

О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Д.Г. Тарасов**ДООПЕРАЦИОННЫЕ УРОВНИ АМИНОТЕРМИНАЛЬНОГО ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань

На дооперационном этапе изучено содержание аминотерминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у кардиохирургических больных, проведен корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и клинико-функциональными данными больных. У больных хронической ревматической болезнью сердца уровень NT-proBNP варьировал от 362 до 1936 пг/мл и составил $1104,3 \pm 134,96$ пг/мл. У пациентов с ишемической болезнью сердца уровень NT-proBNP варьировал от 300 до 1494 пг/мл и составил $662,75 \pm 78,12$ пг/мл. Выявлено, что у больных хронической ревматической болезнью сердца уровень данного пептида коррелировал с функциональным классом, эхокардиографическими показателями функции сердца (фракцией изгнания и конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемом левого желудочка, размерами левого предсердия). У пациентов с ишемической болезнью сердца уровень изучаемого пептида коррелировал с функциональным классом, эхокардиографическими показателями функции сердца (фракцией изгнания и конечно-диастолическим объемом). Полученные результаты позволяют рассматривать NT-proBNP в качестве маркера для определения тяжести состояния, оценки диастолической и систолической дисфункции сердца.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, аминотерминальный промозговой натрийуретический пептид.

O.V. Petrova, A.P. Motreva, D.G. Tarasov**PREOPERATIVE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN CARDIOSURGICAL PATIENTS**

At presurgical stage the maintenance of an N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in cardio-surgical patients was studied, the correlative analysis between level of NT-proBNP and clinical, functional data of patients was carried out. In patients with chronic rheumatic heart disease the level of NT-proBNP varied from 362 to 1936 pg/ml and made $1104,3 \pm 134,96$ pg/ml. In patients with coronary heart disease level of NT-proBNP varied from 300 to 1494 pg/ml and made $662,75 \pm 78,12$ pg/ml. It was revealed that level of this peptide correlated patients with chronic rheumatic heart trouble of functional class, echocardiographic indicators of function heart (left ventricular ejection fraction, end-diastolic and end-diastolic systolic volume, the sizes of the left auricle). In patients with coronary heart disease level of studied peptide correlated with functional class, echocardiographic indicators of function of heart (left ventricular ejection fraction and end- diastolic volume). The received results allow to consider NT-proBNP as the marker for determination of weight condition, assessment of diastolic and systolic dysfunction of heart.

Key words: chronic rheumatic heart disease, ischemic heart disease, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Введение. На сегодняшний день уровень развития кардиохирургии позволил значительно расширить показания к оперативному лечению больных с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако, несмотря на достигнутые успехи, операции у пациентов с ХРБС и ИБС сопровождаются высокой госпитальной летальностью, причиной которой чаще всего является сердечно-сосудистая недостаточность. При определении показаний к хирургическому лечению учитывается клиническое состояние пациента, результаты инструментальных методов обследования. Однако не всегда клинико-инструментальные методы исследования позволяют объективно оценить выраженность сердечной недостаточности и степень дисфункции миокарда.

На сегодняшний день в терапевтической практике для оценки дисфункции миокарда и выраженности сердечной недостаточности используется аминотерминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [1, 2, 3, 4].

NT-proBNP – пептид, состоящий из 76 аминокислот, образующийся в результате протеолиза натрийуретического пептида типа В, который, в свою очередь, синтезируется в кардиомиоцитах. Полагают, что стимулом для синтеза и секреции NT-proBNP является повышение давления в камерах

сердца (растяжение камер сердца), ишемия, аритмия, сердечная гипертрофия, дисфункция эндотелия сосудов [2, 4].

Однако данных о значении NT-proBNP у кардиохирургических больных мало, они неоднородны: варьируются сведения о дооперационном уровне NT-proBNP у кардиохирургических больных, противоречивы данные о корреляции между уровнем NT-proBNP в крови и клинико-функциональным состоянием больных [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Цель: определить дооперационный уровень NT-pro BNP у больных ХРБС и ИБС при поступлении в клинику и изучить взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и клинико-инструментальными данными.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 100 пациентов, среди которых 50 (женщины) с ХРБС (1 группа) и 50 (мужчины) с ИБС (2 группа), поступившие для оперативного лечения в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань).

