ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В-ТИПА (NT-proBNP) КАК ФАКТОР РИСКА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И. А. Козлов[1], И. Е. Харламова[2]

[1] НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН,
[2] ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий, Москва

Increased B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Level as a Risk Factor in Cardiosurgical Patients

I. A. Kozlov[1], I. Ye. Kharlamova

[1] V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
[2] Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Цель исследования **— изучить влияние повышенного уровня неактивной (N-терминальная) части полипептидного предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) у кардиохирургических больных ишемической болезнью сердца без резкого снижения сократительной функции левого желудочка на интраоперационную центральную гемодинамику и особенности лечебных мер по ее стабилизации.** ***Материал и методы.*** **Критериями включения больных в исследование были плановый порядок операций, возраст не старше 70 лет, фракция изгнания левого желудочка не менее 30%, отсутствие хирургических осложнений. Обследовали 61 больного в возрасте 54,6±1,2 лет с фракцией изгнания левого желудочка 51,5±1,6%. NT-proBNP перед началом операций определяли методом электрохемилюминисценции («Elescys® proBNP»). Инвазивный мониторинг гемодинамики обеспечивали с помощью катетеров Swan-Ganz.** ***Результаты.*** **Уровень NT-proBNP составил 13,2—3232 пг/мл. При значениях биомаркера более 350 пг/мл в предперфузионный период степень увеличения концентрации пептида влияла на выраженность повышения заклинивающего давления легочной артерии (r=0,52; p=0,002) и снижения насосного коэффициента левого желудочка (r=-0,44; p=0,01). В конце операций в этой группе больных, по сравнению с остальными, был снижен насосный коэффициент левого желудочка (2,9±0,2 и 3,9±0,3 гм/мм рт.ст./м^2; p<0,05), а дозировки допамина и/или добутамина повышены (4,3±0,3 и 3,1±0,3 мкг/кг/мин; p<0,05). Степень повышения NT-proBNP коррелировала с индексом ударного объема (r=-0,42; p=0,02), дозировками допамина и/или добутамина (r=0,38; p=0,04) и адреналина и/или норадреналина (r=0,66; p<0,001). Достоверным предиктором (p<0,0001) вспомогательного кровообращения был уровень NT-proBNP 1100 пг/мл и более. При уровне NT-proBNP до 350 пг/мл клиническое течение операций в 96,6% наблюдений было удовлетворительным. Колебания биомаркера в диапазоне до 350 пг/мл не оказывали влияния на насосную функцию сердца до и после искусственного кровообращения, а также на дозировки инотропных препаратов в конце операций.** ***Заключение.*** **Повышенный уровень NT-proBNP, характеризующий гиперсекрецию натрийуретического пептида В-типа, является фактором риска дисфункции сердца после реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Для больных в возрасте до 70 лет с фракцией изгнания левого желудочка не менее 30% таким значением биомаркера является 350 пг/мл, причем уровень 1100 пг/мл и выше является предиктором сердечной недостаточности, требующей применения вспомогательного кровообращения.** ***Ключевые слова:*** **натрийуретические пептиды В-типа, BNP, NT-proBNP, ишемическая болезнь сердца, операции с искусственным кровообращением.**

Objective: **to study the impact of increased inactive (N-terminal) pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in cardiosurgical patients with coronary heart disease without drastically reducing left ventricular contractility on intraoperative central hemodynamics and the specific features of therapeutic measures for its stabilization.** ***Subjects and methods.*** **The inclusion criteria were elective surgery, age less than 70 years, a left ventricular ejection fraction of at least 30%, and no surgical complications. Sixty-one patients aged 54.6±1.2 years with a left ventricular ejection fraction of 51.5±1.6%. Before surgery, NT-proBNP was determined by electrochemiluminiscence («Elescys®proBNP»). Invasive hemodynamic monitoring was made with Swan-Ganz catheters.** ***Results.*** **The level of NT-proBNP was 13.2—3232 pg/ml. When the preperfusion values of the biomarker was more than 350 pg/ml, the magnitude of a peptide concentration increase affected that of an elevation of pulmonary artery wedge pressure (r=0.52; p=0.002) and that of a decrease in left ventricular pump coefficient (r=-0.44; p=0.01). At the end of operations, this patient group, as compared with the others, had a lower left ventricular pump coefficient (2.9±0.2 and 3.9±0.3 g/mm Hg/m^2; p<0.05) and the dosages of dopamine and/or dobutamine were increased (4.3±0.3 and 3.1±0.3 μg/kg/min; p<0.05). The degree of NT-proBNP elevations correlated with stroke volume index (r=-0.42; p=0.02), the dosages of dopamine and/or dobutamine (r=0.38; p=0.04) and epinephrine and/or norepinephrine (r=0.66; p<0.001). NT-proBNP levels of 1100 pg/ml or more was a significant predictor (p<0.0001) of extracorporeal circulation. When the level of NT-proBNP was less than 350 pg/ml, the clinical course of operations was satisfac-**

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Козлов Игорь Александрович
E-mail: iakozlov@mail.ru

tory in 96.6%. Biomarker variations in the range of up to 350 pg/ml failed to affect cardiac pump function before and after extracorporeal circulation and the dosages of inotropic agents at the end of operations. *Conclusion*. The increased NT-proBNP level that characterizes B-type natriuretic peptide hypersecretion is a risk factor for cardiac dysfunction after myocardial revascularization under extracorporeal circulation. This value of the biomarker is 350 pg/ml for patients aged under 70 years with a left ventricular ejection fraction of at least 30%, the level of 1100 pg/ml or higher being a predictor of heart failure that requires assisted circulation. *Key words:* B-type natriuretic peptides, BNP, NT-proBNP, coronary heart disease, surgery under extracorporeal circulation.

