

Диагностические возможности предшественников натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

✉ А.М. Алиева¹, А.В. Стародубова², Т.В. Пинчук³

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва

² Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Кафедра факультетской терапии Педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

В настоящее время особый интерес представляет поиск универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности. Главными кандидатами на роль таких маркеров являются натрийуретические пептиды. Основной задачей проведенного нами исследования была оценка возможности применения предшественников натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, вариабельность сердечного ритма, proBNP, proANP.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых значимых проблем современного здравоохранения вследствие высокой смертности и инвалидизации населения и связанных с этим экономических затрат. Являясь исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Крупные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что **ишемическая болезнь сердца (ИБС)** является на сегодняшний день основной причиной развития и прогрессирования сердечной недостаточности. По данным разных авторов, на долю ИБС в этиологии ХСН приходится от 41 до 91%.

Структурная перестройка и дилатация камер сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок **левого желудочка (ЛЖ)**, задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация – всё это звенья одной цепи, представляющей “замкнутый круг” патогенеза ХСН. Решение вопроса о создании эффективного инструмента для скрининга бессимптомной дисфункции ЛЖ, мониторинга адекватности терапии и прогнозирования служит предметом многочисленных научных поисков. В настоящее время на роль универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности претендуют **натрийуретические пептиды (НУП)**.

Натрийуретические пептиды – семейство структурно и функционально родственных соединений, на сегодняшний день включающее **предсердный НУП (atrial**

Контактная информация: Алиева Амина Магомедовна, amisha_alieva@mail.ru

natriuretic peptide, ANP), **мозговой НУП (brain natriuretic peptide, BNP)** и последовательно открытые вслед за ними CNP и DNP, названные в алфавитном порядке. Преимущественно ANP отражает секреторную активность предсердий, BNP — желудочков сердца (в связи с чем в современной литературе этот пептид всё чаще именуется “НУП В-типа”, а не “мозговой НУП”); CNP в основном синтезируется в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции “сердечных НУП” является объемная перегрузка миокарда: предсердий — в случае ANP и желудочков (особенно увеличение конечно-диастолического давления ЛЖ) — в случае BNP.

В многочисленных исследованиях последних лет убедительно доказана важная диагностическая и прогностическая роль предсердного и особенно мозгового НУП у больных с ХСН. В связи с этим основной задачей настоящего исследования была оценка диагностической возможности маркера сердечной недостаточности — предшественника мозгового НУП (proBNP) у больных с ХСН ишемической этиологии.

Материал и методы

В исследование включено 129 мужчин с ИБС в возрасте от 29 до 69 лет (средний возраст $54,4 \pm 8,9$ года); 49% больных находились в возрастной группе от 51 до 60 лет.

Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие информированного согласия пациента на обследование и лечение; 2) ИБС, осложненная ХСН I–IV **функционального класса** (ФК) (NYHA (New York Heart Association)). Критериями исключения из исследования являлись: 1) острый коронарный синдром; 2) врожденные и приобретенные пороки сердца; 3) реконструктивные операции на клапанах сердца и коронарных артериях в анамнезе; 4) наличие искусственного водителя ритма; 5) эндокринные заболевания в стадии декомпенсации или неполной компенсации; 6) хронические заболевания органов дыхания,

желудочно-кишечного тракта, нервной системы в стадии обострения, значительно влияющие на оценку исследуемых параметров; 7) злокачественные новообразования; 8) аутоиммунные заболевания; 9) заболевания крови; 10) зависимость от алкоголя.

Стенокардия напряжения диагностирована у 120 больных, постинфарктный кардиосклероз — у 97 больных, аневризма ЛЖ — у 37 больных. Диагноз ИБС был верифицирован на основании анамнеза, жалоб и подтвержден объективными методами исследования. Средняя длительность ИБС составила 5,4 года (максимум — 25 лет, минимум — 0,5 года). Подавляющее число пациентов было отнесено к III–IV ФК (NYHA).

