

Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4.

G.E.Baimakanova, S.N.Avdееv

Diagnostic and prognostic value of N-terminal-proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patient with acute exacerbations of COPD

Summary

Natriuretic peptide is an important marker of the heart failure. NT-proBNP has also been shown to play a role in predicting outcomes in unselected cohort of critically ill patients.

This study was aimed at evaluation the diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD). This was a prospective observational study enrolled 80 hospitalized patients with AECOPD (age, 65.8 ± 19.9 yrs; FEV₁, 38.5 ± 17.3 %_{pred}, PaO₂, 53.8 ± 13.0 mmHg, PaCO₂, 50.6 ± 15.1 mmHg). The patients underwent a comprehensive diagnostic algorithm including chest radiography, pulmonary function tests, echocardiography and serial measurements of plasma NT-proBNP (Biomedica). Main causes of acute exacerbation of COPD were purulent bronchitis (48.8 %), pneumonia (23.8 %), acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) (17.5 %), and pulmonary embolism (PE) (5 %). Mean plasma concentration of NT-proBNP in COPD patients was $1\ 057.8 \pm 555.3$ fmol / ml. NT-proBNP level was elevated in 88.7 % of the cases. Patients with AECOPD and PE had the highest level of NT-proBNP ($1\ 735.9 \pm 523.8$ fmol / ml). NT-proBNP concentration in COPD patients with ADCHF was $1\ 405.4 \pm 626.8$ fmol / ml, in COPD patients with pneumonia – $1\ 043.5 \pm 643.1$ fmol / ml, and in COPD patients with purulent bronchitis – 906.6 ± 425.9 fmol / ml. In patients who died during hospital stay (8.4 %), plasma level of NT-proBNP was significantly higher than in survivors ($1\ 484.6 \pm 618.7$ vs $1\ 003.7 \pm 527.1$, respectively, $p = 0.013$). Conclusions: Plasma level of NT-proBNP may be used as a marker of severity and prognosis in AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, biomarkers, brain natriuretic peptide.

Резюме

Натрийуретические пептиды являются маркером сердечной недостаточности. Известна роль натрийуретического пептида NT-proBNP в качестве предиктора прогноза при критических состояниях.

Целью исследования была оценка диагностического и прогностического значения NT-proBNP у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Исследование носило открытый проспективный дизайн. Были обследованы 80 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ (возраст – $65,8 \pm 19,9$ года; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – $38,5 \pm 17,3$ %; парциальное напряжение кислорода (PaO₂) и углекислого газа (PaCO₂) – $53,8 \pm 13,0$ мм рт. ст. и $50,6 \pm 15,1$ мм рт. ст. соответственно). Всем пациентам выполнялось комплексное обследование (рентгенография легких, спирография, эхокардиография и серийные измерения уровня плазменного NT-proBNP). Основными причинами обострения ХОБЛ были гнойный бактериальный бронхит (48,8 %), пневмония (23,8 %), декомпенсация хронической сердечной недостаточности – ХСН (17,5 %) и тромбоэмболия легочных артерий – ТЭЛА (5 %). Уровень NT-proBNP был повышен у 88,7 % больных с обострением ХОБЛ, средняя концентрация NT-proBNP составила $1\ 057,8 \pm 555,3$ фмоль / мл. Пациенты с ХОБЛ и ТЭЛА имели самый высокий уровень NT-proBNP ($1\ 735,9 \pm 523,8$ фмоль / мл); у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ХСН уровень NT-proBNP – $1\ 405,4 \pm 626,8$ фмоль / мл, с пневмонией – $1\ 043,5 \pm 643,1$ фмоль / мл, с гнойным бронхитом – $906,6 \pm 425,9$ фмоль / мл. Значения Nt-pro BNP были выше у умерших, по сравнению с выжившими больными ($1\ 484,6 \pm 618,7$ vs $1\ 003,7 \pm 527,1$ фмоль / мл соответственно; $p = 0,013$). Таким образом, у больных с обострением ХОБЛ плазменный уровень Nt-proBNP являлся эффективным маркером тяжести и прогноза болезни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, биомаркеры, мозговой натрийуретический пептид.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе [1]. Развитие обострений – характерная черта течения ХОБЛ. Частые обострения приводят к более низкому качеству жизни [2], более быстрому прогрессированию заболевания и высокой летальности пациентов с ХОБЛ [3].