При поступлении пациентов в клинику проводили оценку клинико-функционального состояния, в качестве методов обследования использовали электро- и эхокардиографию. Данные клинико-инструментального обследования пациентов 1 и 2 групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-инструментальные данные больных с ХРБС и ИБС

Клинико-функциональный показатель	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 50)
Возраст, лет	55,08 ± 1,09	57,3 ± 0,94
Функциональный класс NYHA	2,87 ± 0,06	2,57 ± 0,085
Стадия недостаточности кровообращения (НК) по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	1,98 ± 0,024	1,62 ± 0,063
Функциональный класс стенокардии напряжения	-	2,67 ± 0,19
ФВЛЖ, %	52,67 ± 1,64	44 ± 1,94
КДОЛЖ, мл	95,17 ± 3,43	205,79 ± 21,58
КСОЛЖ, мл	42,5 ± 0,12	101,28 ± 11,72
ЛПД длина, см	4,93 ± 0,37	—
ЛПД ширина, см	4,73 ± 0,4	—

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ЛПД – левое предсердие, NYHA – New York Heart Association

Из 1 группы были исключены пациенты, имеющие гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Длительность заболевания ревматизмом у пациентов 1 группы составила $18,35 \pm 0,68$ лет. У 38 (76 %) пациентов 1 группы выявили легочную гипертензию II стадии, у 17 (34 %) пациентов – фибрилляцию предсердий. У 64 % от числа пациентов установлен стеноз митрального клапана, у 36 % – стеноз аортального клапана.

У 29 (41,4 %) пациентов 2 группы регистрировали ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза, у 9 (1,8 %) пациентов – аневризму левого желудочка. Коронарографическое исследование выявило у 46 (92 %) пациентов многососудистое поражение коронарных артерий, у 4 (8 %) пациентов – двухсосудистое поражение.

Всем пациентам помимо клинико-инструментальных методов исследования было проведено определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении в клинику. Исследование NT-proBNP (референтный предел для мужчин 0–125 пг/мл, для женщин – 0–150 пг/мл) выполняли на электрохемилюминисцентном анализаторе «Elecsys 2010» (Германия, Швейцария, Австрия) с использованием стандартных наборов («Roche Diagnostics», Германия, Швейцария, Австрия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Полученные в ходе исследования данные обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (σ), степень частоты признаков (p) и ошибки средних (m). Вычисляли коэффициенты парной линейной корреляции (r). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: 0,7 и более – выраженная; 0,4–0,69 – умеренная; 0,39 и менее – слабая. Достоверность отличий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$), r считали значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На первых этапах исследования для того, чтобы определить клинико-диагностическое значение NT-proBNP у кардиохирургических больных, провели

корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных 1 и 2 групп и клинико-функциональными данными пациентов при поступлении в стационар. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-функциональными данными больных 1 и 2 групп

Клинико-функциональный показатель	1 группа		2 группа	
	г	р	г	р
Возраст, лет	0,03	> 0,05	0,06	> 0,05
Функциональный класс NYHA	0,45	0,001	0,41	0,02
Стадия НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	0,45	0,001	0,27	> 0,05
Функциональный класс стенокардии напряжения	-	-	0,43	0,02
ФВЛЖ, %	-0,42	0,001	-0,63	0,02
КДОЛЖ, мл	0,84	0,001	0,36	0,02
КСОЛЖ, мл	0,62	0,001	0,05	> 0,05
ЛП длина, см	0,75	0,001	-	-
ЛП ширина, см	0,97	0,001	-	-

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ЛП – левое предсердие, NYHA – New York Heart Association

При проведении корреляционного анализа (табл. 2) у пациентов с ХРБС и ИБС выявлена статистически достоверная умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA сердечной недостаточности (при этом коэффициент корреляции составил $r = 0,45$ и $r = 0,41$ у больных 1 и 2 групп, соответственно, $p = 0,001$ и $p = 0,02$).

