

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616/12-008.46-036.12-074

Е.С. Никонова, Т.Е. Сулова, В.В. Рябов, В.С. Шурупов

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ СНИЖЕННОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, 643012, Томск, Россия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и у здоровых добровольцев определяли в крови концентрацию мозгового натрийуретического пептида. В результате исследования было выявлено, что концентрация мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью была выше, чем в контрольной группе, и отражала тяжесть патологического процесса. У пациентов со сниженной фракцией выброса уровни натрийуретического пептида были выше, чем у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Согласно данным настоящего исследования, существующий порог концентрации мозгового натрийуретического пептида для исключения хронической сердечной недостаточности (100 нг/мл) обладает низкой диагностической чувствительностью.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, сниженная фракция выброса, сохраненная фракция выброса, диагностика

E.S. Nikonova, T.E. Suslova, V.V. Ryabov, V.S. Shurupov

THE CEREBRAL SODIUM URETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY UNDER DECREASED AND PRESERVED EJECTION FRACTION

The research institute of cardiology of Siberian branch of the Russian academy of medical sciences, Moscow, Russia

The concentration of cerebral sodium uretic peptide was analyzed in patients with chronic cardiac insufficiency and in healthy volunteers. The study established that concentration of cerebral sodium uretic peptide was higher in patients with chronic cardiac insufficiency as compared control group and reflected severity of pathologic process. In patients with decreased ejection fraction the levels cerebral sodium uretic peptide were higher as compared with patients with preserved ejection fraction. According data of the present study the existing threshold of concentration of cerebral sodium uretic peptide has a lower diagnostic sensitivity to exclude chronic cardiac insufficiency (100 ng).

Key words: cerebral sodium uretic peptide, chronic cardiac insufficiency, decreased ejection fraction, preserved ejection fraction, diagnostic

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide – BNP) секретируется преимущественно кардиомиоцитами левого желудочка (ЛЖ) в концентрациях, прямо пропорциональных степени перегрузки ЛЖ объемом или давлением [1]. В многочисленных исследованиях уже продемонстрирована связь BNP с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–4], следствием чего стало внесение определения данного показателя в национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН и внедрение измерения концентрации BNP в лабораторную практику как одного из маркеров сердечной недостаточности (СН) [5]. На настоящий момент установлено, что на уровень секреции BNP влияют и такие факторы, как пол, возраст, масса тела, функция почек, нарушения сердечного ритма [2, 4].

Большинство крупных исследований, посвященных изучению ХСН, выполнено с участием пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, поскольку ранее считалось, что именно сниженная ФВ ЛЖ является основным объективным признаком СН. В последние 10 лет широко обсуждается наличие обширной группы пациентов (от 40 до 73% от всех больных ХСН, по данным различных источников), имеющих признаки СН, фракция выброса у которых не снижена. Исследования,

посвященные оценке уровня BNP у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ противоречивы и немногочисленны [6–12]. Поэтому существует необходимость более детального изучения данного вопроса для повышения качества лабораторной диагностики ХСН.

Цель настоящего исследования – оценить концентрации BNP в крови у пациентов с ХСН при сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ.

Материалы и методы. Обследовано 154 пациента с ХСН в возрасте от 39 до 88 лет, 77 мужчин и 77 женщин. ХСН диагностировалась по критериям, изложенным в национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [5]. Обследованные разделены на 2 группы: 31 пациент со сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ≤ 45%) и 123 пациента с сохраненной ФВ (ФВ > 45%). В исследование не включались больные, перенесшие инфаркт миокарда в течение 30 дней до обследования, а также больные, имеющие онкологические заболевания. Тяжесть ХСН оценивалась согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964). Эхокардиография выполнялась одним исследователем в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии, а также по стандартным методикам, изложенным в руководствах по УЗИ сердца с использованием системы Vivid 7, GE.

У всех пациентов забирали кровь из вены предплечья утром натощак в условиях процедурного кабинета в пробирки BD Vacutainer K₂ЭДТА/К₃ЭДТА. Непосредственно после взятия в цельной крови определяли содержание BNP с помощью панели Triage BNP Test на анализаторе Triage Meter ("Biosite", США). Контрольную группу составили 14 практически здоровых добровольцев без признаков сердечной недостаточности, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы.

