и скоростью гломерулярной фильтрации не превышает -0,2 [21]. В отличие от BNP, клиренс NT-proBNP тесно зависит от уровня клубочковой фильтрации и поэтому значительно снижен у людей с почечной недостаточностью, а также у пожилых лиц [18].

Особенности биохимии и клиренса BNP и NT-proBNP определяют нормальный уровень их содержания в крови. Для BNP верхней границей физиологической нормы считают 100 пг/мл, независимо от возраста обследуемых. Нормальное содержание в крови NT-proBNP для лиц младше 75 лет не должно превышать 125 пг/мл, а для людей старше этого возраста — 450 пг/мл [18].

Рецепторная система НУП. Эффекты НУП реализуются посредством взаимодействия с рецепторами в головном мозге, почках и надпочечниках, сосудистом эндотелии, гладкой мускулатуре, эндокарде, жировой и костной ткани. Существует система специфических рецепторов НУП, включающая три подтипа: A, B и C [10, 12, 18]. Рецепторы подтипа A имеют наибольшее сродство к ANP и меньшее — к BNP, подтипа B связываются почти исключительно с CNP, а подтипа C имеют аффинитет ко всем трём НУП [18].

Рецепторы НУП имеют принципиальные отличия в строении и функции. Рецепторы подтипов A и B обеспечивают внутриклеточные эффекты НУП, а подтипа C, в основном, участвуют в биодеградации пептидов [22, 23]. Рецепторы подтипов A и B сходны структурно и функционально и обеспечивают действие НУП через систему циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который является универсальным внутриклеточным мессенджером. Гомологичность экстрацеллюлярных лиганд-связывающих доменов этих рецепторов достигает 44%, а функциональная «открытость» рецепторных структур обеспечивается ионами хлора [22, 24]. Под влиянием длительно повышенных в плазме концентраций НУП может развиваться десенситизация цГМФ-зависимых рецепторов, обусловленная их дефосфорилированием [12]. Эффект десенситизации рецепторов играет важную роль в снижении биологических эффектов НУП.

Предполагают, что клеточные эффекты BNP, наряду с рецепторами подтипа A, обеспечиваются отдельными популяциями других рецепторов, регулирующих цГМФ [25]. Количественное соотношение этих рецепторов в различных органах и тканях варьируется. В центральной нервной системе (ЦНС) рецепторы разных подтипов локализованы в различных отделах в зависимости от расположения структур головного мозга, регулирующих те или иные процессы [14].

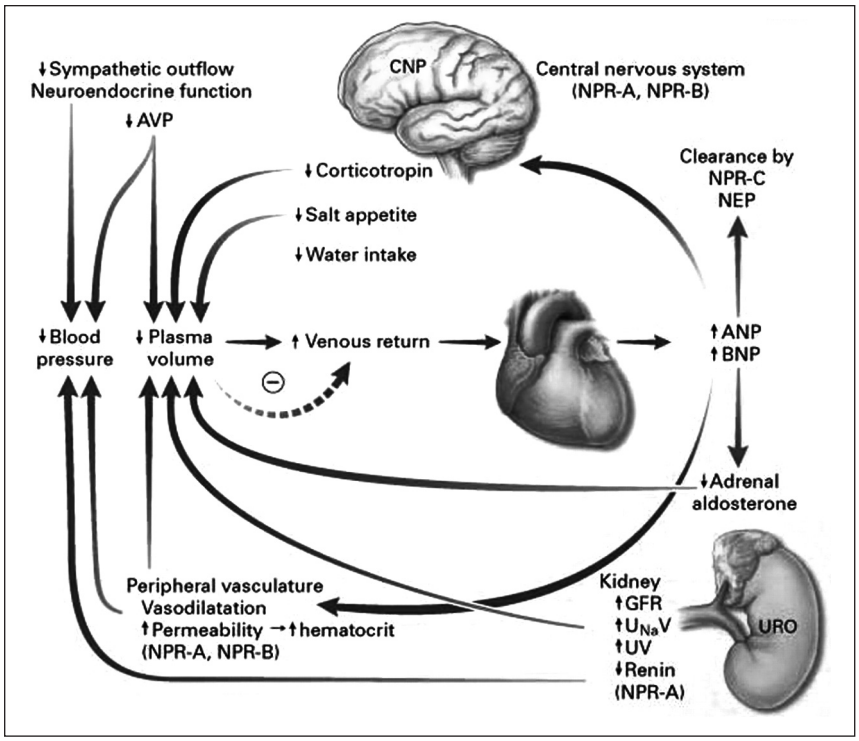
Функция рецепторов подтипа C (рецепторы клиренса) связана с белком G; эти рецепторы не имеют собственной цГМФ-регулирующей активности [24]. Наибольшую концентрацию рецепторов клиренса обнаружили в головном мозге, сосудистом эндотелии, гладкой мускулатуре, эндокарде, надпочечниках и почках [12]. Молекула НУП связывается с рецептором, подвергается трансмембранному перемещению и ферментативной деградации (эндоцитоз и лизосомальное расщепление), после чего рецептор возвращается на поверхность клеточной мембраны [11, 18]. Предполагают, что рецепторы подтипа C могут влиять на функцию «клеток-мишеней», через G-белок-опосредованное ингибирование мембранной аденилатциклазы [24], т. е. оказывать тормозящее влияние на внутриклеточные процессы, регулируемые системой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Подобные эффекты не являются однозначно доказанными и продолжают дискутироваться [12].

Физиология НУП

Эффекты НУП в норме и при патологии реализуются через сложный комплекс физиологических реакций. Основной результирующий эффект НУП — снижение гемодинамической нагрузки на миокард (рисунок) [14].

Физиологические реакции, возникающие под влиянием НУП, взаимосвязаны и реализуются на уровне различных систем организма: сердечно-сосудистой, выделительной, эндокринной и ЦНС. Различные типы НУП проявляют сродство к одним и тем же рецепторным структурам, поэтому выделить строго специфические эффекты отдельных пептидов затруднительно. Действие различных НУП в большей степени зависит не от их типа, а от локализации подтипов НУП-рецепторов в различных органах и тканях [14]. Поэтому рассмотрим эффекты НУП не в зависимости от преимущественного механизма их реализации, а применительно к сердечно-сосудистой и выделительной системам, ЦНС, а также нейроэндокринные эффекты пептидов.

