

© О.Е.Ильичева, 2006

УДК 616.12-005.3-07:612.824:616.61-008.64-036.12-085.38

О.Е. Ильичева

РОЛЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

О.Е. Ilyicheva

ROLE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSING HEART FAILURE IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

Кафедра внутренних болезней и военно-полевой терапии Челябинской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить возможность использования мозгового натрийуретического пептида (BNP) в диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с хронической болезнью почек (ХБП), получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 52 больных ХБП. Изучены клиническо-функциональные показатели ХСН и уровень BNP. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 77% пациентов с клиническо-лабораторными признаками ХСН концентрация BNP оказалась достоверно выше в сравнении с больными без ХСН. С увеличением стадии ХСН уровень BNP нарастал. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные исследования доказывают, что уровень BNP 100 пг/мл и более может быть использован в качестве диагностического критерия ХСН у больных ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, хронический гемодиализ, диагностика, мозговой натрийуретический пептид.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study possible usage of brain natriuretic peptide (BNP) in diagnostics of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic kidney disease (CKD) treated by chronic hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 52 patients with CKD. Clinical-functional indices of CHF and BNP level were studied. **RESULTS.** The concentration of BNP in 77% of patients with clinico-laboratory signs of CHF was found to be reliably higher than that in patients without CHF. The BNP level was the higher the higher the stage of CHF. **CONCLUSION.** The data obtained have shown that the level of BNP 100 pg/ml and more can be used as a diagnostic criterion of CHF in CKD patients treated by chronic hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, chronic hemodialysis, diagnostics, brain natriuretic peptide

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных причин смерти больных, получающих заместительную терапию, по данным Российского регистра хронической почечной недостаточности, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Однако диагностика ХСН у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находящихся на программном гемодиализе, затруднена из-за схожих проявлений этих состояний. Для диагностики ХСН у этой категории больных определенный интерес представляет использование уровня мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP), признанного универсальным и надежным маркером ХСН у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Исследований, посвященных изучению уровня концентрации BNP и их предшественников у больных ХБП, мы обнаружили немного, а полученные результаты противоречивы [3–5].

Целью исследования стало изучение показателя уровня BNP в качестве диагностического критерия ХСН у больных ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 52 больных с ХБП (22 женщины и 30 мужчин, средний возраст 45 ± 6 лет), находящихся на лечении хроническим гемодиализом в отделении гемодиализа Челябинской городской больницы № 8. Причинами ХБП были хронический гломерулонефрит у 29 пациентов, пиелонефрит – у 13, кистозная болезнь почек – у 10. В исследование включены больные с длительностью заместительной терапии более 3 месяцев (от 5 до 130 месяцев), средней прибавкой междиализного веса $2250,0 \pm 500,3$ г, систолическим артериальным давлением (САД) – $134,5 \pm 15,8$ мм рт.ст., диастолическим (ДАД) – $85,6 \pm 7,2$ мм рт.ст., средним

показателем гемоглобина – $108,1 \pm 8,4$ г/л. Гемодиализ проводили по 4 часа 3 раза в неделю на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F8HPS. Индекс дозы гемодиализа (Kt/V) составлял $1,3 \pm 0,3$. Из исследования исключены больные с ИБС, регургитацией на митральном клапане > I ст., фибрилляцией предсердий, системными васкулитами, сахарным диабетом.

Диагностика ХСН проводилась согласно рекомендациям ОССН (2003). Всем больным после процедуры гемодиализа проведена ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ на аппарате «HP Sonos 100 CF» (Германия) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [6]. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры левого желудочка (КДР). По формуле L.E. Teichholz рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R. B. Devereux [7]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м^2 и более у мужчин, 110 г/м^2 и более у женщин [8]. Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Геометрию левого желудочка считали неизменной при $\text{ОТС} < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка ставили при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую гипертрофию при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [9]. Оценку систолической функции ЛЖ проводили, определяя фракцию выброса (ФВ). Систолическую дисфункцию диагностировали при $\text{ФВ} < 45\%$ [10]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали, определяя с помощью доплер-эхокардиографии максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А см/с), их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР мс).

Анализ концентрации BNP сыворотки крови проводился иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Peninsula Laboratories» (США). Кровь забиралась после процедуры гемодиализа, пробирка маркиро-

валась так, что лаборант, проводил анализ «слепым методом».