Этиологическая идентификация эпизодов обострения на основе культуральных методов остается

спорным вопросом из-за частой колонизации дыхательных путей больных ХОБЛ. Традиционным маркером прогрессирования заболевания считается объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), тем не менее его значения не всегда коррелируют с другими признаками болезни и не отражают эффектов внелегочных проявлений ХОБЛ [4].

Гипоксемия [5], легочная гипертензия [6], системная воспалительная реакция [7], сопутствующие заболевания [8] также являются неблагоприятными

прогностическими факторами у пациентов с обострением ХОБЛ.

Следовательно, возникает необходимость в новых стратегиях ведения таких пациентов как для выявления причины обострения болезни, так и для оценки индивидуального риска. Определение циркулирующих биомаркеров в периферической крови у больных ХОБЛ стало новым инструментом для постановки диагноза, оценки тяжести и прогноза заболевания.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) – 32-аминокислотный пептид, секретирующийся преимущественно левым (ЛЖ) и правым (ПЖ) желудочками сердца, регулирует множество физиологических процессов организма [9, 10]. Предшественник BNP – концевой N-отрезок мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – находится в секреторных гранулах миоцитов [11]. BNP и NT-proBNP – диагностические маркеры сердечной недостаточности (СН) [12]. Использование обоих маркеров считают важным эквивалентным инструментом при диагностике СН [13, 14] и прогнозе исходов при инфаркте миокарда [15, 16].

Кроме того, уровень BNP/NT-proBNP значительно повышается при ЛГ [17, 18]. По уровню NT-proBNP адекватно определялась дисфункция ПЖ у больных с обострением ХОБЛ [19].

Целью нашего исследования явилось изучение диагностической и прогностической значимости Nt-proBNP у пациентов с обострением ХОБЛ. Преимуществами неактивного NT-proBNP, по сравнению с BNP, являются его более длительный период полувыведения и стабильность во время забора образцов, их транспортировки и хранения [13, 20].

Материал и методы

Исследование носило открытый проспективный характер. Всего в исследование были включены последовательно 80 пациентов с обострением ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ основывался на данных анамнеза, клинической картины, рентгенологических и функциональных методах диагностики [1]. При поступлении все пациенты были опрошены на наличие 3 критериев *Anthonisen* (усиление диспноэ, гиперпродукция и увеличение степени гнойности мокроты) [21]. Индекс коморбидности *Charlson* определялся с помощью балльной системы оценки возраста и наличия сопутствующих заболеваний [22].

Полученные образцы мокроты исследовались по стандартным методикам [23, 24]. Спирометрия выполнялась и оценивалась согласно рекомендациям и формулам Европейского сообщества стали и угля [25].

СН диагностировалась по клиническим симптомам и данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (систолическая и / или диастолическая дисфункция ЛЖ, изолированная дисфункция ПЖ) в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [26]. Систолическую дисфункцию ЛЖ определяли как снижение фракции выброса (ФВ) < 50 %. Диастолическая функция ЛЖ изучена с помощью

импульсной доплер-эхокардиографии (доплер-ЭхоКГ). По данным исследования трансмитрального кровотока оценивали максимальную скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, их соотношение (Е / А), время изоволюмической релаксации и замедления раннего диастолического наполнения. Диастолическую дисфункцию оценивали по признакам нарушения активного расслабления миокарда ЛЖ и ухудшению податливости стенок ЛЖ. Оценка диастолической функции ПЖ была аналогична таковой ЛЖ [26]. Легочная гипертензия определялась как систолическое давление в легочной артерии > 35 мм рт. ст., оцененное при помощи доплер-ЭхоКГ [27].

Газовый анализ крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radio-meter Copenhagen*, Дания). Забор артериальной крови осуществлялся из лучевой артерии с помощью гепаринизированного шприца.

