

Изучение взаимосвязи уровней мозгового натрийуретического пептида с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Бен Аммар Сауссен¹, О.С. Комиссарова², Н.В. Кича², Л.В. Черкашина^{1,3}

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Цель исследования: изучение уровней мозгового натрийуретического пептида во взаимосвязи с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). **Материалы и методы.** В исследовании задействовано 120 пациентов с ХОЗЛ II–IV стадий. Сформированы группы лечения, осуществлена стратификация больных по степени ограничения скорости воздушного потока, частоте обострений заболевания (за последние 12 мес). Все пациенты были активными курильщиками.

Результаты. Выявлены закономерности взаимосвязи между степенью ограничения воздушного потока и уровнем BNP у пациентов с ХОЗЛ, что позволяет объяснить также взаимосвязь между выраженностью обструкции и процессами ремоделирования миокарда, поскольку уровень BNP, в данном случае, можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена. Получены данные, свидетельствующие о непрерывном росте уровня BNP в зависимости от количества обострений заболевания.

Заключение. Для отображения зависимости уровня BNP от степени ограничения воздушного потока и частоты обострений ХОЗЛ построены графические и аналитические (полиномиальные) модели, применение которых в клинической практике позволяет определять прогнозируемые / референтные уровни BNP.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, мозговой натрийуретический пептид, обострение, воздушный поток.

Известно, что натрийуретический пептид В-типа (BNP) содержит 32 аминокислотных полипептида и выделяется преимущественно желудочками сердца, регулируя широкий спектр физиологических эффектов, включая диурез, натрийурез, вазодилатацию [3]. Гипоксические расстройства у пациентов также определены в качестве триггерного фактора повышенной секреции BNP [4, 5], именно поэтому уровни BNP могут отражать наличие и индцировать тяжесть пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). В то же время сведения об использовании уровней циркулирующих BNP в дифференциальной диагностике и клинической оценке пациентов с ХОЗЛ практически отсутствуют; при этом ХОЗЛ достаточно часто является сопутствующей патологией. Именно поэтому в клинической практике трудно определить, какая из патологий в данной клинической ситуации является ведущей [1]. Подтверждением этого положения служит исследование S. Behar, в котором ХОЗЛ диагностировали у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, более чем в 70% случаев и чаще, в первую очередь у курильщиков. В этой же группе боль-

ных с сочетанной патологией были отмечены более высокая летальность и более высокая частота развития легочно-сердечной недостаточности. Ишемическая болезнь сердца различной степени выраженности встречается практически у каждого второго больного ХОЗЛ. При этом продемонстрировано, что снижение FEV1 на 10% увеличивает вероятность смертельного исхода у больного с сочетанной патологией на 14% [2].

Цель исследования: изучение уровней мозгового натрийуретического пептида во взаимосвязи с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании задействованы 120 больных ХОЗЛ, распределенных с использованием международных классификационных подходов (gold, 2011–2013), сформированы группы лечения, осуществлена стратификация больных по степени ограничения скорости воздушного потока, частоте обострений заболевания (за последние 12 мес). Все пациенты были активными курильщиками.

Критерии включения в исследование:

– больные, страдающие ХОЗЛ II–IV стадий.

Критерии исключения из исследования:

- 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. ХОЗЛ II стадии была диагностирована у 34 (28,3%) больных, III стадии – у 55 (45,8%), IV стадии – у 31 (25,8%). Диагностику и лечение пациентов было выполнено в соответствии с действующими клиническими протоколами [6].

Для оценки функции внешнего дыхания анализировали динамику объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, FEV1 – forced expiratory flow in 1 sec), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Измерения проводили на спирометре MS-22 (Microprocessor spirometer Controlled, Венгрия), определяли следующие скоростные показатели: ОФВ₁ – объем воздуха, выдыхаемый за первую секунду при максимально быстром выдохе; выражается в процентах от ФЖЕЛ. Рассчитывали специальный индекс, представляющий отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (FEV1/FVC=Index Gaenslar); МОС25 – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ, аналогично МОС50 и МОС75.

Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от степени ограничения воздушного потока

Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP-32)	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	19	15	26	29	25	6
BNP-32, пг/см ³	73,6±7,1	144,1±53,0 ^a	253,4±55,4	213,9±29,6	483,2±43,6	323,1±80,9 ^a
	81,8±7,1		231,6±29,6 ^b		504,3±58,4 ^b	

Примечание: достоверность различий при p≤0,05 между показателями в рамках одной клинической группы (а) или по тяжести (б).

