

*Н. С. Паскарь, В. В. Дорофеев, В. И. Иванов, И. В. Сухова, О. Н. Машек,  
А. О. Недошивин, Г. Р. Шабанова, О. И. Кунина, М. Л. Гордеев*

## МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И ТРОПОНИН I У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ

Сердечно-сосудистая патология остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди взрослой популяции. Распространенность хронической сердечной недостаточности достигает 550 000 новых случаев в год [1]. Одной из причин сердечной недостаточности (СН) ишемической этиологии является наличие постинфарктной аневризмы левого желудочка (АЛЖ), приводящее к нарушению сократительной способности одного или нескольких сегментов левого желудочка (ЛЖ). Частота формирования АЛЖ варьирует и по различным данным составляет от 5 до 35% после перенесенного трансмурального инфаркта миокарда (ИМ). Наличие аневризмы левого желудочка изменяет геометрию ЛЖ и приводит к ухудшению его сократительной функции [2–3]. Хирургическое лечение пациента с наличием АЛЖ является единственным методом, направленным на устранение АЛЖ и нормализацию геометрии ЛЖ. Отдаленная пятилетняя выживаемость пациентов, имеющих симптомы СН, по данным литературы, после хирургического лечения составляет от 60 до 85%, в то время как при медикаментозном ведении — 47% [4–5].

Внедрение новых технологий хирургических вмешательств, совершенствование способов защиты миокарда, методов анестезии способствуют улучшению отдаленных результатов хирургического лечения и снижению смертности [4, 6].

В настоящее время, на основании многих исследований, доказана тесная связь между тяжестью сердечной дисфункции и содержанием натрийуретических пептидов в плазме крови, что позволяет использовать эти показатели в качестве лабораторных тестов оценки хронической сердечной недостаточности (ХСН). При прогрессировании ХСН содержание ВНР в крови повышается [5, 7, 8] (рис. 1). По уровню пептида можно проводить эффективный скрининг среди ранее нелеченных пациентов, при наличии дисфункции ЛЖ, определять выраженность СН, эффективность проводимой терапии и оценивать долгосрочный прогноз СН. Данные многих проведенных исследований показали, что уровень ВНР может коррелировать с ФК СН по NYHA [8, 9].

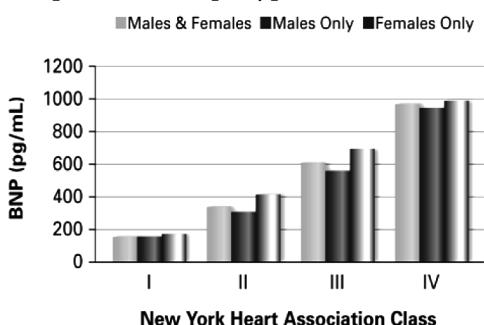


Рис. 1. Уровни ВНР плазмы крови в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности по NYHA в популяции США, 2000 г.

По литературным данным у пациентов с компенсированной СН отмечается большой индивидуальный разброс значений мозговых гормонов. Так, существует ряд работ, где показано, что на содержание гормонов помимо дисфункции ЛЖ влияют пол, возраст, состояние и функция почек, наличие фибрillationи предсердий. В одном из исследований, для уточнения состояния диастолической функции ЛЖ у пациентов с ФП, их сравнили с группой больных с сохранным синусовым ритмом. У пациентов с ФП уровень BNP был выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, при этом наименьший уровень BNP отмечался у больных с незначительной диастолической дисфункцией [9].

В настоящее время известны три типа натрийуретических пептидов. Наиболее информативным и прогностически ценным в диагностике СН признан мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP). Это гормон пептидной природы, который синтезируется миоцитами желудочков сердца. Исходно BNP синтезируется как прогормон (proBNP), который в последующем расщепляется на биологически активный пептид, т.е. собственно BNP (BNP-32) и неактивный фрагмент (NT-proBNP-76) [10, 11]. Оба пептида накапливаются в специфических гранулах кардиомиоцитов. Высвобождение BNP происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках [11]. Чем короче период полураспада, тем точнее маркер отражает остроту процесса. У BNP период полураспада составляет около 20 мин, у NT-proBNP — 60–120 мин. BNP является активным гормоном пептидной природы, который связывается со своим рецептором и разрушается под действием эндопептидаз. NT-proBNP — неактивный протеин, который выводится из организма почками [8, 12, 13]. Таким образом, необходимость определения BNP у больных СН обусловлена диагностической точностью и высокой прогностической способностью этого показателя [5]. В настоящее время в клинической практике натрийуретические пептиды используются при диагностике дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности, в оценке долгосрочного прогноза АЛЖ, мониторинге терапии, отборе пациентов на трансплантацию сердца [7, 13, 14]. По данным европейского общества кардиологов определение концентрации BNP включено в рекомендации Европейского Общества кардиологов по СН (ESC Heart Failure Guidelines, 2001). Таким образом, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) отражает тяжесть сердечной недостаточности и является прогностически значимым показателем для больных со снижением сократительной функции левого желудочка. Диагностическая и прогностическая роль мозговых натрийуретических пептидов при выполнении кардиохирургических вмешательств не определена [14, 15]. Главной целью работы было оценить динамику уровня BNP плазмы крови после хирургической коррекции АЛЖ в раннем послеоперационном периоде и через 6–8 месяцев после операции.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 18 пациентов мужского пола, средний возраст на момент операции составил  $54,3 \pm 7,5$  лет. Основная характеристика пациентов представлена в таблице 1. У 11 из включенных в исследование пациентов (61%) имелся III–IV функциональный класс СН (по NYHA), у большинства пациентов (12 из 18 обследованных больных) были проявления стенокардии высокого ФК. Тolerантность к физической нагрузке была снижена, что подтверждалось результатами теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) —  $372,6 \pm 93,5$  м. Все пациенты были подготовлены по стандартному протоколу перед операцией, который включал:

