

# Оценка взаимосвязи уровней мозгового натрийуретического пептида с выраженностью клинических симптомов и показателями качества жизни пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Бен Аммар Сауссен<sup>1</sup>, О.С. Комисарова<sup>2</sup>, Н.В. Кича<sup>2</sup>, Л.В. Черкашина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>3</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Выявлена закономерность взаимосвязи между степенью выраженности клинических симптомов и уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), что позволяет объяснить также взаимосвязь с процессами ремоделирования миокарда, поскольку уровень BNP в данном случае можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена. Для отображения зависимости уровня BNP от выраженности клинических симптомов и уровня воздействия заболевания на качество жизни пациентов с ХОЗЛ построены графические и аналитические (полиномиальные) модели, применение которых позволяет определять прогнозируемые уровни BNP.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, мозговой натрийуретический пептид, одышка, качество жизни.

## Assessing the relationship of levels of brain natriuretic peptide with the severity of clinical symptoms and quality of life indicators for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ben Ammar Saussen, O.S. Komisarova, N.V. Kicha, L.V. Cherkashin

The relationship between the severity of clinical symptoms and the level of brain natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was revealed, which also explains the relationship with the processes of myocardial remodeling, since the BNP level in this case can be considered as a connecting pathogenic link. Graphical and analytical (polynomial) models were constructed to reflect the dependence of the BNP level on the severity of clinical symptoms and the level of the impact of the disease on the quality of life of patients with COPD, the use of which allows us to determine the predicted BNP levels.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, brain natriuretic peptide, shortness of breath, quality of life.

## Оцінювання взаємозв'язку рівнів мозкового натрійуретичного пептиду з вираженістю клінічних симптомів та показниками якості життя пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень

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

Виявлена закономірність взаємозв'язку між ступенем вираженості клінічних симптомів та рівнем мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), що дозволяє пояснити також взаємозв'язок з процесом ремоделивання міокарда, оскільки рівень BNP у даному випадку можна розглядати в якості сполучної патогенетичної ланки. Для відображення залежності рівня BNP від вираженості клінічних симптомів і показників якості життя пацієнтів з ХОЗЛ збудовані графічні та аналітичні (поліноміальні) моделі, застосування яких дозволяє визначати прогнозовані рівні BNP.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, мозковий натрійуретичний пептид, ядуха, якість життя.

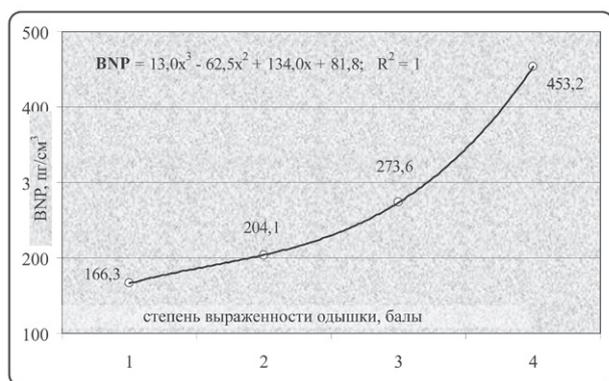
Совершенствование методов диагностики и терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является одной из наиболее сложных задач пульмонологии [7–12]. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) относится к сердечным натрийуретическим пептидам, которые синтезируются в кардиомиоцитах и обладают сходным механизмом действия [13, 15, 17]. Основным стимулом к высвобождению натрийуретических пептидов является растяжение предсердий, повышение предсердного давления, обусловленное хроническим увеличением объема и давления в полостях сердца [14, 16]. Это приводит к гиперсекреции натрийуретических пептидов вследствие мобилизации экспрессии генов этих пептидов в кардиомиоцитах [14]. Основным стимулом к повышенной секреции BNP является объемная перегрузка предсердий. Напряжение, развиваемое левым желудочком (ЛЖ), определяется нагрузкой на миокард. По закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорцио-

нален внутрисердечному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Это важно для понимания патофизиологических причин повышения содержания BNP, основным пусковым механизмом повышенного выделения которого является увеличенное конечно-диастолическое давление (КДД).