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica» с помощью одностороннего критерия Стьюдента (t). Данные представлены в абсолютных и относительных величинах, для которых рассчитаны средние значения (M), средняя ошибка среднего значения (±m), отличия считали достоверными при p<0,05. Использовали аппарат полиномиального анализа для графического и аналитического отображения выявленных закономерностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов изучения содержания BNP у больных ХОЗЛ в зависимости от степени ограничения воздушного потока выявил достоверные (p<0,05) различия его уровня в зависимости от тяжести заболевания. Так, у 19 пациентов с ОФВ₁≥61,0% уровень BNP выявлен достоверно (p<0,001) более низким, чем среди 15 пациентов с уровнем ОФВ₁=60÷51%; соответственно 73,6±7,1 пг/см³ и 144,1±53,0 пг/см³.

В целом у 34 пациентов с ХОЗЛ II стадии уровень BNP составил 81,8±7,1 пг/см³ и достоверно отличался от среднего уровня BNP 55 пациентов с ХОЗЛ III стадии – 231,6±29,6 пг/см³ (p≤0,001). Следует отметить, что в группе пациентов с ХОЗЛ III стадии не выявлены различия между уровнем BNP в зависимости от степени ограничения воздушного потока, что свидетельствует об патогенетической однородности группы.

По результатам исследований 31 пациента с ОФВ₁≤30,0% выявлено, что уровень BNP был достоверно выше у пациентов с ОФВ₁≥30÷21%, чем у пациентов с ОФВ₁≤21,0% (483,2±43,6 пг/см³ и 323,1±80,9 пг/см³ соответственно; p≤0,001). Это можно объяснить проявлением выраженной метаболической декомпенсации у пациентов с ХОЗЛ IV стадии.

В целом в зависимости от тяжести ХОЗЛ уровень BNP достоверно отличался. Для отображения его зависимости от степени ограничения воздушного потока нами построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи уровня BNP, применение которой позволяет определять прогнозируемые уровни BNP в зависимости от показателя ОФВ₁. Пример: если у пациента ОФВ₁=48,8% (X соответствует III интервалу значений), то, используя формулу (рис. 1), можно вычислить BNP=-11,5x⁴+151,6x³-680,3x²+1265,9x-659,5=177,2 пг/см³.

Таким образом, нами выявлены закономерности взаимосвязи между степенью ограничения воздушного потока и уровнем BNP у пациентов с ХОЗЛ, что позволяет объяснить также взаимосвязь между выраженностью обструкции и процессами ремоделирования миокарда, поскольку уровень BNP в данном случае можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена.

Изучение уровней BNP в зависимости от количества обострений ХОЗЛ за последние 12 мес выявило, что уровень BNP у пациентов с ХОЗЛ II стадии достоверно (p≤0,05) зависел от количества обострений (табл. 2). Так, при однократном обострении он составил 76,9±6,5 пг/см³, а при трех обострениях – 100,3±12,5 пг/см³. При этом уровень BNP у пациентов с двумя обострениями характеризовался промежуточными значениями.

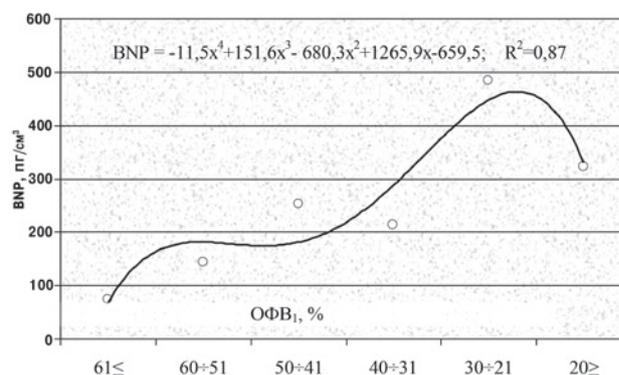


Рис. 1. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида (Y) и степенью ограничения воздушного потока (X) у больных хроническим обструктивным заболеванием легких