Неактивная (N-терминальная) часть полипептидного предшественника натрийуретического пептида (НУП) В-типа (NT-proBNP) поступает из миокарда в кровь одновременно с активным гормоном [1]. NT-proBNP подлежит лабораторному определению в качестве биохимического маркера, характеризующего секрецию активного НУП В-типа. Информативность повышенного содержания в крови NT-proBNP, как предиктора осложнений и смертности у больных хронической недостаточностью кровообращения и ишемической болезнью сердца (ИБС), не вызывает сомнений [2—4]. В этой связи, вполне закономерен интерес к оценке NT-proBNP при прогнозировании риска операций с искусственным кровообращением (ИК) по поводу ИБС [5, 6]. Получены данные, подтверждающие влияние степени повышения NT-proBNP на клиническое течение и исходы операций с ИК. Однако вопрос об уровне биомаркера, который следует рассматривать как фактор риска при операциях с ИК, остается не ясным. Предиктором сердечной недостаточности после реваскуляризации миокарда одни авторы считают концентрацию более 400 пг/мл [7, 8], другие приводят значение 220 пг/мл [5]. Есть данные, что на повышенный риск операций указывает концентрация пептида 500 и даже 600 пг/мл [7, 9]. Интерпретация данных затрудняется тем, что верхняя граница нормы для NT-proBNP является не четкой: 125 пг/мл для лиц моложе 75 лет и 450 пг/мл для старшего возраста [10]. Клиренс пептида зависит от интенсивности клубочковой фильтрации, которая снижается у пожилых. Поэтому граница нормы постепенно повышается у лиц старших возрастных групп. На уровень NT-proBNP также влияет предоперационная медикаментозная терапия, обеспечивающая снижение нагрузки на миокард и уменьшение его ишемии [4]. Условная «норма» биомаркера у различных категорий кардиохирургических больных ИБС, вероятно, может существенно варьироваться, что требует в различных клинических ситуациях целенаправленных уточняющих исследований.

Цель исследования — изучить влияние повышенного уровня NT-proBNP у кардиохирургических больных ИБС без резкого снижения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) на интраоперационную центральную гемодинамику (ЦГД) и особенности лечебных мер по ее стабилизации.

Материалы и методы

Критериями включения больных в исследование были плановый порядок оперативного вмешательства, возраст не старше 70 лет, фракция изгнания ЛЖ (ФИЛЖ) не менее 30%, отсутствие интраоперационных хирургических осложнений.

Обследовали 61 больного (59 мужчин и 2 женщины) в возрасте 36—70 (54,6±1,18) лет. Клиническая тяжесть исходного состояния больных соответствовала II—IY (3,3±0,07) функциональному классу (ФК) NYHA, в 53 (86,9%) наблюдениях регистрировали электрокардиографические (ЭКГ) признаки постинфарктного кардиосклероза. Эхокардиографическая (ЭхоКГ) фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) составляла 30-73 (51,5±1,6)%. Забор проб венозной крови для изучения уровня NT-proBNP выполняли перед началом оперативных вмешательств. Концентрацию биомаркера определяли методом электрохемилюминисценции с помощью наборов реактивов «Elescys® proBNP» на биохимическом анализаторе Elescys 1010 (Roche).

Всех больных оперировали в условиях сбалансированной общей анестезии (фентанил, мидазолам и/или пропофол, севофлуран или изофлуран). Больным выполняли шунтирование 1—5 (3,4±0,1) коронарных артерий, в 22-х (36%) наблюдениях в сочетании с резекцией аневризм ЛЖ. Длительность ИК составляла 42—239 (135±6,4) мин, пережатия аорты — 28—191 (83±4,5) мин. ИК с использованием мембранных оксигенаторов проводили в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,3—2,6 л/мин/м^2 в условиях умеренной гипотермии (33—30°С). Защиту миокарда в период пережатия аорты осуществляли методом фармако-холодовой кардиоплегии.

Мониторинг ЦГД обеспечивали с помощью модульных систем Agilent-CMS (Phillips) и катетеров типа Swan-Ganz. Регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АДс, АДд, АДср) в бедренной артерии, давление в правом предсердии (ДПП), систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии (ДЛАс, ДЛАд и ДЛАср), заклинивающее давление в легочной артерии (ЗДЛА). Сердечный выброс определяли методом термодилюции. По стандартным формулам рассчитывали сердечный индекс (СИ), индексы ударного объема (ИУО), общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), общего лёгочного сосудистого сопротивления, ударной работы ЛЖ (ИУРЛЖ) и правого желудочка (ИУРПЖ). Вычисляли насосные коэффициенты (НК) желудочков (НКЛЖ = ИУРЛЖ/ЗДЛА, НКПЖ = ИУРПЖ/ДПП) и коронарные перфузионные градиенты (КПГ), характеризующие условия для коронарного кровотока ($КПГ_1$ = АДд — ЗДЛА, $КПГ_2$ = АДд — ДПП, $КПГ_3$ = АДс — ДЛАс), а также показатель потребности миокарда в кислороде RPP (АДс•ЧСС).

