

Бен Аммар Сауссен

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ МОЗГОВОГО
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВМІСТУ МОЗКОВОГО
НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

Бен Аммар Сауссен

Резюме

Мозковий натрійуретичний пептид (BNP) продукується кардіоміоцитами у відповідь на збільшене розтягнення клітин серцевого м'яза і володіє високими прогностичними властивостями в діагностиці серцевої недостатності.

В результаті проведених досліджень встановлено, що по мірі прогресування ХОЗЛ, збільшення ступеню бронхіальної обструкції, частоти загострень, проявів задишки та порушень якості життя хворих спостерігається підвищення рівня вмісту в крові BNP. З найбільшою ймовірністю це є відображенням розвитку і прогресування інотропної дисфункції міокарду.

Перспективою подальших досліджень є вивчення клініко-патогенетичних (кореляційних) взаємозв'язків між рівнем BNP і індикативними показниками (які використовуються в системі стратифікації пацієнтів по групах диференційованої корекції) на етапах комплексного лікування хворих ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, дисфункція міокарду, мозковий натрійуретичний пептид.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 1, С. 45–48.

Бен Аммар Сауссен
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии
58, ул. Корчагинцев, 61176, г. Харьков
Тел.: +38 0933730963, sawssen.soltan@yahoo.fr

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ANALYSIS OF BRAIN
NATRIURETIC PEPTIDE CONCENTRATION IN PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Ben Ammar Sawssen

Abstract

Brain natriuretic peptide (BNP) is produced by cardiomyocytes in response to excessive dilation of myocardium. Assessment of BNP concentration has high prognostic value in diagnosing of heart failure.

As confirmed by research data a progression of COPD (increase of bronchial obstruction, exacerbation rate, dyspnea and worsening of patients' quality of life) is associated with higher concentration of blood BNP. This, probably, reflects the development and progression of inotropic myocardium dysfunction.

The correlation between BNP level and COPD staging indices in patients, being on maintenance therapy, is a subject of further prospective studies.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, myocardial dysfunction, brain natriuretic peptide.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 4: 45–48.

Ben Ammar Sawssen
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
Department of Tuberculosis and Pulmonology
Resident
58, Korchagintsev str., 61176 Kharkiv, Ukraine
Tel.: +38 0933730963, sawssen.soltan@yahoo.fr

Совершенствование методов диагностики и терапии ХОЗЛ является одной из наиболее сложных задач современной пульмонологии [1].

Мозговые натрийуретические пептиды (BNP) относятся к сердечным натрийуретическим пептидам, которые синтезируются в кардиомиоцитах, обладают во многом сходным механизмом действия [2, 3, 4].

Основным стимулом к высвобождению натрийуретических пептидов является растяжение предсердий, повышение предсердного давления [5], обусловленное хроническим увеличением объема и давления в полостях сердца. Это ведет к гиперсекреции натрийуретических пептидов вследствие мобилизации экспрессии генов этих пептидов в кардиомиоцитах [6, 7].

Основным стимулом к повышенной секреции BNP является объемная перегрузка предсердий. Основным триггером для образования BNP является повышение напряжения миокарда [8], при этом основным пусковым механизмом повышенного выделения BNP является увеличение конечно-диастолического давления (КДД) [9].

Компенсаторная гиперфункция сердца вследствие гипоксемии и легочной гипертензии на фоне системной гипоксии у больных ХОЗЛ с тяжелыми нарушениями легочной вентиляции и диффузии может приводить к развитию застойной сердечной недостаточности [10], что определяет важность ранней диагностики нарушения инотропной функции сердца.

Цель исследования: изучение уровней мозгового натрийуретического пептида как маркера инотропной дисфункции миокарда в зависимости от выраженности клинических симптомов и показателя качества жизни у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких.

Материалы и методы исследования

Используя международные классификационные подходы (GOLD, 2013) [11] к формированию групп лечения пациентов с ХОЗЛ, осуществлена стратификация больных по степени ограничения скорости воздушного потока, частоте обострений заболевания (за последние 12 мес), а также выраженности клинических симптомов (по шкале mMRC) и их воздействию на качество жизни (опросник

CAT). В исследование включено 120 больных ХОЗЛ (115 мужчин и 5 женщин (средний возраст — $58,5 \pm 4,1$) лет) [12]. Все пациенты были активными курильщиками со стажем более 10 пачко-лет.

Критериями исключения были: бронхиальная астма, перенесенный инфаркт миокарда, АВ-блокада II–III степени, врожденные и приобретенные пороки сердца, острые нарушения мозгового кровообращения.

