

32. Spaccarotella C., Mongiardo A., Indolfi C. Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation // *Circ. J.* 2011. Vol. 75. P. 11–19.
33. Spargias K., Manginas A., Pavlides G. et al. Transcatheter aortic valve implantation: first Greek experience // *Hellenic. J. Cardiol.* 2008. Vol. 49, № 6. P. 397–407.
34. Sundt T. M., Bailey M. S., Moon M. R. et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 70–74.
35. Tomas D. R., Ritchie C. S. Preoperative assessment of older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995. Vol. 43, № 7. P. 811–821.
36. Tsai T. P., Blanche C. Cardiac surgery in patients aged at least 80 years // *J. Formos. Med. Assoc.* 2002. Vol. 101, № 5. P. 313–321.
37. Ussia G. P., Barbanti M., Cammalleri V. et al. Quality of life in elderly patients one year after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis // *EuroIntervention.* 2011. Vol. 7, № 5. P. 573–579.
38. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 230–268.
39. Valle F. H., Costa A. R., Edemar M. C. et al. Morbidity and mortality in patients aged over 75 years undergoing surgery for aortic valve replacement // *Arquivos Brasil. Cardiol.* 2010. Vol. 94, № 6. P. 720–725.
40. Yang C., Li D., Menett R. et al. Urgent aortic valve replacement in octogenarians: does an «urgent» status increase morbidity and mortality? // *J. Heart Valve Dis.* 2012. Vol. 21, № 4. P. 87–93.

Поступила 26.12.2012

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.46:616.127-089.168:577.112.6

Диагностические возможности предшественника натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии до и после операции реваскуляризации миокарда

*Е. З. Голухова**, *А. М. Алиева*, *Г. А. Аракелян*, *Э. С. Полякова*

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Цель. Оценка возможности применения маркера сердечной недостаточности – предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии до и после оперативного вмешательства, а также изучение влияния хирургической реваскуляризации миокарда на уровень пептида в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца. **Материал и методы.** В исследование включены 129 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса. В качестве методов исследования использовали электрокардиографию, эхокардиографию, стресс-тест на тредмиле, коронарографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы с оценкой временных параметров вариабельности сердечного ритма, оценку вариабельности сердечного ритма, определение предшественников натрийуретических пептидов в сыворотке крови больных. **Результаты.** Проведенный анализ показал, что уровень предшественников натрийуретических пептидов достоверно увеличивался с ростом функционального класса сердечной недостаточности. У пациентов

* E-mail: egolukhova@yahoo.com

с постинфарктным кардиосклерозом, аневризмой левого желудочка выявлено статистически достоверно значимое повышение концентрации предшественников натрийуретических пептидов по сравнению с группой больных без перенесенного инфаркта и аневризмы. В ходе проведенного анализа получена статистически достоверная положительная корреляционная связь между уровнем предшественников натрийуретических пептидов и многими параметрами эхокардиографии. Учитывая кардиохирургическую специфику Центра, авторами проведена оценка динамики предшественников натрийуретических пептидов после различных вариантов реваскуляризации миокарда. Выявлен статистически достоверный значимый рост уровня предшественников натрийуретических пептидов в ранние сроки после операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, несмотря на улучшение многих клинико-инструментальных параметров. В группе пациентов, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования без применения искусственного кровообращения, рост гормона был не только статистически недостоверным, но и незначимым. В группе больных, подвергшихся операции стентирования коронарных артерий, отмечено статистически достоверное уменьшение содержания пептида.

Заключение. Предшественник мозгового натрийуретического пептида – надежный маркер, позволяющий диагностировать сердечную недостаточность не только III–IV функционального класса, но и на более ранних стадиях ее развития. В то же время в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования с применением искусственного кровообращения авторы наблюдали достоверный рост этого показателя в отсутствие прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, что, вероятнее всего, обусловлено развитием системного воспалительного синдрома после применения искусственного кровообращения и делает невозможным применение предшественника мозгового натрийуретического пептида в качестве диагностического маркера у данной категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, предшественники натрийуретических пептидов, аортокоронарное шунтирование, искусственное кровообращение.