Показатели ЦГД анализировали на этапах: 1 — перед началом оперативного вмешательства; 2 — непосредственно после ИК (после окончания нагнетания крови из артериальной магистрали аппарата ИК и деканюляции магистральных сосудов); 3 — окончание оперативного вмешательства.

Анализировали дозировки симпатомиметических препаратов (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин), назначавшихся в предперфузионный период, непосредственно после ИК и в конце оперативных вмешательств, использование методов вспомогательного кровообращения (ВК): внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и обхода левого желудочка (ОЛЖ) с помощью центрифужного насоса Biopump.

На основании результатов определения содержания NT-proBNP больных ретроспективно разделили на группы: 1-я — 29 больных с уровнем биомаркера до 350 пг/мл включительно, 2-я — 32 больных со значениями показателя более 350 пг/мл. Выделенные группы не отличались (p>0,05) по возрасту больных (54,0±1,7 и 55,0±1,6 лет), продолжительности ИК (133,0±10,2 и 139,7±8,4 мин) и пережатия аорты (83,4±7,9 и 84,3±5,3 мин), количеству шунтированных коронарных арте-

Таблица 1

Показатели ЦГД у больных с различным дооперационным уровнем NT-proBNP (*M*±*m*)

Показатель	Группа	Значения показателей на этапах исследования		
		начало операции	после ИК	конец операции
АДср, мм рт. ст.	1-я	80,2±1,9	76,6±1,7	77,9±1,5
	2-я	82,1±3	68,6±2*	70,6±2
ЧСС, мин$^{-1}$	1-я	72,4±2,1	89±2,1	93,4±2,8
	2-я	76,2±2,6	92,9±2,4	95,9±2,9
ДПП, мм рт. ст.	1-я	5,5±0,4	7,1±0,5	7,3±0,5
	2-я	6±0,4	6,5±0,5	7,2±0,5
ДЛАср, мм рт. ст.	1-я	16,4±0,6	19,3±0,6	17,9±0,6
	2-я	18,8±0,7*	19,8±0,7	19,1±1,1
ЗДЛА, мм рт. ст.	1-я	8,1±0,5	10,8±0,5	9,1±0,5
	2-я	10,4±0,7*	11,8±0,6	10,3±0,7
СИ, л/мин/м^2	1-я	2,6±0,1	2,8±0,2	3,1±0,1
	2-я	2,6±0,1	3,0±0,2	3,0±0,1
ИУО, мл/уд/м^2	1-я	36,5±1,7	32,5±2,5	34,6±1,6
	2-я	35,6±1,8	32,9±2	32,7±1,3
ИОПСС, дин•с•м^2/см^5	1-я	2440±144	2237±157	1836±61
	2-я	2466±156	1848±136	1700±71
ИОЛСС, дин•с•м^2/см^5	1-я	266±13,3	273±20,5	231±14,2
	2-я	266±16,1	236±21,2	237±15,7
ИУРЛЖ, гм/м^2	1-я	35,5±1,6	28,7±2,2	32,4±1,6
	2-я	34,6±2,5	25,1±1,6	26,6±1,2*
НКЛЖ, гм/мм рт. ст./м^2	1-я	4,9±0,4	2,9±0,3	3,9±0,3
	2-я	3,7±0,3*	2,4±0,3	2,9±0,2*
ИУРПЖ, гм/м^2	1-я	5,5±0,4	5,4±0,5	4,9±0,3
	2-я	6,2±0,5	5,8±0,4	5,1±0,3
НКПЖ, гм/мм рт. ст./м^2	1-я	1,4±0,25	1,02±0,22	0,8±0,1
	2-я	1,2±0,13	1,12±0,15	0,8±0,1
КПГ$_1$, мм рт. ст.	1-я	72,1±1,8	47,6±1,3	52,2±1,2
	2-я	70,9±3,1	37,6±1,8*	43,2±2*
КПГ$_2$, мм рт. ст.	1-я	57,2±1,7	51,3±1,4	53,9±1,3
	2-я	55±2,8	42,9±1,6*	46,4±2*
КПГ$_3$, мм рт. ст.	1-я	92±2,2	84,2±2,4	97,4±2,6
	2-я	92±3,9	76,1±2,7*	86,8±2,5*
RPP, мм рт. ст.•мин$^{-1}$	1-я	8352±292	9951±342	10790±426
	2-я	9006±398	9714±414	10207±402

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверность (p<0,05) межгрупповых отличий.

рий (3,5±0,15 и 3,5±0,17), положительному гемогидробалансу в конце операций (28,5±2,4 и 26,7±3,1 мл/кг).

