

Клиническое значение мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической обструктивной болезнью легких

Н.А.Кароли¹, А.В.Бородкин¹, М.А.Курносова², А.П.Ребров¹

¹ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России;

²ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

Резюме

Основными причинами одышки у пациентов старшей возрастной группы являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожие черты клинической картины и общность звеньев патогенеза. В последние годы важными принципами диагностики ХСН является использование инструментальных (ЭхоКГ, МРТ) и лабораторных (BNP и NT-proBNP) маркеров. В настоящее время надежно и строго доказательно обосновано, что выявление повышенных концентраций BNP и NT-proBNP свидетельствует о наличии у пациента дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. В статье приводятся данные о роли и значении натрийуретических пептидов в диагностике наличия и выраженности сердечной недостаточности у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, маркеры ХОБЛ, мозговой натрийуретический пептид.

The clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease

NAKaroli, AVBorodkin, MAKurnosova, APRebrou

Summary

The main causes of dyspnea in patients of the older age group are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF). These diseases share common risk factors, similarities and common clinical pathogenesis. In recent years, important principles of diagnosis of CHF consist of using a tool and laboratory (BNP and NT-proBNP) markers. Currently, it is securely and strictly evidence-based, that the detection of elevated concentrations of BNP and NT-proBNP indicates the presence of the patient's myocardial dysfunction and heart failure. The article presents data on the role and significance of natriuretic peptides in the diagnosis of the presence and severity of heart failure in patients with COPD.

Key words: COPD, COPD markers, brain natriuretic peptide.

Сведения об авторах

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед.наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Бородкин Андрей Владимирович – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Курносова Мария Анатольевна – врач-кардиолог ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

Ребров Андрей Петрович – д-р мед.наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Клиницисты на разных этапах оказания медицинской помощи часто встречаются с пожилыми пациентами, предъявляющими жалобу на одышку. Основными причинами одышки у больных старшей возрастной группы являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ХОБЛ – болезнь второй половины жизни, клинически проявляется в большинстве случаев после 40 лет, и, как правило, к этому времени возникает сопутствующая патология. Распространенность ХСН в популяции составляет не менее 1,8–2%, а среди лиц старше 65 лет частота встречаемости возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пациентов пожилого возраста. По данным разных авторов, в 30–62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН [1–4]. Риск ее развития у пациентов с ХОБЛ в 4,5 раза выше, чем в общей популяции. Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожие черты клинической картины и общность некоторых звеньев патогенеза, а их сочетание представляет собой определенные трудности для диагностики и лечения.

Диагностика

Диагностика сердечной недостаточности (СН), особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные затруднения. Обычно пациент с СН обращается за медицинской помощью именно из-за возникновения у него симптомов, многие из которых имеют низкую специфичность и не позволяют с уверенностью отличить СН от других заболеваний. По данным L.Nielsen, приблизительно 50% больных направляются врачами общей практики к кардиологам с недиагностируемой СН [5, 6]. В то же время необходимость оказания неотложной помощи (например, при острой СН) требует

быстрого проведения диагностических мероприятий для точного установления диагноза.

Маркеры

В последние годы важным принципом диагностики ХСН является использование инструментальных (эхокардиография – ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография) и лабораторных (BNP и NT-proBNP) маркеров. Поскольку симптомы и клинические признаки СН неспецифичны, то у многих больных с клиническим подозрением на СН при ЭхоКГ не удается выявить сколько-нибудь значимых нарушений со стороны сердца.

