

69. Wu A. H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multi-site study // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 867–873.
70. Yoshibayashi M., Kamiya T., Saito Y. et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 207–209.
71. Yoshimura M., Mizuno Y., Nakamura M. et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril 4 in patients with heart failure // Amer. J. Med. — 2002. — Vol. 12, № 9. — P. 716–720.
72. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and N-pro-BNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study // Eur. J. Heart Fail. — 2005. — Vol. 7. — P. 537–541.

Поступила 19.02.2007

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.831:577.112.6:616.12-008.64

Изменения мозгового натрийуретического пептида при лечении декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Д. А. Андреев, И. А. Мазеркина, Е. Н. Гитель, А. В. Добровольский, В. Г. Кулес,
Д. А. Сычев, В. А. Хорева

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

К настоящему времени в многочисленных исследованиях показана эффективность использования натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН). В данной работе сделана попытка ответить на вопрос, можно ли по изменению концентрации мозгового натрийуретического пептида прогнозировать эффективность терапии хронической сердечной недостаточности. Для этого данные клинического и гемодинамического статуса больного сопоставлялись с концентрацией мозгового натрийуретического пептида при поступлении, через 48 ч терапии и перед выпиской.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, мозговой натрийуретический пептид.

Значение натрийуретических пептидов (НУП) при сердечной недостаточности (СН) изучено в многочисленных исследованиях, что позволило Европейскому обществу кардиологов включить определение НУП в крови в список исследований, рекомендованных при ХСН [12]. В этом же разделе рекомендаций обозначены перспективные направления использования НУП при СН: скрининг, прогноз, оценка терапии. Фактически, речь идет о новой возможной стратегии при СН, основанной на уровне НУП [5, 15].

Острая декомпенсация — это тот период развития заболевания, который в большей или меньшей степени отмечается у боль-

шинства пациентов с СН. Центральная гемодинамика при этом характеризуется обязательным повышением преднагрузки на левый желудочек (с повышением продукции НУП), что обуславливает появление или усиление основного симптома — одышки. Мониторинг внутрижелудочкового давления позволяет адекватно оценивать состояние пациента и проводить эффективную терапию, поэтому неинвазивная оценка данного параметра с помощью НУП представляется перспективным направлением. Вместе с тем любой новый лабораторный биомаркер требует проведения сопоставлений с общепринятыми биохимическими, клиническими и инст-

рументальными показателями, что является основной целью данной работы.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ведущим диагнозом острой декомпенсации СН до III–IV функционального класса (ФК) по NYHA. Для предварительного включения в исследование диагноз СН должен был быть верифицирован четкими анамнестическими данными и/или медицинской документацией о предшествующих госпитализациях, данных обследований, результатах фармакотерапии. Не включались пациенты с острым коронарным синдромом, уровнем креатинина плазмы более 180 мкмоль/л, клапанными пороками сердца, сопутствующими обструктивными заболеваниями легких.

Окончательное решение о включении пациента в исследование принималось на основании комплексного клинико-инструментального обследования (эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), спирометрия, вентиляционно-перфузионное сканирование легких) и динамики состояния на фоне проводимой терапии.

Осмотр и лабораторно-инструментальные обследования выполняли до назначения медикаментозной терапии (за исключением терапии на догоспитальном этапе) при поступлении и перед выпиской пациента. Проводился физикальный осмотр, 6-минутный тест с ходьбой (6МТ), ЭхоКГ с измерением стандартных систоло-диастолических показателей, забор крови на общий, биохимический и гормональный анализы [3].

Забор крови для определения концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНП) осуществляли по общепринятой методике при поступлении, через 48 ч пребывания в стационаре и в день выписки больного. Кровь центрифугировали, полученную плазму замораживали при температуре -30°C . Определение уровня МНП (BNP Assay, Bayer Diagnostics) осуществляли только после выписки пациента.

При статистической обработке использовали непараметрические методы: сравнение групп проводили с помощью критерия Манна–Уитни, повторные измерения анализировали по критерию Фридмана, корреляционную связь оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена, при получении достоверных результатов проводили многофакторный регрессионный анализ. Диагностическое значение МНП для выявления сниженной ФВ ЛЖ оценивали при помощи характеристической кривой (статистический пакет SPSS 11.0). Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей (25-я и 75-я процентиля).