Все данные, полученные в ходе исследования, статистически обработали с помощью программы Microsoft Excel с опцией «Анализ данных». Вычисляли средние арифметические значения (M), среднеквадратичные отклонения (σ), средние частоты признаков (P) и ошибки средних величин (m). Вычисляли коэффициенты парной линейной корреляции (r). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: 0,7 и более — выраженная; 0,4—0,69 — умеренная; 0,39 и менее — слабая. Достоверность r и отличий средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Выполнили однофакторный регрессионный анализ с расчетом вероятности ошибки (p) и коэффициента аппроксимации (R^2). Различия значений, коэффициент r и значимость влияния считали достоверными при уровне вероятности более 95% (p<0,05).

Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы уровень NT-proBNP составил 13,2—350 (199±17) пг/мл, 2-й — 355—3232 (1076±138) пг/мл (p<0,05). У больных с разным уровнем биомаркера уже в предперфузионный период отличался ряд показателей ЦГД (табл. 1). У больных 2-й группы были выше ДЛАср и ЗДЛА, а НКЛЖ — ниже. Расход допамина и/или добутамина, назначавшихся в отдельных наблюдениях не отличался и составил в группах, соответственно, 0,3±0,1 и 0,5±0,2 мкг/кг/мин (p>0,05).

Уровень NT-proBNP достоверно влиял на значения ЗДЛА на 1 этапе исследования в обеих группах (рис. 1 и 2). Однако только у больных 2-й группы от степени повышения биомаркера обратно пропорционально зависели АДср (рис. 3), ИУРЛЖ (r=-0,35; p=0,048) и НКЛЖ (рис. 4). В 1-й группе корреляций NT-proBNP с этими показателями не было (r<0,2; p>0,05). Зависимостей между содержанием пептида и общими показателями насосной функции сердца (СИ, ИУО), а также дозировками допамина и/или добутамина, назначенными для оптимизации кровообращения до ИК, в группах не было (p>0,05). У больных 2-й группы степень повышения NT-proBNP отрицательно влияла на КПГ$_1$ (рис. 5), КПГ$_2$ (r= -0,48; p=0,005) и КПГ$_3$ (r=-0,41; p=0,02). В 1-й группе такого влияния на условия для коронарного кровотока не было (r<0,2; p>0,05). Таким образом, у больных с содержанием NT-proBNP в крови более 350 пг/мл на начальном этапе кардиохирургических операций насосная функция ЛЖ и условия для венечной перфузии были снижены пропорционально степени повышения биомаркера.

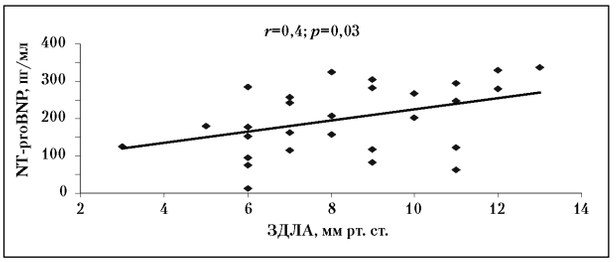

Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и ЗДЛА в начале операций у больных 1-й группы.

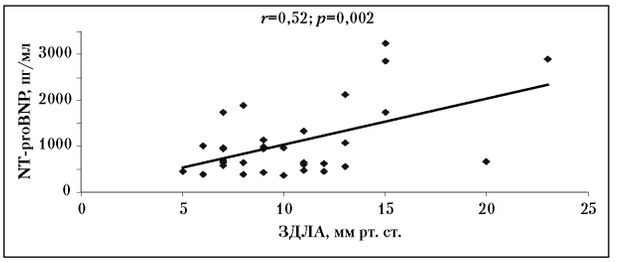

Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и ЗДЛА в начале операций у больных 2-й группы.

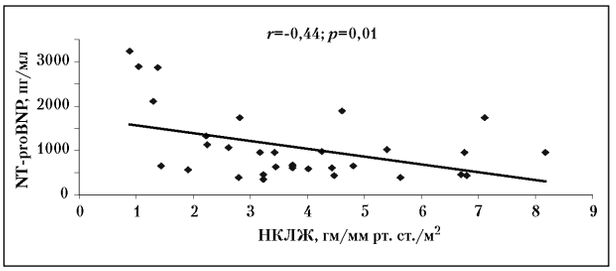

Рис. 3. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и НКЛЖ в начале операций у больных 2-й группы.

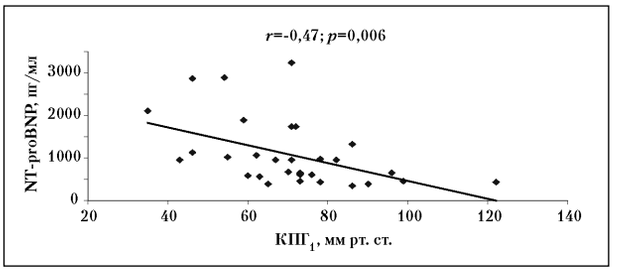

Рис. 4. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и $КПГ_1$ в начале операций у больных 2-й группы.

