

Ремоделирование сердца и легочной артерии в зависимости от уровня натрийуретических пептидов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных легочной гипертензией различной этиологии

Ю.А. Андреева, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, В.П. Масенко, С.Н. Наконечников, И.Е. Чазова

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии. Москва, Россия

Heart and pulmonary artery remodeling association with various levels of natriuretic peptides and renin-angiotensin-aldosterone system activation in patients with pulmonary hypertension of various etiology

Yu.A. Andreeva, M.A. Saidova, T.V. Martynyuk, V.P. Masenko, S.N. Nakonechnikov, I.E. Chazova

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить взаимосвязь между выраженностью ремоделирования сердца и легочной артерии (ЛА) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и уровнем натрийуретических пептидов (НУП), активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных легочной гипертензией (ЛГ) различной этиологии.

Материал и методы. В исследование были включены 111 больных ЛГ, в т.ч. 30 пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ); 16 – с хронической тромбоэмболией ЛА (ТЭЛА); 19 – с системной склеродермией (СС); 15 – с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); 18 – с врожденными пороками сердца (ВПС); 13 – с резидуальной ЛГ (РЛГ), а также группа контроля – 21 доброволец. ЭхоКГ проводилась на приборе Vivid 7 (GE, США). У всех больных определяли в плазме крови уровни НУП – мозгового и предсердного, а также уровень ангиотензина II (АТ II) и активность ренина плазмы (АРП).

Результаты. Выявлено достоверное повышение уровня НУП во всех группах больных, но наибольшее в группах ТЭЛА и ИЛГ. Активация РААС была обнаружена во всех группах за исключением ХОБЛ, максимальная в группе СС. Во всех группах больных отмечались расширение правых отделов сердца и ствола ЛА, снижение фракции выброса (ФВ) правого желудочка (ПЖ). Обращает на себя внимание наибольшая степень ремоделирования сердца в группах ИЛГ, ВПС и ТЭЛА, наименьшая у больных СС и ХОБЛ, что соответствует уровню СДЛА и ФВ ПЖ.

Заключение. Процессы ремоделирования сердца были выявлены во всех группах больных ЛГ, однако наиболее значимые при ИЛГ, ВПС и ТЭЛА. Повышение НУП имело место у всех пациентов с ЛГ, наибольшее в группах ТЭЛА и ИЛГ. Выявлено достоверное повышение АРП и АТ II у больных ИЛГ, ТЭЛА и СС, при этом при СС активация РААС была максимальной.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ремоделирование, натрийуретические пептиды, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Aim. To study the associations between heart and pulmonary artery (PA) remodeling severity, according to echocardiography data, natriuretic peptide (NUP) levels, and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation among patients with pulmonary hypertension (PH) of various etiology.

Material and methods. The study involved 111 patients with PH, including 30 subjects with idiopathic PH (IPH), 16 with chronic PA thromboembolism (PATE), 19 with systemic scleroderma (SS), 15 with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 18 with congenital heart disease (CHD), 13 with residual PH (RPH), as well as 21 healthy controls. In all participants, echocardiography, EchoCG (Vivid 7, GE, USA) and measurement of plasma brain and atrial NUP, angiotensin II (AT II) and plasma renin activity (PRA) were performed.

Results. Significant increase in NUP levels was observed in all subgroups, especially in those with PATE and IPH. RAAS activation was detected in all subgroups excluding those with COPD, being maximal in SS subgroup. In all subgroups, dilatation of right heart chambers and PA trunk, as well as decrease in right ventricular (RV) ejection fraction (EF), was observed. Heart remodeling severity was maximal in subjects with IPH, CHD, and PATE, and minimal – in those with SS and COPD, which is consistent with PA systolic pressure and RVEF levels in respective subgroups.

Conclusion. Heart remodeling was observed in all PH patients, being maximal in IPH, CHD, and PATE subgroups. Elevated NUP level, registered in all PH subjects, was highest in PATE and IPH subgroups. Significantly increased levels of PRA and AT II were observed in SS, IPH, and PATE individuals, with maximal RAAS activation among SS patients.

Key words: Pulmonary hypertension, remodeling, natriuretic peptides, renin-angiotensin-aldosterone system activation.

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), приводящим к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной гибели пациентов. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии (ЛА) > 25 мм рт.ст. в покое и > 30 мм рт.ст. при физической нагрузке (ФН) [1].