Objective. The aim of the study was to assess the application of cardiac failure marker – predictor of cerebral natriuretic peptide in patients with chronic cardiac failure of ischemic etiology in pre- and postoperative period and to analyze the influence of surgical myocardial revascularization on peptide level in serum of patients with ischemic heart disease.

Material and methods. The study included 129 male patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure Class I – IV. We used the following methods of study: electrocardiography, echocardiography, treadmill stress-test, coronary angiography, Holter monitoring of electrocardiogram to assess the temporary parameters of heart rhythm variability, determining the variability of heart rhythm, evaluating the predictors of natriuretic peptides in serum.

Results. The analysis showed that the increased level of natriuretic peptide predictors was associated with the advanced heart failure functional class. Statistically significant elevation of concentration of natriuretic peptide predictors was noted in patients with postinfarction cardiosclerosis and left ventricular aneurysm as compared to the group of patients without aneurysms and infarction. Statistically significant positive correlation ratio between predictors of natriuretic peptides levels and many parameters of echocardiography were obtained during the analysis. Considering cardiosurgical specificity of the Center the authors assessed predictors of natriuretic peptides levels dynamics following various versions of myocardial revascularization. Statistically significant growth of natriuretic peptides levels dynamics was revealed early after coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass in spite of improvement of many a clinical instrumental parameters. In the group of patients who had undergone coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass hormone growth was not only statistically inauthentic but insignificant as well. Statistically significant peptide content decrease was noted in the group of patients who had undergone coronary artery stenting.

Conclusion. Natriuretic peptide predictor is a reliable marker allowing one to diagnose not only heart failure of III – IV functional class but during earlier stages as well. At the same time in the early postoperative period following coronary artery bypass grafting under extracorporeal circulation the authors noted significant growth of this value associated with the absence of heart failure progression symptoms which is very likely determined by development of the system inflammatory syndrome following cardiopulmonary bypass use and makes it impossible application of natriuretic peptide as a diagnostic marker for this category of patients.

Key words: chronic cardiac failure, ischemic heart disease, echocardiography, predictors of natriuretic peptides, coronary artery bypass grafting, cardiopulmonary bypass.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых значимых проблем современного здравоохранения вследствие высокой смертности и инвалидизации населения и связанных

с этим экономических затрат [1, 18]. Являясь исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги [6, 15]. Круп-

ные эпидемиологические исследования показали, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является на сегодняшний день основной причиной развития и прогрессирования сердечной недостаточности [2, 5, 7, 9, 10]. По данным разных авторов, на долю ИБС в этиологии ХСН приходится от 41 до 91% случаев [16].

Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН [8, 22]. Проблема создания эффективного инструмента для скрининга бессимптомной дисфункции ЛЖ, мониторинга адекватности терапии и прогнозирования служит предметом многочисленных научных поисков. В настоящее время на роль универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности претендуют натрийуретические пептиды (НУП, *natriuretic peptides*, NUP) [4].

Натрийуретические пептиды – семейство структурно и функционально родственных соединений, на сегодняшний день включающее предсердный натрийуретический пептид (ПНУП, *atrial natriuretic peptide*, ANP), мозговой натрийуретический пептид (МНУП, *brain natriuretic peptide*, BNP) и последовательно открытые вслед за ними CNP и DNP, названные в алфавитной последовательности [3, 24]. 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 диасто-

лического давления левого желудочка) – в случае BNP [21, 23, 25].