Результаты

В исследование включены 84 пациента, окончательный ведущий диагноз декомпенсации ХСН поставлен 68 больным. Причинами исключения 16 пациентов явились тромбоэмболия легочной артерии (3 человека), сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (6 человек), нестабильная стенокардия (4 человека), острый нефрит (1 человек), пневмония (2 человека). Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Значение МНП при поступлении (МНП_п). Уровень МНП_п характеризовался большим разбросом значений, что отражено на гистограмме (рис. 1).

У 2 (3%) пациентов с острой декомпенсацией СН, подтвержденной клинико-инструментальными обследованиями и последующим ответом на терапию диуретиками значения МНП находились в пределах нормального диапазона (до 100 пг/мл). У 1 пациентки регистрировался пограничный уровень МНП — 110 пг/мл. Уровень МНП_п не был связан с гемодинамическими (АД, ЧСС, данные ЭхоКГ), клиническими (выраженность отечного синдрома, толерантность к нагрузке по данным 6МТ) или демографическими показателями. Длительность

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	67 (63; 72)
Пол, м/ж	42/26
ИБС/ДКМП	61/7
Артериальная гипертония, n (%)	58 (85)
Функциональный класс ХСН, III/IV	23/45
Длительность ХСН, годы	2,4 (0,5; 3,7)
Мерцательная аритмия, n (%)	28 (41)
Сахарный диабет, n (%)	18 (26)
БМТ, м	100 (68; 150)
МНП, пг/мл	948 (585; 1374)
Креатинин плазмы, мкмоль/л	128 (113; 148)
ФВ ЛЖ, %	26 (20; 36)
Отечный синдром, n (%)	
нет	20 (29)
умеренный	39 (57)
анасарка	9 (13)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

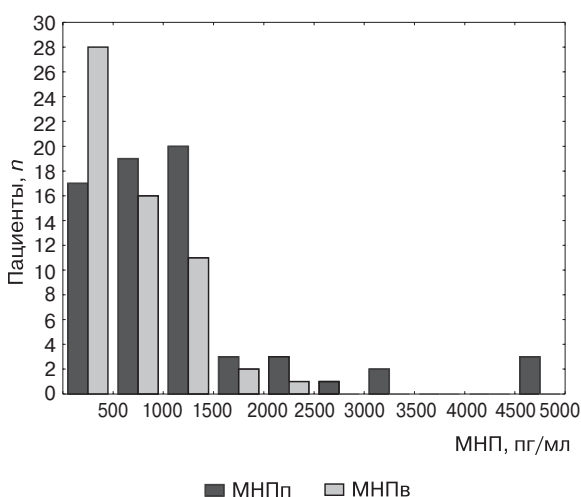
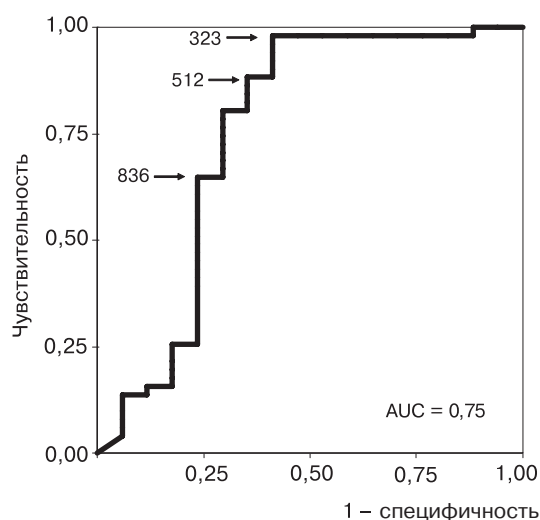


Рис. 1. Уровень мозгового натрийуретического пептида при поступлении (МНПп) и выписке (МНПв) у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

госпитализации, среднесуточная доза фуросемида, срок парентерального введения диуретика также не были связаны с уровнем МНП. Отмечена только одна корреляция у пациентов с синусовым ритмом – со временем замедления скорости раннего диастолического наполнения ($r = -0,51, p = 0,006$). Выявлены незначительные различия в уровне пептида между пациентами с III и IV ФК ХСН: 727 (268; 1284) пг/мл и 1030 (668; 1350) пг/мл, $p = 0,42$.

При поступлении 14 пациентов имели ФВ ЛЖ более 40%, 54 – менее 40%. Значения МНП в указанных группах достоверно различались: 295 (191; 730) пг/мл, и 1035 (696; 1375) пг/мл, $p = 0,002$. По результатам измерений построена характеристическая кривая для выявления сниженной ФВ ЛЖ по значению МНП (рис. 2).