Натрийуретические пептиды

Альтернативный диагностический подход подразумевает измерение концентрации в крови натрийуретических гормонов – семейства пептидов, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, повышении гемодинамической нагрузки на сердце (например, при фибрилляции предсердий, тромбоэмболии легочной артерии), а также ряде внесердечных состояний (например, при почечной недостаточности) [6, 7]. В настоящее время известно 3 натрийуретических пептида – предсердный (А-тип), мозговой (В-тип) и сосудистый (С-тип). Предсердный натрийуретический пептид секретируется преимущественно в предсердиях в ответ на дилатацию полости. Сосудистый натрийуретический пептид продуцируется и высвобождается эндотелиальными клетками в ответ на изменение напряжения сдвига. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) был выделен в 1988 г. T.Sudoh и соавт. из мозга свиньи [8, 9]. Все натрийуретические пептиды имеют сходную молекулярную структуру, состоящую из 17 аминокислот, которые образуют кольцевой фрагмент с N-концевыми «хвосты-

ками». Предшественником натрийуретического пептида типа В (BNP) является пропептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP), который синтезируется преимущественно в кардиомиоцитах левого желудочка (ЛЖ) и хранится в секреторных гранулах. При высвобождении специфическая протеаза расщепляет proBNP на N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), биологически инертную молекулу из 76 аминокислот и собственно физиологически активную часть – BNP, состоящую из 32 аминокислот. В результате оба компонента попадают в кровоток в эквивалентных концентрациях.

BNP обладает выраженной физиологической активностью, которая направлена на процессы усиления натрийуреза и как бы противостоит гемодинамическим эффектам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ведущими стимулами секреции BNP и NT-proBNP желудочками сердца являются повышение растяжимости отдельных участков миокарда в камерах сердца, региональное или глобальное нарушение систолической или диастолической функции ЛЖ. В последнее время появились данные, что одной из причин индукции пептидов может быть локальная ишемия. Менее выраженным стимулирующим эффектом обладают глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эндотелин-1 и ангиотензин II. Они стимулируют синтез proBNP независимо от гемодинамических эффектов [6, 9, 10]. Кроме того, уровень BNP несколько выше у женщин, чем у мужчин, у пожилых людей по сравнению с молодыми.

Изначально разработанные иммунохимические методы были направлены на определение BNP. Однако вскоре выяснилось, что методы, определяющие NT-proBNP, в равной степени могут быть использованы в клинической практике, и, более того, определение этого компонента в крови имеет ряд преимуществ относительно детекции гормонально активной молекулы. В частности, период полувыведения NT-proBNP составляет 60–120 мин, тогда как BNP выводится из кровотока достаточно быстро (20 мин). Кроме того, выяснилось, что концентрация NT-proBNP в отличие от BNP не зависит от суточных колебаний, а сам фрагмент высоко стабилен в плазме при комнатной температуре (до 5 дней). Именно поэтому в последние годы большинство исследований клинического характера были проведены именно с использованием теста на NT-proBNP. Имеется 4 исследования, в которых проводилось сравнительное изучение BNP и NT-proBNP в диагностике СН. В 3 из них диагностическая значимость была сопоставима, а в 1 исследовании BNP обладал преимуществами в популяции пациентов старше 65 лет [10].

Доказательная база

В настоящее время надежно и строго доказательно обосновано, что выявление повышенных концентраций BNP и NT-proBNP свидетельствует о наличии у пациента дисфункции миокарда и СН. По результатам метаанализа, включавшего данные 5508 пациентов из 10 исследований, был сделан вывод, что NT-proBNP может с успехом применяться в практике с целью исключения СН у больных до проведения ЭхоКГ. Уровень NT-proBNP < 125 пг/мл позволяет исключить диагноз СН [11]. BNP и NT-proBNP являются важным дополнением к клиническим данным, что позволяет улучшить диагностику СН на первичном этапе обследования и выбрать правильную тактику ведения пациента.

Систолическая функция

Традиционно ХСН связывают со снижением систолической функции ЛЖ, сопровождающимся увеличением объемов сердца и снижением насосной функции. Однако значительная часть пациентов с СН имеет нормальную или почти нормальную фракцию выброса

