

# ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЁРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗМОЖНО ЛИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА?

Т.А. Казаковцева\*, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

**Эхокардиографические и лабораторные маркёры хронической сердечной недостаточности: возможно ли их использование при ревматических пороках сердца?**

Т.А. Казаковцева\*, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского государственного медицинского университета Росздрава, 117049 Москва, Ленинский проспект, д.8, к.10

**Цель.** Выявить эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие более информативно оценить тяжесть сердечной недостаточности (СН). Оценить чувствительность лабораторных маркёров СН (мозгового и предсердного натрийуретических пептидов) у больных с митральными пороками сердца ревматической этиологии.

**Материал и методы.** Обследовали 100 больных с ревматическим сочетанным митральным пороком и хронической СН (ХСН) I-IV функционального класса (ФК). Всем больным проведено эхокардиографическое исследование с определением стандартных показателей, определяющих тяжесть порока. Также оценивали индекс сферичности, миокардиального стресса левого желудочка и ряд других. Определяли уровни мозгового и предсердного натрийуретических пептидов (МНП и ПНП) методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Тяжесть СН коррелировала в наибольшей степени с размерами предсердий, сократительной функцией левого предсердия, выраженностью лёгочной гипертензии. Выявили умеренное повышение уровня МНП на поздних этапах развития ХСН (III-IV ФК), при этом на начальных этапах ХСН (I-II ФК) он повышался в небольшом количестве случаев. Достоверных изменений уровня ПНП выявлено не было. Отмечена умеренная корреляция МНП с индексом массы миокарда левого желудочка, степенью лёгочной гипертензии и митральной регургитации.

**Заключение.** Выраженность ремоделирования сердца при ревматических пороках митрального клапана в большей степени определяют площадь левого предсердия и его сократительная функция, площадь митрального отверстия, степень митральной регургитации, давление в лёгочной артерии, размер и фракция выброса правого желудочка. У пациентов с ревматической болезнью сердца нормальные значения МНП не свидетельствуют об отсутствии ХСН и не имеют отрицательного прогностического значения.

**Ключевые слова:** митральные пороки, ремоделирование, мозговой натрийуретический пептид.

**РФК 2009;1:33-36**

**Echocardiographic and laboratory markers of chronic heart failure: whether it is possible to use them in rheumatic mitral diseases?**

T.A. Kazakovtseva\*, N.A. Shostak

Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Leninsky prosp. 8, korp. 10, Moscow, 117049 Russia

**Aim.** To find echocardiographic indicators of heart remodelling that improve estimation of heart failure (HF) severity. To evaluate sensitivity of laboratory markers of HF, brain (BNP) and atrial (ANP) natriuretic peptides, in patients with mitral heart diseases of rheumatic aetiology.

**Material and methods.** 100 patients with rheumatic mitral disease and chronic HF (CHF) of I-IV class (NYHA) were examined. Echocardiography was performed in all patients with evaluation of the standard indices to define disease severity. Indices of sphericity, myocardial stress of the left ventricle, etc were also evaluated. BNP and ANB levels were assessed by enzyme immunoassay method.

**Results.** CHF severity had the strongest correlations with atrial sizes, left atrial systolic function and level of pulmonary hypertension. Moderate increase of BNP level in severe CHF (III-IV class) and its rare increase in mild CHF (I-II class) were detected. Significant changes of ANP level were not found. Moderate correlation of BNP level with myocardium mass index, level of pulmonary hypertension and mitral regurgitation was detected.

**Conclusion.** Intensity of heart remodelling in rheumatic mitral diseases is mainly determined by the left atrial area, left atrial systolic function, mitral orifice size, levels of mitral regurgitation and pulmonary hypertension, size and ejection fraction of right ventricle. Normal BNP level does not confirm an absence of CHF or negative prognosis in patients with rheumatic heart disease.

**Key words:** mitral disease, heart remodelling, brain natriuretic peptide.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;1:33-36**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: tanyakaz@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является следствием многих сердечно-сосудистых заболеваний. Она встречается у 1% населения в возрасте 50–59 лет. С увеличением возраста распространенность ХСН растет, достигая 10% среди населения в возрасте 80–89 лет [1]. По данным Фремингемского исследования, до 22% случаев ХСН являются следствием ревматических пороков сердца. По данным исследования ЭПОХА, на долю клапанных пороков приходится примерно 12,2% случаев ХСН [2]. При хронической ревматической болезни сердца (РБС) одной из наиболее частых причин ХСН является митральный стеноз. Смертность нелеченых пациентов с митральным сте-

нозом достигает 60–70% и связана с прогрессирующим развитием сердечной недостаточности [3].