Для корреспонденции:

Никонова Елена Сергеевна, мл. науч. сотр. отд-ния функциональной и лаб. диагностики

Адрес: 636036, Северск Томской обл., ул. Калинина, 60/112

Телефон: 8-923-412-00-64

E-mail: NikonovaES@gmail.com

Таблица 1

Сравнение результатов обследования пациентов со сниженной фракцией выброса и пациентов с сохраненной фракцией выброса (Me; Q₂₅-Q₇₅)

Показатель	Референсные значения	Пациенты со сниженной ФВ (n = 31)	Пациенты с сохраненной ФВ (n = 123)	p
Возраст, годы	–	60 (55–70)	68 (60–73)	0,015
Мужчины, n	–	24 (77,4%)	53 (43,1%)	0,001
ИМТ, кг/м ²	18,5–24,9	28,4 (24,9–32,7)	29,7 (26,1–33,9)	0,277
КДО, мл	110–145	183 (125–219)	102 (83–127)	< 0,001
КСО, мл	45–75	118 (74–155)	40 (31–52)	< 0,001
ФВ, %	55–65	38 (27–44)	61 (54–65)	< 0,001
BNP, пг/мл	< 100	183 (113–667)	79 (26–177)	< 0,001

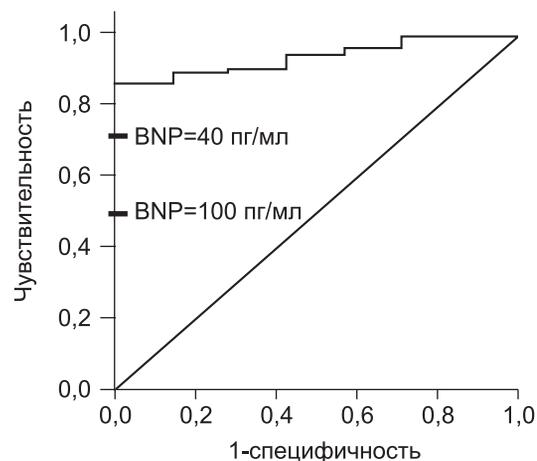
Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы Stat Soft, Inc. и SPSS 17.0 фирмы SPSS Inc. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова. В связи с малыми объемами выборок и отличием распределений в группах от нормального все количественные признаки описывались значением медианы (Me) и межквартильным размахом (Q₂₅-Q₇₅), а также использовались непараметрические критерии. Для определения статистической значимости различий более чем двух независимых групп по количественным признакам применялся критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Различия в относительной представленности качественных признаков определялись по точному критерию Фишера. Для оценки взаимосвязи признаков был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности был проведен ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Уровень BNP в группе пациентов с ХСН вне зависимости от ФВ составил 183 (113–667) пг/мл, что достоверно (p < 0,001) превышает уровень BNP в группе контроля, который составил 9,3 (2,5–15,1) пг/мл.

Было выявлено, что в группе пациентов с ХСН и сниженной ФВ преобладают мужчины, эти больные моложе (табл. 1) по сравнению с пациентами с сохраненной ФВ, что согласуется с результатами других исследований [6, 7]. При сравнении групп пациентов выявлены достоверные различия по значениям конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО) и ФВ ЛЖ, что закономерно, поскольку именно уровень ФВ лег в основу выбранного деления на группы. Концентрация BNP в крови у больных ХСН при сниженной фракции выброса ЛЖ больше, чем у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Такие же результаты были получены ранее в некоторых исследованиях [2, 4, 12, 13]. Известно, что основным стимулом к секреции BNP является механическое растяжение кардиомиоцитов. Можно предположить, что полученные различия являются следствием особенностей патогенеза и наличием разнонаправленных изменений в сердце при сохраненной ФВ ЛЖ и ее снижении. Как правило, у таких пациентов наблюдается увеличение конечного диастолического напряжения стенки ЛЖ при незначительной его дилатации [9, 10], в то время как при снижении ФВ отмечается значительная дилатация и перегрузка левого желудочка объемом.

Обнаружены отличия по уровню BNP между больными I, II и III функциональных клас-



ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности разных концентраций BNP для диагностики ХСН.

сов (ФК) ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ, в то же время у больных IV ФК различий не выявлено (табл. 2). Пациенты I ФК были объединены в одну группу с пациентами II ФК, пациенты с III и IV ФК объединены в другую группу [14, 15]. Концентрация BNP при легкой степени тяжести ХСН (I-II ФК) и при тяжелой (III-IV ФК) у всех пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ была выше чем в контрольной группе (p < 0,01). У больных тяжелой ХСН выявлялись более высокие уровни BNP независимо от сократительной функции сердца (p = 0,0014; p < 0,001).

В национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [5] указано, что по уровню натрийуретических гормонов в плазме крови можно судить о наличии или отсутствии сердечной недостаточности. Считается, что при уровне BNP < 100 пг/мл наличие синдрома ХСН маловероятно [6]. В нашем исследовании у 70 (56,9%) пациентов с сохраненной ФВ и у 6 (19,4%) пациентов со сниженной ФВ концентрация BNP в крови была менее 100 пг/мл – это почти все больные I ФК, а также часть больных II и III ФК. Выполненный ROC-анализ показал (см. рисунок), что если принять за cut off концентрацию BNP, равную 100 пг/мл, то чувствительность данного критерия составит лишь 50,6%, если же величину cut off уровня BNP в крови снизить до 40 пг/мл, то чувствительность критерия возрастет до 71,4% (так как максимальная концентрация BNP в контрольной группе составила 18,9 пг/мл, то специфичность как в первом, так и во втором случае составит 100%), что согласуется с результатами другого исследования, посвященного ХСН [11] и последними рекомендациями Европейского общества кардиологов [16]. Чем можно объяснить полученный результат? Возможно, одной из причин является значительный разброс концентраций BNP, который, в свою очередь, может быть следствием того, что у всех пациентов различные сопутствующие заболевания, по-разному влияющие на концентрацию данного

Таблица 2

Сравнение уровней BNP у пациентов со сниженной ФВ и пациентов с сохраненной ФВ при разных функциональных классах (Me; Q₂₅-Q₇₅)

ФК	Пациенты со сниженной ФВ (n = 31)			Пациенты с сохраненной ФВ (n = 123)			p
	абс.	%	BNP, пг/мл	абс.	%	BNP, пг/мл	
I	1	3,3	105,0	9	7,3	26,7 (9,8–28,9)	–
II	13	41,9	121,0 (81,7–181,0)	60	48,8	62,7 (24,9–142,0)	0,016
III	12	38,7	295,0 (161,0–669,0)	51	41,5	128,0 (33,8–257,0)	0,014
IV	5	16,1	801,0 (787,0–1060,0)	3	2,4	384,0 (282,0–786,0)	0,053

маркера. Также на уровень BNP могло повлиять лечение, которое получали некоторые пациенты на момент обследования. Однако на настоящий момент вопрос об истинных причинах большого разброса значений BNP у пациентов с сопоставимыми ФК ХСН остается открытым.

У пациентов со сниженной ФВ была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией BNP и КСО ($r = 0,51$; $p = 0,005$), и отрицательная корреляционная связь средней силы между BNP и ФВ ($r = -0,68$; $p < 0,001$). При сохраненной ФВ обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь BNP и ФВ ($r = -0,29$; $p = 0,001$). Факт наличия положительной связи между BNP и КСО только у пациентов со снижением ФВ является следствием того, что именно у этих больных повышенный КСО вызывает дилатацию ЛЖ и является главным стимулом к синтезу и секреции BNP. Выявленные связи ФВ и BNP, а также более высокие уровни BNP при тяжелой степени тяжести ХСН в сравнении с легкой демонстрируют неуклонное возрастание концентрации BNP по мере прогрессирования как систолической, так и диастолической дисфункции [2, 5].