При статистической обработке проводился однофакторный корреляционный анализ (Spearman) и многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. При оценке достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Показатели представлены $\bar{X} \pm \text{SD}$. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ у больных представлены в табл. 1.

Систолическая дисфункция миокарда со снижением фракции выброса (ФВ) меньше 45% была выявлена у 3 больных. Диастолическая дисфункция ЛЖ обнаружена у 41 больного: тип замедленной релаксации – у 18, псевдонормальный – у 19, рестриктивный – у 4 больных.

Уровень концентрации BNP сыворотки крови больных ХБП варьировал от 60 до 1200 пг/мл. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую связь уровня BNP с ЗСЛЖ, КДР, КСР, ЛП и обратную с ФВ. Сильная корреляционная связь обнаружена с показателями трансмитрального потока (Е/А и ВИВР) (табл. 2).

Многофакторный регрессионный анализ показал независимое влияние на BNP фракции выброса ЛЖ и отношение скоростей раннего диастолического

Таблица 1
Эхокардиографические и доплер-эхокардиографические параметры левого желудочка у больных с ХБП

Параметр	$\bar{X} \pm \text{SD}$ (n=52)
МЖП, см	$1,23 \pm 0,14$
ЗСЛЖ, см	$1,21 \pm 0,18$
КДР, см	$4,93 \pm 0,62$
КСР, см	$3,10 \pm 0,46$
КСО, мл	$39,33 \pm 9,55$
КДО, мл	$117,32 \pm 21,43$
ЛП, см	$3,80 \pm 0,47$
ФВ %	$62,09 \pm 4,56$
ИММЛЖ, г/м ²	$162,90 \pm 33,04$
Е, см/с	$77,16 \pm 19,05$
А, см/с	$65,28 \pm 16,52$
Е/А	$1,22 \pm 0,40$
ВИВР, мс	$93,65 \pm 26,02$

Примечание: МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ задняя стенка левого желудочка; КСР и КДР – конечный систолический и диастолический размер; КСО и КДО – конечный систолический и диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; А – максимальная скорость раннего диастолического наполнения в систолу предсердий; ВИВР – время изоволюмического расслабления левого желудочка, DT – время замедления скорости раннего диастолического потока.

Таблица 2

Корреляционные зависимости уровня BNP и показателей ЭхоКГ

Показатель/ BNP	r	p
ЗСЛЖ, см	0,49	0,0002
КДР, см	0,43	0,0001
КСР, см	0,37	0,0050
ЛП, см	0,47	0,0050
КДО, мл	0,51	0,0001
ФВ, %	- 0,54	0,0000
ИММЛЖ, г/м ²	0,52	0,0001
Е/А	0,81	0,0000
ВИВР, мс	0,47	0,0003

наполнения и диастолического наполнения в систолу предсердий (Е/А), а также конечного диастолического объема – показателей выраженности диастолической и систолической дисфункции миокарда ЛЖ (табл. 3).

На основании данных клинко-инструментального исследования, показателей ЭхоКГ ХСН диагностирована у 40 больных: I стадия – у 19, II А стадия у 15, II Б стадия – у 6 больных. У 12 больных диагноз ХСН не был выявлен.

Проведенный анализ обнаружил, что концентрация BNP достоверно различается в зависимости от наличия ХСН и ее стадии (табл. 4).

Как видно из данных, приведенных в таблице 4, уровень BNP у больных без признаков ХСН был наименьшим и нарастал при появлении клинко-функциональных признаков ХСН и увеличении ее стадии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие у больных терминальной стадией ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом таких факторов, как артериальная ги-

Таблица 3

Влияние независимых факторов на уровень BNP по данным многофакторного регрессионного анализа

Зависимая переменная	Независимые переменные	R ²	β	p
BNP, пг/мл	КДО, мл ФВ, % Е/А	0,76	0,191 -0,213 0,673	0,02 0,01 0,0001

Таблица 4

Концентрация BNP у больных ХБП в зависимости от наличия и выраженности ХСН

Группы больных	N	BNP, пг/мл
Без признаков ХСН (0)	12	67,5±18,71
I стадия ХСН (1)	19	132,50±21,38
II А стадия ХСН (2)	15	403,33±149,72
II Б стадия ХСН (3)	6	849,34±220,60
P ₀₋₁ , P ₀₋₂ , P ₀₋₃ , P ₁₋₂ , P ₂₋₃ , P ₁₋₃		< 0,0005

