

# Мозговой натрийуретический пептид и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе

О.Е. Ильичева, У.В. Харламова, Н.Н. Нездоймина  
ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

## Brain natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events in hemodialysis patients

О.Е. Ilyicheva, U.V. Kharlamova, N.N. Nezdojmina  
The Chelyabinsk state medical academy of Federal agency on public health services and social development

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, мозговой натрийуретический пептид, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Целью исследования явилось изучение прогностической роли мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, получающих лечение программным гемодиализом. У 51 больного с хронической почечной недостаточностью, получающего лечение гемодиализом, проведено исследование уровня МНУП, эхокардиография. В течение года прослежено развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. За время наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события отмечены у 14 (27,45%) участников. Увеличение квартиля МНУП сопровождалось ростом частоты конечной точки ( $p < 0,05$ ). Относительный риск развития конечной точки в 4-м квартиле по сравнению с 1-м квартилем составил 3,23 (95% ДИ [1,59; 11,8];  $p < 0,05$ ).

У пациентов, находящихся на гемодиализе, выявлено достоверное повышение концентрации МНУП по сравнению с практически здоровыми лицами. Выявлена статистически достоверная связь между уровнем МНУП и структурно-функциональными показателями миокарда. У пациентов на гемодиализе с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с пациентами без таковых уровень МНУП был достоверно выше. Повышенный уровень МНУП является прогностическим маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом.

The aim of the study was to determine the prognostic role of brain natriuretic peptide (BNP) in development of adverse cardiovascular events in patients on program hemodialysis. We studied BNP level and performed ultrasonography in 51 patients with CRF on hemodialysis. Adverse cardiovascular events developed in 14 (27,45%) patients for one year of followup. A significant correlation was found between BNP concentration and systolic and diastolic myocardial function. BNP level was significantly above ( $p < 0,01$ ) in patients with adverse cardiovascular events compared to patients without them. An increase in quartile BNP was accompanied by an increase in frequency of the end final point ( $p < 0,05$ ). The relative risk of development of a final point in 4th quartile in comparison with 1st quartile, has made 3,23 (95% ДИ [1,59; 11,8];  $p < 0,05$ ).

Conclusions: the BNP level is significantly increased in patients on hemodialysis compared to practically healthy people. There is a statistically significant correlation between the BNP concentration and structure and functional myocardial indexes. BNP level was increased in those hemodialysis patients who had adverse cardiovascular events. The raised level BNP is prognostic a marker of adverse cardiovascular outcomes at patients, being on treatment by a program hemodialysis.

**Keywords:** chronic renal insufficiency, brain natriuretic peptide, cardiovascular events.

Поражения сердечно-сосудистой системы у больных, получающих лечение программным гемодиализом, разнообразны, выявляются с высокой частотой и оказывают существенное влияние на прогноз [2]. Известно, что сердечно-сосудистые осложнения служат наиболее частыми причинами смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [10]. Данные недавних исследований указывают на важную прогностическую роль мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сердечной

недостаточностью [11], острым коронарным синдромом [6], инфарктом миокарда [8], стенокардией напряжения [4]. Оценка прогностической роли МНУП у лиц, получающих лечение программным гемодиализом, неоднозначна. Вместе с тем выяснение этого вопроса имеет важнейшее значение для прогноза при лечении гемодиализом, выбора оптимальной тактики и дальнейшей оптимизации терапии.

Цель работы – изучить прогностическую роль МНУП в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, получающих лечение программным гемодиализом.

## Материалы и методы

В ретроспективный анализ включен 51 пациент (21 женщина и 30 мужчин, средний возраст  $45,1 \pm 3,2$  года) с терминальной ХПН, получавший лечение программным гемодиализом в период 2007–2008 гг. в отделении гемодиализа на базе МУЗ «ГКБ № 8 г. Челябинска». Гемодиализ проводили на аппарате Fresenius с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F 8 и F 10 HPS. Продолжительность сеанса гемодиализа составляла 4–5 часов 3 раза в неделю. Обеспеченная доза диализа (индекс  $spKT/V$ ) составляла не менее 1,3 по логарифмической формуле Дж. Даугирдаса:

$$Kt/V = 2,2 - 3,3 \times (R - 0,03 - UF/W),$$

где R – отношение азота мочевины плазмы после и перед диализом; UF – объем ультрафильтрации в литрах; W – вес больного после диализа (кг).