У пациентов 1 группы была отмечена статистически достоверная умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и стадией недостаточности кровообращения по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко ($r = 0,45$, $p = 0,001$), а у пациентов с ИБС – статистически недостоверная слабая корреляция ($r = 0,27$, $p > 0,05$). Кроме того, у пациентов 2 группы была отмечена статистически достоверная умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и стенокардией напряжения ($r = 0,43$, $p = 0,02$).

При проведении корреляционного анализа (табл. 2) была выявлена статистически достоверная умеренная отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и ФВЛЖ ($r = -0,42$, $p = 0,001$ и $r = -0,63$, $p = 0,001$) у пациентов 1 и 2 групп.

У пациентов 1 группы была отмечена статистически достоверная выраженная положительная корреляция с КДОЛЖ ($r = 0,84$, $p = 0,001$) и статистически достоверная умеренная положительная корреляция КСОЛЖ ($r = 0,62$, $p = 0,001$), у пациентов с ИБС – статистически достоверная умеренная положительная корреляция с КДОЛЖ ($r = 0,36$, $p = 0,001$) и отсутствовала корреляция с КСОЛЖ.

У пациентов 1 группы была отмечена статистически достоверная выраженная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и размерами левого предсердия (длина ЛП $r = 0,75$, $p = 0,001$ и ширина ЛП $r = 0,97$, $p = 0,001$).

Не было выявлено корреляций между уровнем NT-proBNP и возрастом пациентов 1 и 2 групп.

У 44 пациентов 1 группы уровень NT-proBNP при поступлении варьировал от 362 до 1936 пг/мл и составил $1104,3 \pm 134,96$ пг/мл (рис. 1), что в 11,18 раз выше значений контрольной группы ($98,97 \pm 7,65$ пг/мл). У 6 пациентов уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении был выше 10 000 пг/мл (13016; 17794; 23220; 21339; 16571; 10503) и в среднем составил $16277,1 \pm 1845,20$ пг/мл (рис. 1).

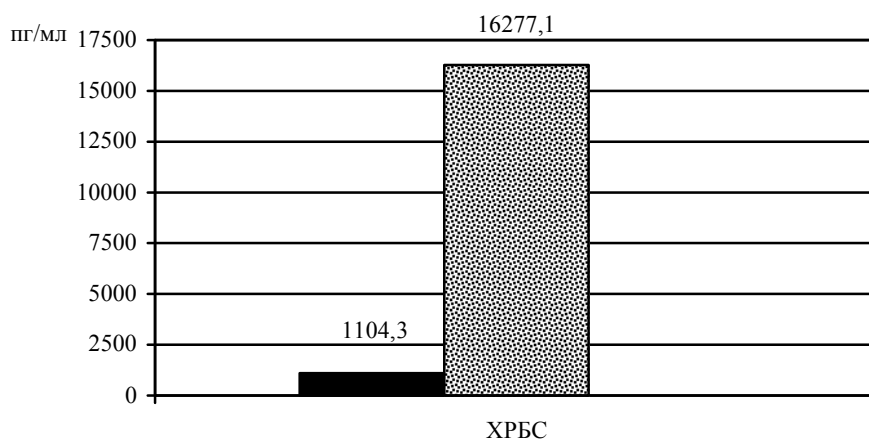


Рис. 1. Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС при поступлении в клинику

У 45 пациентов 2 группы уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении варьировал от 300 до 1494 пг/мл и составил $662,75 \pm 78,12$ пг/мл (рис. 2), что в 8,48 раз выше значений контрольной группы ($68,97 \pm 3,65$ пг/мл). У 5 пациентов уровень NT-proBNP выше 9 000 пг/мл (9149; 16195; 16336; 9152; 21910) и составил $14548 \pm 2433,77$ пг/мл (рис. 2).