Средняя **фракция выброса (ФВ)** ЛЖ по данным трансторакальной **эхокардиографии (ЭхоКГ)** составила $54,2 \pm 9,3\%$ (минимальная — 25%, максимальная — 66%). Из основных факторов риска (за исключением пола и возраста) наиболее часто встречались артериальная гипертензия ($n = 83$), гиперлипидемия ($n = 90$), курение ($n = 103$) и ожирение ($n = 32$). У большинства больных по данным **электрокардиографии (ЭКГ)** регистрировался синусовый ритм. Основные данные о включенных в исследование больных представлены в табл. 1.

В качестве методов исследования использовали ЭКГ, ЭхоКГ, тредмил-тест, **коронароангиографию (КАГ)**, холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой временных параметров **вариабельности сердечного ритма (ВСР)**, оценку спектральных и временных показателей ВСР по данным записи 5-минутной ЭКГ в положении лежа. Предшественники НУП определяли в сыворотке крови. Образцы сыворотки хранили при температуре -80°C . Для анализа иммуноферментным методом (ELISA) использовали стандартные наборы компании Biomedica (Австрия).

Следует отметить, что нами проводился расширенный анализ показателей ЭхоКГ. Для изучения ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН кроме общепринятых параметров (ФВ, конечно-диастолический объем

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС, включенных в исследование

Параметр	Количество больных, абс. (%)	Параметр	Количество больных, абс. (%)
ИМ в анамнезе (n = 97)		Поражение ствола левой коронарной артерии	26 (21)
1	60 (62)	Неудовлетворительное состояние дистального русла	44 (36)
2	29 (30)	Количество окклюзий (n = 73)	
>2	8 (8)	1	45 (36)
Аневризма ЛЖ	37 (29)	2	24 (19)
ФК стенокардии напряжения (n = 120)		3	4 (3)
II	44 (37)	Терапия β-блокаторами	83 (64)
III	69 (57)	Терапия статинами	46 (36)
IV	7 (6)	Терапия мононитратами	45 (36)
Длительность ИБС, годы		Терапия динитратами	40 (31)
<5	67 (52)	Терапия антагонистами кальция	15 (12)
5–10	47 (36)	Терапия ингибиторами АПФ	56 (43)
>10	15 (12)	Артериальная гипертензия	83 (64)
ФВ ЛЖ, %		Сахарный диабет	21 (16)
<40	19 (15)	Гиперлипидемия	90 (70)
40–50	82 (63)	Мультифокальный атеросклероз	31 (24)
>50	28 (22)	Ожирение	32 (25)
Дилатация ЛЖ (КДО >150 мл)	66 (51)	Курение	103 (80)
Поражение коронарных артерий (по данным КАГ) (n = 124)			
однососудистое	19 (15)		
двухсосудистое	19 (15)		
трехсосудистое	86 (70)		

Обозначения: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИМ – инфаркт миокарда, КАГ – коронароангиография, КДО – конечно-диастолический объем.

и т.д.) мы измеряли площади срезов полости ЛЖ на уровне базальных отделов, **митрального клапана (МК)**, головок **папиллярных мышц (ПМ)**, основания ПМ и верхушки в систолу и диастолу, а также длину ЛЖ от фиброзного кольца до верхушки в систолу и диастолу. За показатели регионарной систолической функции ЛЖ принимались плоскостные фракции изгнания на вышеперечисленных срезах. Также вычислялся индекс ремоделирования ЛЖ (относительной толщины стенок). Для изучения процессов сферификации ЛЖ нами использовались два коэффициента сферичности: линейный и объемный. Проводилась оценка сис-

толического меридионального стресса ЛЖ, систолических и диастолических показателей правого желудочка, **правого предсердия (ПП)** и **левого предсердия (ЛП)**, показателей диастолической функции ЛЖ по данным доплер-ЭхоКГ, массы миокарда ЛЖ.

Статистический анализ данных (параметрический и непараметрический анализ) проводился с помощью программы Statistica 6.0. Все данные представлены как среднее и среднеквадратичное отклонение ($M \pm m$); результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Сравнение организованных групп данных проведено с использованием статистического непа-

раметрического критерия Манна–Уитни, не зависящего от характера распределения. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ был проведен при помощи вычисления коэффициента рангов Спирмена в связи с независимостью данного коэффициента от закона распределения выборок.