(ФВ) ЛЖ (>45–50%). В таких случаях целесообразно говорить о СН с сохраненной систолической функцией (СН–ССФ) или, что более правильно, о СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СН–СФВ ЛЖ). Частота встречаемости пациентов с СН–СФВ ЛЖ зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки ФВ ЛЖ. Так, среди тяжелых декомпенсированных стационарных пациентов с СН доля лиц с СН–СФВ ЛЖ, как правило, не превышает 20% [7]. Среди всех больных с диагнозом СН в стационарной и поликлинической практике доля пациентов с СН–СФВ ЛЖ может достигать 30–50%. Точная диагностика диастолической формы СН затруднена. Это состояние часто остается нераспознанным. По некоторым оценкам, диастолической СН сейчас во всем мире страдают 15–20 млн человек. Симптомы заболевания неспецифичны и нередко наблюдаются при других состояниях. В настоящее время доплерографическая регистрация трансмитрального диастолического потока является ведущим неинвазивным методом оценки диастолической функции ЛЖ. Кроме того, перспективным методом считается использование тканевой доплерографии. Однако указанные инструментальные методы позволяют оценить лишь характер заполнения ЛЖ, который может варьировать под воздействием не только изменений собственно диастолических свойств ЛЖ, но и изменений нагрузочных условий заполнения камер сердца, и таким образом лишь косвенно отражают особенности функционирования сердца в диастоле. Кроме того, использование тканевой доплерографии зачастую недоступно в больницах общего профиля. До сих пор не разработаны четкие критерии для выявления диастолической дисфункции у больных с мерцательной аритмией, стенозом левого атриовентрикулярного отверстия и других патологий, при которых деформируется спектр митрального кровотока.

В большинстве имеющихся работ продемонстрирована взаимосвязь между BNP/NT-proBNP и ФВ ЛЖ [9], хотя эта взаимосвязь и не была однонаправленно строгой. В то же время, поскольку по мере роста диастолического давления в полости ЛЖ возрастает секреция мозгового натрийуретического гормона, было высказано предположение, что уровни BNP или NT-proBNP могут достаточно точно отражать тяжесть имеющихся диастолических расстройств у пациентов с ССФ ЛЖ. С.Tschöpe и соавт. (2005 г.) было проведено исследование, в котором изучалась роль NT-proBNP в диагностике диастолической дисфункции ЛЖ. У 68 пациентов с симптоматической изолированной диастолической дисфункцией (I–III функциональный класс) при ФВ ЛЖ > 50% и у 50 пациентов без признаков СН (группа контроля) определялись показатели диастолической функции методом тканевой доплерографии, и проводилось инвазивное определение параметров гемодинамики (катетеризация правых и левых отделов сердца). Оказалось, что медиана уровня NT-proBNP у пациентов с доказанной диастолической дисфункцией была выше, чем у лиц группы контроля (189,54 и 51,89 пг/мл; $p < 0,001$) [12]. В то же время в работе Y.Iwanaga и соавт. (2006 г.) установлено, что уровень BNP в большей степени связан с конечным диастолическим размером стенки ЛЖ, чем с другими параметрами систолической и диастолической СН [13], в связи с чем уровень BNP значительно выше при систолической дисфункции ЛЖ, чем при диастолической.

Другие факторы

Необходимо учитывать, что помимо функции ЛЖ значительное количество факторов может влиять на уровни циркулирующих BNP или NT-proBNP [9]. В их числе: возраст, женский пол, снижение индекса массы тела, нарушение почечных функций, гипертрофия ЛЖ, анамнез инфаркта миокарда и имеющаяся ишемия

миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, нарушение ритма сердца.

В то же время у пациентов с ожирением отмечается более низкий уровень BNP по сравнению с теми, кто имеет индекс массы тела менее 30 кг/м², что может быть связано с тем, что адипоциты имеют рецепторы, которые связывают и катаболизируют BNP, тем самым снижая его уровень в периферической крови [9, 10].

Одышка

Важной задачей в отделениях неотложной терапии является верификация причины остро возникшей одышки. Результаты одного из первых, опубликованных в 1994 г. небольших исследований, свидетельствовали о возможности использования BNP в качестве тестового маркера СН. Однако лишь после появления быстрых аналитических систем для его определения, проведения специальных исследований и публикации в 2002 г. результатов первого крупного исследования (1586 пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи по поводу одышки) показатель начал входить в клиническую практику [9]. По результатам этого исследования BNP являлся точным диагностическим маркером СН, обеспечивающим более качественную диагностику наличия СН по сравнению с клиническим заключением.

