

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.12-07

© Е.В. Арсентьева, А.В. Чугунова, В.О. Джуганова, 2020

Е.В. Арсентьева¹, А.В. Чугунова², В.О. Джуганова²
**МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНОСТИКЕ
 СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ
 КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

В статье поднимается вопрос эффективности применения мозгового натрийуретического пептида для диагностики и прогнозирования тяжести течения сердечной недостаточности у больных новой коронавирусной инфекцией.

Цель работы: провести анализ современных научных данных о мозговом натрийуретическом пептиде как предикторе сердечной недостаточности и изучить возможность применения данного биомаркера для ее диагностики у больных COVID-19.

Материал и методы. Контент-анализ результатов ретро- и проспективных исследований, представленных в открытой электронной базе научной литературы PubMed.

Результаты исследования. В статье приведены данные, демонстрирующие, что большинство случаев прогрессирования сердечной недостаточности у таких больных связано именно с эффектом COVID-19, также приведены международные рекомендации, показывающие ценность мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности.

В то же время представлены результаты исследований, из которых очевидно, что высокая плазменная концентрация мозгового натрийуретического пептида характерна не только для сердечной недостаточности, так как повышение уровня данного биомаркера наблюдается и при других тяжелых состояниях, таких как острый респираторный дистресс-синдром, шок и сепсис, для диагностики которых он также рекомендован. В статье приведены данные международных наблюдательных исследований, которые демонстрируют, что в случае тяжелого протекания коронавируса у больных часто встречаются вышеперечисленные состояния как изолированно, так и в сочетании, в том числе с сердечной недостаточностью.

Выводы: было отмечено, что у больных коронавирусом высокая концентрация мозгового натрийуретического пептида положительно коррелирует с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, тем не менее, повышение его плазменной концентрации не может использоваться в диагностике степени и скорости прогрессирования сердечной недостаточности на фоне COVID-инфекции.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, биомаркер, коронавирус, острый респираторный дистресс-синдром.

E.V. Arsenteva, A.V. Chugunova, V.O. Dzhusanova
**BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSIS OF HEART FAILURE IN
 PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)**

The article raises the question of the effectiveness of the use of brain natriuretic peptide for diagnosing and predicting the severity of the course of heart failure in patients with new coronavirus infection.

Purpose of work: to analyze modern scientific data on the brain natriuretic peptide as a predictor of heart failure, and to study the possibility of using this biomarker for its diagnosis in patients with COVID-19.

Material and methods. Content analysis of the retro- and prospective researches results presented in an open electronic database of scientific literature PubMed.

The results of the study. Presented data demonstrate that the majority of cases of heart failure progression in such patients are associated precisely with the effect of COVID-19, presented international recommendations also show the value of cerebral natriuretic peptide for the heart failure indication.

At the same time, it is shown from the presented research results that a high plasma concentration of the cerebral natriuretic peptide is specific not only for heart failure, also an increase in this biomarker level is observed in other severe conditions, such as acute respiratory distress syndrome, shock and sepsis, it is also recommended for their diagnostics. The article presents data from international observational studies that demonstrate that in the case of severe coronavirus, the above conditions often occur in patients, in detached or combination form, including with heart failure.

Conclusion. It was noted that in patients with coronavirus, a high concentration of cerebral natriuretic peptide positively correlates with a high probability of an unfavorable outcome, however, an increase in its plasma concentration cannot be used to diagnose the degree and rate of progression of heart failure due to COVID infection.

Key words: brain natriuretic peptide, heart failure, biomarker, coronavirus, acute respiratory distress syndrome.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают важное место в структуре смертности населения всего мира, а в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции становятся еще опаснее. Так, у пациентов с ССЗ риск смерти от коронавируса составляет 10,5%, что выше, чем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 6,3%, диабетом – 7,3% или раком – 5,6% [1].

