

Маркеры сердечной недостаточности в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка у лиц с мерцательной аритмией

А.В. Колесникова, А.Я. Ивлева, Е.С. Минина, Ю.А. Воронцова
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

С целью выявления у пациентов с мерцательной аритмией (МА) и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) клинических, лабораторных и эхокардиографических признаков скрытой сердечной недостаточности (СН), изучения клинической эффективности Диувера в группу наблюдения включены 108 пациентов с постоянной формой МА (средний возраст 69 ± 8 лет) с ФВ ЛЖ выше 50%, низким и средним уровнем риска кардиотромбоэмболий по шкале CHADS₂, жалобами на ухудшение состояния, утомляемость, одышку при выполнении привычных физических нагрузок.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о диагностической ценности определения уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у пациентов с МА и нормальной фракцией выброса левого желудочка при появлении клинических признаков ухудшения состояния с уменьшением толерантности физических нагрузок. Полученные в исследовании результаты позволяют выделить пациентов со скрытой СН для комбинированной терапии с дополнительным использованием Диувера, а также коррекции антитромботической терапии в соответствии с возрастающим при СН риском кардиотромбоэмболий по шкале CHADS₂. На основании анализа маркеров СН установлено, что наиболее клинически объективными критериями СН при МА у лиц с ФВ ЛЖ более 50 % являются уровень МНУП не менее 50 пг/л и результаты 6-минутного теста ходьбы.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность.

To reveal patients with cardiac fibrillation (CF), preserved fraction of left ventricular ejection (VE) and with clinical, laboratory and echocardiographic signs of latent cardiac insufficiency (CI) as well as to study Diuver clinical effectiveness 108 patients have been taken into the study. These patients had a constant form of cardiac fibrillation (average age 69 ± 8), fraction of left ventricular ejection above 50%, low and medium risk factor for cardiothromboembolism by scale CHADS₂ as well as complaints for worsening of their state, fatigability and breathlessness at physical exertions.

Results obtained indicate that brain natriuretic peptide (BNP) levels have a definite diagnostic value in patients with cardiac fibrillation and normal fraction of left ventricular ejection if they have clinical signs of worsening in their state and signs of decreased tolerance to physical exertions. Findings of this trial have allowed to separate a group of patients with latent cardiac insufficiency for combined therapy and additional Diuver application. These findings can also be used for correcting antithrombotic therapy depending on how quick a cardiothromboembolism risk develops by scale CHADS₂. The CI marker analysis has shown that the most clinically objective CI criteria in patients with CF and VE more than 50% are BNP levels not less than 50 pg/ml and results of 6-min walk.

Key words: brain natriuretic peptide, cardiac fibrillation, cardiac insufficiency.

В многочисленной группе пациентов с мерцательной аритмией (МА) неклапанного генеза более чем в 75% основным патогенетическим фактором, провоцирующим МА, является артериальная гипертензия (АГ). Сердечная недостаточность (СН) при сохранной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у таких пациентов диагностируется только на стадии декомпенсации, поскольку ранние клинические симптомы перегрузки по малому кругу с развитием одышки при небольших физических нагрузках часто трактуются как следствие нарушения ритма как такового. Отсутствие диагноза СН при МА имеет негативные клинические последствия для выбора тактики превентивной антитромботической терапии вследствие недооценки риска кардиотромбоэмболий (КТЭ) по шкале CHADS₂, а также вследствие отсутствия терапии, направленной на гемодинамическую разгрузку сердца. Клинические исследования по изучению роли мозгового натрийуретического пептида (МНУП), специфического биохимического маркера СН,

в диагностике диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ у пациентов с МА очень немногочисленны. При этом установлено, что при фибрилляции предсердий (ФП) частота ишемического инсульта находится в тесной корреляции с концентрацией в крови МНУП, независимо от выраженности клинических признаков ДД ЛЖ [1, 2]. Полагают, что повышение уровня МНУП при МА может быть следствием нарушения внутрисердечной гемодинамики и перегрузки предсердий. В связи с этим важны дальнейшие исследования для определения диагностического значения уровня МНУП при МА для верификации диастолической сердечной недостаточности (ДСН) на ранней стадии.

Имеющиеся данные о возможности мочегонного препарата торасемида (Диувера) не только гемодинамически разгружать сердце при гипervолемии, но и блокировать альдостероновые рецепторы миокарда, уменьшать фиброз и улучшать диастолическую функцию миокарда [3] послужили основанием исследования эффек-

тивности Диувера для оптимизации медикаментозной терапии, направленной на поддержание гемодинамики при ДД ЛЖ у пациентов с ФП и клиническими признаками перегрузки сердца.