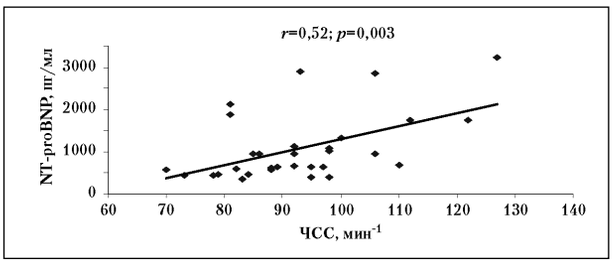

Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и ЧСС непосредственно после ИК у больных 2-й группы.

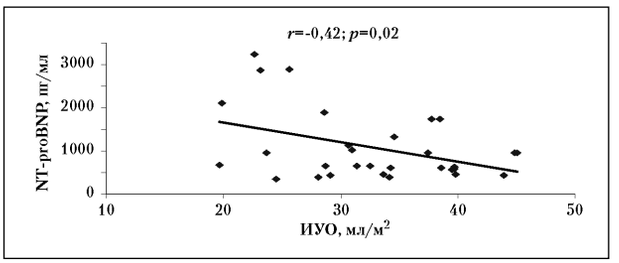

Рис. 6. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и ИУО в конце операций у больных 2-й группы.

Непосредственно после ИК большинство показателей ЦГД (см. табл. 1) не имели межгрупповых отличий. У больных 2-й группы были относительно снижены только АДср и все КПГ. Вместе с тем, расход допамина и/или добутамина, назначенных на этом этапе для стабилизации кровообращения, отличался существенно и составлял 3,6±0,3 мкг/кг/мин в 1-й группе и 5,4±0,5 мкг/кг/мин во 2-й ($p<0,05$). Очевидно, на начальном этапе восстановления сократимости миокарда после кардиоплегической остановки сердца насосная функция последнего являлась объектом активных лечебных мер, направленных на достижение приемлемого сердечного выброса. Поэтому СИ и его производные параметры не зависели от содержания NT-proBNP, но дозировки симпатомиметических препаратов при повышенном уровне биомаркера были в 1,5 раза выше.

Можно полагать, что использование симпатомиметиков, вызывающих хронотропную стимуляцию миокарда, у больных 2-й группы определило положительную зависимость между NT-proBNP и ЧСС (рис. 5), зарегистрированную сразу после перевода больных на самостоятельное кровообращение. Достоверная зависимость между биомаркером и RPP ($r=0,36$; $p=0,045$) отражала возрастающую пропорционально степени повышения NT-proBNP потребность миокарда в кислороде. Несмотря на более активную симпатомиметическую терапию, во 2-й группе сохранялось влияние биомаркера на ЗДЛА ($r=0,37$; $p=0,04$). Для больных 1-й группы какие-либо зависимости между дооперационным уровнем пептида и показателями ЦГД на этом этапе исследования характерны не были.

В конце операций (см. табл. 1) у больных 1-й группы были достоверно выше, чем во 2-й, ИУРЛЖ, НКЛЖ и все КПГ. При этом, как показал корреляционный анализ, ни один из показателей ЦГД в 1-й группе наблюдений не зависел от предоперационного уровня NT-proBNP ($p>0,05$). Во 2-й группе сохранялось влияние биомаркера на ЧСС ($r=0,5$; $p=0,006$), RPP ($r=0,39$; $p=0,03$) и ЗДЛА ($r=0,5$; $p=0,006$). Кроме того, появлялась зависимость между степенью повышения NT-proBNP и снижением ИУО (рис. 6).

Для стабилизации ЦГД у больных 2-й группы потребовались более интенсивные лечебные меры, чем в 1-й (табл. 2), причем дозировки симпатомиметических лекарственных средств достоверно зависели от дооперационного уровня NT-proBNP (рис. 7 и 8). Для на-

Таблица 2

Лечебные меры по стабилизации кровообращения в постперфузионный период у больных с различным дооперационным уровнем NT-proBNP (*M, P, ±m*)

Показатель	Группа	Значения показателей
Самостоятельное кровообращение без инотропной поддержки, %	1-я	35,7±9
	2-я	4,2±4,1*
Расход допамина и/или добутамина, мкг/кг/мин	1-я	3,1±0,3
	2-я	4,3±0,3*
Использование адреналина и/или норадреналина, %	1-я	10,7±5,8
	2-я	54,2±10,2*
Использование ВК, %	1-я	3,4±3,4
	2-я	25,0±7,6*

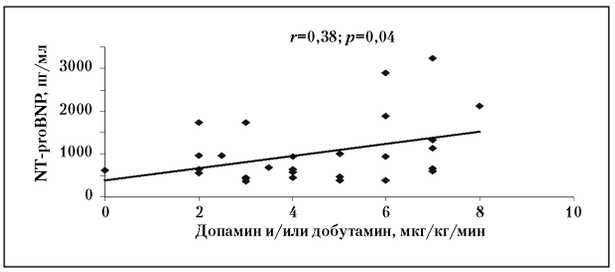

Рис. 7. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и дозировками допамина и/или добутамина в конце операций у больных 2-й группы.