Несомненно, повреждение дыхательной системы является основным проявлением COVID-19, однако в 8-12% случаев регистрируется поражение сердца, которое ассоциируется с более неблагоприятными исходами этого заболевания [2]. Так, Чжоу и др. при исследовании 191 пациента из госпиталей Джиньинтяня и Уханя обнаружили, что 23% от общей группы имели хроническую сердечную

недостаточность (ХСН); в то время как сердечная недостаточность (СН) присутствовала у 52% умерших и только у 12% выживших [3]. В другом ретроспективном исследовании, проведенном в больнице Тунцзи в Китайском Ухане в группе из 799 пациентов острая сердечная недостаточность (ОСН) была определена как осложнение у 49% умерших пациентов и у 3% выздоровевших. При том, что эта группа пациентов имела базовую распространенность СН<1% [4]. Данные факты указывают на то, что большинство случаев смерти было связано именно с эффектом COVID-19, а не с ухудшением ранее существовавшей хронической сердечной недостаточности (ХСН). Необходимо также отметить, что при COVID-19 были зарегистрированы случаи поражения сердца без поражения легких [5].

Исследователи предполагают, что любая вирусная инфекция дыхательных путей, в том числе и COVID-19, при наличии факторов риска развития ССЗ или при наличии уже установленного ССЗ может привести к неблагоприятным исходам. Они связывают данный факт с низким «сердечно-респираторным резервом» (cardio-respiratory reserve) или более тяжелым течением основного заболевания сердца из-за системных эффектов инфекции у таких пациентов [2]. В конечном счете поражение сердца приводит к развитию ОСН, которая занимает важное место в структуре смертности больных коронавирусной инфекцией [3].

Все вышеперечисленное показывает, насколько остро стоит проблема сердечной недостаточности, и иллюстрирует ее прогностическую значимость во время пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель работы – провести анализ современных научных данных о мозговом натрийуретическом пептиде как предикторе сердечной недостаточности, а также изучить возможность применения данного биомаркера для ее диагностики у больных новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

Был проведен контент-анализ результатов ретро- и проспективных исследований, представленных в открытой электронной базе научной литературы PubMed.

Результаты и обсуждение

Из-за ассоциации СН с неблагоприятными исходами заболевания необходима ее своевременная и достоверная диагностика с точной оценкой степени прогрессирования с учетом особенностей, которые накладывает COVID-19. К сожалению, диагностика СН на фоне коронавирусной инфекции крайне за-

труднительна. Так, специалисты отмечают, что больные коронавирусом имеют преимущественно респираторные симптомы – чаще сильную одышку, под которой может скрываться СН. А боли в груди и усталость, о которых сообщают больные, также не являются специфичными для коронавирусной инфекции и могут наблюдаться при нарушениях сердечной деятельности [6].

В последние годы в диагностике СН у пациентов с острой одышкой была доказана ценность натрийуретических пептидов, а именно В-тип – мозговой натрийуретический пептид (BNP), который также имеет высокую прогностическую ценность при уже установленной СН [7]. BNP выделяется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку в виде предшественника прогормона (проBNP). При его расщеплении образуется биологически активная аминокислота BNP и инертная N-концевая проBNP (NT-proBNP). NT-proBNP имеет несколько более широкий диапазон обнаружения и более стабильную структуру, однако доказано, что оба эти биомаркера имеют одинаковую ценность и эффективность при определении их концентрации в крови. Они оба надежны и обладают хорошими аналитическими характеристиками [8]. Поэтому в различных исследованиях в основном воспринимаются как синонимы.

Гайдлайн Американской коллегии Кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) рекомендует использование натрийуретического пептида для установления диагноза СН и прогнозирования тяжести течения уже установленной СН (Класс рекомендаций I). Американское общество сердечной недостаточности (HFSA) не признает никаких других биомаркеров СН, кроме натрийуретического пептида [9]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) определение уровня BNP ниже 35 пг/мл и NT-proBNP ниже 125 пг/мл может быть использовано для исключения диагноза ХСН, а 100 и 300 пг/мл для BNP и NT-proBNP, соответственно, для исключения ОСН. А значения вышеуказанных референсных значений – для постановки диагноза, но только после проведения эхокардиографии [10]. Таким образом, использование BNP и NT-proBNP на данный момент входит в золотой стандарт диагностики как ОСН, так и ХСН во всех развитых странах.