Аналогичные данные были получены позднее для NT-proBNP в проспективном исследовании PRIDE с участием 599 пациентов с остро возникшей одышкой на догоспитальном этапе. Диагноз острой СН был поставлен врачами на основании клинических признаков, традиционных данных обследования. Медиана уровня NT-proBNP у пациентов с одышкой, которым был установлен диагноз острой СН, составила 3,382 пг/мл, а у лиц без острой СН – медиана составила 115 пг/мл [9, 14]. Уровни NT-proBNP более 450 пг/мл для пациентов моложе 50 лет и более 900 пг/мл для пациентов старше 50 лет обладали высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. Был сделан вывод, что тест на NT-proBNP имеет большую значимость в диагностике острой СН, чем оценка клинических проявлений.

Неотложные состояния

В 2008 г. были опубликованы данные метаанализа по результатам 10 исследований, в которых определялись уровни BNP или NT-proBNP у пациентов, обратившихся за неотложной помощью по поводу одышки [15]. Авторами было отмечено, что BNP и NT-proBNP имеют сходные возможности в диагностике СН.

Клиническое направление в использовании BNP и NT-proBNP получило развитие при создании экспресс-метода определения маркера – в рамках «Point of Care». Использование метода дало возможность начать применение детекции NT-proBNP в диагностике неотложных состояний. Первая работа с применением «быстрого» теста NT-proBNP в условиях многопрофильного стационара продемонстрировала, что в приемном отделении пропускается 15% случаев декомпенсации СН, а у 11% пациентов с диагнозом ХСН выявляется другая причина клинической симптоматики. Использование «прикроватного» теста позволило бы правильно установить или исключить СН в 96% случаев неуточненного диагноза.

Стоимость обследования

В ряде крупных международных исследований было показано, что применение в клинической практике тестов NT-proBNP и BNP позволяет снизить стоимость обследования больных с СН и достаточно точно предсказывать наличие или отсутствие дисфункции ЛЖ до проведения ЭхоКГ. В одном из исследований 55 пациентам с СН был определен уровень BNP и не проводилась ЭхоКГ, тест на NT-proBNP был проведен 51 паци-

енту. У 6 пациентов с СН тест на BNP оказался отрицательным (ложноотрицательный результат), в то время как тест на NT-proBNP был ложноотрицательным у 1 больного с установленной СН. Результаты исследования продемонстрировали, что применение на ранних этапах диагностики тестов на NT-proBNP и BNP приводит к экономии средств из-за отсутствия необходимости в проведении дорогостоящего исследования – ЭхоКГ [6]. Экономическая эффективность NT-proBNP в диагностике и ведении пациентов с одышкой в отделении неотложной терапии была также убедительно показана в исследовании PRIDE. В исследовании Canadian IMPROVE-CHF, включавшем 501 пациента, было продемонстрировано, что использование NT-proBNP позволяет снизить стоимость затрат на 1000 дол. США [9].

Прогностическая значимость

Нельзя также не упомянуть о прогностической значимости BNP и NT-proBNP в определении риска смертности и госпитализации по поводу СН [9]. В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с острой СН уровни BNP и NT-proBNP при выписке обладают большей прогностической значимостью, чем уровни при поступлении [9].