Результаты и обсуждение

У 129 больных ИБС в возрасте от 29 до 69 лет (средний возраст $54,4 \pm 8,9$ года) мы определяли уровень ргоBNP, а у 70 больных в возрасте от 29 до 66 лет (средний возраст $53,3 \pm 8,3$ года) — дополнительно уровень ргоANP.

Нами была изучена зависимость уровня НУП от длительности ИБС. При проведении корреляционного анализа не получено статистически достоверной зависимости уровня пептидов от длительности ИБС.

В рамках исследования проведен анализ уровня предшественников НУП в зависимости от основных клинических данных (табл. 2, 3).

Согласно нашим данным, у больных с ХСН I ФК (НУНА) концентрация ргоANP составила $1246,0 \pm 230,7$ фмоль/мл, в то время как у пациентов с ХСН IV ФК отмечался значительное повышение концентрации ргоANP: средний уровень в этой группе составил $6241,4 \pm 330,1$ фмоль/мл (см. табл. 3, рис. 1). Также проведенный нами анализ показал, что уровень ргоBNP имел достоверную взаимосвязь с ФК ХСН (см. табл. 2, рис. 2).

В изучаемой нами группе больных основной причиной развития ХСН было наличие постинфарктного кардиосклероза. Из 129 пациентов, включенных в исследование, 97 имели в анамнезе хотя бы один перенесенный **инфаркт миокарда** (ИМ). В этой группе больных наблюдались достоверно более высокие показатели ргоBNP в сравнении с больными без ИМ (см. табл. 2, рис. 3).

Таблица 2. Результаты определения уровня ргоBNP в сыворотке крови больных ИБС в зависимости от клинических данных

Критерий	ргоBNP, фмоль/мл
ФК ХСН (НУНА), $p < 0,05^*$	
I	$342,6 \pm 27,8$
II	$352,2 \pm 43,4$
III	$453,8 \pm 50,5$
IV	$654,5 \pm 137,7$
ПИКС, $p < 0,05$	
есть	$420,5 \pm 31,2$
нет	$340,0 \pm 32,6$
Аневризма ЛЖ, $p < 0,05$	
есть	$512,0 \pm 56,2$
нет	$355,3 \pm 24,0$

* Здесь и в табл. 3 различия достоверны для пациентов с I и IV ФК, II и IV ФК, I и III ФК.
Обозначения: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 3. Результаты определения уровня ргоANP в сыворотке крови больных ИБС в зависимости от клинических данных

Критерий	ргоANP, фмоль/мл
ФК ХСН (НУНА), $p < 0,05^*$	
I	$1246,4 \pm 230,7$
II	$3606,0 \pm 243,6$
III	$4579,7 \pm 215,1$
IV	$6241,4 \pm 330,1$
ПИКС, $p < 0,05$	
есть	$5356,7 \pm 286,7$
нет	$3150,9 \pm 123,8$
Аневризма ЛЖ, $p < 0,05$	
есть	$7289,9 \pm 262,8$
нет	$3960,5 \pm 223,8$

Также в группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выявлено статистически достоверно значимое повышение концентрации ргоANP (см. табл. 3, рис. 4).

Как показал проведенный анализ, количество перенесенных ИМ имело прямую

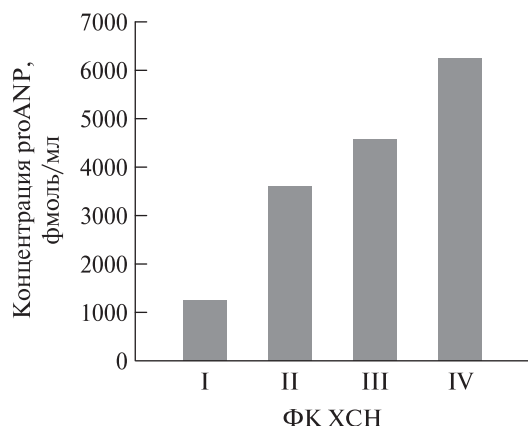


Рис. 1. Зависимость концентрации proANP от ФК ХСН (NYHA) ($p < 0,05$).