Ведущая роль в оценке функционального состояния миокарда и клапанного аппарата, а также в выявлении ремоделирования сердца при ХСН в настоящее время отводится эхокардиографии. В последние годы с этой целью наряду с традиционными эхокардиографическими показателями (размеры, объёмы, фракция выброса, градиенты давления на клапанах, выраженность клапанной регургитации, индекс массы миокарда левого желудочка) в клиническую практику стали внедряться новые показатели. Среди них такие как систолический и диастолический индексы сферичности,

индекс напряжения миокарда, систолический и диастолический миокардиальный стресс и ряд других. Однако целесообразность использования этих показателей оценивалась, главным образом, у пациентов с ХСН на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (АГ).

В настоящее время также широко изучается роль в развитии ХСН натрийуретических пептидов, в частности, мозгового (МНП) и предсердного (ПНП). По данным В.В. Белова и О.Е. Ильичевой (2007), чувствительность МНП при определении ХСН достигает 97%, специфичность – 84% [4]. Основным триггером для образования МНП является повышение напряжения миокарда. Кроме того, стимулами к повышенной секреции МНП и ПНП является объёмная перегрузка предсердий [5,6]. Активность МНП и ПНП быстро увеличивается по мере прогрессирования СН, поэтому максимальный уровень циркулирующих натрийуретических пептидов ассоциируется с неблагоприятным течением ХСН. Однако данных по использованию этих маркёров при ХСН на фоне ревматических пороков сердца также немного.

Цель исследования – выявить эхокардиографические показатели ремоделирования сердца, позволяющие более информативно оценить тяжесть сердечной недостаточности, разработать шкалы оценки выраженности ремоделирования сердца при митральных пороках ревматической этиологии и оценить чувствительность биохимических маркёров сердечной недостаточности (мозгового и предсердного натрийуретических пептидов) у больных с митральными пороками сердца ревматической этиологии.

## Материал и методы

Обследовано 100 пациентов с ревматическим сочетанным митральным пороком сердца, осложнённым развитием ХСН 1-4 ФК. Среди них 77 женщин и 23 мужчины, средний возраст которых 57 лет (34 – 76 лет). Больные были разделены на четыре группы в соответствии с преобладанием стеноза или недостаточности и ФК ХСН. Первую группу составили 27 пациентов с площадью митрального отверстия менее 2,5 см<sup>2</sup> и I-II ФК, вторую – 30 пациентов с площадью митрального отверстия менее 2,5 см<sup>2</sup> и III-IV ФК. В 3-ю группу вошли 29 пациентов с площадью митрального отверстия более 2,5 см<sup>2</sup> и I-II ФК, а в 4-ю группу – 14 пациентов с площадью митрального отверстия более 2,5 см<sup>2</sup> и III-IV ФК. Кроме того, в качестве группы сравнения было обследовано 30 сопоставимых по полу и возрасту добровольцев без признаков заболеваний сердца или имеющих только АГ 1-й степени. У всех пациентов были исключены онкологические, инфекционные заболевания, тиреотоксикоз, почечная недостаточность. Выраженность сердечной недостаточности

определялась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева и по тесту 6-минутной ходьбы. Также оценивались давность развития симптомов сердечной недостаточности, частота встречаемости различных симптомов ХСН.

Всем больным было проведено эхокардиографическое исследование на аппарате Dornier AI 4800 (датчик 3,5 MHz). Определяли следующие показатели: размеры полостей сердца; площадь левого предсердия (Слп); соотношение КСРлп/КДРлп (у пациентов с синусовым ритмом); площадь митрального отверстия планиметрическим методом с последующей индексацией к площади поверхности тела, систолический и диастолический индексы сферичности левого желудочка (ИСс и ИСд ЛЖ, соответственно); индексированные объёмы ЛЖ; систолический и диастолический миокардиальный стресс ЛЖ. Также определяли фракцию выброса (EF) ЛЖ по методу Simpson [7] и ПЖ по методу Teichholtz; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ); время изоволюмического сокращения (IVCT) и расслабления ЛЖ (IVRT), время изгнания (ЕТ), которые использовались для расчёта индекса напряжения миокарда ЛЖ (МР); степень митральной регургитации (МР); систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА). Количественное определение МНП и ПНП проводилось методом конкурентного ИФА.