МНП, пг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	+ПЦ, %	-ПЦ, %
323	98	59	88	91
512	88	65	88	65
836	65	76	89	42

Примечание. AUC – площадь под характеристической кривой, +ПЦ – прогностическая ценность положительного результата, -ПЦ – прогностическая ценность отрицательного результата.

Рис. 2. Диагностическое значение мозгового натрийуретического пептида для выявления фракции выброса левого желудочка менее 35%.

Значение МНП при выписке

(МНПв). Анализ МНПв проведен у 60 пациентов. Длительность госпитализации составила 17 (14; 22) дней. Умерли 3 (4%) больных, причинами смерти были прогрессирующая сердечная недостаточность (2 пациента) и внезапная смерть. У 61 (90%) пациента достигнута положительная динамика, 4 (6%) больных с ХСН IV ФК были выписаны без значимых изменений в состоянии. У умерших пациентов и больных без улучшения отмечены более высокие значения МНПп – 1871 (1029; 3709) пг/мл по сравнению с остальными ($p=0,0001$).

Уровень МНПв по группе составил 547 (191; 978) пг/мл. У пациентов с ФВ ЛЖ более 40% степень снижения МНП достигла 37% (62; 6%), у пациентов с ФВ менее 40% – 49% (83; 9%), $p=0,23$.

Значение МНПв коррелировало с систолическим АД, результатами 6МТ, значениями ФВ ЛЖ, ударного, конечного диастолического и конечного систолического объемов (УО, КДО и КСО) ЛЖ, но при проведении многофакторного регрессионного анализа достоверная связь подтверждена только для КДО ЛЖ ($p=0,005$), КСО ЛЖ ($p=0,004$) и УО ($p=0,01$).

У 10 пациентов уровень МНП при выписке оставался в пределах $\pm 10\%$, а у 12 – повысился более чем на 10%. Вероятные причины отсутствия динамики МНПв могли обсуждаться только у 4 пациентов: тромбоэмболия в систему легочной артерии (1 пациент), появление приступов стенокардии напряжения (3 пациента). По нашим наблюдениям, β -блокаторы не влияли отрицательно на уровень МНПв: так, в подгруппе с повышением МНПв эти препараты были назначены 4 пациентам, в подгруппе со снижением МНПв – входили в состав терапии 17 больных. Пациенты без выраженного снижения МНПв имели более низкие значения МНПп по сравне-

Таблица 2

Изменения мозгового натрийуретического пептида во время госпитализации

Показатель	Поступление	48 ч	Выписка
МНП, пг/мл	1200 (668; 1700)	835 (523; 1300)*	529 (283; 1023)*
6МТ, м	110 (50; 175)	175 (100; 250)*	250 (200; 375)*#
ФВ ЛЖ, %	26 (19; 37)	27 (23; 36)	31 (25; 37)*

* Различия достоверны по сравнению с поступлением ($p<0,05$).

Различия достоверны по сравнению с 48 ч ($p<0,05$).

нию с теми, у кого МНПв снизился более чем на 10%, – 628 (308; 1029) пг/мл и 1170 (674; 1574) пг/мл, $p=0,04$. По другим клинико-инструментальным показателям группы не различались.

Значения МНП при поступлении, через 48 ч и при выписке. У 43 пациентов значения МНП определяли через 48 ч после поступления (табл. 2).

Достоверных различий между МНП₄₈ и МНПв не выявлено. Через 48 ч терапии отчетливое улучшение в клиническом состоянии отмечено у 27 (63%) пациентов, стабильно тяжелое состояние – у 10 (23%) больных, прогрессирование симптомов сердечной недостаточности – у 6 (14%) человек. Изменения МНП₄₈ в данных подгруппах представлены на рисунке 3.

Степень снижения МНП через 48 ч терапии при улучшении состояния составила 33% (48; 14%), при отсутствии динамики – 24% (28; 17%), $p=0,62$. При ухудшении состояния МНП повышался на 47% (32; 62%).