При различных формах ЛГ рост ЛСС и давления в ЛА (ДЛА) приводит к гипертрофии, а затем и дилатации правых отделов сердца [2,3]. На начальных этапах развития болезни возникают нарушения диастолической функции (ДФ) правого желудочка (ПЖ) по типу замедленной релаксации, в дальнейшем по мере прогрессирования дилатации ПЖ и развития дистрофических и фиброзных изменений его миокарда, ДФ ПЖ приобретает признаки ограничения наполнения. Изменение ДФ левого желудочка (ЛЖ) возникает на более поздних стадиях болезни, приблизительно в то же время, когда появляются выраженные рестриктивные нарушения функции ПЖ. Это происходит вследствие сдавления его гипертрофированным и дилатированным ПЖ при наличии “парадоксального” движения межжелудочковой перегородки (МЖП). Развитие правожелудочковой СН драматично ухудшает центральную гемодинамику, приводя к снижению сердечного выброса и нарушению кровоснабжения жизненно важных органов [1,2].

Эхокардиография (ЭхоКГ) как “золотой стандарт” неинвазивной диагностики позволяет исключить возможные причины возникновения ЛГ: пороки митрального клапана, врожденные пороки сердца: дефекты МЖП (ДМЖП) и межпредсердной перегородки (ДМПП), стенозы ЛА, осуществить раннюю диагностику заболевания, оценить степень ее выраженности, выявить изменения параметров сердца [1,3].

К настоящему времени получены два пептида, которые вырабатываются миокардом: предсердный и мозговой натрийуретические пептиды (ПНП и МНП). Эти пептиды являются ключевыми регуляторами солевого гомеостаза и экскреции воды [4]. При СН повышение уровня натрийуретических пептидов (НУП) в крови связано с перегрузкой объемом

и увеличением напряжения миокарда. Поскольку МНП синтезируется в основном в желудочках, он является более показательным маркером желудочковой дисфункции, чем ПНП [5]. Предшественниками НУП служат прогормоны – проМНП (proBNP) и проПНП (proANP). Поскольку терминальный участок (NT) прогормона-предшественника гораздо устойчивее в кровотоке, чем молекула НУП, в клинической практике и в исследовательских работах предпочтение отдается определению NT-проМНП и NT-проПНП. Многие клинические и эпидемиологические исследования показали, что снижение функции ЛЖ сопровождается увеличением уровня НУП в крови, что позволяет рассматривать НУП как биохимические маркеры СН [6–8]. Однако зависимость состояния правых отделов сердца от уровня НУП у больных ЛГ различной этиологии в настоящее время мало изучена.

Известно, что в регуляции сосудистого тонуса важную роль также играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Если при системной артериальной гипертензии (АГ) имеет место активация РААС и доказана роль ее эффектора, ангиотензина II (АТ II) в структурном ремоделировании артерий, то влияние АТ II на регуляцию структурно-функциональных изменений легочных сосудов изучена в меньшей степени. Данные о взаимосвязи активации РААС и ремоделирования сердца у больных с разными формами ЛГ в настоящее время в литературе малочисленны.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между выраженностью ремоделирования сердца и ЛА по данным ЭхоКГ и уровнем НУП, активацией РААС у больных ЛГ различной этиологии.

Материал и методы

Всего в исследование были включены 111 больных ЛГ (таблица 1): 30 пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ); 16 с ЛГ, связанной с хронической тромбоэмболией ЛА (ТЭЛА); 19 больных ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией (СС); 15 – ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 18 пациентов с ЛГ при врожденных пороках сердца (ВПС): 10 – с ДМПП, 4 – с ДМЖП, 3 – с открытым артериальным протоком (ОАП) и 1 – с открытым полным первичным атриовен-

Клиническая характеристика больных ЛГ

Группы	ИЛГ (n=30) M±m	ТЭЛА (n=16) M±m	СС (n=19) M±m	ХОБЛ (n=15) M±m	ВПС (n=18) M±m	РЛГ (n=13) M±m	ГК (n=21) M±m
Возраст, лет	33,7±1,97	51,94±2,69 ^{^*}	51,16±3,16 ^{^*}	67,33±2,47 ^{^*&}	46,06±3,25 ^{^/}	51,77±1,95 ^{^/*}	39,29±2,82
Соотношение м/ж	9/21	6/10	1/18	10/5	4/14	2/11	11/10
Длительность заболевания, годы	10,46±1,4	4,16±0,57 [^]	17,08±4,65 \$	9,45±2,32 \$	19,25±8,67\$	18,33±4,28\$	-

Примечание: *p<0,05 по сравнению с ГК; ^ p<0,05 по сравнению с ИЛГ; \$ p<0,05 по сравнению с ТЭЛА; & p<0,05 по сравнению с СС; / p<0,05 по сравнению с ХОБЛ.