**Цель исследования:** изучение уровней BNP во взаимосвязи с выраженностью клинических симптомов и показателем качества жизни у пациентов с ХОЗЛ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используя международные классификационные подходы (GOLD, 2011–2013) к формированию групп лечения пациентов с ХОЗЛ [1], осуществлена стратификация больных по степени ограничения скорости воздушного потока [2, 4], а также выраженности клинических симптомов (по шкале mMRC) и их воздействию на качество жизни (опросник CAT<sup>4</sup>) паци-



**Рис. 1. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида (Y, пг/см³) и степенью выраженности одышки (X, баллы) у больных ХОЗЛ**

ентов [3]. В исследовании было задействовано 120 больных ХОЗЛ. Клиническое наблюдение проведено у 115 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых составил 58,5±4,1 года. Все пациенты были активными курильщиками.

*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 диагностировано у 34 (28,3%), III стадии – у 55 (45,8%), IV стадии – у 31 (25,8%) больного, их диагностику и лечение выполнено в соответствии с действующими клиническими протоколами [5, 6].

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) проведен анализ динамики объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Оценка одышки выполнена с помощью модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC). Опросник хорошо соотносится с другими методами оценки состояния здоровья и позволяет прогнозировать риск смерти [22]. Тест оценки ХОЗЛ (CAT<sup>4</sup>) представляет

собой опросник из 8 пунктов, позволяющий количественно охарактеризовать ухудшение качества жизни пациента, связанного с ХОЗЛ; количество баллов при выполнении теста может находиться диапазоне от 0 до 40 [22].

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica» с помощью одно-стороннего 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.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Изучение уровней BNP в зависимости от выраженности одышки выявило, что уровень BNP у пациентов с ХОЗЛ-II достоверно (p≤0,05) зависел от выраженности одышки (табл. 1). Так, при выраженности одышки 1 балл он составил 86,1±8,1 пг/см³, при выраженности одышки 2 балла – уровень BNP повышался до 95,2±6,4 пг/см³; при этом показатель уровня BNP у пациентов с большей выраженностью одышки достоверно снижался до 60,9±1,5 пг/см³.

У пациентов с ХОЗЛ-III уровень BNP также характеризовался лишь тенденцией к повышению при нарастании выраженности одышки: при ее минимальной выраженности он составил 216,5±43,4 пг/см³, а при двух и более баллах выраженности одышки – 250,2±41,8 пг/см³; при этом показатели уровня BNP у пациентов ХОЗЛ-III при всех градациях выраженности одышки был достоверно (p≤0,05) выше, чем у пациентов с ХОЗЛ-II.

У пациентов с ХОЗЛ-IV средний уровень BNP составил 504,3±58,4 пг/см³; характеризовался стабильно высокими показателями при выраженности одышки 2–3 балла и достоверным «пиковым» возрастанием до 567,6±73,2 пг/см³ при выраженности одышки 3 и более баллов (p≤0,05).

В целом, у всех обследуемых пациентов в зависимости от выраженности одышки уровень BNP достоверно отличался и, если при выраженности одышки 1–2 балла этот уровень составлял 166,3±23,1 пг/см³ и 204,1±35,4 пг/см³ соответственно (p>0,05), то при выраженности одышки 3–4 балла уровень BNP был достоверно выше (p≤0,05; см. табл. 1). Для отображения зависимости уровня BNP от выраженности одышки (в баллах, по шкале mMRC) построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи уровня BNP, применение которой позволяет определять про-