- Общеклиническое обследование.

- Эхокардиографию (Эхо-КГ) — метод, дающий наиболее полное представление о состоянии миокарда ЛЖ, позволяющий оценить размеры и объемы полости, его сократительную функцию, распространенность и локализацию аневризмы. Фракцию выброса (ФВ) определяли на уровне базальных отделов (по Theiholz) и методом Simpson (глобальная ФВ). Также на основании данных Эхо-КГ принимали решение о необходимости и способе коррекции митральной недостаточности. Для уточнения характера поражения миокарда, состояния митрального клапана, степени митральной недостаточности и контроля результата операции всем больным интраоперационно выполняли транспищеводное эхокардиографическое исследование.
- Коронарографию, при отсутствии противопоказаний — вентрикулографию, измерение конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, а также оценку степени легочной гипертензии по данным прямой манометрии. Многие симптомы, выявляемые при обследовании больных с ХСН, и их выраженность являлись довольно субъективными. Для объективной оценки состояния пациентов применяли следующие методы:
  - класс ХСН оценивали по классификации NYHA,
  - клиническое состояние определяли по выраженности одышки, диурезу, массе тела, степени застойных явлений с помощью шкалы в модификации В.Ю. Мареева [7].
- Тolerантность к физической нагрузке (ФН) оценивали с помощью ТШХ.
- Лабораторные исследования: кроме общепринятых лабораторных показателей дополнительно определяли количественно концентрации BNP и тропонина I (Tn I) в плазме крови. Забор крови из вены у пациентов выполняли натощак. Проводили измерение исходных уровней BNP до операции, затем через 24 ч и на 7-е сутки после операции, и через 6–8 месяцев после выписки. Для определения степени повреждения миокарда наряду с BNP определяли также исходную концентрацию Tn I до операции и через 24 ч после проведения пластики АЛЖ. Уровень BNP и Tn I определяли на автоматических анализаторах «AxSYM и Architect» («Abbott», США) с использованием реагентов, контрольных и калибровочных материалов того же производителя.
- Оценку качества жизни (КЖ) проводили с помощью Миннесотского опросника («Жизнь с сердечной недостаточностью», MLHFQ), разработанного в 1987 г. T. Rector, J. Cohn. Миннесотский опросник является основным инструментом, рекомендуемым для определения качества жизни у больного СН [7, 16, 17]. При анализе результатов ответы суммировали в виде баллов (от 0 до 105), минимальный балл указывал на лучшее КЖ, максимальный балл отражал худший уровень КЖ.

**Результаты и их обсуждение.** Всем пациентам был выполнен полный объем реваскуляризации миокарда и внутрижелудочковая пластика АЛЖ. Операции выполняли с использованием аппарата искусственного кровообращения, в условиях гипотермии и кристаллоидной кардиоплегии. Инотропную поддержку в раннем послеоперационном периоде проводили у 9 пациентов. Длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии в среднем составила  $2,3 \pm 0,6$  суток. Контрольную Эхо-КГ проводили на 7-е сутки после операции. Динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ представлена в таблице 2. В результате операции у всех пациентов

уменьшился объем ЛЖ, улучшилась сократимость миокарда ЛЖ, у всех больных через 6 месяцев отсутствовала клиника стенокардии напряжения и уменьшились проявления сердечной недостаточности.