трикулярным каналом (ВПС); 13 больных резидуальной ЛГ (РЛГ) после коррекции ДМПП (n=11) и ДМЖП (n=2) спустя в среднем 6–9 лет после операции; группа контроля (ГК), состоящая из 21 здорового добровольца.

Наиболее молодые пациенты входили в группу ИЛГ, в то время как у больных ХОБЛ ЛГ развивалась достоверно в более старшем возрасте. В группе ХОБЛ отмечалось обратное соотношение мужчины/женщины, чем в других группах, что объясняется связью патологии с курением. По длительности заболевания минимальные значения определены в группе ТЭЛА, что объясняется патогенезом и соответственно сроками развития ЛГ у данной категории больных.

Для оценки толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) всем больным проводили тест 6-минутной ходьбы (6мх) с определением индекса по Боргу, оценивали функциональный класс (ФК) согласно классификации ВОЗ. Признаки недостаточности кровообращения у больных, включенных в исследование, отсутствовали.

Всем больным проводилась терапия блокаторами Са-каналов дигидропиридинового ряда, при склонности к тахикардии в комбинации с β-адреноблокаторами, либо дилтиаземом; пациенты с ИЛГ и ТЭЛА принимали непрямые антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины. Больным СС и ХОБЛ назначали терапию преднизолоном и бронхолитиками, соответственно. При сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) больным назначали аспирин и статины.

Для ЭхоКГ использовали прибор Vivid 7 (GE, США). По стандартной методике оценивались размеры камер сердца, диаметр ЛА (D) и ее ветвей, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и толщина передней стенки (ТПС) ЛЖ, переднезадний размер (ПЗР) ЛЖ, толщина МЖП (ТМЖП), объемы правого и левого предсердий (об.ПП и об.ЛП), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО) желудочков, показатели фракции выброса (ФВ) желудочков по методу Симпсона. Систолическое давление в ЛА (СДЛА) рассчитывалось

по модифицированному уравнению Бернулли: $\Delta P = 4V^2$, где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан; V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с. Если $\Delta P < 50$ мм рт.ст., СДЛА = $\Delta P + 5$ мм рт.ст.; если $\Delta P < 85$ мм рт.ст., СДЛА = $\Delta P + 10$ мм рт.ст.; если $\Delta P > 85$ мм рт.ст., СДЛА = $\Delta P + 15$ мм рт.ст.

У всех больных определяли в плазме крови уровни НУП – МНП (NT-proBNP) (Elexys, La Rosh) и ПНП (NT-proANP) (Biomedica), а также для оценки состояния РААС – уровень АТ II (Peninsula lab. inc.) и активность ренина плазмы (АРИ) (RIA). Образцы венозной крови пациентов помещали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), и после центрифугирования полученную плазму немедленно замораживали и хранили при температуре -70°C до выполнения анализов.

Статистическая обработка. При статистической обработке результатов использовали программы: Statistica v.6.0, StatSoft, Inc.; MedCalc; GraphPad InStat 3.0. Применяли непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона для сравнения клинических показателей, данных ЭхоКГ и параметров крови у небольших по численности группам больных. Достоверными считали различия при p<0,05. Производился расчет коэффициентов Спирмана для корреляционного анализа указанных параметров.

Результаты

Клиническая характеристика групп больных ЛГ отражена в таблице 2. Максимальные средние показатели теста 6мх имели место в группе РЛГ и составили 429,27±16,65 м, что достоверно отличалось лишь от результатов группы СС, а минимальные показатели – в группе ХОБЛ – 365,0±28,89 м. Средние значения индекса Борга были наибольшими в группе больных СС – 3,0±0,46. ФК в группах оказался сопоставим, лишь у пациентов с РЛГ он был достоверно меньше показателей других групп.

