

Натрийуретические пептиды и хроническая сердечная недостаточность у больных артериальной гипертензией

Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, С.В. Иванова, И.М. Амирбегишвили, Н.И. Герасимова, Е.Н. Ющук, О.В. Крикунова, В.Г. Бицув¹

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва; 1ГУЗ «Кардиологический центр». Нальчик, Россия

Natriuretic peptides and chronic heart failure in arterial hypertension patients

Yu.A. Vasuyk, A.B. Khadzegova, S.V. Ivanova, I.M. Amirbegishvili, N.I. Gerasimova, E.N. Yushchuk, O.V. Krikunova, V.G. Bitsuev¹

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow; ¹Cardiology Center, Nal'chik, Russia

В обзоре обсуждаются возможности натрийуретических пептидов в оценке систолической и диастолической дисфункций левого желудочка и диагностике его гипертрофии у больных артериальной гипертензией (АГ). Представлены данные о возможном влиянии антигипертензивной терапии на уровень мозгового натрийуретического пептида у больных АГ.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия.

The review is devoted to natriuretic peptides perspectives in left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction assessment and LV hypertrophy diagnostics in arterial hypertension (AH) patients. The data describing possible antihypertensive therapy effects on brain natriuretic peptide level in AH patients are presented.

Key words: Natriuretic peptides, left ventricular dysfunction, arterial hypertension.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние 20 лет в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), смертность при ней все еще остается очень высокой [1-3]. Залогом успеха лечения ХСН являются максимально ранняя ее диагностика и комплексная патогенетическая терапия. Однако, основные клинические симптомы ХСН, такие как одышка, повышенная утомляемость, сердцебиение, ограничение физической активности и задержка жидкости в организме не всегда позволяют правильно поставить диагноз, т.к. могут быть проявлениями других заболеваний. Самым частым симптомом ХСН является одышка, которая присутствует у 98,4% больных, вторым и третьим по частоте признаками – утомляемость и сердцебиение, которые выявляются у 94,3% и 80,4% соответственно. Однако чувствительность одышки при ХСН составляет лишь 66%, а специфичность – 52% [4]. Поэтому часто заблуждением является переоценка диагностической значимости этих симпто-

мов, особенно при артериальной гипертензии (АГ), поскольку больные АГ, как правило, имеют избыточную массу тела (МТ) и ведут малоподвижный образ жизни. В связи с этим для диагностики ХСН требуется наличие объективных признаков дисфункции сердца, для обнаружения которых в настоящее время используется эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ (Д-ЭхоКГ), позволяющие оценивать структурно-функциональное состояние и сократительную способность миокарда левого желудочка (ЛЖ). Актуальной остается проблема определения диастолической СН, распространенность которой по данным различных авторов составляет 40%-74% [5,6]. Ее диагностика основывается на анализе клинических симптомов ХСН и нарушений диастолической функции при нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Полноценное исследование диастолической функции сердца не всегда может быть основано на результатах стандартной ЭхоКГ с оценкой трансмитрального кровотока (ТМК). Неоднознач-

ность нарушения диастолы часто требует дополнительного анализа кровотока в легочных венах или выполнения тканевой доплерографии. Однако подобные исследования занимают много времени, требуют наличия дорогостоящего оборудования и высокоспециализированного персонала, в связи с чем не всегда могут быть доступны в повседневной врачебной практике. Именно поэтому в последние годы предметом научных исследований стал поиск объективных неинвазивных методов для выявления пациентов с начальными стадиями ХСН.

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению натрийуретических пептидов (НУП), как возможных неинвазивных маркеров доклинической стадии ХСН, поскольку в организме они играют ключевую роль в водно-электролитном гомеостазе и регуляции артериального давления (АД) за счет своего прямого сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действий [7,8]. Семейство НУП у человека представлено предсердным натрийуретическим пептидом (ПНП), мозговым натрийуретическим пептидом (МНП) и С-типом натрийуретического пептида (С-тип НП) [9,10]. Наиболее информативным и прогностически ценным признан МНП и его аминоконцевой фрагмент NT-про-МНП. МНП главным образом вырабатывается миокардом ЛЖ [11,12]. Основные механизмы повышения уровня МНП в плазме до конца не изучены, однако считается, что повышение конечно-диастолического давления (КДД) в камерах сердца является важным фактором его синтеза и секреции. Имеются немногочисленные данные, свидетельствующие о том, что содержание МНП в плазме коррелирует с давлением наполнения ЛЖ, давлением в правом предсердии (ПП), средним давлением в легочной артерии (СрДЛА), давлением заклинивания легочных капилляров, а также частотой сердечных сокращений (ЧСС) и уровнями норадреналина и эндотелина-1 [13-16]. Наиболее значимая корреляционная связь обнаружена между концентрацией МНП в плазме и КДД ЛЖ ($r=0,79$; $p=0,001$). Однако уровень МНП более тесно коррелирует с конечно-диастолическим меридиональным миокардиальным стрессом стенки ЛЖ ($r=0,89$; $p=0,001$), чем с КДД ЛЖ ($r=0,29$; $p=0,001$) [17]. Различная сила этих корреляционных связей, возможно, обусловлена тем, что давление наполнения определяется не только диастолической функцией ЛЖ, но и условиями его наполнения.

