

**В.Т. САИДОВА, Д.Р. САБИРОВА, Л.М. МИРОЛЮБОВ, Е.И. НИКИФОРОВА**

УДК 616.12-007-053.1-053.2

Детская республиканская клиническая больница, г. Казань
Казанский государственный медицинский университет

Уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида в объективной оценке тяжести сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца

Саидова Венера Тальгатовна

врач отделения лучевой диагностики

420087, г. Казань, ул. Латышских Стрелков, д. 29, кв.199, тел. 8-919-685-66-84, e-mail: saidovavenera@gmail.com

Обследованы 90 детей с врожденными пороками сердца. Пациенты были разделены на 4 группы соответственно 4 функциональным классам сердечной недостаточности по NYHA. Установлена корреляция уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) со степенью тяжести сердечной недостаточности, что позволяет использовать его в качестве объективного критерия тяжести сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность, NT-pro-BNP.

V.T. SAIDOVA, D.R. SABIROVA, L.M. MIROLYUBOV, E.I. NIKIFOROVAChildren's Republican Clinical Hospital, Kazan
Kazan State Medical University

The level of N-terminal brain natriuretic peptide in the objective assessment of the severity of heart failure in children with congenital heart disease

The study included 90 children with congenital heart defects. Patients were divided into 4 groups according to four functional classes heart failure (NYHA). The correlation between the level of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and the severity of heart failure was installed; it can be used as an objective criterion of the severity of heart failure in children with congenital heart defects.

Keywords: children, congenital heart disease, heart failure, NT-pro-BNP.

За последние годы в структуре сердечно-сосудистой патологии детского возраста увеличился удельный вес врожденных пороков сердца (ВПС), нарушений сердечного ритма и заболеваний, сопровождающихся тяжелой сердечной недостаточностью. Частота ВПС варьирует в широких пределах — от 2,4 до 14,15 на 1000 новорожденных. В 2002 году J.I.E. Hoffman, S. Kaplan систематизировали результаты 62 исследований распространенности ВПС, проведенных в разных странах мира, за последние 50 лет. В этих исследованиях частота ВПС еще более значительна — от 4 до 50 на 1000 живорожденных [1].

Кроме того, следует отметить, что врожденные пороки сердца являются основной причиной смерти детей с врожденными аномалиями [2].

Декомпенсация кровообращения находится в прямой зависимости от сложности порока и может проявляться сразу же после рождения. Из 100 детей с ВПС в первую неделю умирают 14-22 ребенка, в течение первого месяца жизни 19-30 и только 20-25 детей переживают рубеж возраста 1 года при естественном течении заболевания без медицинской помощи [3]. Раннее распознавание ВПС, установление топического

диагноза, определение степени нарушений гемодинамики и, в зависимости от этого, выбор метода лечения и оптимального срока операции являются важнейшими задачами, решение которых поможет снижению как младенческой, так и общей детской летальности [4].

Признаки сердечной недостаточности (СН) у детей неспецифичны, долгое время могут оставаться незамеченными и могут маскироваться другими заболеваниями детского возраста, такими как болезни верхних и нижних дыхательных путей, гипотрофия. Длительное время СН у детей может оставаться недиагностированной, соответственно, такие дети не получают своевременного лечения. 1,73 млрд. долларов – такая сумма была выплачена страховыми компаниями в 2004 году в США в исках против медицинских учреждений, в которых неверно или поздно был установлен диагноз болезней сердца у детей [5].

В клинической практике для стандартизации оценки состояния больных используются различные классификации. Общепризнанной в мире классификацией больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA (1964), основанная на функциональном принципе оценки тяжести состояния больных с ХСН без характеристики морфологических изменений и нарушений гемодинамики в большом и малом круге кровообращения [6]. У детей для определения степени тяжести сердечной недостаточности используют NYHA в модификации Ross (1992) [7].