Заключение. У всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью концентрация BNP была выше, чем в контрольной группе, и отражала тяжесть патологического процесса как при снижении, так и при сохранности ФВ ЛЖ. В то же время у пациентов со сниженной ФВ уровни BNP были выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ. Согласно данным нашего исследования, существующий на настоящее время порог концентрации BNP для исключения ХСН, равный 100 пг/мл, обладает низкой диагностической чувствительностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербатюк О.В., Тыренко В.В., Белевитин А.Б., Свистов А.С. Мозговой натрийуретический пептид – генетический код сердечной недостаточности. Вестник российской военно-медицинской академии. 2006; 2: 100–7.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка Сердечная недостаточность. 2009; 5: 271–81.
3. Соломахина Н.И. Систолическая и диастолическая ХСН: взаимосвязь NT-проBNP с тяжестью клинических проявлений и нарушениями кардиогемодинамики. Сердечная недостаточность. 2009; 2: 16–21.
4. Bursi F., Susan A. Weston M.S., Margaret M. et al Systolic and diastolic heart failure in the community. Journal of the American Medical Association. 2006; 18: 2209–16.
5. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Утверждены конференцией ОССН 15.12.2009 Сердечная недостаточность. 2010; 1: 3–62.
6. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. Сердечная недостаточность. 2010; 1: 69–76.
7. Драткина О.М., Ашихмин Я.И. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегии лечения. Кардиология. 2009; 9: 90–5.
8. Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке. Сердечная недостаточность. 2009; 6 (10): 304–13.
9. Рябов В.В., Шурупов В.С., Суслова Т.Е., Марков В.А. Характеристика магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью при сохраненной систолической функции сердца после инфаркта миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2011; 4: 46–51.
10. Шурупов В.С., Рябов В.В., Суслова Т.Е., Марков В.А. Значение ригидности магистральных артерий в развитии хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда при сохраненной фракции выброса левого желудочка. Омский научный вестник. 2011; 1 (104): 127–32.
11. Güneş Y., Okçün B., Kavlak E. et al. Value of brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2008; 8: 182–7.
12. Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the breathing not properly multinational study. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 41: 2010–7.
13. Micha T. Maeder, Justin A. Mariani, David M. Kaye. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release relative contributions of systolic and diastolic wall stress. Hypertension. 2010; 56: 682–9.
14. Казаковцева Т.А., Шостак Н.А. Эхокардиографические и лабораторные маркеры хронической сердечной недостаточности: возможно ли их использование при ревматических пороках сердца? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 1: 33–6.
15. Нестерко А.О., Рукавишников С.А., Яковлев А.А. Опыт применения мозгового натрийуретического пептида (BNP) у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста. Клинико-лабораторный консилуим. 2009; 6: 34–7.
16. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal. 2012; 33: 1787–847.

REFERENCES

1. Shcherbatyuk O.V., Tyrenko V.V., Belevitin A.B., Svistov A.S. Brain natriuretic peptide – the genetic code of heart failure. Vestnik rossyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2006; 2: 100–7 (in Russian).
2. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Brain natriuretic hormone and left ventricular dysfunction. Serdechnaya nedostatochnost'. 2009; 5: 271–81 (in Russian).
3. Solomakhina N.I. Systolic and diastolic heart failure: the relationship of NT-proBNP with the severity of clinical symptoms and disorders cardiohemodynamics. Serdechnaya nedostatochnost'. 2009; 2: 16–21 (in Russian).
4. Bursi F., Susan A. Weston, M.S., Margaret M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. Journal of the American Medical Association. 2006; 296 (18): 2209–16.
5. National guidelines of Russian Scientific Society of Cardiology and Society of Specialists in Heart Failure for diagnosis and treatment of CHF (third revision). Serdechnaya nedostatochnost'. 2010; 1: 3–62 (in Russian).
6. Ageev F.T. Diastolic heart failure: 10 years of dating. Serdechnaya nedostatochnost'. 2010; 1: 69–76 (in Russian).
7. Dratkina O.M., Ashikhmin Ya.I. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, strategies of treatment. Kardiologiya. 2009; 9: 90–5 (in Russian).
8. Kastanayan A.A., Nelasov N.Yu. What we know and do not know about diastolic heart failure in the XXI century. Serdechnaya nedostatochnost'. 2009; 6: 304–13 (in Russian).
9. Ryabov V.V., Shurupov V.S., Suslova T.E., Markov V.A. Characteristics of the magistral arteries in patients with chronic heart failure and preserved systolic function of the heart after myocardial infarction. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2011; 4: 46–51 (in Russian).
10. Shurupov V.S., Ryabov V.V., Suslova T.E., Markov V.A. Meaning of rigidity of the magistral arteries in the development of chronic heart failure after myocardial infarction in preserved ejection fraction left ventricular. Omskiy nauchnyy vestnik. 2011; 1: 127–32 (in Russian).
11. Güneş Y., Okçün B., Kavlak E. et al. Value of brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2008; 8: 182–7.
12. Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the breathing not properly multinational study. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 41 (11): 2010–7.
13. Micha T. Maeder, Justin A. Mariani, David M. Kaye. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release relative contributions of systolic and diastolic wall stress. Hypertension. 2010; 56: 682–9.
14. Kazakovtseva T.A., Shostak N.A. Echocardiographic and laboratory markers of chronic heart failure: is it possible to use them in rheumatic heart diseases? Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2009; 1: 33–6 (in Russian).
15. Nesterko A.O., Rukavishnikova S.A., Yakovlev A.A. Experience of using brain natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic heart failure in elderly. Kliniko-laboratornyy konsilium. 2009; 6: 34–7 (in Russian).
16. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal. 2012; 33: 1787–847.

Поступила 31.10.12