По данным разных авторов определение уровня МНП позволяет предположить преобладание того или иного вида ХСН. При обследовании 331 пациентов с клиническими признаками ХСН [18], диагностическим критерием ХСН явилось повышение концентрации МНП > 50 пг/мл. По результатам исследования более высокие показатели МНП были отмечены у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ: от 87,3 до 532,5 пг/мл, среднее значение —

230,5 пг/мл, тогда как при нарушении диастолической функции сердца повышение уровня МНП наблюдалось в основном у пациентов с рестриктивным типом дисфункции. Из 11 пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ повышение содержания МНП отмечено у 9, при нарушении релаксации — только у 3. На основании этих данных исследователи считают, что повышение концентрации МНП свидетельствует о более тяжелых нарушениях функции сердца и связано в основном с систолической дисфункцией или рестриктивным типом наполнения ЛЖ. Независимо от наличия клинических проявлений ХСН, нарушение диастолической функции ЛЖ по данным Д-ЭхоКГ сопровождается повышением уровня МНП — 286 ± 31 vs 33 ± 3 пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$) [19]. При этом наибольшее содержание МНП (408 ± 66 пг/мл) отмечено в группе с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ. Уровень МНП повышается соответственно тяжести диастолической дисфункции ЛЖ и коррелирует с отношением пиковых скоростей ТМК (Е/А), ($r=0,43$; $p < 0,001$), ранней скоростью ТМК (Е), ($r=0,44$; $p < 0,001$), временем замедления скорости раннего ТМК (DTE), ($r=-0,41$; $p < 0,001$). По результатам множественного анализа возраст, Е и DTE были независимо связаны с концентрацией МНП в плазме. При этом уровень МНП > 100 мг/дл с чувствительностью 86% и специфичностью 76% свидетельствует о наличии диастолической дисфункции ЛЖ [20].

Систолическая дисфункция ЛЖ также сопровождается более выраженным повышением концентрации МНП [21]. Из 100 пациентов, обследованных по поводу одышки, по результатам ЭхоКГ и Д-ЭхоКГ систолическая ХСН была диагностирована у 59 пациентов, диастолическая у 17, у 9 пациентов имеющаяся симптоматика была обусловлена мерцательной аритмией и у 15 диагноз ХСН не подтвердился. Контрольную группу составили 9 здоровых людей. При наличии ХСН уровень МНП был значительно выше (247,9 пг/мл), чем у пациентов с неподтвержденной ХСН (20,6 пг/мл) и в контрольной группе (9,14 пг/мл). Более того, концентрация МНП у пациентов с диастолической СН был ниже, чем у пациентов с нарушением систолической функции ЛЖ — 137,2 vs 362,0 пг/мл ($p < 0,03$), но выше, чем у пациентов остальных двух групп. С помощью ROC-анализа авторами установлено, что при уровне 39,7 пг/мл прогностическая значимость МНП в диагностике диастолической СН составила 89%: 95% доверительный интервал (ДИ), $78 \div 100\%$ ($p < 0,0001$); систолической — 78%: 95% ДИ, $69 \div 88\%$ ($p < 0,0001$). Полученные данные позволили авторам заключить, что повышенное содержание МНП достаточно точно отражает наличие ХСН. Более того, уровень МНП у пациентов с клиническими проявлениями ХСН при сохраненной систолической функции ЛЖ тесно коррелирует с нарушением диастолы, что поз-

воляет его использовать в диагностике изолированной диастолической СН. По данным других исследователей [22] чувствительность и специфичность повышения концентрации МНП $> 14,7$ пмоль/л в определении систолической дисфункции ЛЖ (ФВ $<45\%$) составила 83% и 77%, увеличения константы времени релаксации > 55 мс – 85% и 70%, повышения КДД ЛЖ > 18 мм рт.ст. – 63% и 76% соответственно.