Больные находились на стационарном лечении по поводу обострения ХОЗЛ в Харьковском городском пульмонологическом центре. Бронхиальная обструкция II степени (GOLD-2) была диагностирована у 34 больных (28,3 %), III степени (GOLD-3) — у 55 (45,8 %), IV степени (GOLD-4) — у 31 (25,8 %); диагностика и лечение проводились в соответствии с действующими клиническими протоколами [13].

Для оценки функции внешнего дыхания анализировали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную ёмкость легких (ФЖЕЛ) и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Измерения проводили на спирометре MS-22 (Венгрия).

Оценка одышки выполнена с помощью модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC), рекомендованного руководством GOLD [11].

Тест оценки ХОЗЛ (CAT) представляет собой опросник из 8 пунктов, позволяющих количественно охарактеризовать ухудшение качества жизни пациента больного ХОЗЛ; количество баллов при выполнении теста может находиться в диапазоне от 0 до 40 [11].

Определение мозгового натрийуретического пептида в крови больных выполнено в условиях сертифицированной ЦНИЛ ХМАПО, данный тест основан на методе конкурентного иммуноферментного анализа [14].

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica» с помощью одностороннего критерия Стьюдента (t) [15].

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ результатов изучения содержания BNP у больных ХОЗЛ в зависимости от степени ограничения воздушного потока выявил достоверные ($p \leq 0,05$) различия его уровня в зависимости от тяжести заболевания (таблица). Так, у 19 пациентов с ОФВ₁ $\geq 61,0$ % уровень BNP выявлен достоверно ($p < 0,001$) более низким, чем среди 15 пациентов с уровнем ОФВ₁ в диапазоне 60–51 % (соответственно $73,6 \pm 7,1$ пг/см³ и $144,1 \pm 53,0$ пг/см³). В целом у 34 пациентов ХОЗЛ GOLD-2 уровень BNP составил $81,8 \pm 7,1$ пг/см³ и достоверно отли-

чался от среднего уровня BNP у 55 пациентов с ХОЗЛ GOLD-3 — $231,6 \pm 29,6$ пг/см³, $p \leq 0,001$. Следует отметить, что в группе пациентов с ХОЗЛ GOLD-3 нами не выявлены различия между уровнем BNP в зависимости от степени ограничения воздушного потока, что свидетельствует об однородности группы.

По результатам исследований выявлено, что уровень BNP у пациентов с ОФВ₁ $\geq 61,0$ % был достоверно выше, чем у пациентов с ОФВ₁ $\leq 21,0$ %. Это можно объяснить проявлением выраженной метаболической декомпенсации у пациентов с ХОЗЛ GOLD-4.

Таким образом, по мере увеличения степени бронхиальной обструкции у больных ХОЗЛ наблюдается достоверное увеличение секреции BNP, что является отражением повышения нагрузки на миокард и свидетельством прогрессирования инотропной дисфункции сердца.

Нами проведено также изучение уровней BNP в зависимости от количества обострений ХОЗЛ за последние 12 мес. Это позволило выявить, что уровень BNP у пациентов с ХОЗЛ GOLD 2 обнаруживает тенденцию к увеличению: при однократном обострении он составил $76,9 \pm 6,5$ пг/см³, а при трёх обострениях — $100,3 \pm 12,5$ пг/см³; показатели уровня BNP у пациентов с двумя обострениями характеризовался промежуточными значениями.

У пациентов с ХОЗЛ GOLD 3 уровень BNP достоверно ($p \leq 0,05$) зависел от количества обострений: при двукратном обострении он составил $120,9 \pm 6,3$ пг/см³, а при трёх обострениях — $255,4 \pm 41,3$ пг/см³; при этом показатели уровня BNP у пациентов с большим количеством обострений были стабильными. У пациентов с ХОЗЛ GOLD 4 уровень BNP не зависел от количества обострений и был стабильно высоким.

В целом, независимо от степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОЗЛ, получены данные, свидетельствующие о непрерывном росте уровня BNP в зависимости от количества обострений заболевания. Если при 1–2-кратном обострении ХОЗЛ уровень BNP характеризовался значениями $76,1 \pm 6,5$ пг/см³ и $96,9 \pm 11,1$ пг/см³, соответственно, то при большем количестве обострений имело место его достоверное ($p \leq 0,001$) увеличение в 2,5–3 раза (при трёх обострениях — до $291,2 \pm 27,3$ пг/см³, при четырёх — до $257,8 \pm 26,1$ пг/см³).