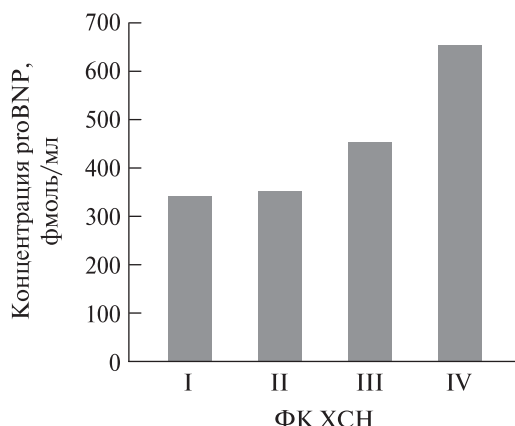


Рис. 2. Зависимость концентрации proBNP от ФК ХСН (NYHA) ($p < 0,05$).

корреляцию с уровнем предшественников НУП в сыворотке крови больных ИБС (рис. 5, 6).

Как и следовало ожидать, наличие постинфарктной аневризмы драматически увеличивало концентрацию предшественников НУП, так как пациенты с аневризмой чаще относятся к группе больных с клинически выраженной ХСН. Интересно, что, по нашим данным, у больных с аневризмой ЛЖ повышение уровня proANP (рис. 7) было более значительным, тогда как повышение содержания proBNP было менее выраженным, хотя и статистически достоверным (рис. 8).

По всей вероятности, возможным объяснением этому феномену может служить постинфарктное ремоделирование ЛЖ, обуславливающее дислокацию и дисфункцию ПМ, эктазию кольца МК и возникновение митральной недостаточности, что приводит к гемодинамической перегрузке ЛП и, как следствие, к увеличению продукции proANP. При анализе зависимости уровня proANP от линейных размеров ЛП (измеренных по стандартной методике из парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ) получены следующие результаты: своего рода “критическим” является размер ЛП 4,5 см и более, при этом содержание proANP возрастает в 2 раза (рис. 9). Воз-

можно, механизм повышенной продукции гормона обусловлен гемодинамическим стрессом, испытываемым ЛП на фоне недостаточности МК той или иной степени.

В ходе проведенного анализа получена статистически достоверная положительная корреляционная связь между конечно-диастолическим и конечно-систолическим линейными размерами сердца ($r = 0,47$ и $r = 0,42$ соответственно), конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами ЛЖ ($r = 0,42$ и $r = 0,25$ соответствен-

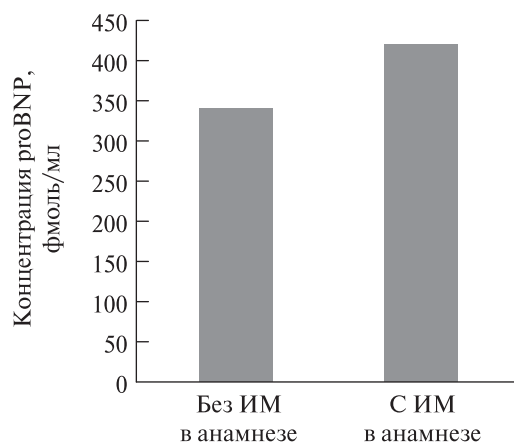


Рис. 3. Уровень proBNP в сыворотке крови больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного ИМ ($p < 0,05$).

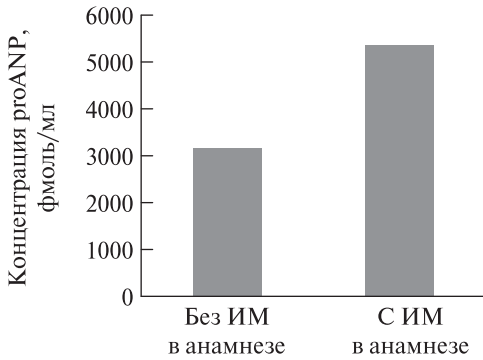


Рис. 4. Уровень proANP в сыворотке крови больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного ИМ ($p < 0,01$).