Данные обработаны при помощи пакета программ Statistica 6 (Statsoft). Применялись расчет коэффициентов корреляции, сравнение средних величин с расчётом t-критерия Стьюдента и оценкой его значимости  $p$  [8]. За уровень достоверности статистических показателей принято  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика групп пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Оценивали коэффициенты корреляции между такими клиническими параметрами, как статус больного, оцененный по ШОКС, и эхокардиографическими параметрами. Наибольшая степень корреляции тяжести ХСН была отмечена с размерами левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий, Слп, соотношением КСРлп/КДРлп, выраженностью лёгочной гипертензии. Корреляция тяжести состояния с площадью митрального отверстия, индексированной к площади поверхности тела, и выраженностью МР также была существенной, но несколько менее выраженной. Корреляции с размерами, объёмами и фракцией выброса ЛЖ выявлено не было, в то время как отмечалась корреляция с размером и фракцией выброса ПЖ. Корреляции с МР, ИММ, ИСд ЛЖ также выявлено не было. Отмечена умеренная корреляция с ИСс ЛЖ, ИММ ЛЖ, IVRT ЛЖ (табл. 2).

При изучении уровня МНП отмечено достоверное на-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

| Признак                                  | 1 группа, n=27 | 2 группа, n=30 | 3 группа, n=29 | 4 группа, n=14 |
|------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Давность симптомов ХСН (годы), M(SD)     | 8,1 (5,5)      | 11,5 (7,5)     | 7,5 (6,8)      | 8,8 (7,6)      |
| Сердечная астма, %                       | 0              | 17             | 25             | 37,5           |
| Количество госпитализаций за год         | 0,25           | 0,75           | 0,37           | 1,1            |
| Бициллинопрофилактика, %                 | 55             | 50             | 50             | 63             |
| Одышка, %                                | 95             | 100            | 100            | 100            |
| Пастозность/отёки, %                     | 25             | 83             | 38             | 50             |
| Хрипы в лёгких, %                        | 10             | 50             | 12,5           | 37,5           |
| Застой в МКК по данным рентгенографии, % | 69             | 100            | 40             | 100            |
| МКК - малый круг кровообращения          |                |                |                |                |

растание его уровня по мере прогрессирования ХСН. Однако повышение его было достаточно умеренным.

У пациентов с I ФК ХСН как при преобладании стеноза, так и при преобладании недостаточности не было выявлено повышения этого показателя выше нормы (100 пг/мл). Лишь у 14-ти пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (12 – с преобладанием стеноза и 2 – с преобладанием недостаточности) имелось повышение МНП более 100 пг/мл. При этом существенное повышение показателя (более 500 пг/мл), рекомендуемое в литературе в качестве достоверного критерия сердечной недостаточности [11], отмечалось только у пяти пациентов с терминальной ХСН. Двое из этих пациентов скончались в течение 6 месяцев наблюдения от прогрессирования сердечной недостаточности (рис. 1).

Достоверных изменений уровня ПНП у пациентов с ХСН на фоне митральных пороков сердца по сравнению с группой сравнения выявлено не было (рис. 2).

Выявлена умеренная корреляция уровня МНП с выраженностью ХСН, определённой по классификации NYHA, подтверждённой оценкой по ШОКС. В то же время, аналогичной корреляции уровня ПНП установле-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции (r) со статусом больного, оцененным по ШОКС

| Параметр    | r                |
|-------------|------------------|
| ЛП          | 0,50 (p<0,0001)  |
| Слп         | 0,50 (p<0,0001)  |
| КСРЛП/КДРЛП | 0,58 (p<0,0001)  |
| maxPGmv     | 0,43 (p<0,0001)  |
| иСмо        | -0,42 (p<0,0001) |
| ПП          | 0,50 (p<0,0001)  |
| ИСс         | 0,32 (p<0,0001)  |
| ИСд         | 0,19             |
| ЕЛж         | -0,09            |
| ЕПж         | 0,43 (p<0,0001)  |
| иКСО        | 0,18             |
| иКДО        | 0,19             |
| ПЖ          | 0,43 (p<0,0001)  |
| МСс         | -0,05            |
| ИММ         | 0,32 (p<0,0001)  |
| IVRT        | -0,40 (p<0,0001) |
| МРІ         | 0,05             |
| МР          | 0,44 (p<0,0001)  |
| СДЛА        | 0,68 (p<0,0001)  |

