

О.В. Петрова, Г.Р. Шабанова, А.П. Мотрева, А.В. Кадыкова, Ю.Б. Мартянова, Д.Г. Тарасов

## Значение N-концевого мозгового натрийуретического пептида у больных хронической ревматической болезнью сердца

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, 414011, Астрахань, ул. Покровская роща, 4, students\_asma@mail.ru

УДК 616-12-008.46-79.4  
БАК 14.01.05

Поступила в редакцию  
15 августа 2012 г.

© О.В. Петрова,  
Г.Р. Шабанова,  
А.П. Мотрева,  
А.В. Кадыкова,  
Ю.Б. Мартянова,  
Д.Г. Тарасов, 2012

На дооперационном этапе изучены корреляции между уровнем N-концевого мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) и клинико-функциональными данными. Выявлено, что уровень этого пептида коррелировал с функциональным классом NYHA, фракцией изгнания и объемными характеристиками левого желудочка. Полученные результаты позволяют рассматривать N-концевой мозговой натрийуретический пептид в качестве маркера для определения тяжести состояния, оценки диастолической и систолической дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова: N-концевой мозговой натрийуретический пептид; хроническая ревматическая болезнь сердца; функциональный класс NYHA.

Уровень современного развития кардиохирургии позволил значительно расширить показания к оперативному лечению приобретенных пороков сердца, в том числе и ревматической этиологии. При определении показаний к хирургическому лечению ХРБС учитывается клиническое состояние пациента, результаты инструментальных методов обследования. Однако не всегда клинико-инструментальные методы исследования позволяют объективно оценить степень дисфункции миокарда, выраженность сердечной недостаточности (СН) у пациентов с ХРБС. В терапевтической практике для оценки дисфункции миокарда и выраженности СН используется аминотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1, 2, 5–7].

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 [1, 4, 7, 8, 11]. Однако данных о значении NT-proBNP у больных ХРБС мало, и они неоднородны. Так, например, варьируются данные о предоперационном уровне NT-proBNP у больных ХРБС, а также противоречивы данные о корреляции

между уровнем NT-proBNP в крови и функциональным классом (ФК) недостаточности кровообращения (НК) и эхокардиографическими показателями функции левого желудочка. Цель исследования – изучить клинико-диагностическое значение NT-proBNP у пациентов с ХРБС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены данные 50 пациентов с ХРБС, госпитализированных для оперативного лечения в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань). Исследуемую группу составили 50 женщин. Средний возраст пациентов составил  $51,08 \pm 1,09$  года. Длительность заболевания –  $18,35 \pm 0,68$  лет. Пациенты, имеющие гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, были исключены из исследования.

Клиническая тяжесть состояния пациентов соответствовала II–III ( $2,87 \pm 0,06$ ) функциональному классу NYHA. У пациентов диагностировали I–II ( $1,98 \pm 0,024$ ) стадии НК, по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, у 38 пациентов (76%) легочную гипертензию II стадии, у 17 пациентов (34%) фибрилляцию предсердий. У 64% от числа пациентов установлен стеноз митрального клапана, у 36% стеноз аортального клапана. Всем пациентам проводили операции клапанной коррекции (имп-

**Таблица 1**

Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-функциональным обследованием больных ХРБС

| Клинико-функциональный показатель | r     | p     |
|-----------------------------------|-------|-------|
| Возраст, лет                      | 0,03  | >0,05 |
| Функциональный класс NYHA         | 0,45  | 0,001 |
| Стадия НК                         | 0,45  | 0,001 |
| ФИЛЖ, %                           | -0,42 | 0,001 |
| КДОЛЖ, мл                         | 0,84  | 0,001 |
| КСОЛЖ, мл                         | 0,62  | 0,001 |
| ЛП длина, см                      | 0,75  | 0,001 |
| ЛП ширина, см                     | 0,97  | 0,001 |

**Таблица 2**

Динамика NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ХРБС

| Исследуемый показатель | При поступлении | После операции, сутки |                 |                  |                   | Доноры     |
|------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------|
|                        |                 | 1-е                   | 3-и             | 6-е              | 9–12-е            |            |
| NT-proBNP, пг/мл       | 724,9±115,0*    | 1156,7±197,3**        | 5485,5±501,6*** | 2224,7±364,9**** | 1990,4±458,3***** | 98,97±7,65 |

достоверность различий \* по сравнению с донорами ( $p < 0,001$ ); между: \*\* 1-ми сутками и исходными значениями ( $p > 0,05$ ); \*\*\* 3-ми и 1-ми сутками ( $p < 0,001$ ); \*\*\*\* 6-ми и 3-ми сутками ( $p < 0,001$ ); \*\*\*\*\* 9–12-ми сутками и исходными значениями ( $p < 0,001$ )

лантировали клапаны) в условиях искусственного кровообращения (ИК), гипотермии, антеградной кардиopleгии. Среднее время ИК составило  $117,98 \pm 4,5$  мин, среднее время пережатия аорты –  $81,11 \pm 3,64$  мин, длительность операции составила  $174 \pm 21,5$  мин.