Образцы сыворотки крови были отобраны для определения С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и Nt-proBNP. Уровень CRP в сыворотке крови измеряли иммунометрическим методом с помощью системы *NycoCard II Test Kit (Axis-Shield)*, Норвегия). Концентрацию в сыворотке крови IL-6, TNF- α и Nt-proBNP определяли на оборудовании *Tecan Sunrise (Tecan Trading AG, Швейцария)* с использованием иммуноферментных наборов для количественного определения биомаркеров фирм *Biosource* (США) и *Biomedica* (Бельгия).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *SPSS 13 for Windows*. Все численные данные представлены как *mean \pm SD* или *Mediana (Me)* с 25–75%-ным интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи U-теста Манна–Уитни. Достоверность различий одноименных количественных показателей между несколькими группами определялись при помощи теста Крускала–Уоллиса. Для определения диагностической ценности маркеров был использован ROC-анализ. Корреляционный анализ представлен с помощью *Spearman rank correlation*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2. Все пациенты были актуальными курильщиками; индекс курения составил $45,3 \pm 16,6$ пачки / лет. Большинство пациентов имели ХОБЛ тяжелого (35,0 %) и крайне тяжелого (41,3 %) течения. Согласно критериям *Anthonisen*, тяжесть обострения I типа определялась у 73 (91,3 %) пациентов, II типа – у 7 (8,4 %) больных. Интенсивная терапия требовалась 32 (40,0 %) пациентам.

В целом у большинства больных было несколько сопутствующих заболеваний, индекс коморбидности

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХОБЛ

Параметры	Значения
Пол, м / ж	76 / 4
Средний возраст, лет	65,8 ± 19,9
ИМТ, кг / м ²	24,7 ± 5,4
Индекс коморбидности <i>Charlson</i> , баллы	7,03 ± 2,44
Индекс курения, пачек / лет	45,3 ± 16,6
Длительность ХОБЛ, лет	10,9 ± 5,8
Стадии ХОБЛ по GOLD	n (%)
I	5 (6,3)
II	14 (17,5)
III	28 (35,0)
IV	33 (41,3)
Тяжесть обострения по <i>Anthonisen</i>	n (%)
I	73 (91,3)
II	7 (8,7)
III	-
t, °C	37,6 ± 0,85
Одышка по шкале Борга, баллы	6,8 ± 1,8
ЧДД, мин ⁻¹	27,1 ± 6,9
SpO ₂ , %	82,3 ± 10,6
ЧСС, мин ⁻¹	106,3 ± 17,5
АДс, мм рт. ст.	133,6 ± 16,9
АДд, мм рт. ст.	81,8 ± 8,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений; АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление.

Charlson составил 7,03 ± 2,44 балла. Основными сопутствующими заболеваниями были ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярная болезнь (82,5; 83,3 и 61,3 % соответственно).

На электрокардиограмме (ЭКГ) почти у всех пациентов регистрировались патологические изменения; наиболее распространенными из них были нарушения снижение сегмента ST (80,0 %), перегрузка правых отделов сердца (37,5 %), блокада правой нож-

Таблица 2
Функциональные и лабораторные показатели больных ХОБЛ

Параметры	Значения
pH	7,37 ± 0,06
PaO ₂ , мм рт. ст.	53,8 ± 13,0
PaCO ₂ , мм рт. ст.	50,6 ± 15,1
ОФВ ₁ , %	38,5 ± 17,3
СДЛА, мм рт. ст.	45,8 ± 14,7
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ / л	10,5 ± 2,5
Nt-proBNP, фмоль / мл	1057,8 ± 555,3
СРБ, мг / л	79,0 (29,0–132,0)
IL-6, пг / мл	38,7 (7,1–320,7)
TNF-α, пг / мл	5,3 (2,2–17,1)
Положительная бактериологическая культура мокроты, %	42 (52,5)

Примечание: PaO₂ – парциальное напряжение кислорода; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

ки пучка Гиса (26,3 %), гипертрофия ЛЖ (20,0 %). Постоянными нарушениями ритма были мерцательная аритмия (12,5 %) и экстрасистолия (13,8%).

По данным ЭхоКГ, систолическая дисфункция ЛЖ определена у 16 (20,0 %) больных, диастолическая дисфункция ЛЖ I типа – у 60 (75,5%), II типа – у 2 (2,5 %) пациентов. Дисфункция ПЖ отмечена в 39 (48,8%) случаях. Повышение систолического давления в легочной артерии наблюдалось у 54 (67,5%) пациентов.