пертензия, анемия, артериовенозная фистула, перегрузка объемом при неадекватной ультрафильтрации, в значительной степени затрудняет диагностику ХСН [11]. Для выявления ХСН в указанной ситуации перспективным представляется использование рекомендованного для диагностики ХСН определение концентрации BNP (ОССН, 2003). С другой стороны, как при почечной, так и при сердечной недостаточности происходит растяжение предсердий и повышение внутрисердечного давления вследствие увеличения пред- или постнагрузки на сердце, что сопровождается стимуляцией образования BNP [12]. Вошедшие в наше исследование больные получали адекватный гемодиализ (Kt/V=1,3 ± 0,3), имели стабильные цифры АД, небольшую междиализную прибавку веса. Все это позволяло нам с известной долей вероятности исключить влияние основного заболевания и самой процедуры гемодиализа на показатели BNP.

Проведенное исследование выявило наличие клинко-лабораторных признаков ХСН у 77 % пациентов ХБП, подтвержденное достоверно более высокой концентрацией BNP в сравнении с больными без ХСН (388,4±231,4 и 67,5±18,7 пг/мл; p<0,0005). При этом с увеличением стадии ХСН уровень BNP нарастал (132,5±21,3; 403,3±149,7; 849,3±220,6 соответственно, p < 0,0005). До настоящего времени отсутствуют разделяющие уровни BNP, характеризующие наличие или отсутствие ХСН и стадии ее выраженности, которые зависят от фирм-производителей наборов для определения уровня гормона и разных методик исследований. В нашей работе мы использовали тест-систему Peninsula Laboratories (США), применявшуюся в ряде исследований [13]. У всех больных ХБП с установленной ХСН показатели концентрации BNP превышали рекомендованный Peninsula Laboratories диагностический уровень (100 пг/мл). У больных ХБП без признаков ХСН наиболее вероятный разброс значений уровня BNP (M ± 2d) оказался в пределах 67,5±35,4 пг/мл и не достигал диагностического значения. Полученные нами данные согласуются с предложенным диагностическим значением уровня BNP 100 пг/мл и более у больных ХБП.

Доказательством связи уровня BNP и ХСН стала корреляционная зависимость концентрации BNP и основных показателей ЭхоКГ, отражающих состояние миокарда левого желудочка. Прежде всего это выявленная корреляция показателей систолической и диастолической дисфункции миокарда с уровнем BNP (r=- 0,54, r=0,81 соответственно, p<0,001 и 0,0001). Аналогичные данные были получены на большом количестве пациентов с другими причинами ХСН [14]. Закономерна

обнаруженная корреляция уровня BNP и размера ЛП ($r=0,47$, $p<0,005$), так как известно, что основным фактором, способствующим увеличению секреции BNP, является объеминдуцированное растяжение мышечных клеток предсердий [2]. Данные многофакторного регрессионного анализа, подтвердили независимое влияние на уровень BNP основных показателей систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (ФВ, КДО, Е/А).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование дает основание считать, что показатель уровня BNP может быть использован в качестве диагностического критерия ХСН у больных ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Концентрация BNP у больных ХБП без признаков ХСН была достоверно ниже, чем у больных с ХСН. Диагностическим уровнем ХСН у больных ХБП стала концентрация BNP 100 пг/мл и более. Увеличение стадии ХСН сопровождалось достоверным приростом концентрации BNP у пациентов ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г (Отчет по данным Российского регистра). *Нефрология и диализ* 2002; 4(3): 148-170
2. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31 (9): 487-498

3. Oral I, Stejskal D, Loucky J et al. Impact of acute fluid restriction on levels of natriuretic peptides in patients on a chronic dialysis program. *Vnitř Lek* 2004; 50 (11): 812-817
4. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109 (1): 75-82
5. Safley DM, Awad A, Sullivan RA et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12 (1): 117-124
6. Scibiller NB, Sbab PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367
7. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458
8. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 489-503
9. Canau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558
10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утвержденные съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.). *Сердечная недостаточность* 2003; 6: 276-297
11. Сторожаков ГИ, Томилина НА, Шило ВЮ, Гендлин ГЕ. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2005; 5(3): 100-104
12. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-385
13. Cowie M, Struthers A, Wood D et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patient with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353
14. Bay M, Kirk V, Parner J et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89: 150-154

Поступила в редакцию 24.12.2005 г.