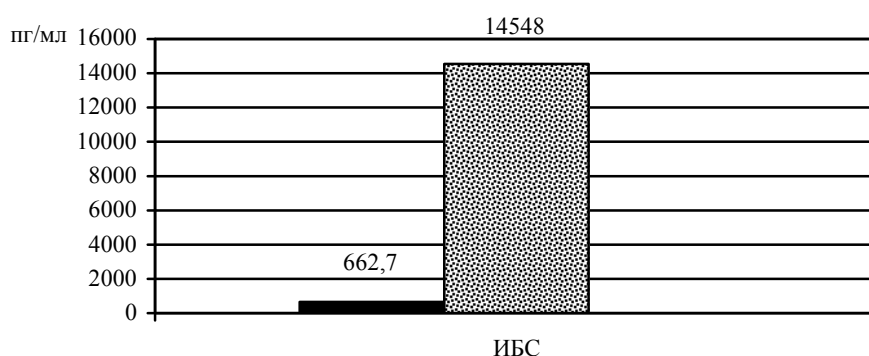


Рис. 2. Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в клинику

Представилось интересным сопоставить значения NT-proBNP в сыворотке крови больных при поступлении с течением раннего послеоперационного периода. У пациентов 1–2 групп с уровнем NT-proBNP меньше 2 000 пг/мл ранний послеоперационный период протекал без осложнений; в послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение, пребывание пациентов в реанимационном отделении продолжалось в среднем $25,36 \pm 5,41$ часов, инотропная поддержка не требовалась, пациенты были выписаны на $14,13 \pm 0,62$ сутки.

У пациентов с высокими значениями NT-proBNP (более 9 000 пг/мл) в сыворотке крови при поступлении ранний послеоперационный период осложнился сердечно-сосудистой недостаточностью, пребывание пациентов в реанимационном отделении составило $93,26 \pm 15,65$ часов, инотропная поддержка в среднем продолжалась $49,67 \pm 12,70$ часов, пациенты были выписаны на $22,9 \pm 0,95$ сутки.

Обсуждая взаимосвязи между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови кардиохирургических больных и функциональным классом NYHA, необходимо отметить, что Д.В. Шумаков с соавторами [5] не обнаружили корреляций между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA. В то же время другие авторы [3, 7] описали ее наличие, однако указали, что одни и те же концентрации NT-proBNP могут быть выявлены у пациентов разных функциональных классов. Известно, что функциональный класс NYHA является интегральным показателем тяжести состояния больного [3].

В ходе исследования выявлена корреляция между уровнем NT-proBNP и стадией недостаточности кровообращения по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко у пациентов ХРБС и ИБС. У пациентов с

ИБС была отмечена умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и функциональным классом стенокардий напряжения.

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и эхокардиографическими показателями функции сердца позволил выявить умеренную зависимость между NT-proBNP и ФВЛЖ, выраженную – между объемными характеристиками сердца (КДОЛЖ, КСОЛЖ, длиной и шириной ЛП). Полученные результаты совпадают с данными других авторов [2] и свидетельствуют о диастолической и систолической дисфункции левого желудочка и выраженности порока сердца.

У пациентов с ИБС корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и эхокардиографическими показателями функции сердца позволил выявить умеренную зависимость между NT-proBNP и ФВЛЖ, слабую – между NT-proBNP и КДОЛЖ, отсутствовала зависимость между NT-proBNP и КСОЛЖ. Наши данные не совпадают со сведениями других авторов, которые выявили у больных ИБС корреляцию между NT-proBNP и эхокардиографическими показателями (КДОЛЖ и КСОЛЖ), на основании полученных данных авторы предположили, что у пациентов ИБС наблюдается диастолическая и систолическая дисфункция левого желудочка [3, 9]. Результаты наших исследований позволяют полагать, что уровень NT-proBNP отражает тяжесть имеющихся диастолических расстройств у группы пациентов ИБС с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