Многочисленные исследования последних лет убедительно показали важную диагностическую и прогностическую роль предсердного и особенно мозгового натрийуретического пептида у больных с ХСН [12, 13, 20, 26]. В то же время в доступной литературе мало данных о диагностической роли пептидов у пациентов, подвергшихся операции реваскуляризации миокарда [17]. В связи с этим основными задачами настоящего исследования были оценка возможности применения маркера сердечной недостаточности – предшественника МНУП (proBNP) у больных с ХСН ишемической этиологии до и после оперативного вмешательства, а также изучение влияния хирургической реваскуляризации миокарда на уровень proBNP в сыворотке крови больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 129 пациентов с ИБС (все – лица мужского пола) в возрасте от 29 до 69 лет (средний возраст больных составил $54,4 \pm 8,9$ года). Большинство больных (49 %) находились в возрастной группе от 51 года до 60 лет.

Критериями включения в исследование явились: 1) наличие информированного согласия пациента на обследование и лечение; 2) ИБС, осложненная ХСН I–IV функционального класса (ФК). Критериями исключения из исследования были: 1) острый коронарный синдром; 2) врожденные и приобретенные пороки сердца; 3) реконструктивные операции на клапанах сердца и коронарных артериях в анамнезе; 4) наличие искусственного водителя ритма; 5) эндокринные заболевания в стадии декомпенсации или неполной компенсации; 6) хронические заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы в стадии обострения, значительно влияющие на оценку исследуемых параметров; 7) злокачественные новообразования;

8) аутоиммунные заболевания; 9) заболевания крови; 10) зависимость от алкоголя.

Стенокардия напряжения диагностирована у 120 больных, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – у 97, аневризма ЛЖ – у 37. Диагноз ишемической болезни сердца был верифицирован на основании анамнеза, жалоб и подтвержден объективными методами исследования. Средняя длительность анамнеза ИБС составила 5,4 года (максимум 25 лет, минимум 0,5 года). Подавляющее большинство пациентов были отнесены ко II–III ФК по классификации NYHA.

Средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) составила $54,2 \pm 9,3\%$ (минимальная 25%, максимальная 66%). Из основных факторов риска (за исключением пола и возраста) наиболее часто встречались артериальная гипертензия (83 случая), гиперлипидемия (90), курение (103) и ожирение (32). У большинства больных на ЭКГ регистрировался синусовый ритм.

У 59 пациентов, вошедших в данное исследование, была проведена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) (среднее количество шунтов на одного больного составило $2,7 \pm 1,4$, среднее время ИК $130,2 \pm 32,7$ мин, среднее время пережатия аорты $66,2 \pm 23,4$ мин), у 10 пациентов – АКШ без ИК (среднее количество шунтов на одного пациента составило $3,4 \pm 0,5$); у 21 пациента, включенного в исследование, была проведена операция стентирования коронарных артерий (среднее количество стентов на одного больного составило $2,0 \pm 1,2$). Оценку ФК по NYHA после операции реваскуляризации миокарда проводили на основании теста с дозированной физической нагрузкой и опроса пациента.

В качестве методов исследования использовали электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, стресс-тест на тредмиле, коронарографию, холтеровское мониториرو-

вание ЭКГ (ХМЭКГ) с оценкой временных параметров variability сердечного ритма (ВСР), оценку спектральных и временных показателей ВСР по данным записи 5-минутной ЭКГ в положении лежа. Предшественники НУП определяли в сыворотке крови больных. Образцы сыворотки хранили при температуре -80°C . Для анализа иммуноферментным методом (ELISA) использовали стандартные наборы фирмы Biomedica (Австрия).

Следует отметить, что нами проводился расширенный анализ показателей ЭхоКГ. Для изучения ремоделирования левого желудочка у больных с ХСН кроме определения общепринятых параметров (ФВ, конечный диастолический объем (КДО) и т. д.) мы измеряли площади срезов полости ЛЖ на уровне базальных отделов, митрального клапана (МК), головок папиллярных мышц (ПМ), основания ПМ и верхушки в систолу и диастолу, а также внутреннюю длину ЛЖ от фиброзного кольца до верхушки в систолу и диастолу. За показатели регионарной систолической функции ЛЖ принимались плоскостные фракции изгнания на вышеперечисленных срезах. Также вычислялся индекс ремоделирования ЛЖ (относительной толщины стенок). Для изучения процессов сферификации левого желудочка нами использованы два коэффициента сферичности – линейный и объемный (ЛКС и ОКС). Проводилась оценка систолического меридионарного стресса ЛЖ (КСС), систолических и диастолических показателей правого желудочка (ПЖ), правого предсердия (ПП) и левого предсердия (ЛП), показателей диастолической функции ЛЖ по данным доплер-эхокардиографии (ДЭхоКГ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы для статистического анализа в среде Windows Statistica 6,0, который предусматривает возможность параметрического и непара-