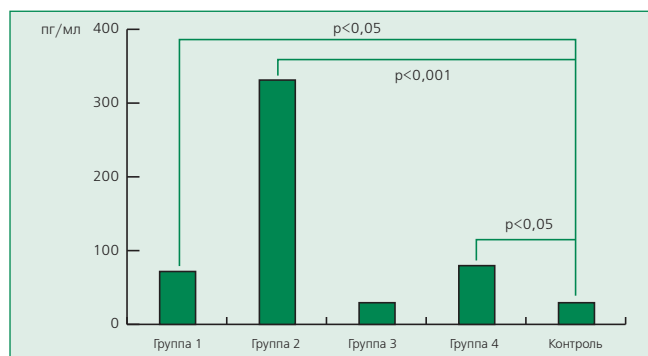


Рисунок 1. Уровни МНП у пациентов с ревматическими митральными пороками сердца

но не было.

При оценке корреляции МНП с эхокардиографическими показателями была выявлена достоверная связь с ИММ, СДЛА, выраженностью МР. Уровень ПНП сильно коррелировал лишь с ИММ ЛЖ. Связь МНП и ПНП с другими эхокардиографическими показателями не достигала статистической значимости (табл. 3).

Таким образом, при оценке корреляции сильная взаимосвязь была выявлена с размерами предсердий, сократительной функцией левого предсердия и степенью лёгочной гипертензии. В то же время, корреляция с площадью митрального отверстия, степенью митральной регургитации была существенной, но менее выраженной.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что выраженность ремоделирования сердца при ревматических пороках митрального клапана в

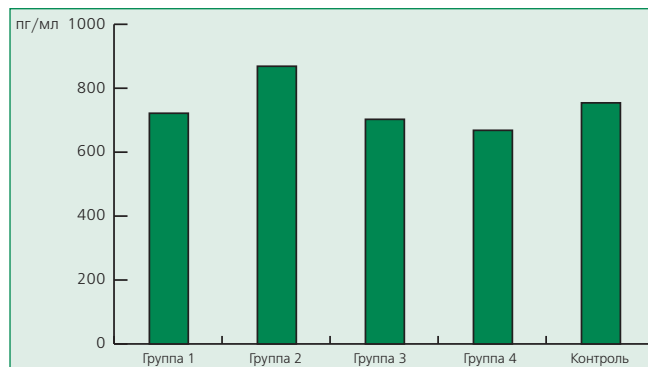


Рисунок 2. Уровни ПНП у пациентов с ревматическими митральными пороками сердца

Таблица 3. Коэффициенты корреляции МНП и ПНП с эхокардиографическими показателями и выраженностью сердечной недостаточности (ФК ХСН)

| Параметр | МНП            | ПНП           |
|----------|----------------|---------------|
| ИММЛж    | 0,30 (p=0,05)  | 0,28 (p=0,05) |
| СДЛА     | 0,47 (p=0,009) | 0,02 (p>0,05) |
| МР       | 0,44 (p=0,01)  | 0,2 (p>0,05)  |

большей степени отражает изменения морфофункциональных параметров левого предсердия. Также определяющими являются площадь митрального отверстия, градиент давления на митральном клапане, степень митральной регургитации, давление в лёгочной артерии и зависящие от нее размеры правых камер сердца, фракция выброса правого желудочка. Использование для характеристики ремоделирования сердца при ревматических митральных пороках таких показателей, как индекс напряжения миокарда, миокардиальный стресс ЛЖ, диастолический индекс сферичности ЛЖ, по-видимому, малоинформативно.