Таблица 2

Оценка функциональной способности больных ЛГ

Группы	ИЛГ M±m	ТЭЛА M±m	СС M±m	ХОБЛ M±m	ВПС M±m	РЛГ M±m
Тест 6мх, м	420,4±33,96	391,5±26,09	372,8±17,72	365,0±28,89	418,0±29,4	429,27±16,65&
Индекс по Боргу	2,17±0,53	2,35±0,39	3,0±0,46	2,33±0,47	2,33±0,7	2,55±0,51
ФК (ВОЗ)	2,34±0,16	2,25±0,17	2,05±0,12	2,27±0,18	2,11±0,16	1,54±0,18 ^{^\$&/#}

Примечание: ^ p<0,05 по сравнению с ИЛГ; \$ p<0,05 по сравнению с ТЭЛА; & p<0,05 по сравнению с СС; /p<0,05 по сравнению с ХОБЛ; # p<0,05 по сравнению с ВПС.

Таблица 3

Данные лабораторного анализа крови больных ЛГ

Показатели крови	ИЛГ M±m	ТЭЛА M±m	СС M±m	ХОБЛ M±m	ВПС M±m	РЛГ M±m	Норма
NT-проМНП, пг/мл	1398,37±291,36*	2516,09± 1022,84*	1034,93± 389,2*	811,4±230,14*	783,96±282,84*	657,81±280,46*\$	до 334,0
NT-проПНП, нмоль/мл	4,53±0,62*	4,52±0,91*	3,4±0,61*	3,43±0,64*	2,79±0,43	2,16±0,33 ^	до 2,0
АРП, нг/мл/ч	4,57±2,59*	2,91±1,37**	6,45±3,32*	1,23±0,32	2,24±0,84*	3,79±2,17*	0,5–1,9
АТ II, пг/мл	32,57±2,3*	31,01±1,66*	66,14±23,66*	32,04±2,11*	31,46±3,69 &	32,19±3,81	10,0–28,0

Примечание: *p<0,05 по сравнению с нормой; ^p<0,05 по сравнению с ИЛГ; \$p<0,05 по сравнению с ТЭЛА; &p<0,05 по сравнению с СС.

В результате лабораторного анализа обнаружено достоверное повышение уровней NT-проМНП и NT-проПНП крови во всех группах больных ЛГ, но наиболее высокие показатели отмечены при ТЭЛА и ИЛГ, наименьшие – при РЛГ (таблица 3). Нормальные значения приняты согласно данным фирмы-изготовителя набора. Активация РААС также была обнаружена во всех группах больных ЛГ, за исключением пациентов с ХОБЛ; максимальные цифры отмечены в группе СС. Уровень АТ II был умеренно повышен у больных ЛГ по сравнению с ГК, однако в группе СС это повышение было более значимым, что, вероятно, связано с проводимой терапией преднизолоном и повышенными цифрами АД у данной категории больных.

В работе показано, что уровень НУП, в основном NT-проМНП, отражал тяжесть больных ЛГ: выявлены корреляционные связи между ФК и уровнем NT-проМНП в группах ИЛГ ($r=0,58$, $p<0,001$), ТЭЛА ($r=0,78$, $p<0,001$) и ХОБЛ ($r=0,66$, $p=0,01$). При ВПС обнаружена корреляция между ФК и NT-проПНП ($r=0,69$, $p<0,01$). У больных СС выявлены взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем NT-проМНП ($r=0,76$, $p<0,01$), а также уровнем NT-проПНП ($r=0,62$, $p<0,05$). Имели место достоверные корреляционные связи между тестом бмх и содержанием NT-проМНП в группе ИЛГ ($r=-0,59$, $p<0,05$). Обнаружено, что NT-проПНП коррелирует с вели-

чиной индекса Борга ($r=0,82$, $p<0,05$) и дистанцией теста бмх ($r=-0,75$, $p=0,05$) у больных ВПС.

По результатам ЭхоКГ во всех изучаемых группах пациентов с ЛГ отмечалось расширение правых отделов сердца, ствола ЛА и ее ветвей. Типичные примеры четырехкамерной проекции и проекции ЛА у больного ИЛГ представлены на рисунках 1 и 2.

Результаты ЭхоКГ у больных ИЛГ, ТЭЛА, СС, ХОБЛ, ВПС, РЛГ и ГК суммированы в таблице 4. Обращает на себя внимание наибольшая степень ремоделирования сердца в группах ИЛГ, ВПС и ТЭЛА, что выражается в увеличении правых отделов сердца при уменьшении левых и снижении систолической функции ПЖ. Эти показатели соответствуют максимальным значениям СДЛА в указанных группах больных. Наименее выраженное увеличение правых отделов сердца обнаружено при СС и ХОБЛ, также характеризующихся наименьшей степенью систолической дисфункции ПЖ.