У больных АГ вследствие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) часто наблюдается развитие изолированной диастолической дисфункции, которая служит основным фактором риска (ФР) развития ХСН [23–26]. Поскольку МНП вырабатывается в основном кардиомиоцитами желудочков, увеличение концентрации этого пептида в плазме может с высокой достоверностью отражать наличие структурного повреждения ЛЖ. Хотя исследований, в которых оценивалась диагностическая значимость НУП при АГ мало, имеются единичные данные, свидетельствующие о том, что структурно-функциональное состояние миокарда лучше отражает уровень МНП, чем показатели наполнения ЛЖ. Концентрация МНП в плазме хорошо коррелирует с индексированной массой миокарда (ММ) ЛЖ, чувствительность и специфичность этого метода превышает аналогичные показатели для С-ПНП и N-ПНП. Чувствительность и специфичность повышения концентрации МНП в плазме $> 14,7$ пмоль/л в выявлении ГЛЖ > 120 г/м² составляет 81% и 85% соответственно [22]. При сопоставимых средних цифрах артериального давления (АД) уровень МНП у больных АГ с ГЛЖ достоверно выше, чем у больных АГ без ГЛЖ ($p<0,05$) и тесно коррелирует с индексом ММ ЛЖ (ИММЛЖ) в обеих группах ($r=0,85$; $p<0,01$) [27]. В популяционном исследовании с участием 672 пациентов было обнаружено, что чувствительность и специфичность повышения уровня МНП > 34 пг/мл в определении систолической дисфункции ЛЖ (фракция укорочения $< 28\%$) составили 28% и 86%, ГЛЖ > 110 г/м² для женщин и > 134 г/м² для мужчин – 29% и 88% соответственно, систолической дисфункции с ГЛЖ – 60% и 86% соответственно, тяжелой систолической дисфункции (фракция укорочения $< 22\%$) с ГЛЖ – 71% и 86% соответственно [28]. Следовательно, наибольшей прогностической ценностью в диагностике тяжелой систолической дисфункции с сопутствующей ГЛЖ обладает повышение содержания МНП в плазме > 34 пг/мл. Однако, несмотря на то, что МНП является хорошим маркером в определении структурно-функциональных изменений ЛЖ, комбинированный анализ оценки его уровня и одного из С- или N-концевого ПНП повышает чувствительность метода [22].

Вместе с тем следует отметить, что данные о взаимосвязи содержания МНП с выраженностью структурно-функциональных изменений миокарда при артериальной гипертензии (АГ) неоднозначны. Повышение уровня МНП у больных АГ может пред-

шествовать развитию ГЛЖ [29]. У пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, независимо от наличия ГЛЖ, высокий уровень МНП служит надежным маркером наличия диастолической СН или высокого риска ее развития [23].

При анализе содержания ПНП и МНП у больных АГ с различными геометрическими моделями ЛЖ отмечено, что уровень обоих НУП, независимо от структурно-функционального состояния ЛЖ, был значительно выше у больных АГ по сравнению с контрольной группой [30]. При этом повышение концентрации ПНП > 25 пг/мл свидетельствовало о наличии ГЛЖ с чувствительностью 44% и специфичностью 88%, тогда как повышение уровня МНП > 18 пг/мл сопровождалось увеличением чувствительности и специфичности диагностики ГЛЖ до 60% и 82% соответственно. Чувствительность и специфичность повышения концентраций ПНП и МНП в определении концентрической ГЛЖ у больных АГ составили 69% и 76%; 75% и 74% соответственно, а эксцентрической – только 40% и 60%; 40% и 54% соответственно.

В экспериментальной работе изучали возможные пути развития ХСН вследствие АГ [31]; показано, что с начальными этапами развития ГЛЖ тесно связана экспрессия гена ПНП, а экспрессия гена МНП повышается лишь на этапе развития фиброзных изменений миокарда. Перегрузка давлением приводит к развитию фиброзных изменений миокарда только у мышей с генетически обусловленной недостаточностью МНП. Следовательно, можно предположить, что МНП препятствует развитию гипертрофии и фиброза миокарда желудочков. В этой связи увеличение уровня МНП и дальнейшее прогрессирование структурно-геометрических изменений миокарда с нарушением диастолической или систолической функций ЛЖ можно считать неблагоприятным прогностическим признаком развития ХСН.