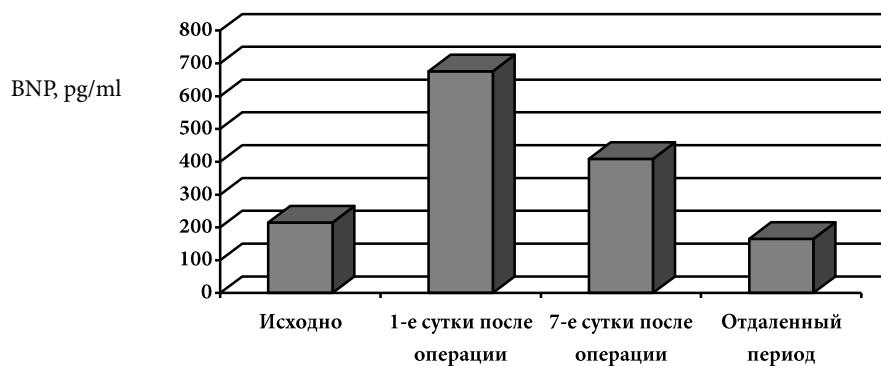
**Таблица 1. Основные характеристики пациентов до оперативного вмешательства**

Показатель	N = 18
Возраст	54,3±7,5
Пол, муж.	100%
XCH III–IV ФК	11 (61,1%)
Стенокардия III–IV ФК	12 (72%)
ТШХ, м	372,6±93,5
Конечный диастолический объем (S) левого желудочка, мл	229,6±45,9
Фракция выброса, %	38,6±8,4
BNP (пг/мл)	215,0±233,4
Tn I, нг/мл	0,01–0,04

**Таблица 2. Динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка**

	До операции	После операции через 6–8 месяцев
КДР ЛЖ, см	6,1±2,3	5,9±0,5
КДО (S) ЛЖ, мл	229,6±45,9	176,1±33,6*
ФВ (S), %	38,6±8,4	43,9±9,6*

Примечание. \* $p < 0,05$ .



**Рис. 2. Изменение среднего уровня BNP в плазме крови у пациентов с аневризмой левого желудочка**

Динамика уровня BNP представлена на рисунке 2. Так, исходно показатель BNP превышал нормальный уровень у всех пациентов в группе и составил в среднем  $215,0 \pm 233,4$  пг/мл (при норме до 100 пг/мл согласно рекомендациям производителя). На первые сутки после операции отметили значимый рост концентрации BNP до  $676,7 \pm 372,9$  пг/мл во всей группе. На 7-е сутки после операции определялась тенденция к снижению показателя также у всех пациентов, в среднем до  $409,1 \pm 281,1$  пг/мл. Во втором полугодии после операции уровень BNP в среднем составил  $165,2 \pm 92,7$  пг/мл, что ниже исходных значений, однако превышает значение 100 пг/мл. У 7 пациентов наблюдали нормализацию уровня BNP.

В исследовании «Нева 75», в котором изучали влияние лабораторных показателей на продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью старше 74 лет, было показано, что по уровню BNP и возрасту пациента на момент выполнения анализа можно рассчитать продолжительность предстоящей жизни с высокой точностью [5]. Однако при выполнении кардиохирургического вмешательства значение определения BNP, по нашему мнению, переходит из предсказательной плоскости в область патологической физиологии. Исходя из понимания роли BNP как показателя перегрузки миокарда, степень возрастания этого маркера в периферическом кровотоке говорит об эффективности оперативного вмешательства. Сроки нормализации уровня BNP, несмотря на малый период полуыведения пептида из кровотока, говорят о том, что о степени эффективности операции можно судить только после выписки пациента из стационара. Для окончательных выводов о связи концентрации мозгового натрийуретического пептида крови с эффективностью оперативного лечения необходимо наблюдение за пациентами в течение нескольких лет.

Также наряду с BNP мы определяли концентрацию Tn I до и на следующие сутки (через 24 ч) после операции. Исходно уровень Tn I у всех пациентов составил менее 0,04 нг/мл (верхний референсный интервал 0,4 нг/мл). Через 24 ч после вмешательства у всех пациентов отмечалось значительное повышение концентрации Tn I. Разброс значений составил от 2,04 нг/мл (минимальный уровень) до 9,51 нг/мл (максимальный уровень). Повышение концентрации Tn I связывали с характером и объемом операции (пластикой аневризмы левого желудочка). В контрольной группе пациентов, успешно прооперированных в нашем центре по поводу хронической ишемической болезни сердца без проявлений ХСН ( $n = 10$ ) в плановом порядке, выполнялась операция аорто-коронарного шунтирования. Уровень тропонинемии через сутки после операции не превышал 3,0 нг/мл. Таким образом, степень повреждения кардиомиоцитов у больных, оперированных по поводу АЛЖ, была закономерно выше, чем при выполнении стандартной операции аорто-коронарного шунтирования. Надо отметить, что количественное определение тропонина входит в рекомендации по диагностике острого инфаркта миокарда при кардиохирургических вмешательствах и интервенционных процедурах, однако подробных рекомендаций по диагностической роли тропонинемии в зависимости от объема вмешательства, особенностей кардиохирургической техники и методики защиты миокарда не существует, хотя, по нашему мнению, потребность в этом давно назрела.