Обнаружены достоверные корреляционные связи между уровнем NT-проМНП и данными ЭхоКГ в группах ИЛГ, ТЭЛА, СС и ВПС (таблица 5), между уровнем NT-проПНП и показателями ЭхоКГ при ИЛГ, СС и ВПС (таблица 6).

Получена достоверная корреляционная связь между концентрацией АТ II и СДЛА только в группе СС ($r=0,67$, $p<0,01$), а уровень АРП коррелирует лишь с ПЗР ПЖ ($r=0,53$, $p<0,05$), СДЛА ($r=0,71$,

Таблица 4

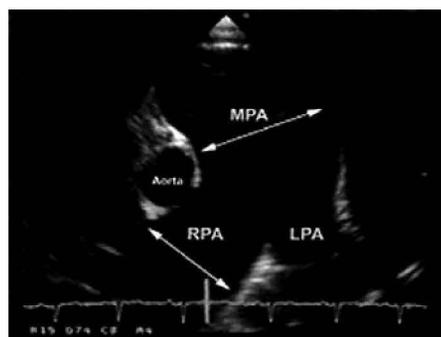
Данные ЭхоКГ у больных ЛГ

Параметры	ИЛГ (n=30) M±m	ТЭЛА (n=16) M±m	СС (n=19) M±m	ХОБЛ (n=15) M±m	ВПС (n=18) M±m	РЛГ (n=13) M±m	ГК (n=21) M±m
ТЗС ЛЖ, см	0,76±0,03	0,89±0,05*^	0,84±0,04	0,92±0,03*^	0,82±0,03 */	0,82±0,04	0,73±0,02
ТМЖП, см	0,94±0,08*	0,92±0,04*	0,88±0,03*	0,88±0,04*	0,84±0,03*	0,82±0,04	0,76±0,03
ТПС ПЖ, см	0,71±0,08*	0,61±0,02*	0,55±0,02*\$	0,58±0,02*	0,60±0,02*	0,59±0,02*	0,39±0,02
Д ствола ЛА, см	2,9±0,11*	2,72±0,12*	2,87±0,17*	2,49±0,16*^	2,88±0,13*/	2,87±0,13*/	1,92±0,06
Об.ПП, мл	79,0±6,94*	79,20±5,9*	59,89±7,35*\$	64,25±8,02*	77,4±9,97*	84,82±14,12*	36,47±3,14
Об.ЛП, мл	30,62±2,31*	59,09±12,64	38,65±3,64*	53,78±7,18^	52,09±8,25	69,99±11,38^&	48,94±2,79
КДО ПЖ, мл	86,52±8,49*	79,13±9,18*&	57,22±6,07*^	59,92±8,36*^#	86,21±9,37*^&/	69,48±7,45*	34,52±3,73
КДО ЛЖ, мл	44,22±5,66*	64,49±7,92*^	58,34±6,71*	78,59±9,98*^	56,16±7,27*	87,89±9,46^&#	103,27±5,12
ФВ ПЖ, %	34,38±2,16*	43,19±3,66*^&	52,96±2,37*^\$	53,04±2,44*^\$	50,26±3,06*^	50,83±2,87*^	64,27±1,2
ФВ ЛЖ, %	68,96±1,56*	65,64±2,05	66,99±1,64*	66,86±2,02	67,87±1,8*	65,41±2,13	62,84±1,28
СДЛА, ммрт. ст.	91,76±5,52*	59,87±7,07*^	55,66±6,66*^#	51,13±4,89*^#	71,93±8,15*^	45,54±5,47*^#	20,55±2,34

Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой контроля; ^p<0,05 по сравнению с ИЛГ; \$p<0,05 по сравнению с ТЭЛА; &p<0,05 по сравнению с СС; /p<0,05 по сравнению с ХОБЛ; #p<0,05 по сравнению с ВПС.



Примечание: Расширение ПЖ иПП; RA – ПП, RV–ПЖ.
Рис. 1 ЭхоКГ больного ИЛГ, 4-х камерная проекция.



Примечание: Расширение ствола ЛА и ее ветвей; MPA – ствол ЛА, RPA – правая и LPA – левая ветви ЛА.
Рис. 2 ЭхоКГ больного ИЛГ, проекция ЛА.