Особенность этой классификации – ее описательный характер. С одной стороны, она проста и удобна для применения в клинической практике, и без дополнительных обследований позволяет практическому врачу установить степень тяжести сердечной недостаточности. Но нельзя не отметить очевидное – при всех плюсах классификация NYHA основана на достаточно субъективных ощущениях оценки состояния, что может приводить к различиям в определении СН разными исследователями.

В связи с этим большой интерес представляет поиск универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности, одними из главных кандидатов на роль которых являются натрийуретические пептиды (НУП).

Натрийуретические пептиды – семейство структурно и функционально родственных соединений, включающее в настоящее время предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) и последовательно открытые вслед за ними CNP и DNP, названные в алфавитной последовательности. ANP преимущественно отражает секреторную активность предсердий, BNP – желудочков сердца (в связи с чем в современной литературе этот пептид все чаще именуется «НУП В типа», а не «мозговой пептид»), CNP в основном синтезируется в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции «сердечных НУП» является объемная перегрузка миокарда: предсердий – в случае ANP и желудочков (особенно увеличение конечного диастолического давления в ЛЖ) – в случае BNP.

Все НУП имеют сходную молекулярную структуру, включающую кольцообразное аминокислотное ядро, а также С-карбоксильный и N-аминный фрагменты. Пептиды незначительно различаются набором и количеством аминокислот, входящих в их состав. Пептиды типов А и В синтезируются в виде неактивных прогормонов, которые под действием протеаз расщепляются на неактивный N-концевой и активный С-концевой фрагменты. Активные С-фрагменты – собственно гормоны – именуются ANP и BNP, неактивные «хвосты» – NT-proANP и NT-proBNP. CNP также включает 2 пептида, происходящие из общего источника.

Рецепторы для НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. НУП подавляют секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также симпатическую активацию. Являясь естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, НУП усиливают диурез, выделение с мочой натрия, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают артериальное давление, пред- и постнагрузку. Кроме того, пептиды снижают синтез и высвобождение эндотелина, подавляют рост гладких мышечных, эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов. Разрушение НУП осуществляется нейтральной эндопептидазой – ферментом, наибольшее количество которого содержится в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона.

Для лабораторной диагностики в настоящее время доступны пептид-предшественник pro-BNP, N-концевой фрагмент пептида-предшественника – NT-proBNP и биологически активный пептид – BNP. На практике в основном используют лабораторное определение NT-proBNP и BNP. Поскольку первый является предшественником второго, оба эти соединения вырабатываются в эквивалентных концентрациях. Однако период полувыведения BNP короче (около 20 мин), чем NT-proBNP (120 мин). Соответственно, концентрация NT-proBNP в плазме крови всегда выше, у здорового взрослого составляет около 200 пг/мл, тогда как концентрация BNP – около 25 пг/мл. Более медленный путь элиминации NT-proBNP (почечный) определяет и большую стабильность его *in vitro* по сравнению с BNP, ферментативное разрушение которого продолжается и после взятия образца. Все это определяет большее удобство определения NT-proBNP для практических целей, результаты получаются более четкими и менее подвержены случайным колебаниям [8, 9, 10].

В настоящее время наиболее точным методом определения NT-proBNP является метод электрохемилюминесценции тест-системой Elecsys®proBNP на приборах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхайм, Германия). «Элексис proBNP» содержит поликлональные антитела, которые распознают эпитопы, расположенные в N-концевой части (1-76) proBNP. На анализ не влияют такие состояния как гемолиз, желтуха, липемия. NT-proBNP может определяться как в сыворотке, так и в гепаринизированной плазме. Известна зависимость критического состояния взрослых больных от уровня NT-proBNP:

ХСН маловероятна при значениях менее 300 пг/мл, высокая вероятность патологии для пациентов моложе 50 лет – при показателях от 450 пг/мл и выше, старше 50 лет – от 900 пг/мл [11]. Европейское общество кардиологов включило определение натрийуретических пептидов в список необходимых исследований при скрининге взрослых пациентов с высоким риском ХСН, диагностики ХСН на ранних стадиях, для оценки эффективности лечения ХСН, для оценки прогноза течения заболевания [12]. У здоровых детей уровень NTproBNP составляет в среднем 90-109 пг/мл [13]. Незначительные колебания его связаны с возрастом, полом и при использовании различных систем диагностики.