метрического анализа. Все данные представлены как среднее \pm среднеквадратичное отклонение; использованы средние уровни значимости различий: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовался непарный t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна–Уитни. Для оценки динамики показателей на фоне операций использовался парный непарметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ был проведен при помощи вычисления коэффициента рангов Спирмена в связи с независимостью данного коэффициента от закона распределения выборки.

Результаты и обсуждение

Нами была изучена зависимость уровня НУП от длительности ИБС. При проведении корреляционного анализа не получено статистически достоверной зависимости уровня пептидов от длительности ИБС.

В рамках исследования нами проведен анализ уровня предшественников НУП в зависимости от основных клинических данных (табл. 1).

Согласно полученным данным, уровень предшественника МНУП имел до-

стоверную взаимосвязь с функциональным классом СН. Так, у больных с СН I ФК концентрация предшественника МНУП составила $342,6 \pm 27,8$, II ФК $352,2 \pm 43,4$, III ФК $453,8 \pm 50,5$, а у больных с IV ФК $654,5 \pm 137,7$ фмоль/мл. Аналогичная тенденция отмечена и при изучении зависимости уровня предшественника ПНУП от основных клинических критериев: согласно нашим данным, у больных с СН I ФК концентрация ргоANP составила $1246,4 \pm 230,7$ фмоль/мл, в то время как у пациентов с IV ФК по NYHA отмечается значительный рост концентрации пептида: средний уровень ргоANP в этой группе составил $6241,4 \pm 330,1$ фмоль/мл.

В изучаемой нами группе больных основной причиной развития СН было наличие ПИКС. Из 129 пациентов, включенных в исследование, 97 имели в анамнезе хотя бы один перенесенный ИМ. В этой группе больных были достоверно более высокие показатели ргоBNP, чем у больных без перенесенного ИМ (соответственно $420,5 \pm 31,2$ и $340,0 \pm 32,6$ фмоль/мл) (см. табл. 1). Также в группе пациентов с наличием ПИКС выявлено статистически достоверно значимое повышение концентрации ргоANP (соответственно $5356,7 \pm 286,7$ и $3150,9 \pm 123,8$ фмоль/мл). Количество перенесенных инфарктов имело прямую корреляцию с уровнем предшественников НУП в сыворотке крови больных ИБС ($p < 0,05$).

Как и следовало ожидать, наличие постинфарктной аневризмы драматически увеличивало концентрацию предшественников НУП, так как пациенты с аневризмой чаще относятся к группе больных с клинически выраженной СН. Интересно, что, по нашим данным, у больных с аневризмой ЛЖ рост уровня ргоANP был более значительным, тогда как повышение содержания ргоBNP было менее выраженным, хотя также статистически достоверным (см. табл. 1).

По всей вероятности, возможным объяснением этого феномена может служить

Таблица 1

Результаты определения уровня ргоBNP в сыворотке крови больных ИБС в зависимости от клинических данных

Критерий	ргоANP, фмоль/мл	ргоBNP, фмоль/мл
ФК по NYHA		
I	$1246,4 \pm 230,7$	$342,6 \pm 27,8$
II	$3606,0 \pm 243,6$	$352,2 \pm 43,4$
III	$4579,7 \pm 215,1$	$453,8 \pm 50,5$
IV	$6241,4 \pm 330,1$	$654,5 \pm 137,7$
	$\rho_{I-IV, II-IV, I-III} < 0,05$	$\rho_{I-IV, II-IV, I-III} < 0,05$
ПИКС		
есть	$5356,7 \pm 286,7$	$420,5 \pm 31,2$
нет	$3150,9 \pm 123,8$	$340,0 \pm 32,6$
	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Аневризма ЛЖ		
есть	$7289,9 \pm 262,8$	$512,0 \pm 56,2$
нет	$3960,5 \pm 223,8$	$355,3 \pm 24,0$
	$p < 0,005$	$p < 0,05$