Таблица 5

Корреляционные связи между показателями ЭхоКГ и уровнем NT-проМНП в группах больных ЛГ различной этиологии

Параметры ЭхоКГ	ИЛГ	ТЭЛА	СС	ВПС
ПЗР ПЖ, см			$r=0,83, p<0,001$	$r=0,63, p<0,01$
D ствола ЛА, см		$r=0,65, p<0,01$		$r=0,45, p=0,05$
СДЛА, ммрт.ст.			$r=0,82, p<0,001$	
об.ПП, мл	$r=0,63, p<0,001$		$r=0,80, p<0,001$	
КДО ПЖ, мл	$r=0,52, p<0,01$		$r=0,66, p<0,01$	
КДО ЛЖ, мл	$r=-0,46, p<0,05$			$r=-0,50, p<0,05$
КСО ПЖ, мл	$r=0,57, p<0,01$		$r=0,87, p<0,001$	
ФВ ПЖ, %	$r=-0,45, p<0,05$		$r=-0,54, p<0,05$	

Таблица 6

Корреляционные связи между показателями ЭхоКГ и уровнем NT-проПНП в группах больных различными формами ЛГ

Параметры ЭхоКГ	ИЛГ	СС	ВПС
D ствола ЛА, см			$r=0,48, p<0,05$
СДЛА, ммрт.ст.		$r=0,75, p<0,01$	
4-х кам. Пр.			
об.ПП, мл	$r=0,48, p<0,05$	$r=0,63, p<0,01$	
об.ЛП, мл			$r=0,49, p<0,05$
КДО ПЖ, мл	$r=0,52, p<0,01$	$r=0,66, p<0,01$	
КДО ЛЖ, мл			
КСО ПЖ, мл	$r=0,52, p<0,01$	$r=0,54, p<0,05$	
ФВ ПЖ, %	$r=-0,45, p<0,05$		

$p<0,01$), КДО ПЖ ($r=0,47, p<0,05$) при СС, с ФВ ЛЖ ($r=-0,54, p<0,05$) в группе ХОБЛ. Определена достоверная корреляционная связь между уровнем АРП и ФК больных ИЛГ ($r=0,46, p=0,011$).

В целом по всем группам больных отмечается более тесная корреляционная связь между уровнем NT-проМНП и СДЛА ($r=0,31, p<0,01$), чем между уровнем NT-проМНП и КДО ПЖ ($r=0,22, p<0,05$); при этом для NT-проПНП существует обратная закономерность: корреляционная связь между NT-проПНП и СДЛА менее тесная ($r=0,21, p<0,05$), чем между NT-проПНП и КДО ПЖ ($r=0,26, p<0,01$).

Обсуждение

ЛГ – тяжелое заболевание, характеризующееся значительной структурно-функциональной перестройкой сердца и ЛА [1,2]. ЭхоКГ – высокоинформативный метод оценки состояния, функции сердца

и ЛА у больных ЛГ, отражающей ремоделирование правых отделов сердца и снижение функции миокарда ПЖ [1,3].

Несмотря на то, что оценка ФВ ПЖ не совсем корректна в режиме четырехкамерного сечения в связи с его сложной архитектурой и треугольной, а не цилиндрической формой, у больных ЛГ правые отделы сердца, как правило, значительно расширены, что позволяет условно применить формулу Симпсона для расчета ФВ ПЖ.

В настоящей работе выявлена наибольшая степень ремоделирования сердца у больных ИЛГ, характеризующихся наибольшим уровнем СДЛА и ФК. Также определена выраженная перестройка камер сердца в группе ТЭЛА, ФК которой был сопоставим с группой ИЛГ, а уровень NT-проМНП был максимальным. Наименее выраженное увеличение правых отделов сердца обнаружено у больных СС и ХОБЛ,

чему также сопутствовала наименьшая степень систолической дисфункции ПЖ.

Известно, что сердечные НУП в виде прогормонов (про-МНП и проПНП) содержатся в секреторных гранулах кардиомиоцитов (КМЦ) предсердий и желудочков. ПНП и МНП, связываясь со специфическими рецепторами, вызывают натрийурез, диурез, вазодилатацию, подавляют продукцию ренина, АТ II, альдостерона, оказывают антипролиферативные и антифибротические эффекты, цитопротективное действие, торможение гипертрофии КМЦ. Основным стимулом для синтеза и секреции пептидов служит повышенное миокардиальное напряжение [9].