Цель исследования: установить связь между клиническими проявлениями сердечной недостаточности у детей с ВПС и уровнем NT-pro-BNP в сыворотке крови.

Материалы и методы

В отделении кардиохирургии ДРКБ было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 90 детей с врожденными пороками сердца в возрасте от 1 дня до 17 лет (средний возраст составил 23 мес.) – 40 мальчиков и 50 девочек.



Комплексное обследование включало анализ жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических показателей и оценкой физического развития, определение симптомов застойной сердечной недостаточности, электрокардиография, эхокардиоскопия, анализ крови на NT-pro-BNP. Все дети были обследованы до хирургического лечения ВПС.

Больные были распределены на 4 группы соответственно 4 функциональным классам (ФК) сердечной недостаточности.

Результаты

В 1 группу включен 21 ребенок (23,3% от общего числа обследованных) с ВПС с отсутствием симптомов сердечной недостаточности, т.е. имеющих ФК I. Эти пациенты не предъявляли жалоб, имели нормальное физическое развитие, у них отсутствовала одышка и тахикардия при физической нагрузке. Средний возраст этой группы детей составил 49 мес. Распределение по диагнозам: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) диагностирован у 11, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — у 8, у 1 пациента наблюдалась неполная форма атриовентрикулярной коммуникации (АВК). Колебания уровня NT-pro-BNP в плазме крови пациентов этой группы составили от 15 до 214 пг/мл.

Во 2 группу включены 33 ребенка (36,7%) с ВПС, имеющих ФК II сердечной недостаточности. У 17 детей (52%) этой группы отмечалось физическое развитие ниже 50 перцентиля, 10 детей (33%) имели отставание в физическом развитии. У 15 детей (47%) выявлены жалобы на одышку при физической нагрузке, жалобы на потливость при кормлении — у 4 детей (14%), 4 детей (14%) получали медикаментозную терапию сердечной недостаточности. В этой группе преобладали дети грудного возраста, средний возраст пациентов составил 11 мес. Установлены следующие пороки сердца: ДМЖП — 11, ДМПП — 10, полная форма АВК — 4, ДМПП + частичный аномальный дренаж легочных вен (ЧАДЛВ) — 3, транспозиция магистральных сосудов (ТМС) с ДМЖП и стенозом легочной артерии — 2, единый желудочек сердца (ЕЖС) со стенозом легочной артерии — 2, стеноз аорты — 1 больной. Колебания уровня NT-pro-BNP в плазме крови пациентов 2 группы составили от 141 до 898 пг/мл.

В 3 группу вошли 13 детей (14,4%) с ВПС, имеющих ФК III сердечной недостаточности. У 9 детей (71%) этой группы наблюдалась одышка в покое и при физической нагрузке. Все дети этой группы имели нарушения физического развития: у 7 детей (57%) физическое развитие ниже 50 перцентиля, у 6 детей (43%) — выраженное отставание в физическом развитии. У всех детей отмечалась гепатомегалия, большинство пациентов — 12 (92%) — получали медикаментозную терапию сердечной недостаточности. Средний возраст в этой группе составил 3 мес. Распределение по диагнозам: ДМЖП — 7, тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) — 2, полная форма АВК — 2, коарктация аорты (КоАо) — 1, ТМС с ДМЖП и стенозом легочной артерии — 1. Колебания уровня NT-pro-BNP составили 962-4993 пг/мл.