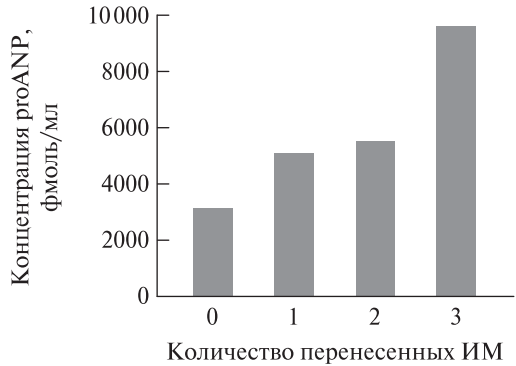


Рис. 5. Зависимость уровня proANP в сыворотке крови больных ИБС от количества перенесенных ИМ.

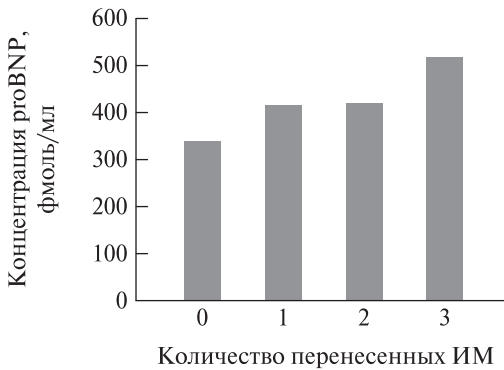


Рис. 6. Зависимость уровня proBNP в сыворотке крови больных ИБС от количества перенесенных ИМ.

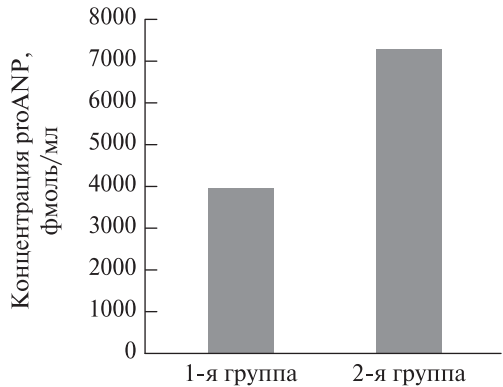


Рис. 7. Зависимость уровня proANP в сыворотке крови больных ИБС от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) постинфарктной аневризмы ЛЖ ($p < 0,005$).

но), линейным размером ЛП ($r = 0,42$) и обратная корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем proANP в сыворотке крови больных ИБС ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Наше исследование показало, что proBNP является надежным маркером ХСН, дающим возможность судить о многих показателях ЭхоКГ, что делает его незаменимым критерием диагностики, а также прогнозирования течения ХСН. Выявлены корреляционные зависимости между показателями ЭхоКГ и уровнем proBNP в сыворотке крови больных ИБС: прямая корреляционная связь с конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r = 0,24$), конечно-систолическим раз-

мером ЛЖ ($r = 0,24$), конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r = 0,42$), конечно-систолическим объемом ЛЖ ($r = 0,41$), линейным размером ЛП ($r = 0,35$), диастолическим и систолическим объемами ЛП ($r = 0,56$ и $r = 0,56$ соответственно), линейным размером ПП ($r = 0,31$), диастолическим и систолическим объемами ПП ($r = 0,30$ и $r = 0,33$ соответственно), количеством зон гипокинезии, акинезии ($r = 0,25$), площадью ЛЖ на уровне верхушки в диастолу ($r = 0,38$), площадью ЛЖ на уровне верхушки в систолу ($r = 0,40$), площадью ЛЖ на уровне головок ПМ в диастолу ($r = 0,39$), площадью ЛЖ на уровне головок ПМ в систолу ($r = 0,44$),

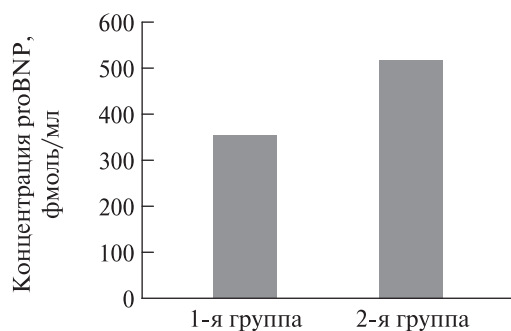


Рис. 8. Зависимость уровня proBNP в сыворотке крови больных ИБС от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) постинфарктной аневризмы ЛЖ ($p < 0,005$).