постинфарктное ремоделирование ЛЖ, обуславливающее дислокацию и дисфункцию папиллярных мышц, аннулоэктазию митрального клапана и возникновение митральной недостаточности, что приводит к гемодинамической перегрузке ЛП и, как следствие, увеличению продукции предшественника ПНУП.

При анализе зависимости уровня данного пептида от линейных размеров ЛП (измеренных по стандартной методике из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ) получены следующие результаты: своего рода «критическим» является размер ЛП 4,5 см и более – при этом содержание proANP возрастает в 2 раза. Возможно, механизм повышенной продукции гормона обусловлен гемодинамическим стрессом, испытываемым ЛП на фоне той или иной степени недостаточности митрального клапана.

В ходе проведенного анализа получена статистически достоверная положительная корреляционная связь между линейными размерами ($r=0,47$ и $r=0,42$, $p<0,05$ для КДР и КСР соответственно), конечными систолическими ($r=0,25$, $p<0,05$) и конечными диастолическими ($r=0,42$, $p<0,05$) объемами ЛЖ, количеством зон гипо-, акинезов ($r=0,54$, $p<0,05$), а также обратная корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем proANP в сыворотке крови больных ИБС ($r=-0,41$, $p<0,05$).

Наше исследование показало, что предшественник МНУП оказался надежным маркером СН, который дает возможность судить о многих ЭхоКГ-показателях, что делает его незаменимым критерием диагностики и прогнозирования течения СН. Корреляционные зависимости между некоторыми ЭхоКГ-показателями и уровнем proBNP в сыворотке крови больных ИБС приведены в таблице 2.

В ходе анализа было отмечено наличие прямой корреляционной зависимости между линейными размерами сердца, сердечными объемами, площадью ЛЖ на разных срезах, количеством зон гипо-, акинезии с концентрацией proBNP ($p<0,05$).

Установлено наличие обратной корреляционной зависимости между уровнем гормона ($r=-0,5$, $p<0,05$) и ФВ ЛЖ (см. табл. 2). Это соответствует выводам о месте синтеза и стимулов в высвобождении пептида: главным стимулом усиленного выделения proBNP является увеличение конечного диастолического давления полости ЛЖ.

Важно также отметить, что уровень proBNP имеет статистически достоверную прямую корреляцию с индексом ММЛЖ ($r=0,5$, $p<0,05$) (см. табл. 2). А, как известно, гипертрофия играет непосредственную роль в развитии диастолической дисфункции ЛЖ, приводящей к росту конечного диастолического давления и увеличенному выбросу предшественника МНУП.

При проведении статистического анализа уровня предшественника МНУП

Таблица 2

Корреляционные зависимости между некоторыми эхокардиографическими показателями и уровнем proBNP в сыворотке крови больных ИБС

Критерии	proBNP
КДР, см	0,24
КСР, см	0,24
КДО, мл	0,42
КСО, мл	0,41
Линейный размер ЛП, см	0,35
Объем ЛП в диастолу, мл	0,56
Объем ЛП в систолу, мл	0,56
Линейный размер ПП, см	0,31
Объем ПП в диастолу, мл	0,30
Объем ПП в систолу, мл	0,33
Количество зон гипо-, акинезии	0,25
Площадь ЛЖ на уровне верхушки в диастолу, см ²	0,38
Площадь ЛЖ на уровне головок ПМ в диастолу, см ²	0,40
Площадь ЛЖ на уровне головок ПМ в систолу, см ²	0,39
Площадь ЛЖ на уровне ПМ в диастолу, см ²	0,44
Площадь ЛЖ на уровне ПМ в систолу, см ²	0,34
Площадь ЛЖ на уровне МК в систолу, см ²	0,37
Длина ЛЖ в диастолу, см	0,33
Длина ЛЖ в систолу, см	0,31
Индекс ремоделирования ЛЖ	-0,32
ИММЛЖ, г/м ²	0,5
ФВ, %	-0,55