Таблица 1

**Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) и степени тяжести ХОЗЛ**

Степень тяжести ХОЗЛ		Выраженность одышки, баллы			
		1	2	3	4≥
ХОЗЛ-II	Абс. число	13	17	4	-
	BNP-32, пг/см³	86,1±8,1	95,2±6,4	60,9±1,5 <sup>a</sup>	-
		76,4±6,4			
ХОЗЛ-III	Абс. число	26	13	12	4
	BNP-32, пг/см³	216,5±43,4	256,8±67,5	282,6±64,6	302,7±44,3
		250,2±41,8 <sup>b</sup>			
ХОЗЛ-IV	Абс. число	-	2	13	16
	BNP-32, пг/см³	-	399,3±10,7	398,5±65,9	567,6±73,2 <sup>a</sup>
		504,3±58,4 <sup>b</sup>			
Всего	Абс. число	39	32	29	20
	BNP-32, пг/см³	166,3±23,1	204,1±35,4	273,6±43,3 <sup>a</sup>	453,2±90,2 <sup>a</sup>
		308,5±33,4			

Примечание: достоверность различий при p≤0,05 между показателями в зависимости от выраженности одышки (<sup>a</sup>) и степени тяжести ХОЗЛ (<sup>b</sup>).

**Распределение больных в зависимости от воздействия заболевания на качество жизни (по шкале САТ<sup>4</sup>) и степени тяжести ХОЗЛ**

Степень тяжести ХОЗЛ		Оценка воздействия заболевания на качество жизни, баллы			
		0÷10 б.	11÷20 б.	21÷30 б.	31÷40 б.
ХОЗЛ-II	Абс. число	13	21	-	-
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	86,1±13,4	76,4±6,5	-	-
		76,4±6,5			
ХОЗЛ-III	Абс. число	26	18	11	-
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	216,5±43,4	136,4±19,2	377,6±84,6 <sup>a</sup>	-
		250,2±41,8 <sup>b</sup>			
ХОЗЛ-IV	Абс. число	-	3	22	6
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	-	333,0±64,5	430,6±44,1	579,8±118,9 <sup>a</sup>
		504,3±58,4 <sup>b</sup>			
Всего	Абс. число	39	42	33	6
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	166,3±29,3	131,0±15,4	410,7±39,9 <sup>a</sup>	579,8±118,9 <sup>a</sup>
		328,9±34,0			

Примечание: достоверность различий при  $p \leq 0,05$  между показателями в зависимости от влияния на качество жизни (а) и степени тяжести ХОЗЛ (б).

гнозируемые уровни BNP в зависимости от балльной оценки выраженности одышки (рис. 1).

*Пример.* Если у пациента выраженность одышки составляет 3 балла ( $x=3$ ), то (см. рис. 1) можно определить ориентировочный уровень BNP, используя формулу:

$$BNP = 13,0x^3 - 62,5x^2 + 134,0x + 81,8 \approx 274 \text{ (пг/см}^3\text{)}.$$

Изучение уровней BNP в зависимости от уровня влияния заболевания на качество жизни пациентов (по шкале САТ<sup>4</sup>) выявило (табл. 2), что при ХОЗЛ-II уровень BNP не связан со снижением качества жизни пациентов, тогда как при ХОЗЛ-III достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение уровня BNP отмечалось у пациентов со значительными ограничениями повседневной деятельности (пациенты с оценкой воздействия более 20 баллов). Так, при умеренном воздействии ХОЗЛ на качество жизни уровень BNP составил  $136,4 \pm 19,2$  пг/см<sup>3</sup>, а при выраженном –  $377,6 \pm 84,6$  пг/см<sup>3</sup> ( $p \leq 0,001$ ).