В проводимых ранее работах уровень НУП при ТЭЛА был достоверно выше, чем у больных ВПС [10]. Этот факт подтверждается результатами этого исследования – уровень NT-проМНП в группе ТЭЛА был наибольшим. Вероятно, NT-проМНП является ранним предиктором нарушения функционального состояния правых отделов сердца.

В работе показана взаимосвязь уровней NT-проМНП и NT-проПНП в плазме крови больных ЛГ со степенью дилатации правых и уменьшения левых отделов сердца, нарушением систолической функции ПЖ, что согласуется с данными ряда исследований [11–13]. Достаточно много внимания в литературе уделено NT-проМНП как прогностическому фактору развития правожелудочковой дисфункции у больных ТЭЛА [14,15]. Однако в работе выявлены лишь достоверные корреляции между NT-проМНП, размером ствола ЛА и ФК у этих больных. В то же время обнаружены тесные взаимосвязи между содержанием NT-проМНП и степенью ремоделирования сердца и СДЛА у больных СС, что подтверждают более ранние исследования, отразившие тесные корреляционные связи между NT-проМНП, ДЛА, КДД ПЖ и тестом бмх [16,17]. В исследовании также определена взаимосвязь между NT-проМНП и продолжительностью заболевания у больных СС. Причем NT-проМНП оказался более чувствительным маркером, нежели NT-проПНП, как было продемонстрировано и в других работах [4,18]. Обнаружены достоверные корреляции между уровнем NT-проПНП и показателями ремоделирования сердца, ЛА только в группах ИЛГ, СС и ВПС. При этом в литературе высказывают предположения, что повышение уровня NT-проПНП у больных СС является следствием фиброзных изменений в миокарде ЛЖ и связанного с этим увеличением давления в предсердии, что может дополнительно стимулировать выработку NT-проПНП, но достоверные корреляции с ФВ ЛЖ и СДЛА ранее не находили [19,20]. По данным ряда исследований у больных ВПС содержание НУП коррелирует с дисфункцией ПЖ, и отмечается их повышение, причем в некоторых работах зафиксирована корреляция лишь NT-проПНП (не NT-проМНП) и ФВ ПЖ [21,22], а в других доказана корреляция уровня NT-проМНП с КДО

и КСО ПЖ, КДД и КСД ПЖ и СДЛА у больных ВПС [13]. В настоящей работе получены отрицательные корреляционные связи между уровнем НУП и размерами левых отделов сердца, а также положительные корреляции НУП с Д ствола ЛА и ПЗР ПЖ у данной категории больных. По данным литературы у больных РЛГ после хирургической коррекции ДМПП найдены корреляционные связи между NT-проПНП и возрастом пациентов, что отражает различие в прогнозе больных, оперированных в детском и взрослом возрастах [23]. Однако достоверные корреляционные связи между клиническими показателями, размерами камер сердца и ЛА в группе РЛГ и уровнем параметров крови отсутствовали.

По результатам исследования была обнаружена достоверная корреляционная связь между содержанием NT-проМНП и клинической характеристикой больных ИЛГ (ФК и тестом бмх). Одновременно концентрация NT-проМНП отражает ФК больных ТЭЛА, ХОБЛ и ВПС; уровни NT-проМНП и NT-проПНП коррелируют с давностью заболевания в группе СС. Найдены корреляционные связи между уровнем NT-проПНП и клинической характеристикой (ФК, тест бмх, индекс Борга) больных ВПС.

Более чем двукратное повышение АРП и АТ II в группе СС, вероятно, обусловлено терапией преднизолоном и наличием АГ у данной категории больных. В литературе также имеются указания на повышение АРП у больных ЛГ, ассоциированной с СС [24]. В остальных группах больных ЛГ получена умеренная активация РААС. Повышение содержания АРП и АТ II у пациентов ИЛГ определялось и ранее [25], что также подтверждается результатами настоящего исследования. Обнаружена взаимосвязь между уровнем АРП и ФК больных ИЛГ; вероятно, АРП можно использовать в качестве маркера тяжести заболевания.

В различных исследованиях показаны достоверная взаимосвязь между содержанием АРП и АТ II в плазме крови и величиной ДЛА и давления в ПЖ при ХОБЛ, а также участие РААС в патогенезе ранней ЛГ при ХОБЛ [26,27]. Однако по данным выполненного исследования в группе ХОБЛ получена взаимосвязь только между АРП и ФВ ЛЖ. Одновременно обнаружена тесная корреляционная зависимость между уровнем активации РААС и параметрами правых, левых отделов сердца и ЛА у больных СС, что может быть связано с высоким содержанием АРП и АТ II в этой группе больных.