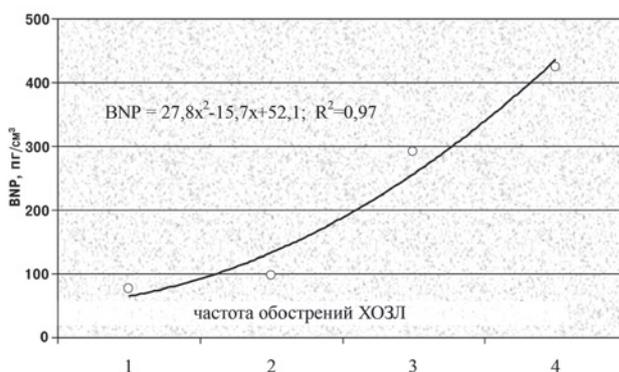


Рис. 2. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида и частотой обострений хронического обструктивного заболевания легких

У пациентов с ХОЗЛ III стадии уровень BNP также достоверно (p≤0,05) зависел от количества обострений: при двукратном обострении он составил 120,9±6,3 пг/см³, а при трех обострениях – 255,4±41,3 пг/см³; при этом показатели уровня BNP у пациентов с большим количеством обострений был стабильным. У пациентов с ХОЗЛ IV стадии уровень BNP не зависел от количества обострений и был стабильно высоким.

В целом независимо от стадии ХОЗЛ получены данные, свидетельствующие о непрерывном росте уровня BNP в зависимости от количества обострений заболевания. И если при 1–2-кратном обострении ХОЗЛ уровень BNP характеризовался значениями 76,08±6,5 пг/см³ и 96,92±11,1 пг/см³, то при большем количестве обострений отмечали его достоверное (p≤0,001) увеличение в 3–4 раза (при трех обострениях – до 291,2±27,3 пг/см³, при четырех – до 257,8±26,1 пг/см³).

В целом в зависимости от частоты обострений ХОЗЛ

Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных в зависимости от частоты обострений и тяжести хронического обструктивного заболевания легких (за последние 12 мес)

Степень тяжести ХОЗЛ		Частота обострений (за последние 12 мес)			
		1	2	3	4 \geq
ХОЗЛ II стадии	n	21	10	3	-
	BNP-32, пг/см ³	76,9 \pm 6,5	88,9 \pm 16,5	100,3 \pm 12,5 ^a	-
		91,0 \pm 14,5			
ХОЗЛ III стадии	n	-	10	31	14
	BNP-32, пг/см ³	-	120,9 \pm 6,3 ^б	255,4 \pm 41,3 ^{a, б}	226,9 \pm 68,5
		233,9 \pm 30,1 ^б			
ХОЗЛ IV стадии	n	-	-	16	15
	BNP-32, пг/см ³	-	-	353,9 \pm 66,1	389,6 \pm 39,5 ^б
		479,2 \pm 59,3 ^б			
Всего	n	21	20	50	29
	BNP-32, пг/см ³	76,08 \pm 6,5	96,9 \pm 11,1	291,2 \pm 27,3 ^a	423,5 \pm 66,0 ^a
		257,8 \pm 26,1			

Примечание: достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в зависимости от частоты обострений (а) и степени тяжести ХОЗЛ (б)

уровень BNP достоверно отличался. Для отображения его зависимости от количества обострений нами построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи уровня BNP, применение которой позволяет определять прогнозируемые уровни BNP в зависимости от частоты обострений. Пример: если у пациента за последние 12 мес зарегистрировано два обострения – применить формулу (см. рис. 2): $BNP = 27,8x^2 - 15,7x + 52,1 = 132$ пг/см³.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены закономерности взаимосвязи между степенью ограничения воздушного потока и уровнем BNP у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), что позволяет объяснить также взаимосвязь между выраженностью обструкции и процессами ремоделирования миокарда, поскольку уровень BNP в данном случае можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена.

Дослідження взаємозв'язків рівнів мозкового натрійуретичного пептиду з частотою загострень і ступенем обмеження повітряного потоку у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень

Бен Аммар Сауссен, О.С. Комісарова, Н.В. Кіча, Л.В. Черкашина

Мета дослідження: вивчення рівнів мозкового натрійуретичного пептиду у взаємозв'язку з частотою загострень і ступенем обмеження повітряного потоку у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. У дослідженні задіяні 120 пацієнтів з ХОЗЛ II–IV стадій. Сформовано групи лікування, здійснена стратифікація хворих за ступенем обмеження швидкості повітряного потоку, частотою загострень захворювання (за останні 12 міс). Усі пацієнти були активними курцями.