В качестве методов обследования использовали электро- и эхокардиографию. При проведении эхокардиографического исследования оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), длину и ширину левого предсердия (ЛП). Электрокардиографическая ФВ ЛЖ составила  $37–52$  ( $49,67 \pm 1,64\%$ ), КДО ЛЖ –  $71–129$  ( $95,17 \pm 3,43$ ) мл, КСО ЛЖ –  $26–69$  ( $42,5 \pm 0,12$ ) мл, длина ЛП –  $4,93 \pm 0,37$  см, ширина ЛП –  $4,73 \pm 0,4$  см.

Объектом лабораторного исследования были образцы крови больных ХРБС. Динамику NT-proBNP изучили при поступлении, на 1-е, 3-и, 6-е, 9–12-е сутки после оперативного вмешательства. Исследование NT-proBNP (референтные пределы для женщин 0–150 пг/мл) выполняли на электрохемилюминисцентном анализаторе «Elecsys 2010» с использованием стандартных наборов («Roche Diagnostics», Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (доноры-женщины) в возрасте от 45 до 65 лет.

Все данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы Excel с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (δ), степень частоты при-

знаков (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 t-критерию Стьюдента. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ), r считали значимым при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первых этапах исследования, для того чтобы определить клинико-диагностическое значение NT-proBNP у больных ХРБС, мы провели корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и клинико-функциональными данными пациентов при поступлении в стационар.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие (табл. 1): достоверной умеренной положительной связи между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA; достоверной умеренной положительной связи между уровнем NT-proBNP и стадией НК, по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко; достоверной умеренной отрицательной связи между уровнем NT-proBNP и ФИЛЖ; достоверной выраженной положительной связи между уровнем NT-proBNP и КДОЛЖ; достоверной выраженной положительной связи между уровнем NT-proBNP и КСОЛЖ; достоверной выраженной положительной связи между уровнем NT-proBNP и длиной ЛП; достоверной выраженной положительной связи между уровнем NT-proBNP и шириной ЛП. Не выявлено взаимосвязей между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и возрастом пациентов.

Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС при поступлении варьировала от 104,4 до 1 220 пг/мл и составила  $724,85 \pm 115,3$  пг/мл, что в 7,32 раза выше значений контрольной группы (табл. 2). Нам представилось интересным изучить динамику NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ХРБС в послеоперационном периоде (табл. 2). Ранний послеоперационный период у пациентов с ХРБС протекал без осложнений; в послеоперационном периоде получали стандартное лечение, пребывание в реанимационном отделении пациентов продолжалось в среднем  $25,36 \pm 5,41$  ч, инотропная поддержка не потребовалась. Пациенты были выписаны на  $14,13 \pm 0,62$  сутки. В 1-е сутки после оперативного вмешательства концентрация NT-proBNP (табл. 2) повышается в 1,6 раза по сравнению с исходными значениями ( $p > 0,05$ ). На 3-и сутки наблюдения концентрация NT-proBNP увеличивается в 4,74 раза по сравнению с 1-ми сутками ( $p < 0,001$ ). К 6-м суткам отмечается снижение концентрации NT-proBNP в 2,47 раза по сравнению с 3-ми сутками ( $p < 0,001$ ).

На 9–12-е сутки сохраняется тенденция к снижению концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных в 1,12 раза по сравнению с 6-ми сутками, но достоверно выше в 2,74 раза исходных значений ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая взаимосвязи содержания NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС с клинично-инструментальными данными, хотелось бы отметить, что полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, изучавших значение мозгового натрийуретического пептида у пациентов с пороками клапанов сердца, в том числе и ревматической этиологии [3, 4]. В нашем исследовании выраженность корреляционной связи между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и функциональным классом NYHA была умеренная. Так как ФК NYHA является интегральным показателем тяжести состояния больного, выявленная нами корреляция указывает на то, что уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС может быть использован для оценки тяжести состояния и объективизации ФК СН.

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и эхокардиографическими показателями функции сердца позволил выявить умеренную зависимость между NT-proBNP и ФИ ЛЖ, выраженную – между NT-proBNP и объемными характеристиками левого желудочка (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, длиной и шириной ЛЖ). Зависимость между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и эхокардиографическими показателями функции сердца закономерна, основным стимулом для синтеза и секреции этого пептида является нарушение диастолической и систолической функции левого желудочка [1, 4, 5, 7, 9]. Полученные нами результаты взаимосвязи уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и эхокардиографическими показателями функции сердца совпа-

дают с результатами других авторов [2, 3]. Таким образом, уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС, с одной стороны, зависит от функции левого желудочка, с другой – имеет самостоятельное диагностическое значение и может быть использован в качестве дополнительного критерия для оценки функции левого желудочка.