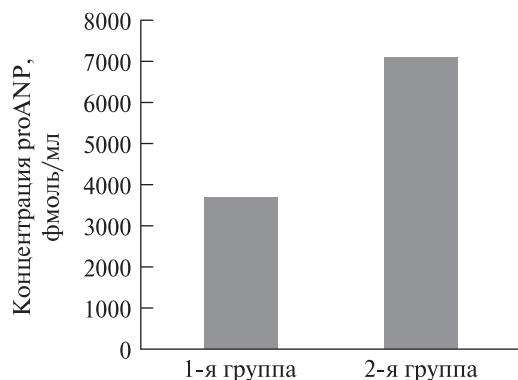


Рис. 9. Зависимость содержания proANP в сыворотке крови больных ИБС от размеров ЛП (1-я группа – менее 4,5 см, 2-я группа – более 4,5 см) ($p < 0,05$).

площадью ЛЖ на уровне МК в систолу ($r = 0,37$), длиной ЛЖ в диастолу и систолу ($r = 0,33$) и отрицательные корреляционные связи с индексом ремоделирования ЛЖ ($r = -0,32$) и ФВ ЛЖ ($r = -0,55$; $p < 0,05$).

Установленное наличие обратной корреляционной зависимости между уровнем proBNP и ФВ ЛЖ согласуется с выводами о месте синтеза и стимулами к высвобождению пептида: главным стимулом усиленного выделения proBNP является увеличение конечно-диастолического давления полости ЛЖ.

Важно также отметить, что уровень proBNP имеет статистически достоверную прямую корреляцию с индексом массы

миокарда ЛЖ ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Как известно, гипертрофия играет непосредственную роль в развитии диастолической дисфункции ЛЖ, приводящей к повышению конечно-диастолического давления и увеличению выброса proBNP. При проведении статистического анализа уровня proBNP у больных с разной геометрией миокарда ЛЖ различий выявлено не было.

Следует отметить, что нами получены интересные статистические данные при проведении корреляционного анализа показателей ВСР и уровня proBNP. Отмечено наличие положительной корреляционной связи proBNP с VLF (very low frequency, ультранизкочастотный компонент спектра) ($r = 0,31$) и отрицательной корреляционной связи с pNN50 (доля смежных RR-интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс) ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Приведенные результаты говорят о преобладании симпатических влияний у пациентов с повышенным уровнем proBNP, что является сильным независимым предиктором внезапной сердечно-сосудистой смерти.

Заключение

В ходе исследования нами получены данные, позволяющие говорить о том, что proBNP является надежным маркером, позволяющим диагностировать ХСН не только III–IV ФК (NYHA), но и на более ранних стадиях ее развития. Учитывая наличие достоверной корреляции между уровнем proBNP и многими параметрами ЭхоКГ, можно надеяться, что широкое внедрение в клиническую практику измерения уровня данного пептида позволит сократить время обследования пациента, а в ряде случаев и избежать ненужных затрат на проведение дорогостоящих методов обследования в сложных дифференциально-диагностических ситуациях. В том числе определение proBNP может оказаться полезным у пожилых пациентов, когда проведение ЭхоКГ может быть ограничено качеством визуализации.

зации, а определение толерантности к физическим нагрузкам затруднено из-за ограниченной физической активности. В то же время в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования с применением искусственного кровообращения мы наблюдали достоверное увеличение концентрации proBNP в отсутствие прогрессирования симптомов ХСН, что,

вероятнее всего, обусловлено развитием системного воспалительного синдрома после применения искусственного кровообращения и делает невозможным использование proBNP в качестве диагностического маркера у данной категории больных.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

ProBNP and ProANP as Markers of Ischemic Heart Failure

A.M. Alieva, A.V. Starodubova, and T.V. Pinchuk

At the present time medical community is looking for new laboratory markers of heart failure. Natriuretic peptides are the main candidates. The study was aimed to assess the role of proBNP and proANP in patients with ischemic heart failure.

Key words: ischemic heart disease, chronic heart failure, heart rate variability, proBNP, proANP.