МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.П. Тертичная., В.Н. Паршукова

ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

В работе рассматривается влияние хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровень мозгового натрийуретического пептида и роль мозгового натрийуретического пептида в дифференциальной диагностики одышки при ХОБЛ и ХСН.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ.

B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE IN COPD PATIENTS

Tertichnaja S.P., Parshukova V.N.

The influence of chronic heart failure (CHF) on the B-type natriuretic peptide (BNP) level and BNP role in differential diagnosis of dyspnea in COPD and CHF was estimated.

Keywords: BNP, chronic heart failure, COPD.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности населения во всем мире. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26-29%. Распространённость ХСН сравнима с самыми опасными эпидемиологическими заболеваниями.

По данным исследования IMPROVEMENT (2000 г.), самые частые жалобы больных ХСН – одышка и быстрая утомляемость (98,4% и 94,3%, соответственно). Третьим по частоте симптомом является сердцебиение (80,4%), а такие классические симптомы, как периферические отеки, кашель, хрипы в легких и ортопное, вместо ожидаемых высоких мест занимают в списке позиции с 4 по 7 (с 73 до 28%)[1].

Таким образом, первой причиной обращения к врачу пациента с ХСН может быть одышка – симптом, характерный не только для сердечной, но и для легочной патологии.

Одышка является самой ранней и долгое время единственной жалобой и у больных ХОБЛ. Трудности определения генеза одышки отмечаются главным образом при ее смешанных формах в случаях сочетанной патологии сердца и легких.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые заболевания – ИБС и ХСН [2].

В поперечном исследовании Rutten с соавторами изучали частоту встречаемости нераспознанной СН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОБЛ) [2]. Постановка и ревизия диагнозов ХОБЛ и СН проводилась группой экспертов с учетом данных инструментальных исследований. Ранее не диагностированная СН была выявлена у 83 пациентов.

Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОБЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [3]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска – курение, а также хронические инфекции (цитомегаловирус, хламидии и др), прием некоторых лекарственных средств (В2 адреномиметики, ксантины). В настоящее время появляется все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОБЛ [3, 4, 5]. С-реактивный белок (СРБ), который повышается при воспалительных процессах (ХОБЛ, диабете, ожирении и т.д.), может усилить продукцию других цитокинов, активировать систему комплимента, стимулировать захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием – т.е. увеличивать воспалительный каскад. Известно, что СРБ является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [6-8].

Проведенные исследования по точности клинической диагностики СН у больных ХОБЛ показали неудовлетворительный результат, особенно у пожилых лиц [2]. Диагностика ХОБЛ при СН наоборот затруднена из-за сходности клинических жалоб и данных объективного исследования [9, 10]. Часто бывает сложно клинически разделить сердечную и легочную болезнь как причину одышки и нередко требуется проведение углубленных функциональных нагрузочных тестов [11]. Трудно бывает клинически дифференцировать обострение ХОБЛ и декомпенсацию СН [12]. Так при проведении рентгенографии грудной клетки гипертрофия правого желудочка маскируется при повороте сердца вокруг своей оси из-за раздутых легких и дилатации левого желудочка [13], а застойные явления в легких могут быть обнаружены при рентгенографии случайно, без явных проявлений СН [10] . ЭКГ у пациентов с ХОБЛ не всегда информативны при наличии СН. Эхо КГ может быть затруднена из-за уменьшения визуального окна раздутыми легкими [14, 15]. Высоко информативна МРТ сердца, но применение метода ограничивает его высокая стоимость и затрата большого количества времени [16]. Известно, что данные клинического осмотра не позволяют достоверно определить генез одышки, поскольку степень одышки может быть одинаковой у пациентов с высокими функциональными классами СН и дыхательной недостаточности. И только после проведения Эхо КГ исследования и оценки ФВД обычно можно судить о превалировании сердечной или легочной патологии. Однако известно, что при диастолической дисфункции левого желудочка фракция выброса может оставаться нормальной, а величина ОФВ1 слабо коррелирует с выраженностью одышки.

И в этих случаях дифференциальная диагностика одышки затруднительна.

В Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН 3-го пересмотра по диагностике и лечению ХСН рекомендовано использование натрийуретических гормонов для диагностики и контроля терапии СН. В настоящее время известно три натрийуретических гормона – предсердный, мозговой и сосудистый. Известно, что натрийуретические гормоны относятся к сосудорасширяющим нейрогормональным системам – они выделяются в ответ на повышение напряжения стенки сердца и вызывают расширение сосудов и усиление диуреза [17]. Установлено, что уровень нейрогормонов коррелирует со степенью дисфункции левого желудочка (ЛЖ) – чем тяжелее дисфункция ЛЖ, тем выше содержание нейрогормонов [17]. На содержание гормонов влияют и другие факторы – пол, возраст, состояние почек, мерцательная аритмия [18, 19]. Есть также данные, что уров-

ни натрийуретических пептидов могут увеличиваться и при острой гипоксемии у больных ХОБЛ [19].

Целью исследования явилось определение возможности использования мозгового натрийуретического пептида в дифференциальной диагностике одышки при сердечной недостаточности и ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациентов, проходивших лечение в КБ № 83. Критериями включения являлись: наличие ИБС, возраст от 55 до 75 лет, одышка 3 балла по шкале MRC (для групп 2 и 3). Критерии исключения: нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет, тяжелые нарушения функции печени и почек, легочная гипертензия $АД_{сист}$ > 40 мм рт. ст. Пациенты были разделены на 3 группы. Первая – группа контроля, состоявшая из 15 больных ИБС, не осложненной ХСН, без сопутствующей патологии легких. Вторая группа включала 15 больных ХСН I-III стадии, которые имели сопутствующую ХОБЛ средней и тяжелой степени стабильного течения. Третья группа состояла из 25 больных ХСН I-III стадии, не страдающих ХОБЛ. Все пациенты обследовались в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН. У всех больных контролировалось АД, сердечный ритм, проводился тест с 6-ти минутной ходьбой, выполнялись Эхо КГ, ЭКГ, общеклинические анализы крови и мочи, анализ крови на мозговой натрийуретический пептид (BNP). При Эхо КГ оценивали систолическую функцию левого желудочка (КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ, УО, СДЛА). 6-ти минутный тест ходьбы проводили в день поступления по общепринятой методике, измеряя дистанцию, пройденную пациентом за 6 мин по размеченному коридору (в м). Всем пациентам проводилось исследование ФВД. Определялись ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ 1, индекс Тиффно (ОФВ 1/ФЖЕЛ). Диагноз ХОБЛ подтверждался снижением индекса Тиффно менее 70% от должного при отрицательном результате бронходилатационного теста. Концентрацию BNP в плазме определяли иммуноферментным методом и выражали в пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2007 стандартными методами вариационной статистики. Результаты описательной статистики представлены как M±SD (среднее ± стандартное отклонение). Для измерения силы линейных связей проводился корреляционный анализ. Достоверными считались отличия при вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследованных нами пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности без ХОБЛ одышка была обусловлена застойными явлениями в легких. У пациентов второй группы с декомпенсацией ХСН, одышка усугублялась сопутствующей ХОБЛ. Сравнительная характеристика клинических и функциональных данных обследованных пациентов приведена в табл. 1

Тест с 6-минутной ходьбой показал низкую толерантность к физической нагрузке у всех обследуемых пациентов. Пациенты контрольной группы имели высокую толерантность к физической нагрузке (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа между показателями теста 6-минутной ходьбы и уровнем BNP была выявлена отрицательная высокодостоверная связь. Это говорит о том, что высокий уровень BNP характеризует низкую толерантность к физической нагрузке.

Анализ результатов обследования показал, что в группе пациентов ИБС без признаков СН уровень BNP был самым низким и составил в среднем 78 пг/мл. У пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ отмечалось повышение BNP до 230 пг/мл, ОФВ1 у них составил 42 % от должных. Одышка у них была обусловлена преимущественно бронхообструктивным компонентом (рис.1).

