

РОЛЬ МАРКЕРОВ NT-PROBNP И ЭНДОТЕЛИНА-1 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Сунцова В.А.¹, Трофимов В.И.¹, Сунцов Д.А.²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: vgubkina@yandex.ru;

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, e-mail: suntsov2006@mail.ru

По данным статистики, в настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является четвертой лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 миллиона человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Заболеваемость ХОБЛ увеличивается за десятилетие у мужчин на 25% и на 69% у женщин. Часто ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетаются, особенно у пожилых и лиц старческого возраста, что усугубляет старческую полиморбидность и приводит к нарушению качества жизни, а также к летальности. В связи с увеличением численности пожилого населения в нашей стране за медицинской помощью обращаются все больше пациентов с коморбидной патологией, в том числе с ХОБЛ и ХСН. Несмотря на то что ХОБЛ и ХСН представляют серьезную медицинскую проблему, в немногочисленных исследованиях рассматривают связь ХСН и ХОБЛ и ее влияние на прогноз. Из-за схожей симптоматики этих двух патологий сложна своевременная диагностика ХСН у больных ХОБЛ, в связи с этим тема исследования является актуальной. Исследования уровня NT-proBNP и эндотелина-1 могут помочь в раннем выявлении ХСН у больных ХОБЛ. В статье представлены результаты лабораторного и инструментального исследований пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих хронической обструктивной болезнью легких с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности и без них. Исследование показало роль маркеров NT-proBNP и эндотелина-1 для диагностики ХСН у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, NT-proBNP, эндотелин-1.

ROLE OF MARKERS OF NT-PROBNP AND ENDOTHELIN-1 FOR DIAGNOSTICS OF THE HEART FAILURE AT ELDERLY PATIENTS WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Suntsova V.A.¹, Trofimov V.I.¹, Suntsov D.A.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: vgubkina@yandex.ru;

²St. Petersburg state-funded health institution "Hospital for Veterans of Wars", St. Petersburg, e-mail: suntsov2006@mail.ru

On statistical data now the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth leading cause of death in the world. Annually about 2,75 million people die of COPD that makes 4,8% of all causes of death. The case rate of COPD is enlarged in a decade at men by 25% and for 69% at women. COPD and the heart failure (HF) is frequent are combined, especially at elderly and persons of senile age that aggravates a senile polymorbid pathology and leads to disturbance of quality of life and also to lethality. Due to the augmentation of number of the elderly population in our country more and more patients with comorbid pathology, including with COPD and HF ask for a medical care. In spite of the fact that COPD and HF represent a serious medical problem, in not numerous researches survey communication of HF and COPD and its influence on the forecast. Because of a similar symptomatology of these two pathologies well-timed diagnostics of HF at sick COPD is difficult, in this regard the subject of a research is relevant. The research of the NT-proBNP level and endothelin-1 can help with early identification of HF at sick COPD. Results of a laboratory and instrumental research of the patients of middle, advanced and senile age having a chronic obstructive pulmonary disease with clinical signs of a heart failure and without them are presented in article. Features of results of researches of a heart failure at such patients. The research has shown a role of markers of NT-proBNP and endothelin-1 for diagnostics of HF at the patients of middle, advanced and senile age suffering from COPD.

Keywords: heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, NT-proBNP, endothelin-1.

По данным статистики, в настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является четвертой лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 миллиона человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Заболеваемость ХОБЛ увеличивается за десятилетие у мужчин на 25% и на 69% у женщин. Часто ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетаются, особенно у пожилых и лиц старческого возраста, что усугубляет старческую полиморбидность и приводит к нарушению качества жизни, а также к летальности. Присутствие ХСН у больных ХОБЛ составляет от 7,2 до 20,9% случаев [1]. В связи с увеличением численности пожилого населения в нашей стране за медицинской помощью обращаются все больше пациентов с коморбидной патологией, в том числе с ХОБЛ и ХСН.

Несмотря на то что ХОБЛ и ХСН представляют серьезную медицинскую проблему, в немногочисленных исследованиях рассматривают связь ХСН и ХОБЛ и ее влияние на прогноз. Из-за схожей симптоматики этих двух патологий сложна своевременная диагностика ХСН у больных ХОБЛ, в связи с этим тема исследования является актуальной.