Как видно из табл. 2, уровень Nt-proBNP составил 1 057,8 ± 555,3 фмоль / мл. В целом его концентрация была повышена у 88,7 % больных. Наличие воспаления отражалось также повышением уровня воспалительных маркеров, в частности CRP (*Me* – 79,0, IQR – 29,0–132,0 мг / л). Позитивный бактериальный рост получен у 42 (52,5 %) пациентов. Концентрация Nt-proBNP при отрицательном и положительном бактериологическом посеве мокроты не различалась (1 049,7 ± 597,8 фмоль / мл vs 987,8 ± 476,2 фмоль / мл соответственно; *p* = 0,977).

Анализ коэффициентов корреляции показал значимую прямую связь Nt-proBNP с показателем СДЛА (*r* = 0,455; *p* < 0,0001), с размерами ПЖ (*r* = 0,359; *p* = 0,004), левого предсердия (*r* = 0,381; *p* = 0,006), конечным диастолическим диаметром (*r* = 0,266; *p* = 0,027). Обратная корреляционная связь Nt-proBNP отмечалась с величиной ФВ (*r* = –0,373; *p* = 0,001) и уровнем PaO₂ (*r* = –0,235; *p* = 0,036). Значимой корреляционной связи между концентрацией маркеров воспаления и Nt-proBNP не обнаружено (табл.3).

Причинами обострения ХОБЛ были инфекция нижних дыхательных путей (ИНДП) (48,8 %), пневмония (23,8 %), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) (17,5 %) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (5 %) (табл. 4). Пациенты в группах различались по степени повышения температуры тела (*p* = 0,003), уровню оксигенации артериальной крови (*p* = 0,035), КДД

Таблица 3
Взаимосвязь Nt-proBNP с другими биомаркерами и гемодинамическими показателями

Параметры	Nt-pro-BNP, фмоль / мл	<i>p</i>
CRP, мг / л	0,181	0,109
IL-6, пг / мл	0,132	0,246
TNF-α, пг / мл	0,028	0,848
PaCO ₂ , мм рт. ст.	0,122	0,282
PaO ₂ , мм рт. ст.	–0,235	0,036
ФВ ЛЖ, %	–0,373	0,001
ЛП, мм	0,381	0,006
ЛЖ, мм	0,266	0,156
КДД ЛЖ, мм	0,266	0,027
КСД ЛЖ, мм	0,218	0,072
ПЖ, мм	0,359	0,004
СДЛА, мм рт. ст.	0,455	<0,0001

Примечание: ЛП – левое предсердие; КДД – конечный диастолический диаметр ЛЖ; КСД – конечный систолический диаметр ЛЖ.