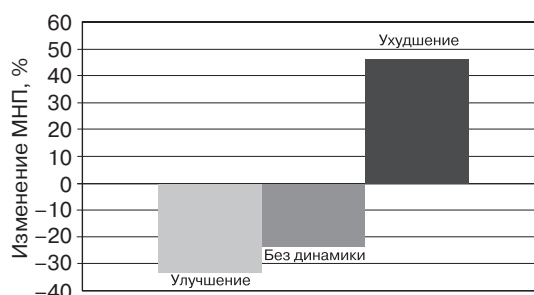


Рис. 3. Изменения мозгового натрийуретического пептида и клиническое состояние пациентов через 48 ч терапии.

Обсуждение

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в более чем 30% случаев [6]. Измерение НУП – это попытка получить, с одной стороны, объективную информацию о гемодинамическом статусе (концентрация пептидов тесно связана с давлением наполнения ЛЖ), а с другой – оценить степень нейрогуморальной активации [1, 19]. Расширение показаний к использованию НУП (помимо диагностики ХСН) нуждается в проведении клинических сопоставлений между уровнем биомаркеров и результатами клинико-инструментальных обследований для ответа на вопрос, как динамика концентрации пептида согласуется с изменениями в клиническом статусе больного и можно ли по уровню МНП прогнозировать эффективность терапии.

В изучаемой группе больных отмечен большой разброс значений МНП, которые не связаны с традиционными клиническими и гемодинамическими параметрами, за исключением времени замедления скорости раннего диастолического наполнения. Данная взаимосвязь вполне очевидна, так как время замедления является наиболее точным маркером повышенного давления в полости ЛЖ [19]. Уровень МНП достоверно отличался у больных с III и IV ФК ХСН, однако широкий разброс значений делает данный биомаркер неудобным для верификации ФК при тяжелой декомпенсации. Кроме того, 2–3% пациентов имеют нормальный уровень пептида, что согласуется с результатами других исследований [16, 17]. Тем не менее с помощью МНП возможно выявление сниженной ФВ ЛЖ. Так, при значении МНП менее 323 пг/мл предсказательная ценность отрицательного результата составила 91%. Иными словами, при уровне МНП ниже данной точки разделения только у 9 из 100 больных ФВ ЛЖ оказалась бы менее 35%. Значение АУС в нашей работе оказалось

идентичным результату, полученному другими авторами [21].

Следует отметить, что связь МНП с размерами сердца выявлена только при выписке, когда большинство пациентов находилось в относительно стабильном состоянии. Известно, что миокардиальный стресс прямо зависит от давления в полости ЛЖ и его радиуса. Можно предположить, что в состоянии декомпенсации основным триггером секреции МНП является именно внутрижелудочковое давление, так как на размеры ЛЖ может оказывать влияние, например, усиление митральной недостаточности и влияние со стороны контралатерального желудочка. Стабилизация состояния сопровождается уменьшением преднагрузки, при этом выделение МНП может уже в большей степени зависеть именно от размеров ЛЖ. Необходимо заметить, что работы, в которых найдена высокая взаимосвязь между МНП и размерами сердца, выполнены у пациентов в стабильном состоянии [11].

Уровень пептида при поступлении и выписке не был связан с проходимой дистанцией по результатам 6МТ, что делает маловероятным взаимозаменяемость данных тестов (по крайней мере, при состоянии декомпенсации), как это предложено в других работах [23].

Изучение уровня пептида через 48 ч показало, что существенные изменения МНП соответствуют динамике клинического статуса тогда, когда состояние больного значительно улучшается или ухудшается. При резистентности к лечению уровень пептида снижается, что, возможно, обусловлено небольшими изменениями гемодинамики (уменьшение пред- и постнагрузки), которые недостаточны для заметных клинических сдвигов, но уже могут быть причиной снижения секреции гормона. Как показали R. Kazanegra и соавт., при лечении декомпенсации СН уровень МНП может достоверно уменьшаться и без снижения преднагрузки на ЛЖ [14]. При стабильно тяжелой декомпенса-

ции падение N-проМНП в течение 7 суток терапии может достигать 21% [8]. Эти наблюдения указывают на то, что НУП являются чувствительными маркерами даже незначительных гемодинамических сдвигов. Важно отметить, что при эффективной терапии снижение уровня пептида происходит в основном в 1-е сутки, когда изменений показателей по данным ЭхоКГ не наблюдается, дальнейшая динамика МНП оказывается в среднем незначимой, что подтверждено и в других исследованиях [2, 10].