В диагностике ХСН важную роль играет уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), существуют работы, доказывающие высокую чувствительность данного маркера для диагностики ХСН. Эндотелин-1 является биологически активным пептидом, вазоконстриктором, приводящим к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, оказывая непосредственное токсическое действие на миокард, может вызывать аритмии, а также эксцентрическую гипертрофию левого желудочка.

Целью работы: оценить роль маркеров N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и эндотелина-1 для диагностики ХСН у пожилых больных, страдающих ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы

Было обследовано 88 больных, которые были распределены на три группы.

В первую группу вошли 48 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) с клиническими проявлениями ХСН в возрасте старше 60 лет.

Вторую группу составили 20 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ без клинических проявлений ХСН в возрасте старше 60 лет.

В третью группу были включены 20 больных ХОБЛ более молодого возраста (менее 60 лет) в сочетании с ССЗ с явлениями ХСН.

Методы:

1. Определение уровня NT-proBNP в плазме крови посредством

иммуноферментного анализа (Biomedica). Сопоставление значений чувствительного маркера развития сердечной недостаточности NT-proBNP, который указывает на тяжесть течения сердечной недостаточности, помогает определить наличие и течение сердечной недостаточности у больных без ее клинических проявлений.

2. Определение уровня эндотелина-1 в плазме крови посредством иммуноферментного анализа (Biomedica), как маркера эндотелиальной дисфункции, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

3. Проведение ЭХО-КГ (эхокардиограф General Electric Vivid 9). Использовались следующие показатели: размеры полостей правого и левого предсердий, правого и левого желудочков, давления в легочной артерии (ДЛА), фракции выброса (ФВ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) и конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), показатели диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ).

4. Проведение функции внешнего дыхания (спирограф «Валента»). Показатели, по которым происходит сравнение: объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), формированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно.

Данные обрабатывали с помощью программ STATISTIKA 6 и оригинальной программы дискриминантного анализа ANBANK. Использовались методы традиционного статистического анализа данных: выборочные значения показателя X_j , среднее (среднее арифметическое) значение показателя X_j , дисперсия и среднеквадратическое отклонение (сигма) для показателя X_j , ошибка среднего, коэффициент корреляции, t -критерий Стьюдента для оценки достоверности различий средних значений \bar{X}_j и \bar{X}_k для двух показателей X_j и X_k при числе степеней свободы ν и доверительной вероятности p (или уровня значимости $1-p$).

Результаты

Данные инструментального и лабораторного исследования у обследованных пациентов

Показатели	Группы обследованных		
	1-я группа, n=48	2-я группа, n=20	3-я группа, n=20
Средний возраст, лет	83,0±0,9	78,9±1,4	56,9±0,8
Фракция выброса, средний показатель, %	54,79±1,69	61	53

Размер полости левого предсердия (ЛП), мм	42,00±0,76	38,55±1,37	43,55±1,33
Частота встречаемости ДДЛЖ I типа	37	56	31
Частота встречаемости ДДЛЖ II типа	56	38	46
Частота встречаемости ДДЛЖ III типа	7	6	15
Частота встречаемости гипертрофии правого желудочка, %	48	40	50
Размер полости правого желудочка (ПЖ), мм	36,85	34,35	38,45
Размер полости правого предсердия (ПП), мм	42,31	39,1	43,8
ДЛА, мм рт. ст.	39,96±2,03	35,40±2,42	32,95±2,25
ХОБЛ легкой степени тяжести, %	0	0	5
ХОБЛ средней тяжести, %	27	25	35
ХОБЛ тяжелой степени, %	50	60	40
ХОБЛ, крайне тяжелой степени, %	23	15	20
NT-proBNP, пг/мл	469,81± 87,37	179,84±45,88	150,92±36,98
Эндотелин-1, фмоль/л	2,78±0,75	2,48±0,54	1,63±0,037

Таким образом, 1-я группа исследуемых представлена больными старческого возраста, страдающими ХОБЛ различной степени тяжести, с клиническими признаками ХСН, в основном 2Б стадии по Василенко-Стражеско, с наличием легочной гипертензии, с самым высоким среди обследованных уровнем NT-pro-BNP и эндотелина-1, с преимущественно II типом ДДЛЖ, что говорит о наличии выраженной ХСН у пациентов данной группы (табл.). Пациенты данной группы получали следующую терапию: М-холинолитики или селективные длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды, ИАПФ, малые дозы селективных β -блокаторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики. Клинические проявления ХСН

у данных больных присутствовали из-за низкой комплаентности пациентов (старческий возраст), неотрегулированных доз препаратов [2].