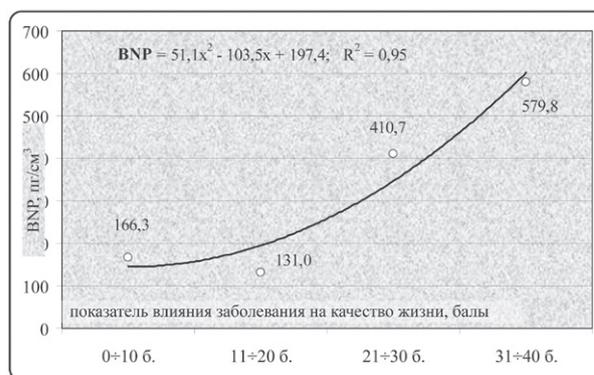
У пациентов с ХОЗЛ-IV зарегистрировано непрерывное увеличение уровня BNP при увеличении балльной оценки влияния заболевания на показатели качества их жизни: от  $333,0 \pm 64,56$  пг/см<sup>3</sup> (при 11÷20 б.) до  $579,8 \pm 118,9$  пг/см<sup>3</sup> (при 31÷40 б.), что позволяет прийти к заключению о большей гормональной нестабильности этой группы больных.

В целом, по всем исследуемым группам пациентам, 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 (0÷20) б. уровень BNP колебался от  $166,3 \pm 29,3$  пг/см<sup>3</sup> до  $131,0 \pm 15,4$  пг/см<sup>3</sup>, то при более значительном влиянии заболевания на качество жизни пациентов этот уровень достоверно ( $p \leq 0,001$ ) повышался, достигая  $579,8 \pm 118,9$  пг/см<sup>3</sup>.

Для отображения зависимости уровня BNP от выраженности влияния заболевания на показатели качества жизни пациентов (в баллах, по шкале САТ<sup>4</sup>) построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи уровня BNP, применение которой позволяет определять прогнозируемые уровни BNP в зависимости от балльной оценки влияния заболевания на качество жизни пациентов (рис. 2).

*Пример.* Если у пациента выраженность влияния на качество жизни составляет 25 баллов ( $x=3$ ), то (см. рис. 2) можно определить ориентировочный уровень BNP, используя формулу:

$$BNP = 51,1x^2 - 103,5x + 197,4 \approx 411 \text{ (пг/см}^3\text{)}.$$



**Рис. 2. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида (Y, пг/см<sup>3</sup>) и степенью снижения качества жизни (по шкале САТ<sup>4</sup>) (X, баллы) у больных ХОЗЛ**

**Уровень мозгового натрийуретического пептида по группам дифференцированной терапии пациентов с ХОЗЛ**

Степень тяжести ХОЗЛ		Группы дифференцированной терапии		
		Клиническая группа «В»	Клиническая группа «С»	Клиническая группа «Д»
ХОЗЛ-II	Абс. число	22	12	-
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	76,4±6,3	86,1±14,4	-
ХОЗЛ-III	Абс. число	-	26	29
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	-	216,5±43,4 <sup>b</sup>	250,2±41,8
ХОЗЛ-IV	Абс. число	-	-	31
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	-	-	504,3±58,5 <sup>b</sup>
Всего	Абс. число	22	38	60
	BNP-32, пг/см <sup>3</sup>	76,4±6,3	169,8±31,1 <sup>a</sup>	386,3±39,6 <sup>a</sup>

По группам дифференцированной терапии уровень BNP достоверно отличался ( $p \leq 0,001$ ) и характеризовался двукратным увеличением при «переходах» от группы к группе (табл. 3): в клинической группе «В» он составил  $76,4 \pm 6,3$  пг/см<sup>3</sup>, в группе «С» –  $169,8 \pm 31,1$  пг/см<sup>3</sup>, а в группе «D» –  $386,3 \pm 39,6$  пг/см<sup>3</sup> [1]. Это свидетельствует о патогенетической разнородности пациентов указанных групп (термин «разнородность» применен относительно разных стадий ремоделирования миокарда) и обосновывает потребность в индивидуализированной коррекции этих нарушений.

Примечание: достоверность различий при  $p \leq 0,05$  в зависимости от группы дифференцированной терапии (\*) и степени тяжести ХОЗЛ (6).