Действие НУП на сердечно-сосудистую систему. НУП называют «семейством вазоактивных пептидов». Учитывая цГМФ-зависимый механизм внутриклеточного действия НУП, прямая вазодилатация является



Физиологические эффекты НУП при увеличении венозного возврата по Levin E. и соавт. [14].

Сокращения: ANP, BNP, CNP — НУП A-, B- и C-типов; URO — уродилатин; NPR-A, NPR-B, NPR-C — НУП-рецепторы типов A, B и C; NEP — нейтральная эндопептидаза; AVP аргинин-вазопрессин; GFR — скорость гломерулярной фильтрации; UNaV — экскреция натрия с мочой; UV — объем мочи.

их вполне закономерным эффектом [26, 27]. НУП способны стимулировать синтез оксида азота (NO) за счет повышения уровня гуанозин 3',5'-монофосфата в гладкомышечных клетках сосудов. NO-зависимую вазодилатацию рассматривают как возможный механизм их действия [26]. ANP и BNP имеют сходные сосудистые эффекты, а CNP считают более мощным венодилататором [14]. Однако прямая вазодилатация не является доминирующим действием НУП. В последнее время высказано мнение, что пептиды следует считать не вазодилататорами, а физиологическими антагонистами вазоконстрикторов [12].

Одним из важнейших эффектов ANP и BNP является перераспределение жидкости из внутрисосудистого во внесосудистый сектор на уровне капиллярного русла [12, 14]. Механизм этого явления активно изучался несколькими группами авторов, которые опубликовали неоднородные данные. Указывали, что эффект перемещения жидкости может быть обусловлен гемодинамическими причинами (снижение сердечного выброса) [28], повышением проницаемости капилляров для альбумина, изменением процессов фильтрации и реабсорбции под действием гидростатического давления [29] и без влияний последнего [30]. В настоящее время установлено, что перераспределение жидкости связано с эффектами НУП, реализуемыми цГМФ-зависимыми рецепторами [12]. В основе этого процесса лежит прямое обратимое действие НУП на проницаемость капиллярной стенки для воды [12, 30, 31]. Кроме того, предполагают, что перераспределение жидкости может быть частично связано с повышением дренажной функции лимфатических сосудов [32]. Влияние НУП на процессы фильтрации и реабсорбции воды специфическим образом реализуются на уровне микроциркуляторного русла легких, где они оказывают противоотечный эффект. Это связано со специфическим действием на гидравлическую проницаемость легочных капилляров низкого давления, в которых реабсорбция преобладает над фильтрацией [12].

Параллельно с перераспределением жидкости, НУП вызывают увеличение венозной емкости (венодилатация) и стимулируют натрийурез, что результируется в уменьшении всего объема внеклеточной жидкости. Усиление натрийуреза является следствием прямого (увеличение скорости клубочковой фильтрации и снижение реабсорбции ионов натрия в дистальном отделе нефрона) и опосредованного (депрессия системы ренин-ангиотензин-альдостерон) действия НУП на почки (см. рисунок). Венодилатация и усиление диуреза приводят к уменьшению преднагрузки сердца [14, 21].

Эффекты НУП на резистивные сосуды имеют комплексный характер. В эксперименте показано, что у трансгенных животных со значимо повышенным уровнем BNP существенно снижены артериальное давление и периферическое сосудистое сопротивление [18]. НУП снижают симпатический тонус сосудов за счет подавления активности барорецепторов, уменьшения освобождения катехоламинов из периферических нервных окончаний, а также за счет депрессии высших отделов симпатической вегетативной регуляции в головном мозге [14, 33]. НУП также способствуют активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Это препятствует реализации рефлекторного ответа симпатической нервной системы (тахикардия, вазоконстрикция) на уменьшение ударного объема и артериального давления [14]. Конечным результатом является профилактика повышения постнагрузки миокарда.

Кроме того, НУП оказывают влияние на сосудистый тонус через угнетение системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Поскольку последний повышает чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к различным вазоконстрикторам, снижение его базальной секреции способствует вазодилатации. На базальную секрецию альдостерона практически одинаково влияют ANP и BNP [26]. Последние также препятствуют усилению секреции альдостерона в ответ на действие ангиотензина II. Этот эффект более выражен у ANP. Получены данные, что ANP ингибирует секрецию антидиуретического (АДГ) и адренокортикотропного гормонов (АКТГ). Установлено, что усиление секреции ANP нейронами происходит под влиянием различных вазопрессорных агентов — норадреналина, эндотелина и АДГ [14].

При резком повышении концентрации, ANP перестает препятствовать вазоконстрикции. У экспериментальных животных, получавших инфузию больших доз синтетического аналога ANP, описано снижение артериального давления и сердечного выброса, сопровождавшееся повышением периферического сосудистого сопротивления [34]. Однако механизм этого феномена остается неясным. Обсуждают возможность специфической активации компенсаторных рефлекторных механизмов под влиянием больших концентраций ANP [14].

К сосудистым эффектам НУП также относят их влияние на трофические процессы в сосудистой стенке. Все НУП обладают антимитогенной активностью [14]. ANP и CNP ингибируют рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов [35]. Предполагают, что НУП могут играть модулирующую роль в патогенезе различных заболеваний сосудов (атеросклероз, гипертоническая болезнь, пролиферация интимы после стентирования) [14].

Крайне важным эффектом НУП в норме и при патологии является их влияние на трофические процессы в миокарде. В ряде исследований с генетически измененными экспериментальными животными показано, что отсутствие в организме НУП-рецепторов типа А или ANP сопровождается развитием выраженной гипертрофии миокарда [36, 37]. При полном отсутствии в организме НУП-рецепторов подтипа А гипертрофия миокарда сочетается с артериальной гипертензией [37]. Используя генноинженерные технологии, исследователи получили животных с отсутствием НУП-рецепторов только в сердечной мышце. У таких животных также развивалась гипертрофия миокарда, хотя уровень артериального давления был понижен за счет компенсаторной гиперсекреции ANP [36].