Критерии включения в исследование: 1) больные с терминальной стадией ХПН, находящиеся на лечении гемодиализом; 2) информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: 1) отказ пациента от обследования.

Клинические исходы: 1) смерть; 2) развитие инфаркта миокарда; 3) развитие нарушений ритма и проводимости (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, частая суправентрикулярная экстрасистолия, пароксизмы фибрилляции предсердий, атриовентрикулярная блокада II–III степени), выявленных клинически и на ЭКГ покоя; 4) прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Определение уровня МНУП проводилось с использованием тест-системы «Мозговой натрийуретический пептид (BNP-32) без экстракции» фирмы-производителя Peninsula Laboratories, Inc. (США). Забор крови для определения концентрации МНУП проводился после окончания процедуры гемодиализа.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнена на аппарате «HP Sonos 100 CF» с использованием датчика 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях по методике Н.М. Мухарлямова, Ю.Н. Беленкова (1981) с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Оценивались состояние клапанного аппарата сердца, конечный систолический и диастолические размеры (КСР, КДР), конечный систолический и диастолический объемы (КСО, КДО), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖПЛЖ), величина фракции выброса (ФВ), фракционное укорочение левого желудочка по длинной оси (ФУ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux и соавт., индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) – по формуле:  $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДР$ , максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), время замедления раннего диастолического потока (DT).

В качестве контрольной группы были обследованы 10 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста (5 женщин и 5 мужчин, средний возраст –  $43,9 \pm 15,5$  года).

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ STATISTICA

6.0. Расчет относительного риска (ОР) выполнен с помощью программы Epi Info (версия 5.0b). Данные представлялись границами доверительного интервала (ДИ) с уровнем доверительной вероятности 95%. Значимость различий для количественных данных между группами оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистическая связь между количественными показателями выявлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Средняя концентрация МНУП в когорте составила 652,94 пг/мл 95% ДИ [331,54; 974,34] (межквартильный интервал 100–560 пг/мл). У 10 здоровых лиц уровень МНУП был достоверно ниже и составил 27,4 пг/мл 95% ДИ [9,02; 34,06], ( $p < 0,001$ ).

Был проведен корреляционный анализ между уровнем МНУП и ЭхоКГ-показателями. Обнаружена сильная положительная корреляционная связь между уровнем МНУП и размером ЛП ( $R = 0,47$ ,  $p = 0,005$ ); ИММЛЖ ( $R = 0,52$ ,  $p = 0,0001$ ); КСР ( $R = 0,37$ ,  $p = 0,005$ ); КДР ( $R = 0,43$ ,  $p = 0,0001$ ); МЖП ( $R = 0,51$ ,  $p = 0,0001$ ); ЗСЛЖ ( $R = 0,49$ ,  $p = 0,0002$ ); ОТС ( $R = 0,52$ ,  $p = 0,0001$ ); Е/А ( $R = 0,81$ ,  $p = 0,00001$ ); IVRT ( $R = 0,47$ ,  $p = 0,0003$ ). Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем МНУП и ФВ ( $R = -0,54$ ,  $p = 0,00001$ ).

За время наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события отмечены у 14 (27,45%) участников. У пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с пациентами без таковых уровень МНУП был достоверно выше – 1254,29 пг/мл 95% ДИ [285,89; 2222,67] и 425,41 пг/мл 95% ДИ [166,28; 684,53] соответственно ( $p < 0,01$ ). При этом увеличение квартиля МНУП (табл.) сопровождалось ростом частоты конечной точки ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, ОР развития конечной точки в 4-м квартиле по сравнению с 1-м квартилем составил 3,23 (95% ДИ [1,59; 11,8];  $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, что увеличение концентрации МНУП приводит к учащению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как минимум в 3,23 раза, а максимально может увеличить частоту более чем в 11,8 раза.