Характеристика пациентов в зависимости от причин обострения

Параметр	ИНДП (n = 39)	Пневмония (n = 19)	ХСН (n = 14)	ТЭЛА (n = 4)	p
Возраст, лет	65,2 ± 7,6	65,0 ± 9,2	66,7 ± 10,6	65,3 ± 13,6	0,919
Charlson index, баллы	6,9 ± 2,2	6,8 ± 2,5	7,9 ± 2,8	7,0 ± 2,0	0,510
ИМТ, кг / м ²	23,9 ± 5,9	25,1 ± 5,6	25,9 ± 3,5	23,7 ± 5,5	0,502
Одышка по шкале Борга, баллы	6,7 ± 1,5	6,7 ± 2,1	7,6 ± 1,2	4,6 ± 2,1	0,088
t, С°	37,3 ± 0,7	38,0 ± 0,8	37,3 ± 1,0	37,5 ± 0,5	0,003
ЧДД, мин ⁻¹	26,4 ± 5,2	27,4 ± 8,8	28,3 ± 5,5	24,3 ± 3,0	0,665
SpO ₂ , %	83,5 ± 10,5	82,0 ± 11,2	78,3 ± 9,3	90,0 ± 8,7	0,167
ЧСС, мин ⁻¹	105,5 ± 15,9	106,2 ± 20,0	109,5 ± 16,5	100,0 ± 12,0	0,722
АДс, мм рт. ст.	135,0 ± 16,7	135,0 ± 17,0	128,3 ± 18,1	130,0 ± 17,3	0,669
АДд, мм рт. ст.	82,7 ± 6,9	81,4 ± 8,9	81,7 ± 10,3	76,7 ± 5,8	0,548
pH	7,37 ± 0,07	7,38 ± 0,05	7,36 ± 0,06	7,40 ± 0,01	0,522
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,3 ± 12,1	52,2 ± 11,8	45,8 ± 10,5	62,0 ± 8,6	0,035
PaCO ₂ , мм рт. ст.	50,7 ± 15,8	47,9 ± 14,1	53,9 ± 17,3	40,3 ± 4,7	0,294
ОФВ ₁ , %	35,4 ± 16,9	44,3 ± 19,4	35,9 ± 10,1	69,2 ± 29,6	0,051
ФЖЕЛ, %	70,0 ± 21,7	70,8 ± 17,4	64,7 ± 14,5	87,5 ± 19,7	0,436
СДЛА, мм рт. ст.	46,0 ± 15,9	43,3 ± 13,9	48,9 ± 15,6	50,3 ± 6,5	0,583
КДД ЛЖ, мм	46,1 ± 4,8	45,6 ± 5,5	53,9 ± 8,3	54,0 ± 8,8	0,010
ФВ ЛЖ, %	60,6 ± 6,7	59,6 ± 6,1	46,2 ± 3,6	48,0 ± 7,1	< 0,0001
ЛЖ, мм	43,0 ± 4,9	44,4 ± 4,8	48,2 ± 6,5	46,1 ± 2,6	0,245
ПЖ, мм	39,9 ± 6,3	37,6 ± 5,8	43,7 ± 5,1	41,5 ± 2,1	0,013
Креатинин, мкмоль / л	115,6 ± 21,9	113,0 ± 17,6	107,5 ± 18,8	111,5 ± 54,4	0,900
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ / л	9,5 ± 2,8	10,4 ± 3,7	12,6 ± 4,3	8,6 ± 3,1	0,127
Nt-proBNP, фмоль / мл	906,6 ± 425,9	1 043,5 ± 643,1	1 405,4 ± 626,8	1 735,9 ± 523,8	0,019
СРБ, мг / л	31,5 (24,5–45,5)	103,5 (71,8–143,5)	91,5 (27,3–226,5)	91,0 (64,5–94,5)	< 0,0001
IL-6, пг / мл	8,6 (5,9–40,8)	110,1 (16,1–500,0)	13,4 (3,6–131,0)	46,2 (37,4–159,1)	< 0,0001
TNF-α, пг / мл	2,8 (1,6–5,9)	7,3 (4,3–21,7)	5,6 (1,9–15,6)	22,1 (21,9–43,8)	0,093

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

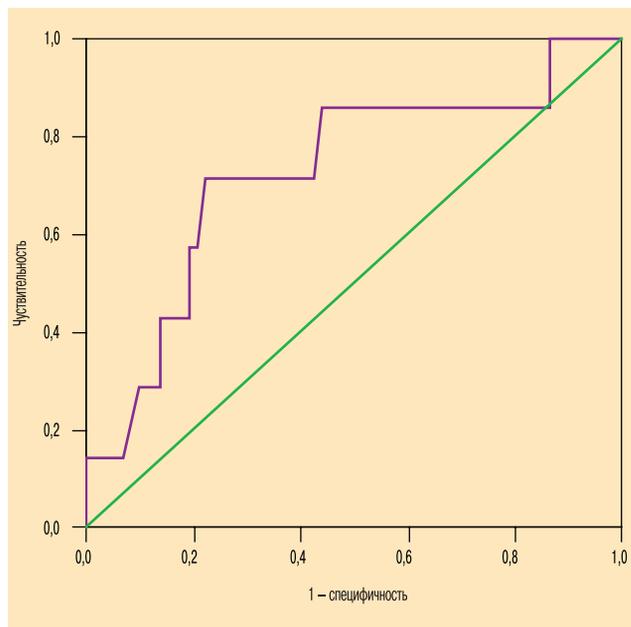


Рисунок. ROC-кривая для Nt-proBNP при прогнозировании летальных исходов у больных с обострением ХОБЛ

($p = 0,010$), ФВ ($p < 0,0001$), размерам ПЖ ($p = 0,013$), уровню Nt-proBNP ($p = 0,019$), CRP ($< 0,0001$), IL-6 ($< 0,0001$).