В других сериях экспериментов установили, что у мышей с дефицитом BNP развивается мультифокальный фиброз миокарда желудочков в отсутствие системной гипертензии или гипертрофии. Эти данные позволили предположить, что BNP играет роль местного фактора регуляции — «продуцируемого кардиомиоцитами антифибротического фактора», регулирующего процессы ремоделирования желудочков [18, 24].

При исследовании культур клеток установлено, что BNP имеет свойства функционального антагониста трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), который является основным профибротическим и провоспалительным фактором роста в сердце [12]. Антагонизм BNP и TGF-β в культуре сердечных миофибробластов проявляется влиянием на клеточный рост, продукцию коллагена и фибронектина [38]. В этих же экспериментах показано, что BNP ингибирует экспрессию генов, отвечающих за провоспалительные, профибротические и протрансформационные процессы.

Почечные эффекты НУП. НУП стимулируют натрийурез и диурез, вызывая в почках гемодинамические изменения и оказывая прямое действие на канальцы, причем эти два эффекта не взаимосвязаны. Увеличение почечного кровотока, обеспечиваемое ANP, менее продолжительно, чем усиление натрийуреза [14]. ANP вызывает расширение афферентных и сужение эфферентных почечных артериол, в результате чего повышается давление в почечных капиллярах [18, 39, 40]. Соответственно, возрастает клубочковая фильтрация. Кроме того, НУП повышают содержание цГМФ в мезангиальных клетках (клетки, расположенные между капиллярами клубочков), что приводит к их расслаблению и увеличению поверхности для эффективной фильтрации [41, 42].

Прямое действие на канальцы (усиление натрийуреза) оказывают циркулирующие НУП и уродилатин, который обеспечивает паракринную регуляцию натрийуреза [14]. В извитых канальцах ANP ингибирует ангиотензин-II-зависимый транспорт воды и натрия, а на уровне коркового слоя — АДГ-регулируемый транспорт воды [43]. В собирательных трубочках мозгового слоя почки ANP стимулирует продукцию цГМФ и блокирует реабсорбцию натрия [44].

У человека введение ANP и BNP приводит к усилению диуреза и натрийуреза, когда плазменное содержание НУП умеренно превышает физиологический уровень. При этом какого-либо параллелизма между почечными эффектами и изменениями артериального давления не наблюдают [14]. CNP минимально влияет на экскрецию натрия и воды [45]. Наиболее выраженным почечным действием обладает уродилатин, отличительной чертой метаболизма которого является высокая устойчивость к эндопептидазной инактивации [14].

В настоящее время общепринята точка зрения, что почечные эффекты НУП играют важную роль в водно-электролитных нарушениях при хронической недостаточности кровообращения [14, 18].

Влияние НУП на ЦНС и их нейроэндокринные эффекты. Циркулирующие ANP и BNP не проникают через гематоэнцефалический барьер и действуют на структуры головного мозга, расположенные с его внешней стороны. Вместе с тем все три типа НУП, включая CNP, синтезируются в различных отделах ЦНС [14]. Центральные эффекты НУП поддерживают и усиливают патофизиологические реакции, возникающие в результате периферического действия пептидов. Например, комплекс периферических процессов, обеспечивающих уменьшение нагрузки на сердце, дополняется центральным эффектом, снижающим потребность организма в воде и соли [46]. НУП, действующие на уровне ствола головного мозга, снижают симпатический тонус вегетативной нервной системы. В эксперименте получены данные о влиянии НУП на ядра солитарного тракта и, соответственно, на регуляцию барорецепторного контроля [33].

Эффекты НУП в ЦНС отчетливо связаны с расположением отдельных рецептурных структур в различных отделах головного мозга [14]. НУП рецепторы подтипа С, обнаруженные практически во всех структурах ЦНС, реализуют ингибирующее влияние пептидов на пролиферативные процессы в глиальных клетках. Рецепторы подтипа А расположены преимущественно в зонах, прилежащих к третьему желудочку, и не отделены гематоэнцефалическим барьером. Поэтому эти рецепторы способны реагировать как на циркулирующие, так и на продуцируемые в мозге НУП. Именно в этих зонах мозга расположены центры, регулирующие чувство жажды и потребность в соли. Рецепторы подтипа В локализуются преимущественно в гипоталамусе и ростральных отделах мозга и участвуют в регуляции секреции АДГ, симпатического тонуса и, возможно, гипоталамических факторов регуляции нейроэндокринной системы.

Данные о влиянии НУП на нейроэндокринную систему характеризуются совпадением мнений исследователей относительно одних эффектов, а относительно других — являются предметом дискуссии. В эксперименте показано, что гипоталамические нейроны секретируют НУП и это создает очевидные предпосылки для их регулирующих влияний на гипофиз [14]. В отношении нейрогипофиза это подтверждено рядом авторов, которые продемонстрировали действие НУП на секрецию АДГ [26]. В единичных исследованиях и обзорных статьях указывают, что НУП могут влиять на секрецию АКТГ, изменяя эндокринные процессы в системе аденогипофиз-надпочечники. Эти данные до настоящего времени не подтверждены развернутыми экспериментальными и клиническими исследованиями, хотя имеются отдельные сообщения о влиянии CNP на гипоталамические рилизинг-факторы, в частности, кортикотропин-рилизинг фактор и собственно секрецию АКТГ [47, 48]. Не вызывает сомнений, что пептиды активно регулируют синтез гормонов коры надпочечников: альдостерона, кортикостероидов и мужских половых гормонов [26, 49].