Повышение уровня МНП может отражать не только клиническое и/или гемодинамическое ухудшение. В нашей работе отсутствие динамики или возрастание пептида отмечено у 22 человек, причем только у 4 мы выявили известные факторы усиленной продукции (тромбоэмболия и стенокардия). Этот, на первый взгляд, труднообъяснимый факт отмечен и в других исследованиях, посвященных медикаментозному и хирургическому лечению ХСН [4, 6, 9]. Возможно, объяснение заключается в существовании многочисленных стимулов секреции МНП, среди которых масса миокарда ЛЖ, функция правого желудочка, хроническая ишемия, мерцательная аритмия, активность ренин-ангиотензиновой системы [7, 13, 18, 20]. Изучить вклад каждого из них у конкретного пациента достаточно сложно. Следует, вероятно, помнить о возможном повышении МНП при успешном лечении декомпенсации кровообращения, причем чаще это наблюдается, по нашим данным, при более низком уровне МНП. Значение этих изменений изучено недостаточно, особенно в сопоставлении с клинической картиной. Возрастание уровня пептидов во время госпитализации может иметь серьезное прогностическое значение: в этой ситуации риск повторной госпитализации или смерти в течение 60 дней увеличивается в 1,5 раза [22].

Таким образом, проведенное исследование показало, что динамика МНП отра-

жает изменения, даже незначительные, в клиническом и гемодинамическом статусе при декомпенсации СН. Высокое значение НУП при поступлении больного может указывать на повышенный риск внутрибольничной летальности и/или рефрактерного течения декомпенсации. Требуется проведение дополнительных исследований о пользе рутинного мониторинга НУП в дополнение к традиционным методам наблюдения за пациентом в состоянии острой декомпенсации СН.

Литература

1. Андреев Д. А., Батищев П. Н. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 146–155.
2. Андреев Д. А., Сычев Д. А., Кулес В. Г. и др. Применение эналаприлата внутривенно при тяжелой декомпенсации сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 90–94.
3. Беленков Ю. Н. Классификация хронической сердечной недостаточности // Там же. — 2001. — Т. 2, № 6. — С. 249–250.
4. Голухова Е. З., Еремеева М. В., Полякова Э. С., Бокерия Л. А. Использование предшественников натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности ишемической этиологии до и после операции аортокоронарного шунтирования // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 156–160.
5. Скворцов А. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Система натрийуретических пептидов. Патфизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 8. — С. 83–93.
6. Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Акимова О. С., Кочетов А. Г. Хроническая сердечная недостаточность в реальной клинической практике // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 9–11.
7. Bando M., Ishii Y., Sugiyama Y., Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale // Respir. Med. — 1999. — Vol. 93, № 7. — P. 507–514.
8. Bayes-Genis A., Santalo-Bel M., Zapico-Muniz E. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction // Eur. J. Heart Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 301–308.
9. Dokainish H., Zoghbi W., Lakkis N. et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures. A comparison of tissue doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients

- with pulmonary artery catheters // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2432–2439.
10. *Gackowska A., Isnarda R., Golmarde J. L.* et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1788–1796.
 11. *Groenning B. A., Nilsson J. C., Kjaer A.* et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3. – P. 699–708.
 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. – P. 1527–1560.
 13. *Inoue S. W., Murakami Y., Sano K.* et al. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation // *J. Card. Fail.* – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 92–96.
 14. *Kazanegra R., Van Cheng B. S., Garcia A.* et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // *Ibid.* – 2001. – Vol. 7. – P. 21–29.
 15. *Maisel A.* B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2328–2331.
 16. *Maisel A.* B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing of congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2002. – Vol. 3 (Suppl. 4). – P. S10–S17.
 17. *Maisel A., Krishnaswamy P., Nowak R.* et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 161–167.
 18. *McDonagh T., Robb S., Murdoch D.* et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 9–13.
 19. *Nishimura R. A., Appleton C. P., Redfield M. M.* et al. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1226–1233.
 20. *Schinkel A., Vourvouri E., Bax J.* et al. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 293–296.
 21. *Seino Y., Ogawa A., Yamashita T.* et al. Application of NT-pro-BNP and BNP in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 295–300.
 22. *Van Cheng B. C., Kazanegra R., Garsia A.* et al. // A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensate heart failure: a pilot study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 386–391.
 23. *Wieczorek S. J., Hagerb D., Barryb M. B.* et al. Correlation of B-type natriuretic peptide level to 6-min walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction // *Clin. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 32. – P. 887–890.

Поступила 23.01.2007