

холецистэктомии //Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. 1998. Т.2, №2. С.68-72.

9. Davidoff A.M., Pappas T.N., Murray E.A. at al. Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy //Ann Surg. 991. V.215(3) P.196-202.

Информация об авторах:

Иванов Юрий Викторович – заведующий отделением хирургии ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России, д.м.н., профессор.
Тел.: (495) 305-04-00; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Сазонов Дмитрий Валерьевич – заведующий отделением эндоскопии ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-65-21.

Лебедев Дмитрий Петрович – врач рентгенолог отделения рентгено-хирургических методов диагностики и лечения №1 ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России. Тел.: (495) 655-88-50.

Нечаева Ольга Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ФГУЗ "КБ №83" ФМБА России. Тел.: (495) 395-06-86.

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

С.П. Тертичная., В.Н. Паршукова

ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва

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

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

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

Tertichnaja S.P., Parshukova V.N.

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

Keywords: BNP, chronic heart failure, COPD.

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

По данным исследования IMPROVEMENT (2000 г.), самые частые жалобы больных ХСН – одышка и быстрая утомляемость (98,4% и

94,3%, соответственно). Третьим по частоте симптомом является сердцебиение (80,4%), а такие классические симптомы, как периферические отеки, кашель, хрипы в легких и ортопное, вместо ожидаемых высоких мест занимают в списке позиции с 4 по 7 (с 73 до 28%)[1].

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

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

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

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

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

Проведенные исследования по точности клинической диагностики СН у больных ХОБЛ показали неудовлетворительный результат, особенно у пожилых лиц [2]. Диагностика ХОБЛ при СН наоборот затруднена из-за сходности клинических жалоб и данных объективного исследования [9, 10]. Часто бывает сложно клинически разделить сердечную и ле-

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

И в этих случаях дифференциальная диагностика одышки затруднительна.

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

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

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

Материалы и методы

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

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2007 стандартными методами вариационной статистики. Результаты описательной статистики представлены как $M \pm SD$

(среднее \pm стандартное отклонение). Для измерения силы линейных связей проводился корреляционный анализ. Достоверными считались отличия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

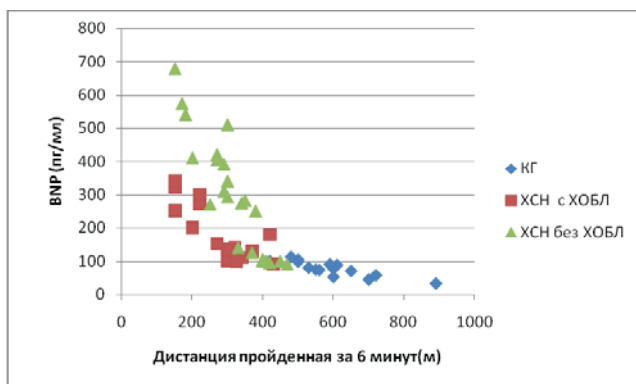


Рис 1.
Корреляция уровня BNP с показателями теста 6 мин. ходьбы.
ХСН и ХОБЛ ($r = -0,81$, $p < 0,0001$),
ХСН без ХОБЛ ($r = -0,91$, $p < 0,0001$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных пациентов

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

Таблица 2

Результаты пробы с 6-минутной ходьбой

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

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

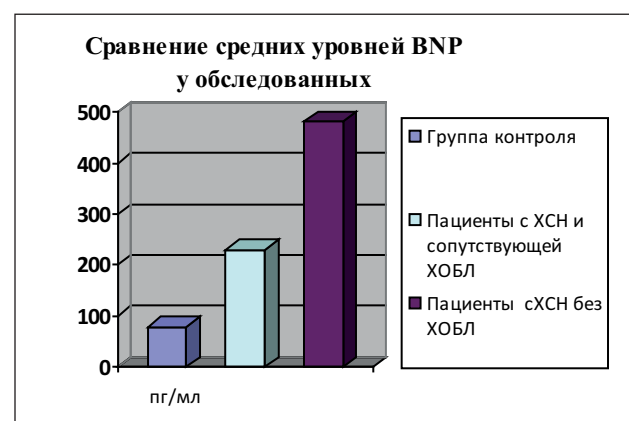


Рис. 2. Средний уровень BNP у обследуемых пациентов.

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

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

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

Согласно данным литературы, уровень натрийуретических гормонов увеличивается при тахикардиях. Это связано с тем, что предсердный натрийуретический гормон не выделяется в кровоток одномоментно, а запасается в специальных внутриклеточных гранулах. При

быстром растяжении предсердий, например во время пароксизма наджелудочковой тахикардии, концентрация гормона резко возрастает за счет поступления в кровоток ранее синтезированных молекул.

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

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

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

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

Заключение

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

Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Москва, 2008.
2. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1887-1894.
3. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-721.
4. Sin DD, Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systematic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11): 1514-1519.
5. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-397.
6. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1993; 340(2):115-126.
7. Danesh J, Wincup P, Walker M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated metaanalyses. *BMJ*. 2000; 321 (7255):199-204.
8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999; 100(3):230-235.
9. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12(3):315-321.
10. Rao BS, Cohn KE, Eldridge FL, Hancock EW. Left ventricular failure secondary to chronic pulmonary disease. *Am J Circulation Med*. 1968;45(2)-229-241.
11. Hunts SA, Baker DW, Chain MN et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult ;executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American heart Association Task Force of Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of the Heart Failure). *J Am Col Cardiol*. 2001; 38(7):2101-2113.
12. Rennard S. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):94-100.
13. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestation of the left heart failure. *Chest*. 2004; 125(2):669-682.
14. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *QJ Med*. 1993;86(1);17-23.
15. Boussuges A, Pinet C, Molenat F et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An Echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(2Pt1):670-675.
16. Pennel DJ, Sehtem UP, Haggins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR):consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(4):727-765.
17. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2009; 5. №5 (55):271.
18. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996; 28(6):998-994.
19. Nishicumi T, Matsuoka H. Routine measurement of natriuretic peptide to guide the diagnosis and management of chronic heart failure. *Circulation*. 2006; 109(25):e 25-236.

Информация об авторах:

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

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