Целью нашего исследования являлось выявление у пациентов с МА и сохранной ФВ ЛЖ клинических, лабораторных и эхокардиографических признаков скрытой СН и исследование клинической эффективности Диувера.

Материалы и методы

В открытом проспективном исследовании принимали участие 108 пациентов с постоянной формой МА (средний возраст 69 ± 8 лет), мужчин — 63 (58%) и женщин — 45 (42%), с ФВ ЛЖ выше 50%, низким и средним уровнем риска КТЭ по шкале CHADS₂, жалобами на ухудшение состояния, утомляемость, одышку при выполнении привычных физических нагрузок. Клинические показатели представлены в табл. 1.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали больных с МА и наличием клинически выраженных признаков декомпенсации СН (одышка в покое, ортопноэ, влажные хрипы в легких, рентгенологические признаки венозного застоя в легких, периферические отеки, набухание яремных вен, частота сердечных сокращений более 120 в минуту), пациентов с риском кровотечения выше 3 баллов по шкале HAS-BLED, с эрозивным гастритом, с нескоррированной гипертензией (систолическое АД выше 150 мм рт.ст.), тяжелой анемией (гемоглобин ниже 9 г/дл, гематокрит ниже 33%), клинически выраженным гипотиреозом, диагностированными кардиомиопатиями, заболеваниями, обусловленными патологией соединительной ткани, клапанными пороками сердца.

Клинически значимых отклонений показателей липидного профиля, лабораторных показателей функции почек не обнаружено.

Артериальное давление регистрировали общепринятым методом сфигмоманометрии на правой руке в положении пациента сидя, после 10 мин отдыха. За уровень АД принимали среднее значение двух измерений, произведенных с интервалом 2 мин.

Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) в

покое для исследования структуры и функции сердца проводили на ультразвуковом аппарате «Vivid 7 GE» датчиком 2-3,5 МГц по стандартной методике в В- и М-режимах с регистрацией толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки левого желудочка в диастоле, конечного систолического и конечного диастолического размеров левого желудочка, переднезаднего диаметра левого предсердия, размера и объема левого предсердия (ЛП) и расчетом ФВ по модифицированному методу Симпсона. Массу миокарда левого желудочка определяли по формуле R.Devereux, N Reichek. Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывали как отношение массы миокарда к площади поверхности тела.

Исследование диастолической функции ЛЖ проводили с помощью импульсно-волновой доплерографии. Анализ трансмитрального доплеровского потока проводили в 3 сердечных циклах. Оценивали следующие показатели трансмитрального потока: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (E , см/с), время замедления скорости кровотока в раннюю фазу диастолы (DT , с), время изоволюметрического расслабления ($IVRT$, мс). С помощью тканевого доплера на уровне фиброзного кольца митрального клапана оценивали раннюю диастолическую скорость смещения предсердий в области межжелудочковой перегородки (e' , см/с), раннюю диастолическую скорость смещения предсердий в области ЗС ЛЖ (e'' , см/с), отношение ранней диастолической скорости кровотока к ранней диастолической скорости смещения предсердий в области МЖП и задней стенки ЛЖ (E/e'). Признаками нарушения диастолической функции ЛЖ считали увеличение $IVRT$ более 90 мс и/или увеличение отношения E/e' более 15.

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) определяли методом ферментативного иммунологического анализа на микрочастицах (MEIA) в плазме крови, стабилизированной ЭДТА, на автоматическом иммунофлуоресцентном анализаторе AXSYM system ABBOTT (США). Значения нормального показателя МНУП — от 0 до 28,9 пкомоль/л. Уровень холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Konelab Prime 60i (США).

Шестиминутный тест ходьбы (6-MTX) проводили по стандартной методике с использованием шагомера производства фирмы Oregon Scientific (США) для расчета дистанции.