Проведение интенсивной терапии требовалось 32 (40,0 %) больным (неинвазивной вентиляции (НВЛ) – 19 (23,8 %), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – 3 (3,8 %) пациентам). Всего длительность госпитализации составила $30,0 \pm 15,4$ койко-дня, внутригоспитальная летальность составила 8,4 % случаев. Значения Nt-proBNP были выше у умерших, по сравнению с выжившими больными ($1 484,6 \pm 618,7$ vs $1 003,7 \pm 527,1$ фмоль / мл соответственно; $p = 0,013$). Площадь под ROC-кривой для прогнозирования летальных исходов от всех причин составила 0,726 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,516–0,936; $p = 0,04$; чувствительность – 86,1 %; специфичность – 57,2 %) (рисунок).

Обсуждение

Обострение ХОБЛ у больных сопровождалось гипоксемией, системной воспалительной реакцией, ишемией миокарда, дисфункцией миокарда, повышенным СДЛА. По результатам исследования, уровень

Nt-proBNP был повышен при всех описанных причинах обострения ХОБЛ. Уровень Nt-pro-BNP при инфекции нижних дыхательных путей был ниже, чем при ХСН и ТЭЛА.

Повышению уровня Nt-proBNP у обследованного контингента больных способствовало несколько причин. Известно, что спазм легочных сосудов вследствие гипоксии ведет к легочной гипертензии и перегрузке ПЖ [28], о чем свидетельствовало значимое снижение оксигенации крови, повышение уровня СДЛА у 67,5 % больных и наличие дисфункции ПЖ у почти половины (48,8 %) пациентов во время обострения ХОБЛ. *J.Ishii et al.* [17] описали сильную корреляцию между уровнем BNP, давлением в легочной артерии и сопротивлением легочных сосудов. В другом исследовании [9] показано, что уровень BNP повышался при СД ЛЖ, ДД ЛЖ, клапанной дисфункции, и дисфункции ПЖ. Следовательно, дисфункция ПЖ, вторично развивающаяся из-за гипоксической вазоконстрикции, отражает лишь один из потенциальных триггеров повышенной продукции натрийуретических пептидов (НП). В нашем исследовании наиболее сильная корреляция наблюдалась также между уровнем Nt-proBNP и СДЛА, меньшая, но значимая корреляционная связь данного НП отмечалась с размерами ПЖ, ЛП, КДД. Обратная корреляционная связь Nt-proBNP отмечалась с величиной ФВ ЛЖ и уровнем PaO_2 .

Полученные значения корреляционных коэффициентов подтверждают участие гипоксии в генезе ЛГ и, как следствие, миокардиального стресса и повышения уровня Nt-proBNP. Слабая корреляция между уровнем Nt-proBNP и PaO_2 на момент госпитализации в исследовании предполагает наличие других факторов, которые варьируются у различных пациентов и являются независимыми от функции ПЖ [28].

Вопреки ожиданию, значимой корреляционной связи между концентрацией маркеров воспаления (СРБ, IL-6, TNF- α и Nt-proBNP) не обнаружено, что отличается от данных, полученных в других исследованиях [28]. В настоящем исследовании обострение ХОБЛ у $> 1/2$ половины пациентов было связано с явным инфекционным фактором, что сопровождалось выраженной системной воспалительной реакцией, повышением уровня СРБ, IL-6, особенно при пневмонии. При ТЭЛА уровень СРБ и IL-6 также был повышен, что объясняется наличием у данных больных инфарктной пневмонии. Интересно, что медиана СРБ у больных с декомпенсацией ХСН составляла 91,5 мг / л, что, вероятно, свидетельствует об активации инфекции, т. к. декомпенсация СН является риском инфицирования слизистых респираторных органов и развития застойной пневмонии [26]. Концентрация Nt-proBNP, в зависимости от результативности микробиологических исследований, не различалась, что согласуется с данными *D.Stolz et al.* [28] и отличается от данных *M.Varpula et al.*, где у пациентов с положительным бактериологическим посевом крови уровень NT-proBNP при госпитализации был существенно выше [10].