Однако исследователи отмечают, что повышение BNP и NT-proBNP характерно не только для СН, но и для сепсиса, шока и острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС). В израильском исследовании 2017 года было установлено, что для больных сепсисом без СН BNP является сильным независимым предиктором краткосрочной внутрибольничной смертности при значении $BNP \geq 1000$ пг/мл и долгосрочной смертности при значении $BNP \geq 500$ пг/мл [11]. В Европейском систематическом обзоре 2019 года было обнаружено, что значения BNP значительно повышаются при септическом шоке независимо от сердечной дисфункции, и, по видимому, значения BNP от 210 пг/мл являются надежными предикторами неблагоприятного исхода септического шока [12]. А опубликованный в 2020 году мета-анализ, включивший 7 исследований с участием 581 пациента с ОРДС, показал, что повышенный уровень NT-proBNP (от 333 пг/мл) в плазме крови имеет умеренное значение для прогнозирования смертности и при ОРДС [13].

Согласно 6-й версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения РФ, наиболее частыми осложнениями у больных коронавирусом являются ОРДС, септический шок и острая сердечная недостаточность [14]. В мета-анализе, проведенном международной группой ученых, который включил 43 исследования с 3600 пациентами с коронавирусом, отдельно были рассмотрены пациенты в критическом состоянии. Среди них у 38% был диагностирован ОРДС, у 17,4% – шок, у 17,1% – ОН. При этом у пациентов легкой и средней тяжести ОРДС имелся в 4,3% случаев, а СН – в 1,9% [15]. К сожалению, данный мета-анализ не позволяет точно понять пересекаются ли группы пациентов с различными осложнениями между собой. Однако в уже упомянутом исследовании, проведенном в больнице Тунцзи в Китайском Ухане, где из

113 умерших пациентов ОН была определена как осложнение у 49% из них, шок – у 41%, а ОРДС и сепсис – у 100% [4]. Последний пример наглядно иллюстрирует, что различные осложнения, вызванные коронавирусом, могут присутствовать у одного пациента в моно- и поливариантах.

В то же время доказано, что NT-proBNP может быть независимым фактором риска внутрибольничной смерти у больных COVID-19. В пользу этого утверждения говорит исследование, проведенное в Китае на группе тяжелобольных коронавирусом. Было установлено, что после коррективки на потенциальные факторы риска высокая концентрация NT-proBNP ($>88,64$ пг/мл) в плазме крови положительно коррелирует с высоким риском внутрибольничной смерти от этой инфекции [16].

Учитывая вышеизложенное, исследование BNP и NT-proBNP при COVID-19 не рекомендовано использовать для диагностики СН, так как повышение может быть связано не только со степенью прогрессирования СН, но и с развитием других смертельных осложнений, сопровождающих данную инфекцию, а также с общей тяжестью состояния пациента.

Заключение

Таким образом, приведенные эпидемиологические исследования показывают, что уровень NT-proBNP может быть рекомендован к использованию в диагностике тяжелой формы коронавирусной инфекции у пациентов как один из индикаторов прогрессирования данного заболевания и независимый фактор риска внутрибольничной смерти. Тем не менее повышение плазменной концентрации BNP и NT-proBNP наблюдается не только при прогрессировании СН и поэтому не является патогномичным и не может использоваться в ее диагностике на фоне COVID-19-инфекции без эхокардиографического подтверждения снижения сердечного выброса.

Сведения об авторах статьи:

Арсентьева Екатерина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФБГОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, E-mail: ev.arsenteva@yandex.ru.

Чугунова Арина Владимировна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. E-mail: Chugunova.av@yandex.ru.