### ВЫВОДЫ

1. Выявлена закономерность взаимосвязи между степенью выраженности клинических симптомов и уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), что позволяет объяснить также взаимосвязь с процессами

ремоделирования миокарда, поскольку уровень BNP в данном случае можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена.

2. Изучение уровней BNP в зависимости от уровня воздействия заболевания на качество жизни пациентов выявило, что при ХОЗЛ-II уровень BNP не связан со снижением качества жизни пациентов, тогда как при ХОЗЛ-II достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение уровня BNP отмечалось у пациентов со значительными ограничениями повседневной деятельности.

3. Для отображения зависимости уровня BNP от выраженности клинических симптомов и уровня воздействия заболевания на качество жизни пациентов с ХОЗЛ построены графические и аналитические (полиномиальные) модели, применение которых позволяет определять прогнозируемые уровни BNP.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением возможной связи между клинической выраженностью симптомов, показателями качества жизни, уровнем BNP и показателями морфофункционального состояния миокарда на этапах длительной дифференцированной терапии.

### 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

- Бен Аммар Сауссен. Формирование групп дифференцированной терапии ХОЗЛ: комбинированный учет тяжести, выраженности симптомов, риска обострений, показателей качества жизни / Бен Аммар Сауссен // Збірник наукових праць: Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Вип. 2 (116). – С. 134–140.
- Бен Аммар Сауссен. Биомаркеры системного воспаления у пациентов с ХОЗЛ: взаимосвязь с частотой обострений и степенью ограничения скорости воздушного потока / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, Т. 1 (104). – С. 111–115.
- Бен Аммар Сауссен. Биомаркеры системного воспаления при ХОЗЛ: взаимосвязь с выраженностью одышки и качеством жизни пациентов / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, Т. 2 (105). – С. 213–219.
- Бен Аммар Сауссен. Мозговой натрийуретический пептид: оценка взаимосвязи с частотой обострения и степенью ограничения скорости воздушного потока у пациентов с ХОЗЛ / Бен Аммар Сауссен // Збірник наукових праць: Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Вип. 3 (117). – С. 157–164.
- Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність / У кн.: Настава з кардіології, під ред. В.М. Коваленка – К.: Моріон. – 2009. – С. 1232–1296.
- Приказ МЗ Украины от 19.03.2007 № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология».
- Шкляр С.П. Частота та виразність імунних порушень у осіб молодого віку з поєднаними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ХОЗЛ / С.П. Шкляр // Журнал практикуючого лікаря. – 2007. – № 6. – С. 76–81.
- Шкляр С.П. Вільнорадикальне окислення у осіб молодого віку з ізоляваними та поєднаними клінічними варіантами ХОЗЛ / С.П. Шкляр // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7. – Вип. 4 (20). – С. 160–164.
- Шкляр С.П. Імунорегуляторні реакції у осіб молодого віку, хворих на хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту у поєднанні з ХОЗЛ: діагностика та класифікація / С.П. Шкляр // Український журнал екстремальної медицини. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 100–104.
- Шкляр С.П. Патогенетичні механізми формування метаболічної індивідуальності при поєднаних хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту та ХОЗЛ у осіб молодого віку / С.П. Шкляр // Укр. журнал екстремальної медицини. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 31–37.
- Шкляр С.П. Поєднані захворювання бронхолегеневої і травної систем у молодому віці: клінічні аспекти / С.П. Шкляр // Медицина I ... – 2008. – № 1. – С. 41–47.
- Шкляр С.П. Удосконалення клініко-імунологічної діагностики у осіб молодого віку хворих на хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту поєднані з ХОЗЛ / С.П. Шкляр // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 1 (105). – С. 51–54.
- 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.
- 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.
- Montes O. Respiratory muscle and cardiovascular function during exercise in very severe COPD / O. Montes, M. Raso, B. Celli // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 1284–1289.
- 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.
- 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.

Статья поступила в редакцию 09.07.2019