**Результаты обследования
больных ИБС до и после операции АКШ**

Показатель	До операции	14–21-е сут после АКШ	<i>p</i>
I–II ФК по NYHA	19	29	>0,05
III–IV ФК по NYHA	40	30	>0,05
КДР, см	6,1±1,2	5,3±0,9	<0,03
КСР, см	4,4±1,3	3,7±0,7	<0,03
КДО, мл	206,7±140,4	143,2±29,2	<0,03
КСО, мл	118,5±121,6	62,0±22,5	<0,05
ФВ, %	49,4±11,6	58,1±8,9	<0,03
Площадь ЛЖ на уровне верхушки в систолу, см ²	11,1±10,5	5,4±1,7	<0,01
Площадь ЛЖ на уровне МК в диастолу, см ²	18,5±4,5	22,6±4,7	<0,05
Плоскостная фракция изгнания на уровне МК, %	32,2±10,9	34,4±7,9	<0,01
Длина ЛЖ в систолу, см	7,6±1,8	6,9±0,8	<0,03
Время нагрузки (тредмил-тест, протокол Bruce), с	124,3±17,5	140,7±24,3	<0,01

у больных с разной геометрией миокарда ЛЖ отличий выявлено не было.

Следует отметить, что нами получены интересные статистические данные при проведении корреляционного анализа показателей ВСП и уровня предшественника МНУП. Отмечено наличие положительной корреляционной связи proBNP с VLF (очень низкочастотный компонент спектра) ($r=0,31$, $p<0,05$) и отрицательной корреляционной связи с pNN50 (процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN) ($r=-0,30$, $p<0,05$). Приведенные результаты свидетельствуют о преобладании симпатических влияний у пациентов с повышенным уровнем proBNP, что является сильным независимым предиктором внезапной сердечно-сосудистой смерти.

Учитывая кардиохирургическую специфику Центра, где проводилось исследование, для нас являлось интересным применение предшественников НУП для контроля за динамикой СН в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС, подвергшихся операции АКШ. Как было отмечено выше, с этой целью мы обследовали 59 пациентов до и на 14–21-е сут после операции АКШ. Все 59 пациентов перенесли операцию АКШ без осложнений, в послеоперационном периоде у всех больных наблюдали клиническое улучшение: увеличилось среднее время нагрузки

на тредмиле по протоколу Bruce, улучшился ФК СН по NYHA, увеличилась ФВ ЛЖ, уменьшились систолические и диастолические размеры сердца (табл. 3).

Ни один из пациентов, подвергшихся операции АКШ, не перенес интраоперационного инфаркта миокарда (у всех пациентов в послеоперационном периоде проводился динамический контроль ЭКГ, ЭхоКГ, кардиоспецифических ферментов). Тем не менее нами обнаружено достоверное повышение уровня предшественников НУП на 14–21-е сутки после операции АКШ (см. табл. 3, рис. 1, 2).

Мы попытались найти объяснение данному изменению уровня proBNP. Нами было обнаружено наличие прямой корреляционной связи между длительностью ИК и уровнем proBNP ($r=0,42$, $p<0,05$),

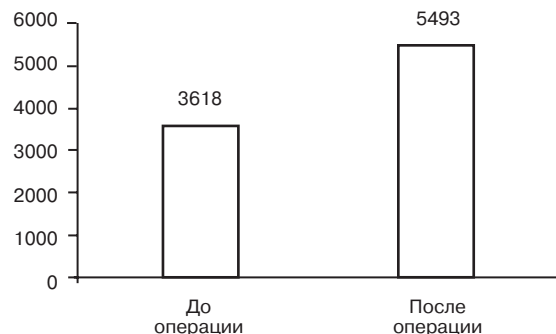


Рис. 1. Динамика уровня proANP (фмоль/мл) в сыворотке крови больных ИБС до операции и на 14–21-е сут после операции АКШ ($p<0,0001$)