У больных с ХСН, не страдающих ХОБЛ, отмечалось более выраженное повышение

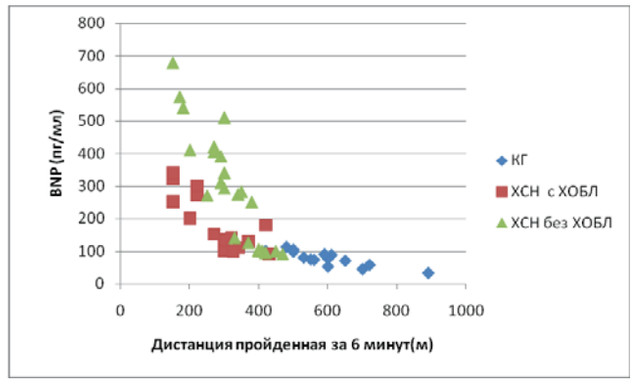

Рис 1.
Корреляция уровня BNP с показателями теста 6 мин. ходьбы.
ХСН и ХОБЛ (r = -0,81p<0,0001),
ХСН без ХОБЛ (r = -0,91p<0,0001) .

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ХСН и сопутствующей ХОБЛ	Пациенты с ХСН, не страдающие ХОБЛ
ФВ,%	60±2,15	48±1,54	35±1,19
ЛП, см	3,8±0,07	4,7±0,21	4,4±0,12
ПП, см	3,7±0,09	3,8±0,20	3,85±0,10
КДР, см	3,4±0,04	4,6±0,07	4,2±0,07
КСР, см	5,5±0,06	6,1±0,1	5,8±0,05
ЧСС, мин	72±3,1	80±3,0	85±2,7
СДЛА, мм рт. ст.	28±0,9	31±1,3	33±1,9
ОФВ 1,% от должного	92 ±4,7	42±1,3	80± 3,2
BNP, пг/мл	78 ±5,8	230±20,4	482±12,3
Одышка по MRC (баллы)	0,42±0,03	3	3

Таблица 2

Результаты пробы с 6-минутной ходьбой

Группы обследуемых пациентов	Дистанция, пройденная в течение 6 минут (м)
Контрольная группа	650±33,67
Пациенты ХСН II - IV стадии III- IV ФК, не страдающих ХОБЛ	405±40,44
Пациенты ХСН I-II стадии I-IV ФК с сопутствующей ХОБЛ средней и тяжёлой степени	350±32,0

BNP и составляло 482 пг/мл. ОФВ 1 у них был более 70% от должных величин (рис. 2).

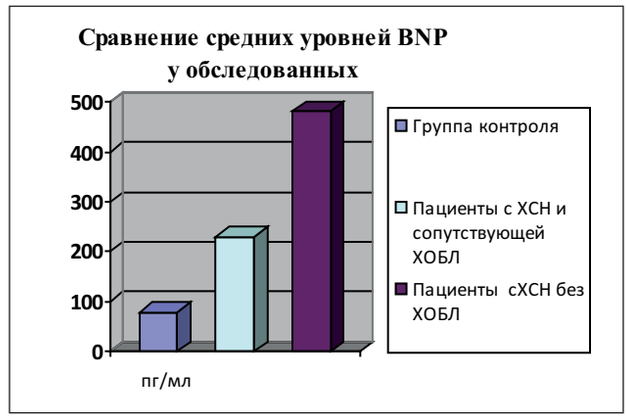

Рис. 2. Средний уровень BNP у обследуемых пациентов.

Таким образом, у пациентов с ХСН и ХОБЛ наблюдалось увеличение BNP в сравнении с контрольной группой, что вероятно связано с активацией выработки у них нейрогормонов в ответ на дисфункцию ЛЖ. У пациентов, причиной усиления одышки которых явилась декомпенсация СН, наблюдалось значительное увеличение BNP, которое существенно превышало величину данного показателя не только в контрольной группе, но и у пациентов с ХОБЛ и ХСН.

Поскольку натрийуретические гормоны относятся к сосудорасширяющим системам регуляции кровообращения, повышение их уровня при сердечной недостаточности, казалось бы, должно было положительно влиять на течение заболевания. Действительно, экзогенное введение мозгового натрийуретического гормона больным с систолической сердечной недостаточностью сопровождалось уменьшением диастолического давления в ЛЖ, расширением сосудов и увеличением диуреза. Тем не менее в многочисленных исследованиях было показано, что уровень как BNP так и BNP соотносится со смертностью и риском осложнений сердечной недостаточности: чем выше уровень гормонов, тем хуже прогноз [18]. Это связано с тем, что в условиях сердечной недостаточности сосудосуживающие системы активизируются в большей степени, чем сосудорасширяющие системы. Соответственно, чем тяжелее дисфункция ЛЖ, тем заметнее преобладание сосудосуживающих систем (прежде всего симпатической и ренин-ангиотензиновой) над сосудорасширяющими системами. Поэтому высокий уровень натрийуретических гормонов отражает не столько активность собственных защитных механизмов, сколько тяжесть имеющейся дисфункции ЛЖ и степень активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Мы изучили связь показателей ФВД и уровня BNP. Определялась взаимосвязь BNP и индекса Тиффно. Оказалось, что уровень BNP не зависит от степени обструкции дыхательных путей (r=0,01, p=0,97).