ANP и BNP, несомненно, являются одним из мощнейших супрессоров системы ренин-ангиотензин II-альдостерон, поскольку именно этот эффект определяет их почечные и, в значимой части, сердечно-сосудистые эффекты [14, 18, 26]. Однако, учитывая сложные взаимоотношения в системе ренин-ангиотензин II-альдостерон и возможность влияния на нее других гормональных факторов, например, АКТГ, эффекты пептидов реализуются на разных уровнях ее регуляции [26].

Отличия, описанные отдельными авторами, по-видимому, обусловлены различными моделями и дизайном их исследований (здоровые люди, которым вводят экзогенные НУП, здоровые и геномодифицированные животные и т. д.). Еще менее однородны данные о действии НУП на освобождение катехоламинов. Наиболее верифицированным фактом является уменьшение выброса симпатических медиаторов из нервных окончаний [14, 18]. Вместе с тем, вопрос о влиянии пептидов на синтез и секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников остается малоизученным, хотя в единичных исследованиях описано наличие рецепторов НУП в хромафинных клетках [50]. Рассматривают еще ряд влияний НУП на эндокринные и паракринные процессы [51, 52].

BNP и NT-proBNP как лабораторные маркеры

Идея о возможности использовать уровень НУП В-типа, как лабораторно-диагностический тест при заболеваниях сердца была высказана в начале 1990-х годов [53, 54]. Первое количественное измерение содержания NT-proBNP в плазме человека выполнили Hunt P. J. и соавт. [54]. Результаты исследований, авторы которых количественно определяли BNP, были опубликованы несколько ранее [55].

К началу 2000-х годов были опубликованы результаты многочисленных исследований об информативности BNP и NT-proBNP в оценке тяжести дисфункции сердца, степени нарушений внутрисердечной гемодинамики, прогнозе исходов ХНК и острой сердечной недостаточности, а также об их использовании в других кардиологических и общетерапевтических ситуациях [56-58]. В дальнейшем число публикаций о диагностической ценности уровня BNP и NT-proBNP в различных клинических ситуациях начало стремительно увеличиваться. Были опубликованы сообщения об отличающейся информативности BNP и NT-proBNP [59]. К настоящему времени за рубежом оба биомаркера прочно вошли в клинико-лабораторную диагностику [60].

Содержание BNP определяют в пробах цельной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), либо в плазме иммунохимическим методом (норма при обоих методах менее 100 пг/мл). Используют либо стационарные, либо портативные биохимические анализаторы. Широкое распространение получили портативные анализаторы фирмы Biosite Inc. (Triage® MeterPlus) [61]. Некоторые исследователи, в частности японские, определяют BNP радиоиммунологическим методом с помощью специальных наборов (Shionoria BNP kit и др.) [59]. Уровень NT-proBNP в мировой практике определяют в плазме крови электрохемилюминесцентным методом с помощью реактивов и анализаторов (серия Elecsys) фирмы Roche Diagnostics (норма от 125 до 450 пг/мл в зависимости от возраста больных) [11]. В отечественных исследованиях используют также иммуноферментный метод с помощью реактивов фирмы Biomedica GmbH [62]. При этом варианте анализа нормальные значения NT-proBNP составляют около 500 фмоль/мл.

Существенным преимуществом портативных анализаторов фирмы Biosite Inc. является быстрота получения результата, возможность их применения в любых клинических подразделениях, в том числе приемном отделении и отделении интенсивной терапии, а также возможность выполнения анализа любым медицинским работником. Благодаря этому, их широко применяют для экстренной дифференциальной диагностики критических состояний [63].

BNP и NT-proBNP как маркеры дисфункции сердца в кардиологии и других областях терапии

BNP и NT-proBNP в настоящее время являются максимально популярными диагностическими тестами на дисфункцию сердца в самых различных клинических ситуациях [60].

Накоплен огромный массив научной информации об их применении в терапии и интенсивной кардиологии [1, 2].

BNP и NT-proBNP при ХНК. Первые исследования были посвящены использованию BNP и NT-proBNP для дифференциальной диагностики ХНК и хронической обструктивной болезни легких у больных с тяжелой одышкой неясной этиологии. В современной практике этот тест стал практически обязательным при первичном обследовании больных с одышкой [63, 64]. Определение BNP и NT-proBNP оказалось надежным средством лабораторной диагностики ХНК и оценки ее тяжести [1, 2, 61]. Высказывают даже мнение, что уровень BNP оценивает тяжесть состояния больных с ХНК более объективно, чем установленный при физикальном обследовании функциональный класс NYHA.

Изучение содержания BNP и NT-proBNP в крови, позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать течение ХНК с нарушением систолической функции сердца [56—58, 65]. Диагностическое и прогностическое значение BNP и NT-proBNP при ХНК и острой сердечной недостаточности, детально освещено в современных исследованиях, в том числе многоцентровых, и аналитических обзорах [59, 66—68]. Также было установлено, что оба биомаркера позволяют диагностировать ХНК с преимущественно диастолической дисфункцией левого желудочка, когда его фракция изгнания сохраняет практически нормальные значения [69, 70].

Определение уровня BNP или NT-proBNP в настоящее время используют не только для диагностики, но для оценки эффективности лечения ХНК [71, 72]. Указывают, что подобный методический прием обеспечивает снижение частоты эпизодов декомпенсации кровообращения и отсрочивает их наступление после выписки из стационара. BNP начали активно использовать в качестве маркера течения и прогноза ХНК у амбулаторных больных [60]. Контроль НУП В-типа применяют для оценки тяжести состояния, прогноза и определения экстренности выполнения трансплантации у потенциальных реципиентов сердца [3].

BNP и NT-proBNP при ишемической болезни сердца (ИБС). Информативность НУП В-типа у больных ИБС изучают более 10 лет. В одном из первых исследований, посвященных информативности ANP и BNP при остром инфаркте миокарда (ОИМ), было показано, что их уровень является высоко достоверным предиктором кардиальной смертности [73]. Авторы указали, что уровень BNP может иметь больший прогностический потенциал и клиническое значение, чем ANP. Именно BNP имел наиболее тесную корреляционную связь с продолжительностью жизни больных, перенесших ОИМ. Аналогичные данные были получены в отношении NT-proBNP при последующих, в том числе многоцентровых, исследованиях [74, 75]. Повышение содержания BNP в течение 4-х суток от начала ОИМ коррелирует с тяжестью левожелудочковой дисфункции и сердечной недостаточности. Определение уровня BNP и/или NT-proBNP оказалось эффективной мерой диагностики и прогнозирования клинического течения не только ОИМ, но и стабильной ИБС [76], а также при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST [77]. BNP и NT-proBNP могут быть повышены после ОИМ у больных без левожелудочковой дисфункции [77].