Роль натрийуретических гормонов особенно актуальна у больных с сочетанной патологией при недостаточной информативности ЭхоКГ в связи с измененными легкими. У пациентов с ХОБЛ определение плазменных уровней натрийуретических пептидов является быстрым и чувствительным способом диагностики сопутствующей ХСН [2, 16]. Все исследования по изучению натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ можно разделить на группы: определение уровня пептидов в период обострения (диагностика сопутствующей острой или хронической СН) и в период ремиссии респираторного заболевания, а также определение уровня пептидов у пациентов с наличием и отсутствием предшествующей СН. С.Lang и соавт. (1992 г.) одними из первых продемонстрировали повышение BNP у пациентов с ХОБЛ и острой дыхательной недостаточностью [17]. E.Vozkanat и соавт. (2005 г.) сообщили, что пациенты со стабильной ХОБЛ (как с наличием, так и с отсутствием СН) имеют более высокий уровень BNP, чем пациенты группы контроля [18]. В работе Y.Inoue и соавт. (2009 г.) установлено, что в период обострения ХОБЛ уровень BNP достоверно выше, чем в период ремиссии [19]. В то же время в период ремиссии уровень BNP также достоверно выше у пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой. Аналогичные данные по значимости BNP в диагностике дисфункции ЛЖ у пациентов с обострением ХОБЛ были получены в ретроспективном когортном исследовании K.Gariani и соавт. (2011 г.) [22] и работе K.Nishimura и соавт. (2014 г.) [16]. Причины повышения уровня BNP у пациентов с ХОБЛ без СН в настоящее время окончательно не выяснены. В большинстве работ не получено взаимосвязи уровня BNP или NT-proBNP с тяжестью ХОБЛ, величиной объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, выраженностью гипоксемии [19]. Причинами, приводящими к повышению натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ, называются повышенное давление в легочной артерии, развитие синдрома ночного апноэ, гиперинфляция со снижением ФВ ЛЖ в период обострения респираторного заболевания, тромбоз легочных сосудов [19].

В одном из исследований было показано, что повышенный уровень NT-proBNP отмечается у 91% пациентов с ХОБЛ и острой СН или декомпенсацией ХСН (в сравнении с 39% клиническими суждениями о наличии острой СН) [20]. В работе С.П.Тертичной и соавт. (2011 г.) было показано увеличение BNP у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными с ишемической болезнью сердца без ХСН, в то же время этот по-

казатель был ниже аналогичного параметра у пациентов без ХОБЛ, причиной усиления одышки у которых явилась декомпенсация СН [21].

Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца. В таких случаях целесообразно сосредоточиться на поиске внесердечных причин имеющихся у больного симптомов и клинических признаков. В ходе многочисленных исследований были определены так называемые «пороговые значения» для натрийуретических гормонов. У больных с разным началом симптомов используют различные пороговые значения.

В ряде работ была показана значимость NT-proBNP и BNP в диагностике СН, и прежде всего – в плане диагностики ее отсутствия [10, 23]. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень BNP должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – менее 300 пг/мл [2, 4, 7]. В работе L.Morrison и соавт. (2002 г.) показано, что отрицательный предикторный уровень BNP < 80 пг/мл составляет 99% [24]. В BNP Multinational Study было показано, что среди взрослой популяции пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи в связи с одышкой (25% имели обструктивные заболевания легких), уровень BNP 100 пг/мл обладает чувствительностью 93,1%, специфичностью 77,3%, положительная предикторная вероятность в отношении СН составляет 51,9%, в то время как отрицательная – 97,7% [25].

В то же время уровень BNP > 500 пг/мл у пациента с известной ХОБЛ, обращающегося по поводу прогрессирующей одышки, свидетельствует о наличии у больного левожелудочковой недостаточности вне зависимости от того, была ли она диагностирована ранее. Данный уровень BNP не позволяет дифференцировать респираторный или кардиальный генез одышки как причины клинического ухудшения состояния пациента, однако свидетельствует о том, что терапия СН должна быть начата или изменена в дополнение к лечению ХОБЛ. Уровень BNP 100–500 пг/мл может свидетельствовать о правожелудочковой СН (что также характерно для пациентов с ХОБЛ), умеренной левожелудочковой СН или их сочетании, в связи с чем также рекомендуется начать терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторами и, возможно, петлевыми диуретиками [2, 4]. Соответственно, для NT-proBNP уровень более 450 пг/мл (для пациентов моложе 50 лет) и 900 пг/мл (для пациентов 50 лет и более) свидетельствует о наличии декомпенсированной ХСН у пациентов с ХОБЛ и нарастанием одышки [2, 4]. Аналогичные данные по диагностическому уровню NT-proBNP у больных с обострением хронического бронхита были получены в работе Q.Wang и соавт. [26]. Показано, что при уровне NT-proBNP > 935 пг/мл чувствительность в отношении левожелудочковой недостаточности составляет 94,4%, специфичность – 68,2%, точность – 74,3%. При этом авторы демонстрируют, что включение уровня NT-proBNP в диагностический алгоритм позволяет значимо повысить вероятность диагностики левожелудочковой недостаточности у пациентов с обострением хронического бронхита, чем при ориентации врачей только на клинические симптомы, данные рентгенографии, электрокардиографии.