В 4 группу включены 23 ребенка (25,6%) в очень тяжелом состоянии, обусловленном сердечной недостаточностью — ФК IV. У всех детей отмечалась гепатомегалия, одышка в покое, 7 пациентов (30%) были зависимы от аппарата ИВЛ. У 10 детей (43%) наблюдались явления олигоанурии. Все пациенты 4 этой группы были зависимы от кардиотонической поддержки: 20 детей (87%) получали дофамин, 7 детей (30%) — адреналин, 5 детей (21%) — дигоксин; 11 детей (47%) имели критические дуктус-зависимые ВПС и получали препараты простагландина. Эта крайне тяжелая категория пациентов была в основном представлена новорожденными, средний возраст — 11 дней. Распределение по нозологическим формам было следующим:

ТМС простая форма — 5, ТМС с ДМЖП — 1, ТАДЛВ — 3, гипоплазия дуги аорты (ГДА) — 2, КоАо-2, ДМЖП+ГДА — 2, аортолегочное окно — 1, ТМС+КоАо — 1, ДМЖП+стеноз аорты — 1, ДМЖП — 1, КоАо+ДМЖП — 1, ГДА+АВК — 1, синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС) — 1, недостаточность митрального клапана (НМК) тотальная — 1. Колебания уровня NT-pro-BNP — 3626-78616 пг/мл. Данные уровня NT-pro-BNP во всех группах представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение детей с ВПС по степени тяжести сердечной недостаточности и уровню NT-pro-BNP

Классы NYHA	Число детей (n)	Уровень NT-pro-BNP (пг/мл)
ФК I	21	15-214
ФК II	33	141-898
ФК III	13	962-4993
ФК IV	23	3626-78616
Итого:	90	

Поскольку предстояла оценка связи между количественными и качественными показателями, было решено применить методику анализа связей с помощью таблиц сопряженности по алгоритму, предложенному Ш.М. Вахитовым [14] (табл. 2).

Таблица 2

Сопряженное распределение больных по степени тяжести сердечной недостаточности и уровню NT-pro-BNP

NYHA	Уровень NT-pro-BNP				Итого
	До 200 пг/мл	201-1000 пг/мл	1001-5000 пг/мл	более 5001 пг/мл	
ФК I	20	1			21
ФК II	4	29			33
ФК III		1	12		13
ФК IV			1	22	23
Итого	24	31	13	22	90

Установлено, что степень достоверности связей параметров сравниваемых классов чрезвычайно высока ($p < 0,001$), а проведенная с использованием критерия Крамера оценка силы связи превышает 0,9, что в корреляционном анализе соответствует уровню коэффициента детерминации $R > 0,81$.

Результаты проведенного исследования выявили, что уровень NT-pro-BNP в плазме крови достоверно коррелирует с функциональными классами сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца. На основании тяжести сердечной недостаточности определяются сроки проведения оперативного лечения при ВПС. ФК I — больные, состояние которых позволяет провести операцию в плановом порядке (через год и более). ФК II — больные, которым операция показана



в ближайшие 3-6 мес. ФК III – больные с тяжелыми проявлениями ВПС, которых необходимо оперировать в течение нескольких недель. ФК IV – больные, нуждающиеся в экстренной операции (в течение 48 ч после госпитализации) [16].