Современные исследования показывают, что содержание НУП в плазме имеет диагностическую значимость и в других клинических ситуациях, связанных с лечением ИБС. Например, высокий уровень BNP перед чрескожной транслюминарной ангиопластикой является предиктором феномена «no-reflow», когда кровоток по магистральной артерии после ангиопластики не восстанавливается [78].

BNP и NT-proBNP при различных кардиологических и некардиологических заболеваниях. Определение уровня BNP и NT-proBNP в настоящее время используют при диагностике и оценке прогноза у больных с гипертрофической кардиопатией [79], гипертонической болезнью, со стенозом устья аорты [18] и др. Значительный подъем BNP указывает на неблагоприятный прогноз у больных с инфекционным эндокардитом [60].

Определение BNP и NT-proBNP может использоваться в качестве меры лабораторной диагностики и показателя прогноза заболевания в других областях терапии, включая эмболию в легочные сосуды и правожелудочковую недостаточность в результате легочной патологии [80], первичную легочную гипертензию и ряд других клинических ситуаций, когда необходима оценка состояния сердца у больных, поступивших в отделение интенсивной терапии (сепсис, травма и др.) [60]. Измерение уровня BNP и/или NT-proBNP нашло применение у больных с патологией почек, при сахарном диабете и в ряде других клинических ситуаций [2].

BNP и NT-proBNP в кардиохирургии

Изучение BNP в ограниченных группах кардиохирургических больных было начато в 1993 г. группой английских авторов [55, 81]. Эти исследователи продемонстрировали, что у пациентов разных возрастных групп, оперируемых в условиях искусственного кровообращения (ИК), в предоперационном периоде существенно повышен уровень этого пептида. Авторы акцентировали внимание на периоперационной динамике BNP и его роли в регуляции водного баланса и функции почек. Кроме того, они связали послеоперационное снижение уровня BNP у оперированных с ИК детей с улучшением сердечной функции.

В 1997 г. японские исследователи более углубленно изучили взаимосвязь предоперационного повышения уровня BNP с насосной функцией сердца и процессом мочеотделения у 18 больных [82]. Авторы продемонстрировали взаимосвязь повышенного предоперационного уровня пептида с диурезом во время ИК и указали на значимую отрицательную корреляционную связь с сердечным выбросом после операции (r=-0,64; p<0,05). В заключение они указали на высоко вероятную взаимосвязь исходно повышенного содержания BNP с послеоперационными кардиальными и почечными осложнениями. Позднее другие японские клиницисты предприняли попытку связать дооперационный уровень BNP и его периооперационные изменения с тяжестью послеоперационной дисфункции сердца в группе из 30 пациентов [83]. Исследователи установили наличие максимально тесной взаимосвязи между исходным содержанием BNP и фракцией изгнания левого желудочка (r=-0,895). Кроме того, выраженные корреляционные связи (r>0,6) были выявлены между резко повышенным уровнем BNP через сутки после операции и сердечным выбросом, ударным объемом сердца и используемой дозировкой допамина. Эти же авторы указали на достоверную связь послеоперационного прироста плазменной концентрации пептида с длительностью пережатия аорты. В другом исследовании было продемонстрировано, что послеоперационное повышение BNP более выражено у больных, оперированных с ИК, чем у пациентов, которым реваскуляризацию миокарда выполняли без ИК [84].

В целом, первые работы, посвященные BNP у кардиохирургических больных, имели, в основном, клинико-физиологическую направленность и констатировали динамику пептида во время и после оперативных вмешательств, а возможная предикторная роль этого биохимического показателя анализировалась в ограниченном числе наблюдений, причем обследованные группы пациентов не были однородными.

Прогностическую значимость BNP в более многочисленных группах больных начали изучать в 2000-х годах. Одна из первых публикаций была посвящена наиболее тяжелой категории больных — потенциальным реципиентам, ожидающим трансплантацию сердца на фоне работы имплантируемых систем для левожелудочкового обхода [85]. Группа исследователей из Немецкого института сердца (Берлин) установила, что быстрое и выраженное снижение резко повышенного в исходе уровня BNP является предиктором восстановления функции миокарда у больных с дилатационной кардиомиопатией, которым в связи с кардиогенным шоком были имплантированы искусственные желудочки сердца. В этих наблюдениях трансплантация сердца не потребовалась. Все пациенты с не снижающимся уровнем BNP погибли. Больные с умеренным уменьшением со-

держания пептида в крови благополучно дождались пересадки сердца на фоне вспомогательного кровообращения.

Прогностическую роль BNP у пациентов, которым выполняют реваскуляризацию миокарда или ее сочетание с протезированием клапанов сердца подробно изучили американские авторы в 2004 г. [86]. Обследовав 98 больных, исследователи показали, что дооперационное содержание BNP в крови является высоко достоверным предиктором использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, более чем 10-дневной госпитализации в кардиохирургическом стационаре и летальности в течение года после операции с ИК. Авторы не выявили влияния повышенного уровня BNP на симпатомиметическую и антиаритмическую терапию, необходимую для стабилизации гемодинамики, а также на длительность пребывания больных в отделении интенсивной терапии. Не было каких-либо взаимосвязей между уровнем пептида и возрастом больных, количеством пораженных коронарных артерий, длительностью ИК и ишемии миокарда. При сравнительном анализе выделенных подгрупп пациентов эти авторы установили, что критическим значением содержания BNP в крови является 385 пг/мл.