Изучение уровней BNP в зависимости от выраженности одышки показало, что уровень BNP у пациентов с ХОЗЛ GOLD 2 II при выраженности одышки в 1 балл составил $86,1 \pm 8,1$ пг/см³, при выраженности одышки в 2 балла уровень BNP возрастал до $95,2 \pm 6,4$ пг/см³; при этом показатель уровня BNP у пациентов с большей

Таблица

Содержание BNP у больных ХОЗЛ в зависимости от степени ограничения воздушного потока

Показатель	Содержание BNP, уровни ограничения скорости воздушного потока					
	GOLD-2, $n_2=34$		GOLD-3, $n_3=55$		GOLD-4, $n_4=31$	
ОФВ ₁ , %	≥ 61	60–51	50–41	40–31	30–21	≤ 20
абс. число больных	19	15	26	29	25	6
BNP-32, пг/см ³	$73,6 \pm 7,1$	$144,1 \pm 53,0^a$	$253,4 \pm 55,4$	$213,9 \pm 29,6$	$483,2 \pm 43,6$	$323,1 \pm 80,9^a$
	$81,8 \pm 7,1$		$231,6 \pm 29,6^b$		$404,3 \pm 58,4^b$	

Примечание: достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в рамках одной клинической группы (^a) или в группах по тяжести (^b).

выраженностью одышки достоверно снижался до ($60,9 \pm 1,5$) пг/см³.

У пациентов с ХОЗЛ GOLD 3 уровень BNP также характеризовался лишь тенденцией к повышению при нарастании выраженности одышки: при её минимальной выраженности он составил ($216,5 \pm 43,4$) пг/см³, а при 2-х и более баллах — ($250,2 \pm 41,8$) пг/см³. У пациентов с ХОЗЛ GOLD 4 средний уровень BNP составил ($504,3 \pm 58,4$) пг/см³; характеризовался стабильно высокими показателями при выраженности одышки в 2–3 балла и достоверным «пиковым» возрастанием до ($567,6 \pm 73,2$) пг/см³ при выраженности одышки 3 и более баллов ($p \leq 0,05$).

В целом, по всем исследуемым пациентам, в зависимости от выраженности одышки уровень BNP достоверно отличался, и если при выраженности одышки в 1–2 балла этот уровень соответственно составлял ($166,3 \pm 23,1$) пг/см³ и ($204,1 \pm 35,4$) пг/см³ ($p > 0,05$), то при выраженности одышки в 3–4 балла уровень BNP был достоверно выше ($p \leq 0,05$).

Изучение уровней BNP в зависимости от уровня воздействия заболевания на качество жизни (по шкале CAT) позволило установить, что при ХОЗЛ GOLD 2 уровень BNP не взаимосвязан со снижением качества жизни пациентов, тогда как при ХОЗЛ GOLD 3 достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение уровня BNP имело место у пациентов со значительными ограничениями повседневной деятельности (пациенты с оценкой воздействия более 20 баллов). Так, при умеренном воздействии заболевания на качество жизни уровень BNP составил ($136,4 \pm 19,2$) пг/см³, а при выраженном — ($377,6 \pm 84,6$) пг/см³ ($p \leq 0,001$).

У пациентов с ХОЗЛ GOLD 4 зарегистрировано непрерывное увеличение уровня BNP при увеличении балльной оценки влияния заболевания на показатели

качества их жизни — от ($333,0 \pm 64,56$) пг/см³ (при 11–20 баллах) до ($579,8 \pm 118,9$) пг/см³ (при 31–40 баллах), что позволяет прийти к заключению о большей гормональной нестабильности этой группы больных.

В целом, по всем исследуемым группам пациентов, в зависимости от выраженности влияния заболевания на показатели качества жизни, уровень BNP достоверно отличался, и если у пациентов с показателями влияния заболевания на качество жизни в диапазоне 0–20 баллов уровень BNP колебался от ($166,3 \pm 29,3$) пг/см³ до ($131,0 \pm 15,4$) пг/см³, то при более значительном влиянии заболевания на качество жизни пациентов этот уровень достоверно ($p \leq 0,001$) возрастал, достигая ($579,8 \pm 118,9$) пг/см³.

Заключение

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) продуцируется кардиомиоцитами в ответ на чрезмерное растяжение клеток сердечной мышцы и обладает высокой прогностической способностью в диагностике сердечной недостаточности.

В результате проведенных исследований установлено, что по мере прогрессирования ХОЗЛ, увеличения степени бронхиальной обструкции, частоты обострений, выраженности одышки и нарушений качества жизни больных наблюдается повышение уровня содержания в крови BNP. С наибольшей вероятностью, это является отражением развития и прогрессирования инотропной дисфункции миокарда.