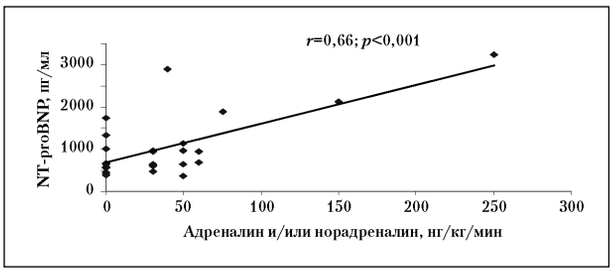

Рис. 8. Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и дозировками адреналина и/или норадреналина в конце операций у больных 2-й группы.

блюдений 1-й группы такие зависимости характерны не были. Несмотря на интенсивные медикаментозные меры и применение ВАБК, у двух больных 2-й группы рефрактерная острая сердечная недостаточность обусловила применение ОЛЖ. В 1-й группе таких наблюдений не было.

При регрессионном анализе всей выборки (n=61) уровень NT-proBNP оказался высоко достоверным предиктором (p<0,001) использования ВАБК или ОЛЖ. Плазменное содержание пептида в этих наблюдениях составило 176,6—3232 (1493±365) пг/мл. Дополнительный анализ показал, что предикторная значимость биомаркера существенно возрастает (p<0,0001) при его значениях 1100 пг/мл и выше. Коэффициент R^2 при этом составил 0,52, что указало на вполне достаточную для клинических целей точность прогноза. Таким образом, у больных ИБС в возрасте до 70 лет с ФИЛЖ не менее 30% концентрация NT-proBNP в крови 1100 пг/мл и выше указывает на существенно повышенный риск развития после ИК острой сердечной недостаточности, требующей ВК.

Можно констатировать, что интраоперационные гемодинамические профили и особенности мер по стабилизации ЦГД в постперфузионный период у больных с разным уровнем NT-proBNP существенно отличались. При значениях биомаркера более 350 пг/мл в предперфузионный период работа сердца была менее эффективной, причем степень увеличения концентрации пептида влияла на выраженность повышения ЗДЛА и снижения НКЛЖ. В конце оперативных вмешательств в этой группе больных проявлялся комплекс признаков, характеризующих напряжение сердечной функции, в частности, снижение ИУРЛЖ и НКЛЖ, а также уменьшение КПГ на фоне значимой симпатомиметической терапии. Чем выше степень повышения биомаркера, тем хуже были показатели ЦГД, а интенсивность лечебных мер выше. У больных с повышенным уровнем NT-proBNP пропорционально значениям биомаркера снижался ИУО, возрастали ЗДЛА, ЧСС и показатель RPP, характеризующий потребность миокарда в кислороде. При концентрации пептида более 350 пг/мл значительно чаще возникали показания к применению ВК. Достоверным предиктором тяжелых форм постперфузионной сердечной недостаточности оказались значения биомаркера 1100 пг/мл и выше.

У больных с уровнем NT-proBNP до 350 пг/мл клиническое течение оперативных вмешательств в 96,6% наблюдений было удовлетворительным. Колебания концентрации пептида в диапазоне до 350 пг/мл не оказывали влияния на параметры насосной функции сердца до и после ИК. В постперфузионный период при таком уровне биомаркера в 35,7% наблюдений кровообращение было стабильным без инотропной поддержки, а в большинстве остальных требовались умеренные дозы симпатомиметических лекарственных средств, причем дозировки последних не зависели от концентрации NT-proBNP.

Таким образом, у больных ИБС в возрасте до 70 лет с ФИЛЖ не менее 30% содержание NT-proBNP более 350 пг/мл оказалось значимым фактором риска при выполнении реваскуляризации миокарда в условиях ИК и кардиоплегической остановки сердца.

В последние годы опубликованы данные, свидетельствующие, что NT-proBNP является более информативным показателем риска операций по поводу ИБС, чем традиционно используемая ФИЛЖ [6]. При обширных

популяционных исследованиях у больных ИБС отмечены повышенные значения биомаркера и лишь умеренная его корреляция с ФИЛЖ [11]. Аналогичные данные получены нами при скрининговом обследовании кардиохирургических больных [12]. Прогностическая значимость NT-proBNP у больных ИБС имеет особую актуальность, поскольку вопрос о ранней постперфузионной дисфункции сердца в этой клинической ситуации постоянно привлекает внимание исследователей. Причины и точные патофизиологические механизмы осложнения остаются не вполне ясными. Не получили распространения методы его прогнозирования. Например, с прогностической целью предлагали использовать сложный протокол обследования, включающий рентгеноконтрастную вентрикулографию с оценкой сегментарной сократимости ЛЖ в сочетании с функциональной пробой [13]. Указывали, что предиктором послеоперационной дисфункции миокарда является сочетание нарушений локальной кинетики стенок ЛЖ и прироста конечно-диастолического давления в нем после выполнения рентгеноконтрастной вентрикулографии, которая моделирует волемическую нагрузку. Подобный диагностический подход, очевидно, трудно рекомендовать для рутинного предоперационного обследования всех больных, планируемых на оперативное лечение. Альтернативным прогностическим тестом может быть лабораторный анализ на содержание в крови NT-proBNP.