BNP и NT-proBNP и исходное состояние кардиохирургических больных. У больных ИБС продемонстрирована достоверная корреляция между эхокардиографической фракцией изгнания левого желудочка и уровнем пептидов, однако выраженность этой связи в различных исследованиях колеблется от -0,36 до -0,9 [84, 86—88]. Указывают на более значимое повышение BNP и NT-proBNP у пациентов с фракцией изгнания левого желудочка менее 50% и, особенно, менее 40% [87, 89]. У больных ИБС выявили взаимосвязь BNP не только с фракцией изгнания, но и с конечно-диастолическим объемом левого желудочка [88]. Вместе с тем, указывают на отсутствие взаимосвязи между повышением BNP и показателями постнагрузки левого желудочка [89].

У пациентов, которым выполняют реваскуляризацию миокарда, описано соответствие исходного уровня BNP и балльной оценкой степени операционного риска [88]. В других работах не отметили связи между содержанием NT-proBNP и функционального класса NYHA [87]. У больных с клапанной патологией сердца отчетливого влияния исходных нарушений гемодинамики и тяжести клинического состояния пациентов на содержание в крови пептидов В-типа не выявлено, хотя уровень этих маркеров может быть значимо повышен [89, 90].

BNP и NT-proBNP и прогноз кардиохирургических операций. Практически все относительно немногочисленные исследователи, изучавшие проблему, отмечают неблагоприятную прогностическую значимость исходного повышения BNP и NT-proBNP [84, 86—89, 91, 92]. Вместе с тем, описание тех или иных особенностей течения послеоперационного периода и осложнений варьируется.

В отдельных группах больных показана отчетливая взаимосвязь предоперационного уровня пептидов и инотропной поддержки, необходимой после ИК и операции [88], в других работах эта закономерность не подтверждена [86]. Продемонстрировано, что высокое исходное содержание BNP является высоко достоверным предиктором послеоперационной мерцательной аритмии [92]. Указывают, что высокие значения BNP и NT-proBNP являются предиктором длительной инотропной терапии, использования внутриаортальной баллонной контрпульсации и продолжительности пребывания оперированных пациентов в отделении интенсивной терапии [89]. В ряде работ описана взаимосвязь степени послеоперационного повышения НУП В-типа с кардиальными осложнениями [84, 93, 94], а также с полиорганной дисфункцией [93].

По дооперационному уровню BNP предлагают определять оптимальные сроки выполнения протезирований клапанов сердца, поскольку чем ниже уровень этого пептида, тем лучше послеоперационная реабилитация больных [90]. Продемонстрирована связь дооперационного повышения НУП В-типа и годичной летальности оперированных с ИК больных [86, 89].

Заключение

Можно констатировать, что изменения уровня НУП В-типа в различных клинических ситуациях являются предметом многочисленных научных исследований, в основном выполненных за рубежом. Большая часть этих исследований посвящена BNP и NT-proBNP в кардиологии и других областях терапии. Работы по изучению этих пептидов в реаниматологии относительно немногочисленны, а результаты таких работ в достаточной степени неоднозначны. Наиболее хорошо установленным фактом является неблагоприятная прогностическая значимость повышенного уровня BNP и/или NT-proBNP для раннего периода после операций с ИК, а также у больных с острым инфарктом миокарда. Вместе с тем, даже в этом вопросе нет полной ясности, поскольку концентрации биомаркеров в плазме, которые могут являться предикторами осложнений, в различных исследованиях существенно отличаются.

Можно полагать, что причиной неоднородности результатов отдельных работ является различная тяжесть больных, отличающееся число наблюдений, различные методики ИК и защиты миокарда и другие факторы, определяющие специфику клинической деятельности различных стационаров. Полагаем, что изложенное открывает широкую перспективу для изучения НУП В-типа в отечественной интенсивной терапии и анестезиологии.

Литература

1. *Андреев Д. А.* Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения. Лабораторная медицина 2003; 6: 42—46.
2. *Сапрыгин Д. Б., Мошина В. А.* Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) — NT-proBNP, при кардиоваскулярной патологии. Лабораторная медицина 2003; 8: 1—8.
3. *Gardner R. S., Henderson G., McDonagh T. A.* The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones? J. Heart Lung Transplantation 2005; 24 (3): 303—309.
4. *Хефт А.* Лабораторный мониторинг во время операции. В кн.: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций Конгресса Европейского общества анестезиологов (Мюнхен, Германия, 2—12 июня 2007). Пер. с англ. Архангельск; 2008. 26—34.
5. *Henry J. P., Gauer O. H., Reeves J. L.* Evidence of the Atrial Location of Receptors Influencing Urine Flow. Circulat. Res. 1956; 4 (1): 85—90.
6. *Cantin M., Genest J.* The heart as an endocrine gland. Clin. Invest. Med. 1986; 9 (4): 319—327.
7. *DeBold A. J., Flynn T. G.* Cardionatrin I — a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. Life Sci. 1983; 33 (3): 297—302.
8. *Kangava K., Fukuda A., Kubota I. et al.* Human atrial natriuretic polypeptides (HANP): purification, structure synthesis and biological activity. J. Hypertens Suppl. 1984; 2 (3): 321—323.
9. *Sudoh T., Kangava K., Minamino N., Matsuo H.* A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988; 332 (6159): 78—81.
10. *Nakao K., Ogawa Y., Suga S., Imura H.* Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. J. Hypertens. 1992; 10 (10): 1111—1114.
11. *Hall C.* Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 257—260.
12. *Maack T.* The Broad homeostatic role of natriuretic peptides. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2006; 50 (2): 198—207.
13. *Ogawa Y., Itoh H., Nakao K.* Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1995; 22 (1): 49—53.
14. *Levin E., Gardner D., Samson W.* Natriuretic peptides. N. Engl. J. Med. 1998; 339 (5): 321—328.
15. *Van den Berg M., Tjeerdsma G., Jan de Kam P. et al.* Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4 (3): 255—262.
16. *Hystad M. E., Geiran O. R., Attramadal H. et al.* Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. Acta Physiol. Scand. 2001; 171 (4): 395—403.
17. *Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B. K. et al.* Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. Circ. Res. 2002; 91 (12): 1127—1134.