Согласно данным литературы, уровень натрийуретических гормонов увеличивается при тахиаритмиях. Это связано с тем, что предсердный натрийуретический гормон не выделяется в кровоток одномоментно, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах. При быстром растяжении предсердий, например во время пароксизма наджелудочковой тахиаритмии, концентрация гормона резко возрастает за счет поступления в кровоток ранее синтезированных молекул.

В данном исследовании мы не обнаружили связи ЧСС и уровня BNP, т.к. определяли мозговой гормон, который не запасается внутри клеток, а сразу поступает в кровоток. Скорость его синтеза невелика, изменение концентрации гормонов в ответ на повышение гемодинамической нагрузки случается не сразу, а лишь спустя некоторое время.

Мы также проанализировали уровень BNP у больных в зависимости от показателей Эхо КГ. Выяснилось, что с увеличением размеров ЛП, КСР, КДР уровень BNP повышается, а со снижением ФВ – снижается, что соответствует литературным данным, согласно которым основным стимулом к синтезу предсердного и мозгового натрийуретических гормонов является механическое растяжение кардиомиоцитов. Считается, что в основе этого повышения лежит изменение характера генной экспрессии в ядерном аппарате кардиомиоцитов.

Но все же BNP не следует рассматривать как показатель, отражающий конкретный параметр сердца (величину ЛП, КСР и т.д.), это маркер, отражающий состояние и функцию всего сердца [17]. Доказано, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью содержание мозгового натрийуретического гормона в крови и уровень его внутриклеточной экспрессии соотносится с экспрессией многих генов, участвующих в перестройке левого желудочка, например с экспрессией генов матриксных металлопротеаз [17].

Таким образом, по уровню мозгового гормона можно судить не только о нарушении работы сердца, но и об активности процессов его структурной перестройки (ремоделирования) [17].

Заключение

Результаты исследования показали, что уровень BNP увеличивается у больных ХСН, а степень повышения мозгового предсердного натрийуретического гормона отражает выраженность ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Поэтому, показатель BNP может использоваться для дифференциальной диагностики одышки у пациентов ХСН и ХОБЛ.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва, 2008.
2. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Hear J.2005;26(18):1887-1894.
3. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2004;364(9435):709-721.
4. Sin DD, Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The protential role of systematic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;107(11): 1514-1519.
5. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107(3):391-397.
6. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. N Engl J Med.1999; 340(2):115-126.
7. Danesh J, Wincup P, Walker M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. BMJ. 2000; 321 (7255):199-204.
8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation. 1999; 100(3):230-235.
9. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörlä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991;12(3):315-321.
10. Rao BS, Cohn KE, Eldridge FL, Hancock EW. Left ventricular failure secondary to chronic pulmonary disease. Am J Med.1968;45(2):229-241.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MN et al. ACC/AHHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult; executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American heart Association Task Force of Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of the Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2001; 38(7):2101-2113.
12. Rennard S. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(1):94-100.
13. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest. 2004; 125(2):669-682.
14. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. QJ Med.1993;86(1);17-23.
15. Boussuges A, Pinet C, Molenat F et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162(2 Pt 1):670-675.
16. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. J Cardiovasc Magn Reson. 2004;6(4):727-765.
17. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2009; 5(55):271-81.
18. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension.1996; 28(6):988-994.
19. Nishicumi T, Matsuoka H. Routine measurement of natriuretic peptide to quide the diagnosis and management of chronic heart failure. Circulation. 2004;109(25):e 325-6.

Информация об авторах:

Тертичная Светлана Петровна – врач кардиолог высшей категории, отделение кардиологии-1, КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-63-86, e- mail: svetlanasmiles@yandex.ru

Паршукова Вера Николаевна – зав. отделением кардиологии -1, КБ № 83 ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-64-93.