В исследовании *D.Stolz et al.* воспалительная реакция, сопровождавшая обострение ХОБЛ, способствовала повышению BNP [28]. Авторы обнаружили, что уровень BNP при обострении ХОБЛ коррелировал непосредственно с общими маркерами воспаления, такими как СРБ и прокальцитонин. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1b, IL-6, и TNF- α , могут стимулировать секрецию BNP в культуре миоцитов *in vitro* [29, 30]. Стимуляция кардиомиоцитов IL-6 приводит к повышенной продукции BNP и предсердного НП [31]. Кроме того, липополисахариды грамотрицательных бактерий могут регулировать экспрессию гена BNP [32]. Цитокины также способствуют развитию угнетения функции миокарда, вызванной септическим процессом [33].

Использование НП в качестве фактора прогноза при тяжелом сепсисе в настоящее время изучено в немногих исследованиях с относительно небольшим количеством больных [34–37]. У критических больных BNP или его часть NT-proBNP в общем повышались, но их прогностическое значение было спорным [38–41]. В исследовании *J.-Y.Chien et al.* [42] было доказано прогностическое значение BNP у больных с острой ДН, находящихся на ИВЛ.

BNP позиционировался как мощный предиктор смертности в общей выборке пациентов с экстракардиальной одышкой [43], пневмонией [14], и идиопатической ЛГ [44].

Изучению роли NT-proBNP при ХОБЛ посвящены единичные работы. Измерение уровня НП облегчало диагностику причин одышки у больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ХСН [45]. Серийные измерения плазменных концентраций NT-proBNP позволили вовремя диагностировать острую дисфункцию ЛЖ во время неудачной отмены ИВЛ у больных ХОБЛ [46].

В другом исследовании проводилась оценка роли NT-proBNP и тропонина Т в дифференциальной диагностике синдрома одышки кардиального и легочного происхождения. Авторы обнаружили более высокую диагностическую точность NT-proBNP, по сравнению с тропонином Т, для исключения обострения ХОБЛ, связанного с дисфункцией ЛЖ [47].

R.H. Tung et al. оценивали роль NT-proBNP у больных с одышкой и предшествующей ХОБЛ или астмой. Значения NT-proBNP были наиболее высокими при декомпенсации СН, чем при обострении ХОБЛ. Кроме того, при сочетании ХОБЛ и СН этот маркер был значительно выше, по сравнению с изолированной острой СН [48].

В исследовании *D.Stolz et al.* изучалась диагностическая и прогностическая ценность BNP у больных ХОБЛ. Уровень BNP был значимо выше при обострении ХОБЛ, по сравнению с периодом выздоровления ($p < 0,001$), особенно у тех пациентов, которым требовалась интенсивная терапия ($p = 0,007$). В многофакторной регрессии Кокса BNP был предиктором потребности в интенсивной терапии (ОР – 1,13; 95%-ный ДИ – 1,03–1,24 для уровня BNP ≥ 100 пг / мл; $p = 0,008$). Площадь под ROC-кривой для BNP для прогноза краткосрочной и долгосрочной леталь-

ности равнялась 0,55 (95%-ный ДИ – 0,41–0,68) и 0,56 (0,53; 95%-ный ДИ – 0,45–0,66) соответственно. Таким образом, ВНР являлся независимым предиктором потребности в интенсивной терапии, но не краткосрочной и долгосрочной летальности у пациентов с обострением ХОБЛ [28]. Авторы предполагают, что слабый прогностический потенциал ВНР был связан с низкой распространенностью ЛГ и дисфункции ПЖ у больных во время обострения ХОБЛ [28]. Кроме того, преобладание экстракардиальных причин смерти у больных с обострением ХОБЛ повлияло на прогностическую ценность ВНР. В этом исследовании только 15 % летальных случаев были обусловлены кардиальными причинами [28]. В настоящем исследовании уровень NT-проВНР был выше у умерших, чем у выживших пациентов, и его повышение являлось неблагоприятным прогностическим фактором смертности пациентов от всех причин при обострении ХОБЛ.