Результати. Виявлені закономірності взаємозв'язків між ступенем обмеження повітряного потоку та рівнем BNP у пацієнтів з ХОЗЛ, що дозволяє також пояснити взаємозв'язок між вираженістю обструкції та процесами ремоделивання міокарда, оскільки рівень BNP, у даному випадку, можна розглядати як зв'язувальний патогенетичної ланки. Отримані дані, що свідчать на користь безперервного підвищення рівня BNP залежно від кількості загострень ХОЗЛ.

Заключення. Для відображення залежності рівня BNP від ступеня обмеження повітряного потоку та частоти загострень ХОЗЛ збудовані графічні та аналітичні (поліноміальні) моделі, застосування яких у клінічній практиці дозволяє отримувати прогнозовані/референтні значення рівня BNP.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, мозковий натрійуретичний пептид, загострення, повітряний потік.

2. Независимо от стадии ХОЗЛ, получены данные, свидетельствующие о непрерывном росте уровня BNP в зависимости от количества обострений заболевания. И, если при 1–2-кратном обострении ХОЗЛ уровень BNP характеризовался значениями 76,08 \pm 6,5 пг/см³ и 96,92 \pm 11,1 пг/см³, то при большем количестве обострений фиксируют его достоверное ($p \leq 0,001$) увеличение в 3–4 раза (при трех обострениях – до 291,2 \pm 27,3 пг/см³, при четырех – до 257,8 \pm 26,1 пг/см³).

3. Для отображения зависимости уровня BNP от степени ограничения воздушного потока и частоты обострений ХОЗЛ построены графические и аналитические (полиномиальные) модели, применение которых в клинической практике позволяет определять прогнозируемые/референтные уровни BNP.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением возможных взаимосвязей между клинической выраженностью симптомов, показателями качества жизни и уровнем BNP как раннего маркера ремоделирования миокарда.

Investigation of the interrelationships of levels of brain natriuretic peptide with frequency of exacerbations and the degree of limitation of air flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ben Ammar Saussen, O.S. Komissarova, N.V. Kicha, L.V. Cherkashina

The objective: was to study the levels of brain natriuretic peptide in relation to the frequency of exacerbations and the degree of limitation of air flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The study involved 120 patients with COPD II–IV stages. Formed treatment groups, stratification of patients by the degree of limitation of air flow rate, frequency of exacerbations of the disease (for the last 12 months). All patients were active smokers.

Results. The patterns of correlation between the degree of air flow restriction and the level of BNP in patients with COPD have been revealed, which also allows to explain the relationship between the severity of obstruction and the processes of myocardial remodeling, since the level of BNP, in this case, can be considered as a binding pathogenetic link. The obtained data testify to the continuous increase of BNP level depending on the number of COPD exacerbations.

Conclusion. To illustrate the dependence of the level of BNP on the degree of airflow limitation and the frequency of exacerbations of COPD, graphical and analytical (polynomial) models have been constructed, which, in clinical practice, allows the use of predicted / reference values for BNP levels.

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

Сведения об авторах

Бен Аммар Сауссен – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Комиссарова Ольга Сергеевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: o.komis@ukr.net*

Кича Наталья Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Черкашина Лидия Владимировна – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. *E-mail: narodmed@med.edu.ua*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність / У кн. «Настанова з кардіології» під ред. Коваленка В.М.). – К.: Моріон. – 2009. – С. 1232–1296.
2. Montes O. Respiratory muscle and cardiovascular function during exercise in very severe COPD / O. Montes, M. Passulo, B. Celli // *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. – Vol. 154. – P. 1284–1289.
3. Mueller C. The intergration of BNP and NT-pro BNP into clinical medicine / C. Mueller, T. Breidthart, K. Laule-Kilian // *Swiss Med Wkly*, 2007. – Vol. 137. – P. 4–12.
4. Weinfeld M. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure / M. Weinfeld, G. Chertow, L. Stevenson // *Am Heart J*, 1999. – Vol. 138. – P. 285–290.
5. Ando T. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases / T. Ando, K. Ogawa, K. Yamaki // *Chest*, 1996. – Vol. 110. – P. 462–468.
6. Приказ МЗ Украины от 19.03.2007 № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология».
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011. – V. 176 (6). – P. 532–555.

Статья поступила в редакцию 09.07.2019