Представляется вполне вероятным, что по дооперационному уровню биомаркера можно не только оценивать степень напряжения сердечной мышцы при ИБС, но и прогнозировать особенности процесса восстановления функции подвергающихся реперфузии зон миокарда. Наличие в последнем участков с выраженными метаболическими и/или морфологическими изменениями может определить сохранение после реваскуляризации локальных нарушений сократимости и, как следствие, потребность в активном использовании симпатомиметических препаратов и методов ВК. Остановимся на этих патофизиологических изменениях подробнее.

Прежде всего, отметим, что причины прироста NT-proBNP у больных ИБС без выраженной дилатации полости ЛЖ до настоящего времени остаются не вполне ясными. Показано, что ишемия сама по себе может стимулировать синтез НУП В-типа, вызывая экспрессию гена, регулирующего эту биохимическую реакцию [14]. Однако клиническая значимость этого физиологического феномена не изучена. Полагают, что гиперсекреция пептида происходит преимущественно в зонах миокарда, функционирующих с избыточной нагрузкой вследствие перераспределения систолического напряжения [15]. Это перераспределение обусловлено появлением зон гипокинеза или участков «гибернирующего» миокарда в бассейнах пораженных коронарных артерий [16]. Их реваскуляризация может не сопровождаться немедленным восстановлением локальной систолической функции. Возможно развитие состояния «оглушенности» в отдельных участках миокарда [17]. Результатом этого является преходящая послеоперационная дисфункция сердца, требующая инотропной поддержки. Кроме того, повышенный уровень пептида у больных без критического снижения ФИЛЖ отражает наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Причинами последней являются ишемия миокарда и метаболические нарушения в кардиомиоцитах, развитие интерстициального фиброза, гипертрофия и др. [18]. Такое нарушение внутрисердечной гемодинамики может не диагностироваться при предоперационном ЭхоКГ-обследовании. В ранние сроки после ИК диастолическая дисфункция обусловливает клинически значимые нарушения ЦГД и требует назначения симпатомиметиков [19]. Наконец, интраоперационная сердечная недостаточность может быть следствием предсуществующей правожелудочковой дисфункции, которая также сопровождается гиперсекрецией NT-proBNP [20].

В современных исследованиях крайне редко анализируют взаимосвязи дооперационной концентрации NT-proBNP с реально регистрировавшимися показателями ЦГД. Указывают на наличие корреляции между исходным уровнем биомаркера и сердечным выбросом сразу после операции [21]. Показано, что у больных со значениями NT-proBNP более 220 пг/мл в послеоперационный период СИ и ФИЛЖ снижены в сравнении с больными, имевшими меньший уровень биомаркера [5]. У обследованных нами больных NT-proBNP, независимо от его уровня, не был взаимосвязан с СИ на всех этапах исследования. Однако у больных с различным содержанием пептида были выявлены отличия в расчетных параметрах ЦГД, характеризующих работу ЛЖ и эффективность его насосной функции. При уровне биомаркера более 350 пг/мл от степени его повышения достоверно зависели ИУО и ЧСС, определяющие СИ в конце операций, а также дозировки назначенных симпатомиметических препаратов.

В ряде исследований показано, что исходное повышение NT-proBNP является фактором риска послеоперационной сердечной недостаточности, оцениваемой по общим клиническим показателям: потребности в инотропной терапии, использованию ВАБК, удлинению послеоперационной госпитализации и др. [5, 6, 22, 23]. Результаты настоящего исследования дают все основания согласиться с этой точкой зрения. Вместе с тем, значения NT-proBNP, указывающие по данным литературы на повышенный риск оперативного лечения ИБС варьируются более чем в 3 раза [5, 8]. Причиной этого, вероятно, является различная тяжесть обследованных больных, отличающееся число наблюдений, различные методики операций, ИК и защиты миокарда, а также другие факторы, определяющие специфику клинической деятельности стационара. Поэтому, приступая к исследованию, мы четко определили критерий включения.

Уровень биомаркера, на котором базировалось разделение больных на группы (350 пг/мл), безусловно, превышает физиологическую норму [10], вместе с тем, для больных ИБС это значение не является редким. Как показало предшествующее исследование, средний уровень NT-proBNP у подготовленных к операции больных

редко (15% наблюдений) находится на уровне менее 125 пг/мл и составляет, в среднем, 659 пг/мл [12]. Этот результат близок к значениям (778 пг/мл), полученным при популяционном обследовании более 1000 больных ИБС [11]. Таким образом, содержание пептида в крови 350 пг/мл в рассматриваемой клинической ситуации можно считать лишь умеренно повышенным. Анализируя прогностическую значимость NT-proBNP в кардиохирургии, следует учитывать, что гиперсекреция НУП В-типа является компенсаторной реакцией миокарда на гемодинамическую перегрузку и/или ишемию, характерные для основного заболевания [1]. В настоящем исследовании это полностью подтвердилось наличием достоверных прямых корреляций между концентрацией пептида в крови и давлением наполнения ЛЖ (ЗДЛА) до начала операций в обеих группах больных. Поэтому важно определить, какой уровень биомаркера указывает на степень напряжения миокарда, снижающую переносимость сердечной мышцей предстоящих во время оперативного вмешательства воздействий.