18. *Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M.* Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 261—268.
19. *Lam C., Burnett J., Costello-Boerrigter L. et al.* Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. JACC 2007; 49 (11): 1193—1202.
20. *Goetze J. P., Christoffersen C., Perko M. et al.* Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. The FASEB J. express article. 2003; 17 (9): 1105—1107.
21. *Vesely D. L.* Natriuretic peptides and acute renal failure. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2003; 285 (2): F167—F177.
22. *Koller K., Goeddel D.* Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. Circulation 1992; 86 (4): 1081—1088.
23. *Porter J. G., Arfsten A., Fuller F. et al.* Isolation and functional expression of the human atrial natriuretic peptide clearance receptor cDNA. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990; 171 (2): 796—803.
24. *Kone B. C.* Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. Cardiovasc. Res. 2001; 51 (3): 429—441.
25. *Goy M., Oliver P., Purdy K. et al.* Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. Biochem. J. 2001; 358 (Pt. 2): 379—387.
26. *Hunt P., Espiner E., Nicholls M. et al.* Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81 (11): 3871—3876.
27. *Valli N., Gobinet A., Bordenave L.* Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptidein cardiology. J. Lab. Clin. Med. 1999; 134 (5): 437—444.
28. *Almeida F. A., Suzuki M., Maack T.* Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. Life Sci. 1986; 39 (13): 1193—1199.
29. *Trippodo N. C., Barbee R. W.* Atrial natriuretic factor decreases whole-body capillary absorption in rats. Am. J. Physiol. 1987; 252 (5): 915—920.
30. *Huxley V. H., Tucker V. L., Verburg K. M., Freeman R. H.* Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide. Circulat. Res. 1987; 60 (2): 304—307.
31. *Melo L., Steinhelper M., Pang S. C. et al.* ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. Physiol. Genomics 2000; 3 (1): 45—58.
32. *Atchison D. J., Johnston M. G.* Atrial natriuretic peptide attenuates flow in an isolated lymph duct preparation. Pflügers Arch. 1996; 431 (4): 618—624.
33. *Yang R. H., Jin H. K., Wyss J. M. et al.* Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarii. Hypertension 1992; 19 (2): 198—205.
34. *Lappe R. W., Smits J. F., Todt J. A. et al.* Failure of atriopeptin II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. Circ. Res. 1985; 56 (4): 606—612.
35. *Furuya M., Aisaka K., Miyazaki T. et al.* C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993; 193 (1): 248—253.
36. *Holtwick R., van Eickels M., Skryabin B. V. et al.* Pressure-independent cardiac hypertrophy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of the atrial natriuretic peptide receptor guanylcyclase-A. J. Clin. Invest. 2003; 111 (9): 1399—1407.
37. *Oliver P. M., Fox J. E., Kim R. et al.* Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94 (26): 14730—14735.
38. *Kapoun A. M., Liang F., O'Young G. et al.* B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor beta in primary human cardiac fibroblasts: Fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. Circ. Res. 2004; 94 (4): 453—461.
39. *Marin-Grez M., Fleming J. T., Steinhausen M.* Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature 1986; 324 (6096): 473—476.
40. *Weidman P., Hasler L., Gnadinger M. et al.* Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. J. Clin. Invest. 1986; 77 (3): 734—742.
41. *Fried T. A., McCoy R. N., Osgood R. W., Stein J. H.* Effect of angiopeptin III on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. Am. J. Physiol. 1986; 250 (6 Pt 2): 1119—1122.
42. *Stockand J. D., Sansom S. C.* Regulation of filtration rate by glomerular mesangial ceels in health and diabetic renal disease. Am. J. Kidney Dis. 1997; 29 (6): 971—981.
43. *Harris P. J., Thomas D., Morgan T. O.* Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. Nature 1987; 326 (6114): 697—698.
44. *Zeidel M. L.* Regulation of collecting duct Na reabsorption by ANP 31-67. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1995; 22 (2): 121—124.
45. *Hunt P. J., Richards A. M., Espiner E. A. et al.* Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 78 (6): 1428—1435.
46. *Blackburn R. E., Samson W. K., Fulton R. J. et al.* Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. Am. J. Physiol. 1995; 269 (2 Pt 2): R245—R251.
47. *Gardi J., Biro E., Vecsernyes M. et al.* The effects of brain and C-type natriuretic peptides on corticotrophin-releasing factor in brain of rats. Life Sci. 1997; 60 (23): 2111—2117.
48. *Guild S., Gramb G.* Characterisation of the effects of natriuretic peptides upon ACTH secretion from the mouse pituitary. Molec. Cell. Endocrinol. 1999; 152 (1—2): 11—19.
49. *Nawata M., Ohashi M., Haji M. et al.* Atrial and brain natriuretic peptide in adrenal steroidogenesis. J. Steroid Biochem. Molec. Biology 1991; 40 (1—3): 367—379.
50. *Niina H., Kobayashi H., Yamamoto R. et al.* Receptors for atrial natriuretic peptide in adrenal chromaffin cells. Biochemical Pharmacology 1996; 51 (6): 855—858.
51. *Dessi-Fulgheri P., Sarzani R., Rappelli A.* Role of the natriuretic peptide system in lipogenesis/lipolysis. Nutr. Metabol. Cardiovasc. Disease 2003; 13 (4): 244—249.
52. *Jankowski M., Petrone C., Tremblay J., Gutkowska J.* Natriuretic peptide system in the rat submaxillary gland. Regulatory Peptides 1996; 62 (1): 53—61.
53. *Cleland J., Ward S., Dutka D. et al.* Stability of plasma concentrations of N and C-terminal atrial natriuretic peptides at room temperature. Heart 1996; 74 (4): 410—413
54. *Hunt P. J., Yandle T. G., Nicholls M. G. et al.* The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. Biochem. Byophys. Res. Commun. 1995; 214 (3): 1175—1183.
55. *Ationu A., Burch M., Elliott M., Carter N.* Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis-studies during cardiopulmonary bypass surgery. Clin. Auton. Res. 1993; 3 (4): 275—280.
56. *Yu C., Sanderson J.* Plasma brain natriuretic peptide-an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. Eur. J. Heart Failure 1999; 1 (1): 59—65.
57. *Groenning B., Nilsson J., Sondergaard L. et al.* Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. Eur. J. Heart Fail. 2001; 3 (6): 699—708.
58. *Missouris C., Varma C., Ward D., MacGregor G.* Cardiac peptides and plasma rennin activity in acute dilated cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail. 2001; 3 (1): 109—111.
59. *Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. et al.* Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2004; 6 (3): 295—300.
60. *Teodorovich N., Krakover R., Vered Z.* B-Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? Isr. Med. Assoc. J. 2008; 10 (2): 152—153.
61. *Wieczorek S. J., Wu A. H., Christenson R. et al.* A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. Am. Heart J. 2002; 144 (5): 834—839.
62. *Шумаков В. И., Шевченко О. П., Орлова О. В. и соавт.* Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды при трансплантации аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью. Вестн. трансплантологии и искусств. органов 2006; 1: 41—48.
63. *Alibay Y., Beauchet A., El Mahmoud R. et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. Biomed. Pharmacother. 2005; 59 (1—2): 20—24.
64. Le Jemtel T. H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49 (2): 171—180.
65. *Maeda K., Tsutamoto T., Wada A. et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am. Heart J. 1998; 135 (5 Pt 1): 825—832.
66. *Battaglia M., Pewsner D., Juni P. et al.* Accuracy of B-type natriuretic peptide tests to exclude congestive heart failure: systematic review of test accuracy studies. Arch. Intern. Med. 2006; 166 (10): 1073—1080.
67. *McDonagh T., Holmer S., Raymond I. et al.* NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 269—274.
68. *Weber M., Hamm C.* Role of B-type natriuretic peptide(BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 2006; 92 (6): 843—849.
69. *Dahlstrom U.* Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 281—287.