При поступлении средняя концентрация NT-proBNP в сыворотке крови больных была выше значений контрольной группы и составила  $724,85 \pm 115,3$  пг/мл. Однако провести прямое сопоставление полученных результатов с данными других авторов [2, 3] не представляется возможным, поскольку в этих исследованиях использовались различные методы для оценки концентрации изучаемого пептида. Вероятно, что дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС могут быть использованы для отбора пациентов для оперативного вмешательства.

В нашем исследовании мы не выявили взаимосвязи между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови и возрастом больных ХРБС в отличие от авторов [4, 7, 12], показавших, что уровень NT-proBNP отчетливо зависит от возраста. Этот факт можно объяснить тем, что исследуемая группа пациентов была однородной, пациенты были практически одного возраста ( $51,08 \pm 1,09$  год).

Повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС в 1-е сутки и максимально на 3-и сутки послеоперационного периода обусловлено хирургической травмой в условиях искусственного кровообращения. Основными патогенетическими механизмами повреждения кардиомиоцитов в условиях искусственного кровообращения являются ишемия, гипоксия и реперфузия, которые, в свою очередь, являются стимулом для синтеза и секреции NT-proBNP [1, 4, 7, 8, 11]. Показано, что даже обратимые изменения в кардиомиоцитах могут вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке левого желудочка, и этого, по-видимому, достаточно для повышения уровня NT-proBNP в сыворотке крови.

Снижение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных на 6-е сутки послеоперационного периода, возможно, свидетельствует об обратимом характере повреждений кардиомиоцитов. Косвенным подтверждением обратимости повреждения кардиомиоцитов является отсутствие изменений на ЭКГ в послеоперационном периоде.

На 9–12-е сутки сохраняется тенденция к снижению концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных, однако она остается в 2,74 раза выше исходных значений. Данный факт можно объяснить тем, что в раннем послеоперационном периоде не происходит восстановление эхокардиографических показателей функции сердца, кроме того наблюдается снижение ФИЛЖ на 1,5–2,0% от исходных значений. Известно, что эхокардиографические показатели функции сердца восстанавливаются через 6–12 мес. после оперативного вмеша-

тельства [2]. Следовательно, для объективной оценки восстановления функции сердца необходимо исследовать уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС через 6–12 мес. после оперативного вмешательства.

Возможно, что выявленные нами изменения в динамике NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС после оперативного вмешательства с учетом клинических и инструментальных данных окажутся полезными для оценки течения послеоперационного периода. Предположение, что NT-proBNP может быть использован для отбора пациентов для оперативного вмешательства и оценки течения послеоперационного периода, требует дальнейшего изучения. Изучение значения NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС дает основание констатировать, что содержание NT-proBNP связано с традиционными клинико-функциональными показателями. Наличие умеренных и выраженных корреляционных зависимостей указывает на диагностическое значение NT-proBNP для оценки тяжести состояния, дисфункции левого желудочка.

**Ольга Владимировна Петрова** – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «ФЦССХ» Минздравсоцразвития России (Астрахань).

**Галия Растямовна Шабанова** – врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦССХ» Минздравсоцразвития России (Астрахань).

**Анна Павловна Мотрева** – врач-сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «ФЦССХ» Минздравсоцразвития России (Астрахань).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Д.А. // Лабораторная медицина. 2003. № 6. С. 42–46.
2. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Куц Э.В. и др. // Грудная и сердечно-сосуд. хирургия. 2011. № 2. С. 40–42.
3. Гриффин Б., Тополь Э. Кардиология. М., 2008.
4. Козлов И.А., Харламова И.Е., Кричевский Л.А. // Общ. реаниматология. 2009. № 3. С. 24–28.
5. Никитина Т.Г., Гулян К.С., Нежданова И.Б. и др. // Клинич. физиология кровообращения. 2011. № 2. С. 50–55.
6. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. // Лаб. медицина. 2003. № 8. С. 1–8.
7. Шумаков Д.В., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. // Вестник трансплантологии и искусств. органов. 2007. № 1. С. 54–61.
8. Goetze J.P., Chistoffersen C., Perko M. et. al. // Faseb. J. 2003. V. 17, № 9. P. 1105–1107.
9. Hutfless R., Kazanegra R., Madani M. et. al. // J. Ann. Col. Cardiol. 2004. V. 43, № 10. P. 1873–1879.
10. Morimoto K., Mori T., Ishiguro S. et. al. // Surg. Today. 1998. V. 28, № 1. P. 23–29.
11. Vanderheyden M., Bartenek J., Goethals M. // Eur. J. Heart Fail. 2004. V. 110, № 2. P. 124–127.

**Антонина Валерьевна Кадыкова** – заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «ФЦССХ» Минздравсоцразвития России (Астрахань).

**Юлия Борисовна Мартынова** – врач-кардиолог ФГБУ «ФЦССХ» Минздравсоцразвития России (Астрахань).

**Дмитрий Георгиевич Тарасов** – главный врач ФГБУ «ФЦССХ» Минздравсоцразвития России (Астрахань).