Таким образом, уровень NT-проВНР увеличивался у большинства пациентов с обострением ХОБЛ (~ 90 %). Концентрация NT-проВНР значительно повышалась у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и СД ЛЖ. Наибольшее повышение уровня NT-проВНР отмечалось у больных с ТЭЛА, затем СД ЛЖ, пневмонией. Повышение уровня NT-проВНР являлось неблагоприятным прогностическим фактором смертности пациентов с обострением ХОБЛ.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2010 report is available on www.goldcopd.com
- Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
- Lacoma A., Prat C., Andreo F., Dominguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (112): 96–104.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
- Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198.
- Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
- Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
- Mueller C., Bredthardt T., Laule-Kilian K. et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss. Med. Wkly* 2007; 137: 4–12.
- Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 1277–1283.
- Попова К.А., Авдеев С.Н. Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний. *Пульмонология* 2006; 4: 106–111.
- Doust J.A., Glasziou P.P., Pietrzak E. et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1978–1984.
- Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin. Chim. Acta* 2004; 341: 41–48.
- Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606–612.
- Richards A.M., Nicholls M.G., Espiner E.A. et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786–2792.
- Ray P., Arthaud M., Birolleau S. et al. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 643–648.
- Ishii J., Nomura M., Ito M. et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin. Chim. Acta* 2000; 301: 19–30.
- Leuchte H.H., Holzapfel M., Baumgartner R.A. et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 764–770.
- Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G. et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058–1067.
- Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 341–356.
- Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.
- Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Ninths Informational Supplement. Philadelphia, PA: NCCLS, 2001; vol. 21, (1).
- Quanier P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
- Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115–1140.
- Cheng V., Kazanagra R., Garcia A. et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 386–391.

28. Stolz D., Breidhardt N., Christ-Crain M. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133: 1088–1094.
29. Weinfeld M.S., Chertow G.M., Stevenson L.W. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am. Heart J.* 1999; 138: 285–290.
30. Ma K.K., Ogawa T., de Bold A.J. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004; 36: 505–513.
31. Tanaka T., Kanda T., Takajashi T. et al. Interleukin-6 induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J. Int. Med. Res.* 2004; 32: 57–61.
32. Tomaru Ki K., Arai M., Yokoyama T. et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34: 649–659.
33. Court O., Kumar A., Parrillo J.E. et al. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2002; 6: 500–508.
34. Brueckmann M., Huhle G., Lang S. et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005; 26: 527–534.
35. Roch A., Allardet-Servent J., Michelet P. et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 1001–1007.
36. Charpentier J., Luyt C.-E., Fulla Y. et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 660–665.
37. Hoffmann U., Brueckmann M., Bertsch T. et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NTproBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin. Lab.* 2005; 51: 373–379.
38. Berendes E., Van Aken H., Raufhake C. et al. Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 676–682.
39. Cuthbertson B.H., Patel R.R., Croal B.L. et al. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia* 2005; 60: 16–21.
40. Jelic D., Lee J.W., Jelic D. et al. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro Btype natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest* 2005; 128: 288–295.
41. Rudiger A., Gasser S., Fischler M. et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 2140–2144.
42. Chien J.-Y., Lin V.-S., Huang Y.-C. et al. Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 1421–1426.
43. Christ M., Thuerlimann A., Laule K. et al. Long-term prognostic value of B-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnoea. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37: 834–841.
44. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
45. Jelic S., Le Jemtel T.H. Diagnostic usefulness of B-type natriuretic peptide and functional consequences of muscle alterations in COPD and chronic heart failure. *Chest* 2006; 130: 1220–1230.
46. Grasso S., Leone A., De Michele M. et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 96–105.
47. Abroug F., Ouannes-Besbes L., Nciri N. et al. Left heart dysfunction and severe exacerbation of COPD: Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 990–996.
48. Tung R.H., Camargo C.A., Krauser D. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann. Emerg. Med.* 2006; 48: 66–74.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Поступила 14.12.11
 © Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н., 2011
 УДК 616.24-036.12-07:616.153.96-074