Джуганова Виктория Олеговна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. E-mail: viktorijadzuganova@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACC clinical bulletin: cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (2019-nCoV). Published February 13, 2020. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov> (дата обращения: 02.06.2020);
2. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19 / M. Bansal // Diabetes MetabSyndr – 2020. – Published online 2020 Mar 25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013;
3. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // The Lancet. – 2020. – Published online 2020 Mar 28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3);
4. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.] // BMJ. – 2020. – Published online 2020 March 26. DOI: 10.1136/bmj.m1091;

5. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Published online 2020 Mar 27. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096;
6. Cardiological society of India position statement on COVID-19 and heart failure / S. Harikrishnan [et al.] // Indian Heart J. – 2020. – Published online 2020 May 13;
7. J. Krupicka, T. Janota, J. Hradec // *Coret vasa*. – 2013. – Vol. 55. – № 4. – P. 370-376;
8. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction / M. Vanderheyden [et al.] // *ClinBiochem*. – 2006. – Vol. 39. – № 6. – P. 640-5;
9. Biomarkers in Heart Failure: The Past, Current and Future / M. Sarhene [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 867-903;
10. ESC Scientific Document Group. 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 / P. Ponikowski [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129-2200;
11. The Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Non-Cardiac Patients With Sepsis, Ultra-Long Follow-Up / J. Khoury [et al.] // *J Crit Care*. – 2017. – Vol. 42. – P. 117-122;
12. The Utility of Brain Natriuretic Peptides in Septic Shock as Markers for Mortality and Cardiac Dysfunction: A Systematic Review / L. Kakoullis [et al.] // *Int J ClinPract*. – 2019. – Vol. 73. – № 7. – P. e13374;
13. Ni, Q. Prognostic Value of N-terminal Probrain Natriuretic Peptide for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Ni, C. Li, H. Lin // *Biomed Res Int*. – 2020. – Published online 2020 Apr 5. DOI: 10.1155/2020/3472615;
14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6» (утв. Министерством здравоохранения РФ 28 апреля 2020 г.). URL: <https://base.garant.ru/73964533/>. (дата обращения: 02.06.2020);
15. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu [et al.] // *J Infect*. – 2020. – Vol. 80. – № 6. – P. 656-665;
16. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao [et al.] // *Respir Res*. – 2020. – Vol. 21. – № 83. – Published online 2020 Apr 15. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w.

REFERENCES

1. ACC clinical bulletin: cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (2019-nCoV). Published February 13, 2020. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov> (дата обращения: 02.06.2020);
2. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19 / M. Bansal // *Diabetes MetabSyndr* – 2020. – Published online 2020 Mar 25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013;
3. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Published online 2020 Mar 28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3);
4. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Published online 2020 March 26. DOI: 10.1136/bmj.m1091;
5. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Published online 2020 Mar 27. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096;
6. Cardiological society of India position statement on COVID-19 and heart failure / S. Harikrishnan [et al.] // Indian Heart J. – 2020. – Published online 2020 May 13;
7. Krupicka, J. Natriuretic peptides in heart failure / J. Krupicka, T. Janota, J. Hradec // *Coret vasa*. – 2013. – Vol. 55. – № 4. – P. 370-376;
8. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction / M. Vanderheyden [et al.] // *ClinBiochem*. – 2006. – Vol. 39. – № 6. – P. 640-5;
9. Biomarkers in Heart Failure: The Past, Current and Future / M. Sarhene [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 867-903;
10. ESC Scientific Document Group. 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 / P. Ponikowski [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129-2200;
11. The Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Non-Cardiac Patients With Sepsis, Ultra-Long Follow-Up / J. Khoury [et al.] // *J Crit Care*. – 2017. – Vol. 42. – P. 117-122;
12. The Utility of Brain Natriuretic Peptides in Septic Shock as Markers for Mortality and Cardiac Dysfunction: A Systematic Review / L. Kakoullis [et al.] // *Int J ClinPract*. – 2019. – Vol. 73. – № 7. – P. e13374;
13. Ni, Q. Prognostic Value of N-terminal Probrain Natriuretic Peptide for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Ni, C. Li, H. Lin // *Biomed Res Int*. – 2020. – Published online 2020 Apr 5. DOI: 10.1155/2020/3472615;
14. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on April 28, 2020). URL: <https://base.garant.ru/73964533/> (In Russ)
15. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu [et al.] // *J Infect*. – 2020. – Vol. 80. – № 6. – P. 656-665;
16. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao [et al.] // *Respir Res*. – 2020. – Vol. 21. – № 83. – Published online 2020 Apr 15. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w.