На основании показателей, продемонстрировавших наибольшую корреляцию с клинической выраженностью ХСН при ревматических митральных пороках, мы предлагаем балльную систему инструментальной оценки тяжести ХСН (выраженности ремоделирования сердца) аналогично шкале оценки клинического состояния (табл. 4).

При оценке уровня натрийуретических пептидов при ревматических митральных пороках была выявлена умеренная корреляция с тяжестью ХСН. Однако от-

мечено, что у большинства пациентов с доказанным пороком сердца и наличием симптомов ХСН (в том числе высокого функционального класса) значения МНП были в пределах нормы или повышались незначительно. Это свидетельствует о сомнительной диагностической ценности МНП у пациентов с ревматическими митральными пороками сердца. Повышение уровня МНП у пациентов с митральными пороками, по-видимому, в основном обусловлено нарастанием лёгочной гипертензии, приводящей к повышению миокардиального стресса правого желудочка. Также это может быть обусловлено высокой степенью митральной регургитации, на что указывает статистически значимая корреляция уровня МНП с СДЛА и степенью МР.

## Заключение

Таким образом, показан ряд эхокардиографических показателей сердца, определяющих выраженность ремоделирования сердца при митральных пороках ревматической этиологии.

У пациентов с РБС нормальные значения МНП не свидетельствуют об отсутствии ХСН и не несут отрицательного прогностического значения. Использование ПНП для определения тяжести ХСН, по нашему мнению, не является целесообразным в связи с отсутствием статистически достоверных корреляций уровня этого пептида и выраженности ХСН, оцененной по ШОКС.

Выявленные закономерности и шкала оценки выраженности ремоделирования сердца нуждаются в дальнейшем изучении и доработке.

Таблица 4. Шкала инструментальной оценки тяжести ХСН при ревматических митральных пороках сердца

| Показатель                                                                                                                          | 0 баллов   | 1 балл        | 2 балла    | 3 балла |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------|---------|
| Размер левого предсердия (N до 4.0 см)                                                                                              | < 4.0 см   | 4.0-5.0 см    | > 5.0 см   |         |
| Площадь левого предсердия (N до 23 см²)                                                                                             | < 23 см²   | 23-31 см²     | > 31 см²   | -       |
| Соотношение КСРлп/КСРп (N 0.60-0.75)                                                                                                | < 0.75     | 0.75-0.85     | > 0.85     | -       |
| иСмо (N более 2.5)                                                                                                                  | > 1.75 см2 | 1.75 – 0.9    | < 0.9      |         |
| МР                                                                                                                                  | I ст       | II ст         | III ст     | IV ст   |
| Мах PGmv (N до 4.0 mm Hg)                                                                                                           | < 5 mm Hg  | 5-15 mm Hg    | > 15 mm Hg | -       |
| СДЛА (N до 25-30 mm Hg)                                                                                                             | < 30 mm Hg | 30 – 50 mm Hg | > 50 mm Hg | -       |
| ЕЛж (N более 55%)                                                                                                                   | > 55%      | 45 – 55%      | < 45%      | -       |
| ЕПж (N более 55%)                                                                                                                   | > 55%      | 45 – 55%      | < 45%      | -       |
| ИСс (N до 0.54)                                                                                                                     | < 0,54     | 0,54 - 0,64   | > 0,64     |         |
| иКСР (N до 1.9)                                                                                                                     | < 1.9      | 1.9 – 2.5     | > 2.5      | -       |
| До 9 баллов – незначительное ремоделирование; 9-17 баллов – умеренное ремоделирование; более 17 баллов – выраженное ремоделирование |            |               |            |         |
| N – референтные значения, указаны исходя из данных литературы [9,10] и из расчетов показателей группы сравнения                     |            |               |            |         |

## Литература

1. Либов И.А., Мировская А.И.. Бета-блокаторы при ХСН. Показания и противопоказания. Как найти равновесие? РМЖ 2004; 12(15):932-5.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная недостаточность 2006;7(4):164-71.
3. WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Geneva: WHO; 2004.
4. Белов В.В., Ильичёва О.Е. Использование мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(5):184-6.

5. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. J Card Fail 2001;7(1):21-9.
6. 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):825-32.
7. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир; 1993.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера; 2006.
9. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. М.: Видар; 1999.
10. Калужин В.В., Калужин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: МИА; 2006.
11. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 2006;92(6):843-9.