При поступлении средняя концентрация NT-proBNP в сыворотке крови больных с ХРБС и ИБС была выше значений контрольной группы. Однако провести прямое сопоставление полученных результатов с данными других авторов [2, 3, 8] не представляется возможным, так как в этих исследованиях использовались различные методы для оценки концентрации изучаемого пептида. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязей между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови и возрастом больных ХРБС и ИБС, в отличие от других авторов [2, 3, 7], показавших, что уровень NT-proBNP отчетливо зависит от возраста. Данный факт можно объяснить тем, что исследуемые группы пациентов были однородны, они были практически одного возраста (средний возраст у больных ХРБС составил $55,08 \pm 1,09$ лет, у больных ИБС – $57,3 \pm 0,94$ лет). Кроме того, средний уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС был выше, чем у пациентов с ИБС. Возможно, данный факт можно объяснить тем, что 1 исследуемая группа состояла преимущественно из женщин, а 2 – из мужчин. В литературе описан факт наличия различий уровней NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от пола, у женщин концентрация NT-proBNP на 15–20 % выше, чем у мужчин [3].

В данном исследовании выраженность корреляционной связи между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA была умеренная у пациентов с ХРБС и ИБС. Выявленная корреляция между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных и функциональным классом NYHA указывает на то, что уровень NT-proBNP в сыворотке крови кардиохирургических больных может быть использован для оценки тяжести состояния (выраженности сердечной недостаточности).

На основании проведенного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и ИБС при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с выраженностью сердечной недостаточности (функциональный класс по NYHA, ФВЛЖ).

2. У больных ХРБС уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с эхокардиографическими показателями функции сердца (КДОЛЖ, КСОЛЖ, размерами ЛП), что указывает на нарушение гемодинамики (диастолической и систолической дисфункции левого желудочка) и выраженности порока сердца.

3. У больных ИБС уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с КДОЛЖ, что свидетельствует о систолической дисфункции левого желудочка.

Определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и ИБС необходимо включить в комплекс предоперационного обследования для объективизации тяжести состояния (выраженности сердечной недостаточности) наряду с клинико-функциональными данными пациента. Возможно, данный показатель может стать критерием для отбора пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Андреев, Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности : диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // Д. А. Андреев // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42–46.
2. Бокерия, Л. А. Мозговой натрийуретический пептид – современный маркер сердечной недостаточности. Клиническое значение / Л. А. Бокерия, Д. Ш. Самуилова, М. Г. Плющ // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 61–65.
3. Козлов, И. А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинко-функционального обследования кардиохирургических больных / И. А. Козлов, И. Е. Харламова, Л. А. Кричевский // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 24–28.
4. Сапрыгин, Д. Б. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NT-proBNP, при кардиоваскулярной патологии / Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина // Лабораторная медицина. – 2003. – № 8. – С. 1–8.
5. Шумаков, Д. В. Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных / Д. В. Шумаков, О. П. Шевченко, О. В. Орлова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – № 1. – С. 54–61.
6. Hutfless, R. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery / R. Hutfless, R. Kazanegra, M. Madani et al. // J. Ann. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1873–1879.
7. Morimoto, K. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentration in patients undergoing cardiac surgery / K. Morimoto, T. Mori, S. Ishiguro et al. // Surg. Today. – 1998. – Vol. 28, № 1. – P. 23–29.
8. Richards, M. Comparison of B-type natriuretic for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M. G. Nicholls, E. A. Espiner et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 52–60.
9. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 110, № 2. – P. 124–127.

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Мотрева Анна Павловна, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Тарасов Дмитрий Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

УДК 616.248-06:611-018.74

© О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, В.А. Полунина, 2013

**О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, А.Х. Ахминеева,
Л.П. Воронина, В.А. Полунина**

ЗАВИСИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОСОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ФАЗЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Для выявления зависимости нарушений микрососудистой реактивности от степени тяжести и фазы бронхиальной астмы (БА) был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Обследовано 22 пациента со среднетяжелым течением БА (группа 1), 28 пациентов с БА тяжелого течения (группа 2) и 50 соматически здоровых лиц. В обеих группах больных БА при обострении заболевания наблюдали формирование гиперемического типа кровотока. Признаки эндотелиальной дисфункции у больных БА среднетяжелого течения,