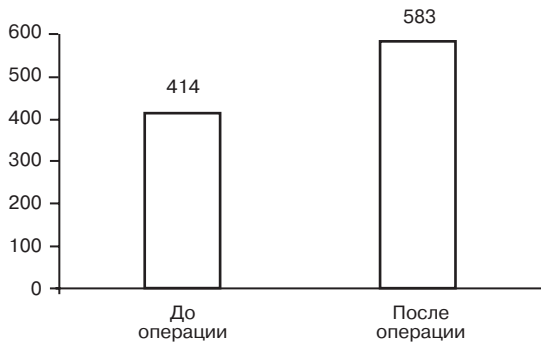


Рис. 2. Динамика уровня proBNP (фмоль/мл) в сыворотке крови больных ИБС до операции и на 14–21-е сут после операции АКШ ($p < 0,0003$)

что говорит о том, что одной из возможных причин динамики уровня пептида может быть влияние ИК. Обеспечивая необходимые условия для проведения оперативного вмешательства на сердце, ИК обладает рядом особенностей, вызывающих ответную реакцию организма: контакт крови с чужеродной поверхностью системы канюль и оксигенатора, ишемия и реперфузионные процессы в миокарде, применение анестетиков и кардиopleгии, неппульсирующий характер кровотока, разрушение части клеток крови под влиянием нестандартных гемодинамических условий – все это может провоцировать стереотипную реакцию организма на повреждение в виде так называемого системного иммуновоспалительного синдрома (SIRS) [14]. Основной особенностью SIRS является централизованная неспецифическая ответная реакция в виде выброса интерлейкинов (IL-1, -6, -8), активации каскада комплемента по альтернативному пути, усиления экспрессии молекул адгезии (ICAM, VCAM), активации эндотелиальных клеток, в том числе усиления экспрессии ангиогенных факторов и предшественников НУП [11, 19]. Этот неспецифический ответ затрудняет использование данных пептидов в качестве метода диагностики СН в раннем послеоперационном периоде у больных после оперативных вмешательств на сердце с применением ИК.

Для подтверждения этой гипотезы нами проанализирована динамика уровня

предшественника МНУП у 10 больных, подвергшихся операции АКШ без ИК, и у 21 больного, подвергшегося операции стентирования коронарных артерий. В группе пациентов, перенесших операцию АКШ без ИК, также наблюдалось клиническое улучшение, при этом статистически достоверного значимого роста proBNP отмечено не было ($285,9 \pm 276,3$ и $300,8 \pm 329,8$ фмоль/мл соответственно до и на 14–21-е сут после оперативного вмешательства). На 5–7-е сут после стентирования коронарных артерий мы отметили не только улучшение ряда клинико-инструментальных параметров, но и статистически достоверное уменьшение уровня пептида ($401,7 \pm 198,5$ и $251,6 \pm 240,9$ фмоль/мл ($p < 0,04$) до и на 5–7-е сут после операции соответственно). Данная динамика уровня предшественника МНУП также подтверждает гипотезу системного иммуновоспалительного синдрома как причины повышения НУП.

Заключение

В ходе проведенного исследования нами получены данные, которые дают возможность говорить о предшественнике МНУП как о надежном маркере, позволяющем диагностировать сердечную недостаточность не только III–IV функционального класса, но и на более ранних стадиях ее развития. Учитывая наличие достоверной корреляции между уровнем proBNP и многими параметрами ЭхоКГ, можно надеяться, что широкое внедрение в клиническую практику измерения уровня данного пептида позволит сократить время обследования пациента, а в ряде случаев и избежать ненужных затрат на проведение дорогостоящих методов обследования в сложных дифференциально-диагностических ситуациях. В том числе определение предшественника МНУП может оказаться полезным у пожилых пациентов, когда проведение ЭхоКГ может быть ограничено качеством визуализации, а определение толерантности к физичес-

ким нагрузкам затруднено из-за лимитированной физической активности. В то же время в раннем послеоперационном периоде после АКШ с применением ИК мы наблюдали достоверный рост уровня проBNP в отсутствие прогрессирования симптомов СН, что, вероятнее всего, обусловлено развитием системного воспалительного синдрома после применения ИК и делает невозможным применение предшествующей МНУП в качестве диагностического маркера у данной категории больных.

