
УДК 616.127-053.2-074:616.12-007.2-053.1

ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПРОПЕПТИДА В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Доц. М. А. ГОНЧАРЬ, проф. А. С. СЕНАТОРОВА

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены собственные исследования 88 детей с врожденными пороками сердца, на основании которых изучена плазменная концентрация мозгового натрийуретического пропептида и его взаимосвязь с результатами инструментальных исследований сердца, что позволяет совершенствовать раннюю диагностику миокардиальной дисфункции и сердечной недостаточности у данной категории больных.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, мозговой натрийуретический пропептид, миокардиальная дисфункция, диагностика.

Одним из опасных осложнений течения врожденных пороков сердца (ВПС) у детей является развитие сердечной недостаточности (СН). Хотя точной статистики относительно количества детей с СН не существует, наиболее частой причиной ее развития считают ВПС, особенно у новорожденных и детей грудного возраста [1]. Маркерами выраженности СН, низкого сердечного выброса, прогноза осложнений и эффективности терапии СН являются биохимические компоненты крови: мозговой натрийуретический пептид [2, 3] и его предшественник — мозговой натрийуретический пропептид (МНУП) [4–6], определение которого с учетом его большей стабильности в крови во многих клиниках является более предпочтительным [4]. Открытие закономерностей выработки натрийуретических пептидов миокардом опреде-

лило возможность биохимической диагностики хронической СН и ВПС [7]. В здоровом организме основным источником мозгового натрийуретического пептида являются предсердия. При хроническом растяжении миоцитов увеличивается его выработка в миокарде желудочков [2, 8]. Установлено, что исследование концентрации мозгового натрийуретического пептида и пропептида в динамике является более информативным, чем установка катетера Свана — Ганца для регистрации внутрисердечного давления или эхокардиография для оценки сердечного выброса [5, 9]. Определение МНУП является существенным показателем при диагностике бессимптомной левожелудочковой недостаточности и дифференциальной диагностике причин одышки у взрослых пациентов [3, 7, 10]. Развитие данного аспекта

диагностики скрытых проявлений СН, систолической и диастолической дисфункции миокарда у детей с ВПС является актуальным, особенно у больных с умеренной системной перегрузкой желудочков сердца [8]. Именно у таких пациентов желательнее предупредить клиническую манифестацию СН на этапе формирования миокардиальной дисфункции, в ряде случаев используя возможности медикаментозного лечения, а у части пациентов — принимая решение о целесообразности хирургической коррекции дефекта в более раннем возрасте. Совершенствование диагностики состояния миокарда позволит индивидуализировать реабилитационные мероприятия у детей, прооперированных по поводу ВПС, с целью наиболее полного восстановления функции сердечно-сосудистой системы. В то же время работы, посвященные исследованию мозгового натрийуретического пептида и пропептида у детей с ВПС немногочисленны [5, 8, 9].

Целью нашего исследования стало совершенствование диагностики миокардиальной дисфункции у детей с ВПС на основании изучения плазменной концентрации МНУП и его взаимосвязей с данными инструментальных исследований сердца.

Обследовано 88 пациентов с ВПС, из них 48 (54,5%) мальчиков и 40 (45,5%) девочек. Проведено клиничко-инструментальное и лабораторное обследование, включавшее ЭКГ, доплер-ЭхоКГ с целью топической диагностики ВПС, изучения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и приточного отдела правого желудочка (ПЖ) методом Simpson, диастолической функции ЛЖ и ПЖ на основе анализа трансмитрального и транстрикуспидального потоков, определение градиента давления между желудочками у пациентов с септальными дефектами и среднего давления в легочной артерии по Kitabatake; также у пациентов были исследованы клинический анализ крови и плазменная концентрация МНУП («Biomedika», Германия).

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием статистического пакета «STATISTICA 6.0». На первом этапе были получены показатели количественной шкалы — медиана (Me) и среднее значение (Mean); стандартное отклонение (St dev) и квартили (нижний LQ, верхний UQ) как мера рассеивания признака; минимальное (Min) и максимальное (Max) значения как показатели размаха выборки. Кластерный анализ как метод многомерной статистики использовался для выявления естественного распределения МНУП на непересекающиеся классы (кластеры). Для выявления достоверности различий между показателями кластеров использовался непараметрический критерий Манна — Уитни, для оценки взаимосвязей между показателями — коэффициенты корреляции

Спирмена и многомерный регрессионный анализ. Для выяснения сущности процессов, характерных для пациентов, отнесенных к кластеру наиболее высоких значений МНУП, нами был использован статистический аппарат множественной регрессии, назначение которого состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (регрессорами или предикторами) и зависимой переменной (показателем МНУП).