Перспективой дальнейших исследований является изучение клинко-патогенетических (корреляционных) взаимосвязей между уровнем BNP и индикативными показателями (используемыми в системе стратификации пациентов по группам дифференцированной коррекции) на этапах комплексного лечения больных ХОЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. И. Новые подходы в диагностике и лечению хронического обструктивного бронхита [Текст] / Фещенко Ю. И. // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 7–13.
2. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP [Text] / C. Hall // Eur. J. of Heart Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 257–260.
3. Jernberg, T. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, CUSTO IV and FRISC II trials [Text] / T. Jernberg, S. James, B. Lindahl // Eur. J. Heart Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 319–325.
4. Tsuruda, T. Brain natriuretic peptide is produced by cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases [Text] / T. Tsuruda, G. Boerrigter, B. K. Huntley // Circ. Res. — 2002. — Vol. 91. — P. 1127–1131.
5. Скворцов, А. А. Применение нейрогормональных модуляторов при хронической сердечной недостаточности [Текст] / А. А. Скворцов, С. М. Челмакина // Русс. мед. журн. — 1999. — Т. 2. — С. 79–83.
6. Hasegawa, K. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy [Text] / K. Hasegawa, H. Fujiwara, K. Doyama // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 372–380.
7. Елисеев, О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний [Текст] / О. М. Елисеев // Тер. арх. — 2003. — № 9. — С. 40–45.
8. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine [Text] / M. Weber, C. Hamm // Heart. — 2006. — Vol. 92(6). — P. 843–849.
9. Maeda, K. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction [Text] / K. Maeda, T. Tsutamoto, A. Wada // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 35(5 Pt 1). — P. 825–832.
10. Louridas, G. Pulmonary hypertension and respiratory failure in the development of right ventricular hypertrophy in patients with

REFERENCES

1. Feshchenko Yul. *Novyye podkhody k diagnostike i lecheniyu khronicheskogo obstruktivnogo bronkhita* (New approaches to the diagnostics and treatment of chronic obstructive bronchitis). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2003;No 2:7–13.
2. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J. of Heart Fail*. 2004;6:257–260.
3. Jernberg T, James S, Lindahl B. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, CUSTO IV and FRISC II trials. *Eur. J. Heart Fail*. 2004;6:319–325.
4. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK. Brain natriuretic peptide is produced by cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ. Res*. 2002;91:1127–1131.
5. Skvortsov AA. *Primeneniye neyrohumoralnykh modulatorov pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti* (Application of neurohormonal modulators in chronic heart failure). *Russ. med. zhurn*. 1999;No 2:79–83.
6. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;88:372–380.
7. Eliseev OM. *Natriureticheskiye peptidy. Evolyutsiya znaniy* (Natriuretic peptides. Evolution of knowledge). *Ter. Arkh*. 2003;No 9:40–45.
8. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92(6):843–849.
9. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A. 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;35(5 Pt 1):825–832.
10. Louridas G, Kakoura M, Patakas D. Pulmonary hypertension and respiratory failure in the development of right ventricular hypertrophy

- chronic obstructive airway disease [Text] / G. Louridas, M. Kakoura, D. Patakas // *Respiration*. — 1984. — Vol. 46, № 1. — P. 52–60.
11. *Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2013)* [Electronic resources] / Available at: www.goldcopd.org
 12. Сауссен, Вен Аммар. Мозговой натрийуретический пептид: оценка взаимосвязи его уровней с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / В. А. Сауссен // Проблемы экологической, медицинской и клинической иммунологии. — Луганск, 2013— С.157–164.
 13. Приказ МЗ Украины от 19.03.2007 № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология».
 14. Drouillard, I. Le peptide natriurétique de type B. Physiologie, méthodes de dosage et applications cliniques [Text] / I. Drouillard, M. Ould-Ahmed, E. Vaillant, N. Cardon, H. Corbé // *Médecine et armées*. — 2003. —Vol. 31 (2). — P.121–127.
 15. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica [Текст] / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 346 с.
- in patients with chronic obstructive airway disease. *Respiration*. 1984;46(1):52–60.
11. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2013). Available at: www.goldcopd.org
 12. Saussen VA. *Mozgovoy natriyureticheskiy peptid: otsenka vzayemosvyazey ego urovney s chastotoy obostreniy i stepenyu ogranicheniya vozdushnogo potoka u patsientov s khronicheskim obstruktivnym zabolevaniyem legkikh* (Brain natriuretic peptide: evaluation of the level of relationship with the frequency of exacerbations and the degree of airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Problemy ekologicheskoy, meditsinskoy i klinicheskoy immunologii*. Lugansk. 2013;157–164.
 13. *Prikaz MZ Ukrainy ot 19.03.2007 № 128 "Ob utverzhdenii klinicheskikh protokolov okazaniya meditsinskoy pomoshchi po spetsialnosti "Pulmonologiya"*. (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care. Decree # 128 dated 19.03.2007).
 14. Drouillard I, Ould-Ahmed M, Vaillant E, Cardon N, Corbé H. Le peptide natriurétique de type B. Physiologie, méthodes de dosage et applications cliniques. *Médecine et armées*. 2003;31(2):121–127.
 15. Rebrova OYu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa programm Statistika* (Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica). Moskow, MediaSfera. 2006;346 p.