Литература

1. *Агеев Ф. Т., Скворцов А. А., Мареев В. Ю.* и др. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // РМЖ. 2000. № 8. С. 15–16.
2. *Акимов А. Г., Обрезан А. Г.* Лечение хронической сердечной недостаточности. Современные российские и международные рекомендации. М.: ИнформМед, 2010. 360 с.
3. *Андреев Д. А., Батищев П. Н.* Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008. № 3. С. 146–155.
4. *Елисеев О. М.* Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Тер. архив. 2003. № 9. С. 40–45.
5. *Кушаковский М. С.* Хроническая застойная сердечная недостаточность, идиопатические кардиомиопатии. СПб.: Фолиант, 1997. 318 с.
6. *Напалков Д. А.* Лабораторно-инструментальные маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 212 с.
7. *Петрушина А. А.* Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 30-летнего наблюдения): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 122 с.
8. *Сидоренко Б. А., Фролов А. В., Станкевич В. И.* и др. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности // Кардиология. 2002. №3. С.4–9.
9. *Сторожак Г. И., Гендлин Г. Е.* Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. М.: Миклош, 2008. 312 с.
10. *Ускова О. В.* Клиническое и прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 173 с.
11. *Boyle E. M., Pohlman T. H., Johnson M. C.* et al. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response // Ann. Thorac. Surg. 1997. Vol. 63. P. 277–284.
12. *Cheng L., Kasanegra R., Gardetto N.* et al. Rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts therapeutic response and clinical outcomes in patients admitted with decompensated heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35. P. 171.
13. *Clerico A., Lervasi G., Del Chicca M. G.* et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure // J. Endocrinol. Invest. 1998. Vol. 21. P. 170–179.
14. *Czerny M., Baumer H., Kilo J.* et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 17. P. 737–742.
15. *Dube P., Weber K.T.* Congestive heart failure: pathophysiologic consequences of neurohormonal activation and the potential for recovery: part II // Am. J. Med. Sci. 2011. Vol. 342. P. 503–506.
16. 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. J. Heart Fail. 2001. Vol. 22. P. 1527–1560.
17. *Hwang I. C., Kim Y. J., Kim K. H.* et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic mitral regurgitation undergoing surgery: mid-term follow-up results // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 43. P. 1–6.
18. *Kirkpatrick J. N., Sutton M.* Assessment of ventricular remodeling in heart failure clinical trials // Curr. Heart. Fail. Rep. 2012. Vol. 9. P. 328–336.
19. *Pohlman T., Johnson M., Verrier E. D.* Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response // Ann. Thorac. Surg. 1997. Vol. 17. P. 737–742.
20. *Richards A. M.* Left ventricular ejection fraction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk stratification in the ambulant elderly: get the picture... or not? // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. P. 1507–1508.
21. *Richards M., Nicholls M., Espener E.* et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 61–64.
22. *Vranicis G. S., Benedict C., Johnstone D. E.* et al. Comparison of neuro-endocrine activation in patients with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // Circulation. 1990. Vol. 82. P. 1724–1729.
23. *Wallen T., Landahi S., Hedner T.* et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population // J. Intern. Med. 1997. Vol. 242. P. 307–311.
24. *Weber M., Hamm C.* Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine // Heart. 2006. Vol. 92. P. 843–849.
25. *Weber M., Hausen M., Arnold R.* et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis // Heart. 2006. Vol. 92. P. 1639–1644.
26. *Yoshiyayashi 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.

Поступила 26.12.2012