Качество жизни оценивали по Миннесотскому опроснику качества жизни у больных ХСН (MLHFQ), заполняемому пациентами. Также проводилась оценка клинических признаков и симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000) и шкале одышки Борга.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы «Биостат». Данные представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (m) для количественных переменных и в виде процентных отношений для качественных переменных. Для определения диагностической ценности маркера СН МНУП проводили логистический регрессионный анализ с включением показателей 108 пациентов. Связь между количественными переменными оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. При проведении параметрического анализа

Таблица 1
Клинические показатели в группе пациентов ($n=108$), включенных в исследование

Показатель	Величина
Длительность ФП, годы ($M \pm m$)	$9,1 \pm 0,16$
АГ, n (%)	97 (90%)
Длительность АГ, годы ($M \pm m$)	$15,4 \pm 5$
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	19 (18%)
ИБС, n (%)	76 (70%)
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (9,3%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	9 (8%)/15 (14%)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — общее нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки.

использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия сравнимых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 90% пациентов АГ предшествовала развитию ФП (рис. 1). Сахарный диабет 2-го типа выявлен ранее у 18% пациентов. В исследование были включены пациенты с медикаментозно скорректированным уровнем гликемии.

Исследования проводили на фоне применения ле-

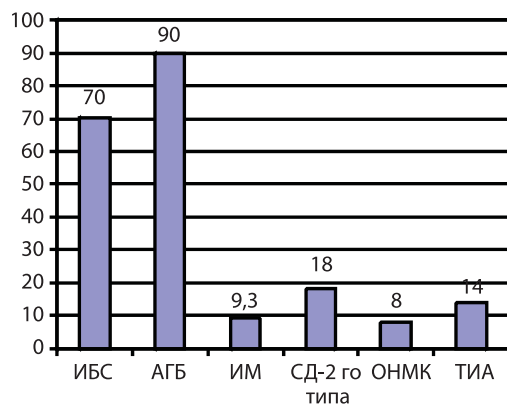


Рис. 1. Распространенность заболеваний, предшествовавших развитию МА у пациентов группы наблюдения в (%).

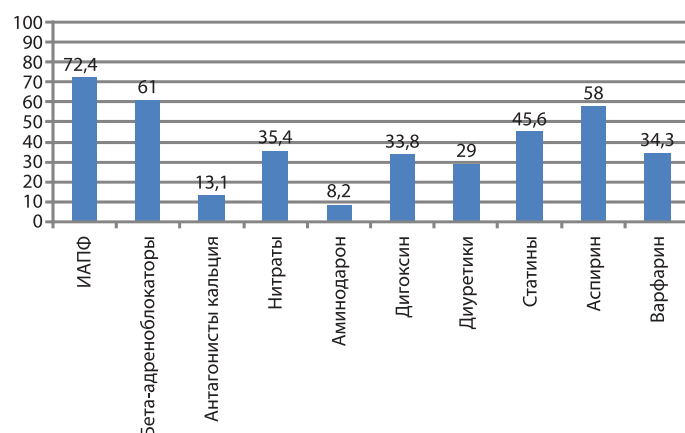


Рис. 2. Лекарственная терапия в группе наблюдения. Диуретики использовались в дозах, рекомендуемых в качестве антигипертензивных средств. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (в %).

карственных средств, соответствующих современным стандартам терапии пациентов с АГ и ФП (рис. 2). Все пациенты, получавшие варфарин, были проинструктированы о пищевом рационе, необходимом для адекватного и стабильного поддержания витамина К с исключением траволечения и пищевых добавок. Антагонист витамина К варфарин использовали с контролем международного нормализованного отношения с целевым показателем в диапазоне 2–3.

Оценка значимости уровня МНУП для верификации диагноза СН у пациентов с МА

Для выявления связи между клиническими проявлениями СН и уровнем эндогенного биохимического маркера СН МНУП был проведен анализ результатов 6-минутного теста ходьбы (6-МТХ), качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни у

Таблица 2

Средние показатели оценки признаков СН у пациентов с МА в 4 группах, сформированных в зависимости от уровня МНУП

Показатель	МНУП, пкмоль/л			
	до 28,9	до 50	до 100	выше 100
Возраст, годы	72±9	68,3±14	76±12	77±8
Число пациентов	20 (18,6%)	24 (22,2%)	32 (29,6%)	32 (29,6%)
ДД ЛЖ Е/е' > 15 IVRT > 90 мс	8±2 82±5	10,4±4 86,8±6	10,6±2 107,3±12	16±3 107±10
Переднезадний размер ЛП, см	4,5±0,7	4,7±0,5	4,9±0,6	4,8±0,3
ФВ ЛЖ, %	61±3,2	51±5,8	63±4,3	58±4,2
Дистанция 6-МТХ, м	368±46	344±38	307±45*	248±18**
Средний балл по MLHFQ	28±2,3	33±6,9	46±5,9	55±7,3
Средний балл по ШОКС	1±0,05	1,82±0,76	2,91±0,83	3,78±1,76

Примечание. * – достоверность различий с показателем в группах с уровнем МНУП до 50 пкмоль/л при $p < 0,05$; ** – достоверность различий с показателем в группах с уровнем МНУП до 50 пкмоль/л при $p < 0,01$.