В ряде исследований, посвященных изучению сердечной недостаточности у детей, также отмечается корреляция уровня натрийуретических пептидов с тяжестью сердечной недостаточности [17]. Основную группу обследуемых в этих исследованиях составляют дети с кардиомиопатиями и воспалительными заболеваниями миокарда. У этой категории пациентов уровень NT-pro-BNP прямо пропорционален увеличению размера левого желудочка и обратно пропорционален его сократительной способности, т.е. отражает систолическую дисфункцию левого желудочка. Врожденные пороки сердца представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний, не всегда сопровождающуюся увеличением левых отделов сердца. К примеру, при ДМПП, одном из самых распространенных пороков сердца, размеры левого желудочка остаются нормальными. А некоторые критические пороки сердца, как например гипоплазия дуги аорты, тотальный аномальный дренаж легочных вен сопровождаются уменьшением размеров левого желудочка с его удовлетворительной сократительной способностью. Поэтому корреляция уровня NT-pro-BNP с фракцией выброса левого желудочка не всегда удобна для пациентов детского возраста с ВПС, т.к. сердечная недостаточность у них возникает раньше, чем систолическая дисфункция левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoffman J.I.E., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39, № 12. — P. 1890-1900.
2. Kliegman. Nelson Textbook of Pediatrics. — № 424.
3. Шарыкин А.С., Алекси-Месхишвили В.В. Операции при ВПС у больных в возрасте до 3 месяцев // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 3. — С. 322-324.
4. Миролюбов Л.М. Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей первого года жизни. — Казань: Медицина, 2008. — 152 с.
5. Kevin O. Maher, Heather Reed, Angel Cuadrado, Janet Simsic, William T. Mahle, Michael DeGuzman, Traci Leong, PhD, Subhankar Bandyopadhyay. B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Heart Disease in Children // Pediatrics. — Vol. 121, № 6. — 2008. — P. 1484-1488.
6. The Criteria Committee of the New York Heart Association (1928). Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis, 6th edition. — Boston, Mass: Little Brown & Co., 1994.
7. Ross R.D., Bollinger R.O., Pinsky W.W. Grading the severity of congestive heart failure in infants // Pediatr. Cardiol. — 1992. — Vol. 13, №2. — P. 72-75.
8. Андреев Д.А., Батищев П.Н. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2004. — № 3. — С. 146-155.
9. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmeyer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 341. — P. 41-48.
10. Голухова Е.З., Алиева А. М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2007. — Т. 47, № 1. — С. 45-51.
11. Januzzi J.L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure, Cleveland // Clin. J. Med. — 2006. — Vol. 73. — P. 149-152.
12. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22, № 17. — P. 1527-1560.
13. Nir A., Nasser N.J. Card Fail. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. 76-80.
14. Вахитов Ш.М. Анализ связей в социально-гигиенических исследованиях с использованием таблиц сопряженности. — Л.: 1990. — С. 5-25.
15. Подзолков В.П., Шведун В. Н. Врожденные пороки сердца. Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей. — 2001. — Т. 9, № 10.
16. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1991, 352 с.
17. Маянский Н.А., Басаргина Е.Н. Натрийуретические пептиды в практике детского кардиолога // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 12-16.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ПЕРВЕНЦЫ ИМЕЮТ БОЛЬШОЙ РИСК РАЗВИТИЯ НЕКОТОРЫХ ТИПОВ АЛЛЕРГИЙ

Исследователи из Японии определили, что у первенцев более высок риск появления аллергических реакций, чем у последующих детей. Выяснилось, что шансы развития таких заболеваний, как аллергический насморк, конъюнктивит, аллергия на пищу снижается у каждого следующего ребенка.

Скажем, 4 процента первенцев страдают от пищевой аллергии, у вторых детей этот показатель составляет 3,5 процента, у третьих — 2,6 процента. Японские ученые впервые провели исследование, подтвердившее эти данные.

В ходе проекта специалисты организовали опрос родителей 13 тысяч учащихся школ 7-15 лет. Их спрашивали о наличии некоторых аллергических болезней у детей. Проанализировав полученную информацию, ученые рассчитали шансы развития аллергии у каждого ребенка в связи с очередностью появления на свет.

Было обнаружено, что опасность развития бронхиальной астмы и атопического дерматита не зависят от очередности рождения. Но шансы появления аллергического насморка, конъюнктивита и аллергии на пищевые продукты коррелируют с порядком рождения детей.

Ребята, родившиеся после своих сестер и братьев, меньше рискуют получить аллергию. Так говорит руководитель исследования профессор Такаши Кусуноки. Но ученый замечает, что данное утверждение распространяется не на все разновидности аллергических заболеваний.

Источник: dr20.ru/novosti/907/