Пациенты 2-й группы получали следующую лекарственную терапию: М-холинолитики или селективные длительно действующие агонисты β 2-адренорецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, селективные β -блокаторы. У больных данной группы уровни NT-проBNP и эндотелина-1 оказались выше нормы ($179,84 \pm 45,88$ пг/мл и $2,48 \pm 0,54$ фмоль/л соответственно), что позволяет думать о наличии скрытой ХСН у данных пациентов, несмотря на то что они имели сохраненную ФВ, объективно отсутствовали клинические признаки ХСН (табл.). Вероятно, у данных пациентов достигнута компенсация ХСН, при наличии диастолической дисфункции левого желудочка (большинство пациентов данной группы имели I тип диастолической дисфункции ЛЖ), что свидетельствует о наличии скрытой ХСН, эндотелиальной дисфункции, наличии легочной гипертензии [2].

Средние уровни NT-проBNP ($150,92 \pm 36,98$ пг/мл), эндотелина-1 ($1,63 \pm 0,037$ фмоль/л) у пациентов 3-й группы оказались выше нормального уровня, что подтверждает наличие ХСН у данной группы пациентов с ХОБЛ [2] (табл.). Пациенты 3-й группы были более молодого возраста, использующие М-холинолитики или β 2-агонисты, ингаляционные кортикостероиды (65%) либо не получающие базовой терапии ХОБЛ (35%), нерегулярно принимали ИАПФ или блокаторы ангиотензина II, селективные β -блокаторы. Клинические проявления ХСН у данной группы больных обусловлены недостаточными дозами и нерегулярным приемом лекарственных препаратов. У пациентов 3-й группы самый низкий уровень ДЛА среди обследованных, но расширение полости ПЖ и ПП отмечались чаще, по-видимому, у пациентов 3-й группы на remodelирование правых отделов сердца влияло как течение ХОБЛ (в основном легкая и средняя степень), более чем у двух третей пациентов 3-й группы определялся 2-й и 3-й тип ДДЛЖ. При данных типах ДДЛЖ определяется высокий уровень давления в левом предсердии, что влечет за собой гипертензию и застой в малом круге кровообращения, вероятно, расширение правых камер сердца у этих больных обусловлено влиянием нарушений функции левых отделов сердца.

Обсуждение

В литературных источниках достаточно информации об эндотелине-1 и NT-проBNP. Существует ряд работ об их роли в диагностике ХСН, эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии [3; 4].

В литературе приводится описание о том, что в условиях сохраненной систолической функции ЛЖ экспресс-метод оценки содержания BNP позволяет значительно увеличить диагностическую значимость данных ЭХО-КГ в выявлении ДДЛЖ. В рамках исследования,

по результатам многофакторного анализа клинических показателей пациентов, уровень BNP зависел от нескольких факторов, в том числе и степени дисфункции ЛЖ [4]. У всех групп пациентов в нашем исследовании выявлена слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ и NT-proBNP при среднем показателе ФВ более 50%.

У пациентов 1-й группы уровень NT-proBNP оказался самым высоким в исследовании и составил $469,81 \pm 87,37$ нг/мл, что объясняет клинические проявления застойной ХСН у данных пациентов. В ходе нашего исследования выявлена слабая положительная корреляционная связь функционального класса ХСН и уровня NT-proBNP ($r=0,1$), обусловленная влиянием ХОБЛ и трудностью определения ФК ХСН при коморбидной патологии (ССЗ и ХОБЛ), что согласуется с литературными данными [2; 5].

Уровень эндотелина-1 у пациентов данной группы оказался самым высоким в исследовании и составил $2,78 \pm 0,75$ фмоль/л. Нами выявлена слабая положительная корреляционная связь эндотелина-1 и функционального класса ХСН ($r=0,11$), низкий коэффициент корреляции обусловлен трудностью определения ФК ХСН из-за одышки у пациентов с ХОБЛ. Данные результаты о положительной корреляционной связи эндотелина-1 и функционального класса ХСН подтверждаются литературными источниками. Самый высокий уровень эндотелина-1 у пациентов 1-й группы среди исследуемых подтверждает клинические проявления застойной ХСН, эндотелиальной дисфункции и легочной гипертензии [2].

Также нами получена слабая корреляционная связь выраженности степени ДДЛЖ с уровнем NT-proBNP ($r=0,16$), что доказывает роль ДДЛЖ в развитии ХСН у пациентов с ХОБЛ, ранее не описанную у пациентов пожилого и старческого возраста.