больных ХСН (MLHFQ), шкале оценки клинического состояния ШОКС в 4 группах пациентов с ФП, стратифицированных по уровню МНУП (табл. 2). Вклад уровня МНУП в прогнозирование развития клинически выраженной СН оценивали наряду с другими признаками ухудшения гемодинамики у пациентов с МА и скрытой СН. В табл. 2 наряду с показателем уровня МНУП представлены полученные результаты при оценке клинических признаков СН, а также структурные и функциональные изменения в сердце, выявляемые при ЭхоКГ.

У 88 больных с уровнем МНУП не ниже 50 пкмоль/л зарегистрированы значительные ограничения при выполнении 6-МТХ. Средний показатель дистанции соответствовал 278 ± 32 м. В этой группе больных при оценке качества жизни количество баллов по Миннесотскому опроснику (MLHFQ) выше, чем у пациентов с более низким уровнем МНУП.

При ЭхоКГ переднезадний размер ЛП существенно превышал соответствующий средний показатель в группе сравнения с уровнем МНУП менее 50 пкмоль/л.

Эффективность Диувера

Для исследования эффективности торасемида (Диувера) была сформирована группа с наибольшей вероятностью наличия скрытой СН. В группу были включены пациенты с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках, с уровнем МНУП не ниже 50 пкмоль/л, с признаками нарушения диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ – увеличение IVRT более 90 мс и/или увеличение отношения Е/е' более 15, дистанцией по 6-МТХ не более 350 м. Продолжительность курса лечения Диувером составляла 12 нед.

Таблица 3
Динамика комплекса диагностических признаков у пациентов со скрытой СН (NYHA I-II) по завершении 12-недельного курса терапии Диувером

Показатель	Исходно	Через 12 нед
МНУП, пкмоль/л	77,6±22,4	72,3±21,2
Средний балл по шкале одышки Борга	7,1±0,03	4,2±1,6*
Дистанция 6-МТХ, м	301±35	383±22*
Средний балл по MLHFQ	46±5,9	34±4,2
Средний балл по ШОКС	2,91±0,83	2,0±0,75

Результаты оценки динамики переносимости физических нагрузок по 6-МТХ, клинических симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000) и шкале одышки Борга представлены в табл. 3.

У 29 (27%) пациентов улучшилось качество жизни, главным образом вследствие улучшения переносимости физических нагрузок. Дистанция по 6-МТХ в среднем возросла на 25%.

Достоверного снижения МНУП в нашем исследовании не зарегистрировано, в отличие от результатов, полученных при более продолжительном лечении пациентов в исследовании М. Yamato и соавт. [3].

Таким образом, применение Диувера сопровождалось достоверной положительной динамикой клинических признаков СН у пациентов с МА и сохранной ФВ ЛЖ, что имеет важное клиническое значение и служит основанием для использования Диувера в качестве монотерапии при лечении этой группы пациентов, для которых в настоящее время методология медикаментозной терапии не разработана. Более того, положительная ди-

намика в клиническом состоянии пациентов является дополнительным объективным свидетельством наличия у них скрытой СН.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о диагностической ценности определения уровня МНУП у пациентов с МА и нормальной ФВ ЛЖ при появлении клинических признаков ухудшения состояния с уменьшением толерантности физических нагрузок.

2. Полученные в нашем исследовании результаты позволяют выделить пациентов со скрытой СН для комбинированной терапии с дополнительным использованием Диувера, а также коррекции антитромботической терапии в соответствии с возрастающим при СН риском КТЭ по шкале CHADS2.

3. На основании анализа маркеров СН установлено, что наиболее клинически объективными критериями СН при МА у лиц с ФВ>50 % являются уровень МНУП не менее 50 пкмоль/л и результаты 6-МТХ.

Литература

1. Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P. et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure in patients with dyspnea. *Am. J. Coll Cardiol.* 2002; 39 920: 202-209.
2. Magnusson M., Jovinge S., Riderg E. et al. Natriuretic peptides as indicators of cardiac remodeling in hypertensive patients. *Blood Press.* 2009; 26: 1-8.
3. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2003; 67(5): 384-90.