В работе F.Rutten и соавт. (2005 г.) были обследованы 200 стабильных пациентов с ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше [23]. Ранее не диагностированная СН была выявлена у 51 из 200 пациентов (25,5%). Было показано, что уровни BNP и NT-proBNP для исключения СН составляют 35 и 125 пг/мл соответственно. В связи с тем, что 20–25% амбулаторных пациентов с ХСН имеют уровень BNP < 100 пг/мл, то при постепенном начале симптомов для исключения СН уровень BNP должен

быть менее 35 пг/мл, а NT-proBNP – менее 125 пг/мл. При уровне NT-proBNP > 160 пг/мл вероятность выявления дисфункции ЛЖ повышается в 10 раз [27]. Чувствительность и специфичность тестов на BNP и NT-proBNP при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале СН [7].

Легочная гипертензия

Обсуждая развитие ХСН у больных ХОБЛ, нельзя не упомянуть про легочную гипертензию и декомпенсацию хронического легочного сердца (ХЛС). Легочная гипертензия является одной из важных проблем современной медицины. По данным ряда авторов, ХОБЛ сопровождается развитием легочной гипертензии в 30–50% случаев. Наличие легочной гипертензии утяжеляет прогноз и становится одним из основных факторов, определяющих выживаемость пациентов с ХОБЛ. Отмечено, что прогноз жизни больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких становится неблагоприятным при стабилизации легочной гипертензии и развитии недостаточности кровообращения. Больные ХОБЛ (2/3) умирают в период от 15 мес до 5 лет после появления декомпенсации кровообращения. Для декомпенсации ХЛС более характерна правожелудочковая недостаточность, которая на определенном этапе становится тесно связанной с левожелудочковой недостаточностью.

В связи с этим необходимо отметить, что повышение уровня BNP и NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ может быть связано не только с развитием левожелудочковой недостаточности, но и с легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью вследствие ХЛС [3, 4, 9, 10, 15, 17, 18, 19, 24, 28, 29]. По данным M.Vando и соавт. (1999 г.), уровень BNP у пациентов с легочным сердцем выше, чем у здоровых лиц, больных без легочного сердца [29], но не достигает уровня, характерного для левожелудочковой СН [24]. Плазменный уровень BNP выше 500 пг/мл был выявлен у пациентов с легочной артериальной гипертензией вследствие легочного фиброза, ХОБЛ, туберкулеза [10]. По данным исследований, уровень BNP коррелирует с давлением в легочной артерии [3, 19, 29]. Согласно рекомендациям BNP Consensus Panel (2004 г.) для ХЛС характерен уровень BNP 100–500 пг/мл [2]. В то же время имеется ряд работ, в которых показана невысокая диагностическая значимость NT-proBNP для выявления правожелудочковой СН [15].

В стабильный период у больных ХОБЛ уровень BNP выше, чем у здоровых людей, но в среднем не превышает 50 пг/мл [24]. Аналогичные данные имеются и по NT-proBNP [28]. В то же время имеются указания, что в период обострения ХОБЛ, особенно в период тяжелого обострения с развитием острой гипоксемии у больных выявляется повышение уровня BNP, хотя и не достигающее уровня декомпенсированной левожелудочковой недостаточности [28–32]. Такое повышение связывают с перегрузкой правого желудочка давлением или объемом. В исследовании D.Stolz и соавт. (2008 г.) BNP являлся независимым предиктором потребности в интенсивной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ [33]. Показана прогностическая значимость NT-proBNP для определения долгосрочного риска смертности после обострения ХОБЛ [34].