Целесообразно было бы оценить взаимосвязь уровня НУП и активации РААС с ДФ ПЖ, а также соотношение систолической и диастолической дисфункций у больных с разными формами ЛГ, что будет представлено в последующих публикациях.

Таким образом, при сравнительном анализе исследуемых групп больных ЛГ очевидны различия в структурно-функциональной перестройке сердца, ЛА и в выраженности гормональных изменений.

Следует отметить, что ремоделирование сердца, составляющее основу гемодинамических нарушений при ЛГ и определяющее клиническую картину заболевания, по-видимому, является основным пусковым механизмом секреции НУП при этой патологии. Активация РААС обнаружена во всех группах больных ЛГ, однако несомненно участие активации РААС в патогенезе ЛГ только при СС.

Выводы

Процессы ремоделирования сердца, такие как увеличение правых отделов сердца, при уменьшении левых и снижение систолической функции ПЖ, были выявлены во всех группах больных ЛГ, однако

наиболее значимую перестройку камер сердца определяли при ИЛГ, ВПС и ТЭЛА, что соответствовало степени ЛГ.

Повышение НУП отмечено у всех пациентов с ЛГ независимо от этиологии; наиболее выраженное повышение NT-проМНП было в группах ТЭЛА и ИЛГ, наименее выраженное – в группах ХОБЛ и РЛГ.

Обнаружено достоверное повышение содержания АРП и АТ II у больных ИЛГ, ТЭЛА и СС, при этом в группе СС активация РААС была максимальной, что, вероятно, вызвано лечением преднизолоном и повышенными цифрами АД у этой категории больных.

Литература

- Беленков Ю.Н., Чазова И. Е. Первичная легочная гипертензия. Москва “Нолидж” 1999.
- Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. ВНОК. Москва 2007.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, второе издание. Москва “Практика” 2005.
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 261–8.
- Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 395–7.
- Постнов А.Ю., Постнов И.Ю., Волков В.Н., Багурова К.А. Содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения. *Кардиология* 1987; 9: 109–10.
- Buckley M, Marcus N, Yacoub M, Singer D. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 1998; 95: 235–9.
- Burnett J, Kao P, Hu D, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145–7.
- Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
- Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, et al. Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126(4): 1330–6.
- Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, et al. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 2004; 37(10): 847–56.
- Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2005; 11(5 Suppl): S65–9.
- Schoen SP, Zimmermann T, Kittner T, et al. NT-proBNP correlates with right heart haemodynamic parameters and volumes in patients with atrial septal defects. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(6–7): 660–6. Epub 2007 Mar 7.
- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–7.
- Tulevski I, Hirsch A, Sanson BJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193–6.
- Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97(11): 1230–6.
- Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TroBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27(12): 1485–94. Epub 2006 Apr 27. Comment in: *Eur Heart J* 2007; 28(1): 140–1; author reply 141.
- Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2006; 1: 51–7.
- Kazzam E, Caidahl K, Hedner T, Waldenström A. Functional explanation for increased atrial natriuretic peptide in systemic sclerosis. *Clin Cardiol* 1995; 18(11): 647–52.
- Kazzam E, Caidahl K, Hedner T, et al. Atrial natriuretic peptide and its relation to cardiac dimensions and function in patients with systemic sclerosis. *Presse Med* 1994; 23(12): 565–70.
- Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106(1): 92–9.
- Garg R, Raman SV, Hoffman TM, et al. Serum Markers of Systemic Right Ventricular Function and Exercise Performance. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(3): 641–8. Epub 2008 Jan 10.
- Iivainen TE, Groundstroem KW, Lahtela JT, et al. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide in adult patients late after surgical repair of atrial septal defect. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(2): 161–5.
- Richard C, Ricome JL, Lemoine F, et al. Value of captopril in the treatment of systemic arterial and pulmonary hypertension with increased plasma renin in scleroderma. *Rev Med Interne* 1983; 4(2): 125–9.
- Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П. и др. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровень вазопрессина у пациентов с первичной легочной гипертензией. *Тер архив* 1998; 70(4): 33–6.
- Zen GB. Hemodynamic changes and their relationship with the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1989; 69(6): 311–4, 22.
- Lin Y, Sun M, Ma Y. RAAS changes due to dysfunction of pulmonary ventilation *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1996; 19(2): 84–7.

Поступила 20/08–2008