По результатам нашего исследования, самый неблагоприятный прогноз у пациентов 1-й группы, учитывая старческий возраст, крайне тяжелую степень ХОБЛ, клинические признаки ХСН, самый высокий уровень ДЛА, NT-proBNP и эндотелина-1. Также наше исследование показало, что маркеры сердечной недостаточности, такие как NT-proBNP и эндотелин-1, помогли выявить скрытую ХСН у пациентов 2-й группы, несмотря на отсутствие клинических признаков ХСН. Вероятно, грамотно подобранная комплексная лекарственная терапия помогла компенсировать ХСН у данных больных, но только хорошая приверженность к лечению поможет избежать декомпенсации ХСН и улучшить прогноз для данных пациентов. Заставляет обратить на себя внимание 3-я группа пациентов более молодого возраста с более расширенными камерами сердца, более низкой ФВ, II и III типом ДДЛЖ. Уровни NT-proBNP и эндотелина-1 у данных пациентов были выше нормы, что подтверждало наличие клинических признаков ХСН, но самые низкие из обследованных пациентов. Тем не менее наличие уже в таком возрасте изменений левых и правых отделов

сердца, легочной гипертензии, тяжелой ДДЛЖ позволяет думать о сомнительном прогнозе. Все пациенты в нашем исследовании в связи с коморбидной патологией нуждаются в наблюдении пульмонолога и кардиолога, а пациентам 1-й и 3-й групп необходим тщательный подбор комплексной терапии.

Наше исследование показало, что маркеры сердечной недостаточности, такие как NT-proBNP и эндотелин-1, помогают выявить скрытую ХСН у пациентов с ХОБЛ, определить тяжесть и прогноз течения заболевания [2].

Выводы

1. Повышенный уровень NT-proBNP выявлен у пациентов всех групп, что подтверждает его роль как маркера ХСН. У пациентов без клинических признаков ХСН NT-proBNP также оказался выше нормы, что свидетельствует о наличии скрытой ХСН, наличии диастолической дисфункции левого желудочка. У пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) уровень NT-proBNP оказался относительно более низким, что, вероятно, обусловлено менее длительным течением коморбидной патологии и менее тяжелым течением ХОБЛ.
2. Средний уровень эндотелина-1 у пациентов всех групп в исследовании был выше нормы, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о ее роли в развитии ХСН. Повышенный уровень эндотелина-1 у пациентов 2-й группы свидетельствовал о скрытой, хорошо компенсированной ХСН, что подтверждает его роль раннего маркера сердечной недостаточности.
3. У более возрастных пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ выявлены более высокие показатели NT-proBNP и эндотелина-1, что свидетельствует о влиянии ХОБЛ на формирование и развитие ХСН у лиц пожилого и старческого возраста.
4. Не всегда отсутствие клинических признаков ХСН с сохраненной ФВ может исключить наличие скрытой ХСН, в связи с этим рекомендуется у пожилых больных ХОБЛ использовать комплексный подход к диагностике ХСН, включая ЭХО-кардиографическое исследование с определением размеров камер сердца, фракции выброса, ДЛА, ДДЛЖ, а также маркеров сердечной недостаточности: главным образом эндотелина-1, NT-proBNP, которые обладают высокой чувствительностью для диагностики даже скрытой ХСН у пожилых больных ХОБЛ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Бородкин А.В. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и в отсутствие хронической обструктивной болезни легких / А.В. Бородкин, Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 4

[Электронный ресурс]. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21327> (дата обращения: 5.06.2018).

2. Сунцова В.А. «Хроническое полиморбидное сердце» и хроническая сердечная недостаточность у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких / В.А. Сунцова, В.И. Трофимов, Д.А. Сунцов и др. // Успехи современной науки. – 2017. - Т. 2, № 12. – С. 112-120.
3. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05. - Томск, 2014. – 49 с.
4. Прибылов С.А. Диагностика, нейрогуморальные механизмы, лечение эндотелиальной дисфункции и легочной гипертензии при сердечной недостаточности различной этиологии в клинике внутренних болезней: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05. - Воронеж, 2006. - 47 с.
5. Баймаканова Г.Е. Использование биомаркеров для диагностики сердечной дисфункции у больных ХОБЛ / Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев // Респираторная медицина. - 2011. - № 1. - С. 27-31.