Значимость

Включение BNP в комплексный план обследования пациентов приводит к более раннему началу терапии, снижает частоту госпитализаций, уменьшает длительность пребывания больного в стационаре, снижает общие затраты на лечение. В проспективном рандомизированном исследовании BASEL проводились «быстрые» тесты BNP у 452 пациентов с остро возникшей одышкой [9]. Такая диагностическая стратегия на уровне от-

делений неотложной помощи позволила уменьшить объем экстренной помощи, сократить время до выписки, снизить общие затраты на лечение по сравнению с обычным оказанием неотложной помощи без определения BNP. По данным С. Mueller и соавт. (2006 г.), полученным при обследовании 226 пациентов с респираторными заболеваниями, диагностическая стратегия с использованием определения BNP позволяет снизить необходимость госпитализации (81% vs 91%; $p=0,034$), длительность госпитализации (9 дней для BNP-группы и 12 дней для контрольной группы; $p=0,001$) и общие затраты на лечение (4841 дол. США в группе с определением BNP и 5671 дол. США во 2-й группе; $p=0,008$) [35].

Таким образом, ХСН остается одним из часто встречающихся (21–30%) коморбидных состояний при ХОБЛ. В то же время отмечаются явные сложности с диагностикой ХСН у больных ХОБЛ, в связи с чем определение BNP и NT-proBNP находит все более широкое применение не только при кардиоваскулярной патологии.

Литература

- Egred M, Shaw S, Mohammad P et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 2005; 98: 493–7.
- De Miguel Diez J, Cbancafe Morgan J, Jimenez Garcia R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 305–12.
- Hawkins NM, Petrie MC, Jbund PS et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (2): 130–9.
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 171–80.
- Nielsen LS, Svanegaard J, Wiggers P, Egeblad H. The yield of a diagnostic hospital dyspnoe clinic for the primary health care section. *J Intern Med* 2001; 250: 422–8.
- Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое применение мозгового натрийуретического пептида (аминоterminalного фрагмента) – NT-proBNP в кардиологической практике. *Уральский медицинский журнал*. 2007; 7: 95–102.
- Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 81: 1–94.
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863–70.
- Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl): S17–27.
- Jelic S, Le Jemtel T. Diagnostic Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and Functional Consequences of Muscle Alterations in COPD and Chronic Heart Failure. *Chest* 2006; 130 (4): 1220–30.
- Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. See comment in PubMed Commons below. *Eur Heart J* 2010; 31 (15): 1881–9.
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26 (21): 2277–84.
- Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (4): 742–8.
- O'Donoghue M, Kenney P, Oestreich E, Anwaruddin S et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the

diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (9): 1336–40.

- Abroug F, Ouanes-Besbes L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14 (3): 340–7.
- Nishimura K, Nishimura T, Onishi K et al. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 155–62.
- Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992; 83: 529–33.
- Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33 (5): 537–44.
- Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. See comment in PubMed Commons below. *Intern Med* 2009; 48 (7): 503–12.
- Tung RH, Jr Camargo CA, Krauser D et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 2006; 48 (1): 66–74.
- Тертичная С.П., Паршукова В.Н. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. практика*. 2011; 4: 29–34.
- Gariani K, Delabays A, Perneger TV et al. Use of brain natriuretic peptide to detect previously unknown left ventricular dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13298.
- Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ et al. Recognizing heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331 (7529): 1379–86.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2): 202–9.
- Laratta CR, Van Eeden S. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. *Biomed Res Int* 2014; Article ID 528789.
- Wang QP, Cao XZ, Wang XD et al. Utility of NT-proBNP for identifying LV failure in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *PLoS One* 2013; 8 (1): e52553.
- Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39 (1): 51–8.
- Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011; 6: 80–86.
- Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93 (7): 507–14.
- Boschetto P, Fucili A, Stendero M et al. Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology* 2013; 18 (1): 125–30.
- Agarwal SK, Heiss G, Barr RG et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (4): 414–22.
- Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med* 2009; 48 (7): 503–12.
- Stolz D, Breidtbardt T, Christ-Crain M et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133 (5): 1088–94.
- Høiseith AD, Omland T, Hagve TA et al. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD – a prospective cohort study. *Respir Res* 2012; 13: 97.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006; 151 (2): 471–7.