В отдаленном периоде (через 6–8 месяцев) после операции летальность составила 0%. У всех пациентов сохранялся невысокий функциональный класс СН, клиники стенокардии не отмечалось. По данным эхокардиографического исследования конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ не превышал  $189,7 \pm 28,4$  мл, глобальная фракция

выброса (ФВ) составила  $44,6 \pm 7,4\%$ . Улучшилась толерантность к физической нагрузке, показатели качества жизни. Так, по результатам ТШХ в отдаленном периоде средняя дистанция составила  $492,6 \pm 37,7$  м, до операции только 38% пациентов могли пройти расстояние более 300 м. По результатам опросника MLHFQ в отдаленном периоде суммарный средний балл составил 18 (исходно-средний балл составил 47), что отражает улучшение качества жизни.

Представленные оригинальные данные по изучению функционального состояния миокарда у пациентов с аневризмой левого желудочка являются пилотным исследованием в Российской Федерации, они получены с использованием высокоточного автоматизированного метода определения мозгового натрийуретического пептида. Результаты динамики уровня BNP у пациентов после пластики аневризмы ЛЖ коррелируют с клиническим состоянием (ФК СН по NYHA) и фракцией выброса левого желудочка. Влияние уровня BNP до оперативного вмешательства и через сутки после его выполнения на прогноз заболевания у данной категории больных требует наблюдения за пациентами в течение нескольких лет с анализом клинического статуса, характера принимаемой медикаментозной терапии. Хирургическое лечение постинфарктных АЛЖ в сочетании с реваскуляризацией миокарда является эффективным способом лечения больных с ИБС. Методики хирургической коррекции позволяют значительно уменьшить объем и улучшить сократительную функцию ЛЖ, тем самым эффективно воздействовать на клинику сердечной недостаточности. Для группы больных, оперированных по поводу аневризмы левого желудочка, необходимо выработать специальные нормативные показатели определения кардиоспецифических тропонинов в сравнении с другими группами оперированных на сердце больных для выявления интраоперационного повреждения миокарда и разработки новых методов защиты миокарда до и во время выполнения оперативного вмешательства.

## Литература

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Гэотар-Медиа, 2010. С. 7–11.
2. Бураковский В. И., Бокерия Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия. М., 1989. С. 11–15.
3. Бокерия Л. А., Бузашвили Ю. И., Ключников И. В. Ишемическое ремоделирование левого желудочка. М., 2002. С. 14–15.
4. Белов Ю. В., Вараксин В. А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. От концепции к хирургическому лечению. М., 2002. С. 23–29.
5. Борцова М. А., Ситникова М. Ю., Дорофеев В. В. и др. Влияние прогностических маркеров, оцениваемых в рутинной клинической практике, на 5-летнюю выживаемость больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 2. С. 132–138.
6. Sartipy U., Albage A., Larsson P. T. et al. Changes in B-type natriuretic peptide after surgical ventricular restoration // Eur J Cardiothorac Surg. 2007. Vol. 31(5). P. 922–928.
7. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11, № 1(57). С. 3–63.
8. Борисов С. Н., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е. и др. Применение натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности // РМЖ. 2009. № 2. С. 10–14.
9. Овчинников А. Г., Свирида О., Агеев Ф. Т. и др. Влияние диастолической дисфункции на содержание маркеров баланса коллагена и NT-проБНР у больных сердечной недостаточностью и относительно сохраненной систолической функцией ЛЖ // Сборник тезисов ежегодной кон-

ференции и II Конгресса Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2007». М., 2007. С.6.

10. Агеев Ф. Т., Овчинникова А. Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10, № 5 (58). С. 271–281.

11. Levin E. R., Kalman J., Samson W. K. Natriuretic peptides // N Engl J Med. 1998. Vol. 339. P. 321–328.

12. Tsutamoto T., Wada A., Sakai H. et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure // J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 47 (3). P. 582–586.

13. Srisawasdi P., Vanavanant S., Charoenpanichkit C., Kroll M. H. The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT- proBNP, and their ratio // Am J Clin Pathol. 2010. Vol. 133. P. 14–23.

14. Fox A. A., Muehlschlegel J. D., Body S. C. et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting // Anesthesiology. 2010. Vol. 112(4). P. 842–851.

15. Eliasdottir S. B., Klemenzson G., Torfason B., Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery// Acta Anaesthesiol Scand. 2008. Vol. 52(2). P. 182–187.

16. Агеев Ф. Т., Коц Я. И., Либис Р. А., Мареев В. Ю. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. РМЖ. 1999. № 2. С.84–87.

17. Гендлин Г.Е., Самсонова Е. В., Бухало О. В., Стражаков Г.И. Методика исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения // Сердечная недостаточность. 2000. 1(2). С. 74–80.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2012 г.