Несмотря на очевидную взаимосвязь между концентрацией МНП и развитием ХСН при АГ, очень мало данных получено о характере этой взаимосвязи. Только в одной работе был представлен подробный анализ взаимозависимости уровня МНП с функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) и установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией МНП в плазме и ФК ХСН [32]. Так, содержание МНП значительно ($p<0,001$) выше у пациентов с III-IV ФК ХСН ($690,6\pm 491,1$), чем с I-II ($86,8\pm 82,6$ пг/мл). Малочисленны и неоднозначны исследования о влиянии антигипертензивной терапии на уровень МНП в плазме. Имеются единичные данные, свидетельствующие о том, что наиболее высокая концентрация МНП отмечается у лиц, получающих β -адреноблокаторы [28], тогда как на фоне длительного антигипертензивного лечения АГ ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, уровень МНП в плазме снижается вместе с ММ ЛЖ

[33]. Нет данных о влиянии на уровень МНП комбинированной терапии. Не изучена динамика содержания МНП в зависимости от адекватности проводимого лечения и изменения структурно-функционального состояния ЛЖ.

Таким образом, по результатам большинства исследований МНП является более значимым, чем все остальные НУП маркером для определения дисфункции ЛЖ. Повышение уровня МНП с высокой степенью достоверности указывает на кардиальную этиологию одышки, что облегчает диагностику ХСН на ранних этапах заболевания, а также позволяет предполагать преобладание систолической или диастолической ХСН. Концентрация МНП в плазме коррелирует с ФК ХСН. У больных АГ с клиничес-

кими симптомами ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ определение МНП может служить надежным маркером диастолической СН. Неоднозначны данные о взаимосвязи у больных АГ уровня МНП в плазме и ГЛЖ. Одни исследователи связывают повышение уровня МНП с выявлением ГЛЖ и отмечают тесную корреляцию его с ММ ЛЖ. Другие сообщают о том, что повышение концентрации МНП в плазме предшествует развитию ГЛЖ. При этом экспрессия гена МНП тесно связана с развитием фиброзных изменений миокарда ЛЖ. Данные о влиянии на МНП различных классов антигипертензивных средств малочисленны; требует уточнения возможность использования МНП для оценки эффективности проводимой терапии при АГ.

Литература

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
2. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 293-302.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
4. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев Ю.В., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Серд недостат* 2004; 1: 4-7.
5. Vasan RS, Benjamin EL, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function: clinical approaches to the diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156(2): 146-65.
6. Slama M, Susic D, Varagic J, et al. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 368-73.
7. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-9.
8. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
9. Levin RE, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
10. Melo LG, Pang SC, Ackermann U. Atrial natriuretic peptide: regulator of chronic arterial blood pressure. *News Physiol Sci* 2000; 15: 143-9.
11. De Bold AJ, Bruneau BG, De Bold K. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 7-18.
12. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoah H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132: 1961-70.
13. Richards AM, Crozier JG, Yandle TG, et al. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-7.
14. Haug C, Metzler A, Kochs M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 15: 553-7.
15. JC, Glants SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relaxation. *Circ Res* 1989; 64: 827-52.
16. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
17. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure. Comparison Between Systolic and Diastolic Heart Failure. *JACC* 2006; 47: 742-8.
18. Hannah A, Clements S, McDonagh TA, et al. Low prevalence of isolated diastolic dysfunction in a cohort of suspected heart failure patients and its relationship to brain natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2003; 24 Abstract (Suppl.): 400.
19. Lubien E., DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
20. Thambidorai SK, Troughton RW, Parakh K, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in primary diastolic dysfunction: a quantitative comparison with Doppler echocardiographic indices. *JACC* 2003; 24 Abstract (Suppl.): 400.
21. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 2000; 93: 19-21.
22. Yamamoto K, Burnett J CJr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
23. Yamaguchi H, Yoshida K, Sakata Y. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2004; 43: 55-60.
24. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-6.
25. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the strong heart study. *Am J Cardiology* 2000; 86: 1090-6.
26. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86: 863-7.
27. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;

- 92: 29-34.
28. Luchner A, Burnett J CJr, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as a marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
29. Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, et al. Associates between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2000; 108: 627-33.
30. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22-30.
31. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure. *J Hypertens* 2001; 19: 1905-12.
32. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for a exquisite dual natriuretic peptide system? *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
33. Kohno M, Minami M, Kano H, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular parameters and circulating brain natriuretic peptide in elderly hypertensives with left ventricular hypertrophy. *Metabolism* 2000; 49: 1356-60.

Поступила 28/03-2006
Принята к печати 27/04-2006