70. *Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. et al.* B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47 (4): 742—748.

71. *Troughton R. W., Frampton C. M., Yandle T. G. et al.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000; 355 (9210): 1126—1130.

72. *Wu A. H.* Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. Am. Heart J. 2006; 152 (5): 828—834.

73. *Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V. V. S. et al.* Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Circulation 1996; 93 (11): 1963—1969.

74. *Grabowski M., Filipiak K. J., Karpinski G. et al.* Serum B-type natriuretic peptide levels on admission predict not only short-term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. Am. Heart J. 2004; 148 (4): 655—662.

75. *Mega J. L., Morrow D. A., De Lemos J. A. 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—339.

76. *Omland T., Sabatine M. S., Jablonski K. A. et al.* Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50 (3): 205—214.

77. *Galvani M., Ferrini D., Ottani F.* Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 327—334.

78. *Hong S. N., Ahn Y., Hwang S. H. et al.* Usefulness of preprocedural N-terminal pro-brain natriuretic peptide in predicting angiographic no-reflow phenomenon during stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2007; 100 (4): 631—634.

79. *Binder J., Ommen S. R., Chen H. H. et al.* Usefulness of brain natriuretic peptide levels in the clinical evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 2007; 100 (4): 712—714.

80. *Reesink H. J., Tulevski I. I., Marcus J. T. et al.* Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84 (2): 537—543.

81. *Ationu A., Singer D. R., Smith A. et al.* Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. Cardiovasc. Res. 1993; 27 (8): 1538—1541.

82. *Hata M., Masato O., Cho S. et al.* A correlation between atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and perioperative cardiac and renal functions in open heart surgery. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1997; 45 (11): 1797—1802.

83. *Morimoto K., Mori T., Ishiguro S. et al.* Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. Surg. Today 1998; 28 (1): 23—29.

84. *Matsushita Y., Okamura Y., Iida H. et al.* Usefulness of OPCAB from the viewpoint of fluctuations in the level of blood natriuretic peptides. Kyobu Geka. 2001; 54 (4): 321—325.

85. *Sodian R., Loebe M., Schmitt C. et al.* Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38 (7): 1942—1949.

86. *Hutfless R., Kazanegra R., Madani M. et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (10): 1873—1879.

87. *Шумаков Д. В., Шевченко О. П., Орлова О. В. и соавт.* Прогностическое значение натрийуретического пептида B-типа у кардиохирургических больных. Вестн. трансплантологии и искусств. органов 2007; 1: 54—61.

88. *Saribulbul O., Alat I., Coskun S. et al.* The role of brain natriuretic peptide in the predicting performance in coronary artery bypass grafting. Tex. Heart Inst. J. 2003; 30 (4): 298—304.

89. *Berendes E., Schmidt C., Van Aken H. et al.* A-Type and B-Type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. Anesth. Analg. 2004; 98 (1): 11—19.

90. *Watanabe M., Murakami M., Furukawa H., Nakahara H.* Is measurement of plasma brain natriuretic peptide levels a useful test to detect for surgical timing of valve disease? Int. J. Cardiol. 2004; 96 (1): 21—24.

91. *Мочкин И. А., Шумаков Д. В.* Прогностическое и диагностическое значение уровня МНП в плазме при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Лаборатория 2005; 1: 6—7.

92. *Wazni O., Martin D., Marrouche N. et al.* Plasma B-Type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Circulation 2004; 110 (2): 124—127.

93. *Hajjar L., Galas F., Grande S. et al.* Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with cardiovascular death, postoperative cardiac, renal and pulmonary dysfunction. Crit. Care 2008; 12 (Suppl 2): 444.

94. *Provenchere S., Berroeta C., Reynaud C. et al.* Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. Crit. Care Med. 2006; 34 (4): 995—1000.

Поступила 29.10.08

В марте 2009 года будет проведен конгресс, посвященный 100-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Неговского.

В рамках конгресса планируется обсудить вопросы становления, современного состояния и перспектив развития анестезиологии-реаниматологии.

По всем вопросам обращаться в оргкомитет конференции.

Адрес оргкомитета:
107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. НИИ общей реаниматологии РАМН.
Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@mediann.ru.