## Обсуждение

В патогенезе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий важное место занимают нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Одним из важнейших патогенетических механизмов является нарушение насосной функции сердца, вызывающее активацию ряда нейрогуморальных систем, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системам, альдостерону, вазопрессину и МНУП [12]. По данным нашего исследования, концентрация МНУП у диализных пациентов была достоверно выше, чем у практически здоровых лиц. Выявленные изменения концентрации МНУП указывают на вовлечение в патологический процесс миокарда, нарушение работы сердца, активность процессов его структурной перестройки (ремоделирования) [1].

При проведении корреляционного анализа между уровнем МНУП и ЭхоКГ-показателями обнаружена сильная положительная корреляционная связь между уровнем МНУП и размером ЛП, ИММЛЖ, КСР, КДР, МЖП, ЗСЛЖ, ОТС; Е/А,

IVRT и отрицательная корреляционная связь между уровнем МНУП и ФВ. По данным ряда авторов, уровень МНУП повышается прямо пропорционально тяжести дисфункции миокарда [14], выявлена связь фракции выброса левого желудочка и уровня МНУП [3]. Было выяснено, что в прогнозе исхода при диастолической дисфункции МНУП оказался более точным по сравнению с данными показателей доплер-эхокардиографии [7]. Это связано с тем, что основным стимулом секреции МНУП является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца [5]. Соответственно, чем тяжелее дисфункция левого желудочка, тем заметнее преобладание сосудосуживающих систем (прежде всего симпатической и ренин-ангиотензиновой) над сосудорасширяющими системами. Поэтому высокий уровень МНУП отражает не столько активность собственных защитных механизмов, сколько тяжесть имеющейся дисфункции левого желудочка и степень активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем [1].

В ходе исследования выявлено, что увеличение концентрации МНУП приводит к учащению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных на гемодиализе, что согласуется с существующими литературными данными. Доказано, что прогностическая значимость определения МНУП выше многих других прогностических факторов. Высокий уровень МНУП указывает на высокий риск смерти, причем независимо от фракции выброса левого желудочка, возраста больного [9, 13].

#### Таблица

**Распределение концентрации МНУП в зависимости от сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе**

Квартиль	Клинические исходы (абсолютное количество и % в группе)
1-й квартиль (20–100 пг/мл) (n = 14)	2 (14,3%)
2-й квартиль (100–230 пг/мл) (n = 12)	2 (16,7%)
3-й квартиль (230–560 пг/мл) (n = 12)	4 (33,3%)
4-й квартиль (≥560 пг/мл) (n = 13)	6 (46,2%)

#### Выводы

1. У пациентов, находящихся на гемодиализе, выявлено достоверное повышение концентрации МНУП по сравнению с практически здоровыми лицами.

2. Выявлена статистически достоверная связь между уровнем МНУП и структурно-функциональными показателями миокарда.

3. У пациентов на гемодиализе с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с пациентами без таковых уровень МНУП был достоверно выше.

4. Повышенный уровень МНУП является прогностическим маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом.

#### Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2009. Т. 10. № 5. С. 271–281.

2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг.: отчет по данным регистра Российского диа-

лизного общества // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 3. С. 204–275.

3. 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. Vol. 89. P. 150–154.

4. Bibbins-Domingo K., Gupta R., Na B. et al. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease // JAMA. 2007. Vol. 297. P. 169–176.

5. Clerico A., Iervasi G., Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans // Horm. Metab. Res. 1999. Vol. 31. № 9. P. 487–489.

6. De Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1014–1021.

7. Dokainish H., Zoghbi W.A., Lakkis N.M. et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure // Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. № 8. P. 1223–1226.

8. Kasap S., Gönenç A., Şener D.E., Hisar İ. Serum Cardiac Markers in Patients with Acute Myocardial Infarction: Oxidative Stress, C-Reactive Protein and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide // J. Clin. Biochem. Nutr. 2007. Vol. 41. № 1. P. 50–57.

9. Latini R., Masson S., Wong M. et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 1. P. 3–30.

10. Levey S.A., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. P. 828–833.

11. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 509–516.

12. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // Eur. J. Ytart. Failure. 2004. Vol. 6. P. 261–268.

13. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 110. № 13. P. 1780–1786.

14. Yoshimura M., Yasue H., Okumura M. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 464–469.

Получено 14.03.2010 – принято к печати 19.11.2010