Для проанализированной выборки наблюдений значения лабораторного показателя более 350 пг/мл явились отчетливым фактором риска. Достоверным предиктором применения ВК оказалась концентрация пептида в 3 раза превосходящая это значение (1100 пг/мл и выше). Полагаем, что при прочих равных условиях, включая методику операций, указанная степень повышения уровня NT-proBNP будет являться фактором риска для больных ИБС в других хирургических стационарах.

Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования для определения концентраций NT-proBNP, характеризующих повышенный риск операций у других категорий кардиохирургических больных ИБС, в частности при критическом снижении ФИЛЖ или ее нормальных значениях, у больных старшего возраста, при нарушении функции почек и др. Вполне вероятно, что в различных клинических ситуациях «опасная» степень повышения биомаркера будет весьма существенно варьироваться. Это открывает перспективу для дальнейших исследований, поскольку установление достоверных предикторов дисфункции сердца у больных высокого риска является важнейшей задачей анестезиологии-реаниматологии. Благодаря установлению таких предикторов станет возможной целенаправленная оптимизация мониторинга и лечебных мер в конкретных клинических наблюдениях, что, несомненно, повысит общую эффективность лечения.

Заключение

Повышенный уровень NT-proBNP, характеризующий гиперсекрецию НУП В-типа, у кардиохирургических больных ИБС является фактором риска дисфункции сердца после реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Для больных в возрасте до 70 лет с ФИЛЖ не менее 30% таким значением биомаркера является 350 пг/мл, причем уровень 1100 пг/мл и выше является предиктором развития после ИК сердечной недостаточности, требующей применения ВК.

Литература

1. *Козлов И. А., Харламова И. Е.* Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое использование. Общая реаниматология 2009; V (1): 89—97.
2. *Андреев Д. А.* Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения. Лабораторная медицина 2003; 6: 42—46.
3. *Сапрыгин Д. Б., Мошина В. А.* Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) — NT-proBNP, при кардиоваскулярной патологии. Лабораторная медицина 2003; 8: 1—8.
4. *Teodorovich N., Krakover R., Vered Z.* B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? I.M.A.J. 2008; 10 (2): 152—153.
5. *Cerrahoglu M., Iskesen I., Tekin C. et al.* N-terminal ProBNP levels can predict cardiac failure after cardiac surgery. Circ. J. 2007; 71 (1): 79—83.
6. *Eliasdottir S. B., Klemenzson G., Torfason B., Valsson F.* Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. Acta Anaesthesiol. Scand. 2008; 52 (2): 182—187.
7. *Мочкин И. А., Шумаков Д. В.* Прогностическое и диагностическое значение уровня МНП в плазме при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Лаборатория 2005; 1: 6—7.
8. *Шумаков Д. В., Шевченко О. П., Орлова О. В. и соавт.* Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных. Вестн. трансплантол. искусств. органов 2007; 1: 54—61.
9. *Козлов И. А., Кричевский Л. А., Шумаков Д. В. и соавт.* Плазменный уровень неактивной части предшественника В-типа натрийуретического пептида как предиктор функции сердца при операциях с искусственным кровообращением. Анестезиология и реаниматология 2006; 3: 30—33.
10. *Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M.* Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 261—268.
11. *Richards M., Nicholls M. G., Espiner E. A. et al.* Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47 (1): 52—60.
12. *Козлов И. А., Харламова И. Е., Кричевский Л. А.* Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных. Общая реаниматология 2009; V(3): 24—28.
13. *Royster R., Butterworth J., Prough D. et al.* Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. Anesth. Analg. 1991; 72 (6): 729—736.
14. *Goetze J. P., Christoffersen C., Perko M. et al.* Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. FASEB J. Express Article 2003; 17 (9): 1105—1107.
15. *McDonagh T., Holmer S., Raymond I. et al.* NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 269—274.
16. *Heusch G., Schulz R., Rahimtoola S.* Myocardial hibernation: a delicate balance. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005; 288 (3): 984—999.
17. *Eberhardt F., Mehlhorn U., Larosé K. et al.* Structural myocardial changes after coronary artery surgery. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30 (9): 938—946.
18. *Dahlstrom U.* Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? Eur. J. Heart Failure 2004; 6 (3): 281—287.
19. *Харламова И. Е., Кричевский Л. А., Козлов И. А.* Натрийуретический пептид В-типа как предиктор инотропной терапии во время операций с искусственным кровообращением. Вестн. трансплантол. искусств. органов 2008; 1: 32—36.
20. *Blyth K. G., Groenning B. A., Mark P. B. et al.* NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2007; 29 (4): 737—744.
21. *Hata M., Masato O., Cho S. et al.* A correlation between atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and perioperative cardiac and renal functions in open heart surgery. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1997; 45 (11): 1797—1802.
22. *Berendes E., Schmidt C., Van Aken H. et al.* A-Type and B-Type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. Anesth. Analg. 2004; 98 (1): 11—19.
23. *Hutfless R., Kazanegra R., Madani M. et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (10): 1873—1879.

Поступила 13.11.09