Среди 88 обследованных было 30 (34,1%) пациентов с ВПС до оперативного лечения и 58 (65,9%) — после хирургического вмешательства. У 61,2% пациентов диагностирован порок с обогащением малого круга кровообращения, у 27,5% — с обеднением малого круга кровообращения, у 11,2% — ВПС с неизменным кровотоком в сосудах легких. Средний возраст обследованных составил 3,0 года (медиана Me = 3 года, интерквартильный размах 0,67–7 лет). Средние показатели массы тела составили 14,5 (6,5–20,5) кг; показатели роста 97,5 (69,0–119,5) см. Снижение физического развития установлено у 43,2%. Клинические проявления недостаточности кровообращения выявлены у 38,1% пациентов. Повышение давления в легочной артерии диагностировано у 21,8% детей с ВПС. Систолическая дисфункция ЛЖ по данным доплер-ЭхоКГ установлена у 36,4% обследованных, диастолическая дисфункция ЛЖ — у 26,2% пациентов, диастолическая дисфункция ПЖ — у 42% обследованных.

Результаты проведенного кластерного анализа выявили достоверное естественное распределение показателей плазменной концентрации МНУП у пациентов с ВПС на 3 группы (кластера). Математическое обоснование кластерного распределения приведено в таблице.

При данном распределении показатели не пересекаются не только на уровне интерквартильного размаха (LQ и UQ) как меры рассеивания, но и минимального и максимального значений как показателей размаха выборки. При анализе клиничко-лабораторных данных в группе пациентов с наиболее высокими показателями МНУП (кластер 3) по сравнению с кластером с наименьшим его значением (кластер 1) установлено достоверно более частое развитие одышки (соответственно 44,5% и 24,0%, $p = 0,002$), задержки темпов физического развития (66,7% и 33,3%, $p = 0,04$), блокады правой ножки пучка Гиса (33,5% и 13,04%, $p = 0,05$).

Кластерное распределение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пропептида у детей с ВПС (пмоль/мл)

Кластеры	Объем выборки N	Плазменная концентрация МНУП						
		Mean	Me	Min	Max	LQ	UQ	St dev
1	33	0,45	0,48	0,24	0,56	0,36	0,52	0,09
2	35	0,72	0,74	0,59	0,94	0,62	0,78	0,09
3	20	1,33	1,33	1,06	1,69	1,15	1,44	0,20

Установлены средней и высокой степени корреляционные связи между плазменной концентрацией МНУП и анемией ($R = 0,53$, $p = 0,03$), гипотрофией ($R = 0,77$, $p = 0,02$), наличием одышки ($R = 0,84$, $p = 0,003$), МНУП и блокадой правой ножки пучка Гиса ($R = 0,77$, $p = 0,001$). При анализе взаимосвязей уровня пропептида и данными ультразвукового исследования сердца установлены взаимосвязи МНУП с диастолическим объемом ЛЖ ($R = 0,73$, $p = 0,001$), ПЖ ($R = 0,57$, $p = 0,02$), индексом ударного объема ЛЖ ($R = 0,64$, $p = 0,01$), фракцией выброса ЛЖ ($R = -0,57$, $p = 0,02$) и ПЖ ($R = -0,67$, $p = 0,001$), типом диастолической дисфункции желудочков ($R = 0,57$, $p = 0,01$), размером дефекта межжелудочковой перегородки ($R = 0,69$, $p = 0,01$), наличием митральной регургитации ($R = 0,51$, $p = 0,04$) и асинергии сокращений миокарда ($R = 0,77$, $p = 0,02$). В кластере 1 (у больных с наименьшим уровнем плазменной концентрации МНУП) установлено ослабление корреляционной взаимосвязи биомаркера с задержкой темпов физического развития пациентов ($R = 0,28$, $p = 0,04$), слабая зависимость от наличия и типа диастолической дисфункции ЛЖ ($R = 0,28$, $p = 0,04$), наличия митральной регургитации ($R = 0,46$, $p = 0,004$), скорости укорочения миокарда ЛЖ ($R = -0,34$, $p = 0,01$).

Таким образом, приведенные выше корреляции МНУП с данными клиники и инструментальных исследований внутри кластеров свидетельствуют

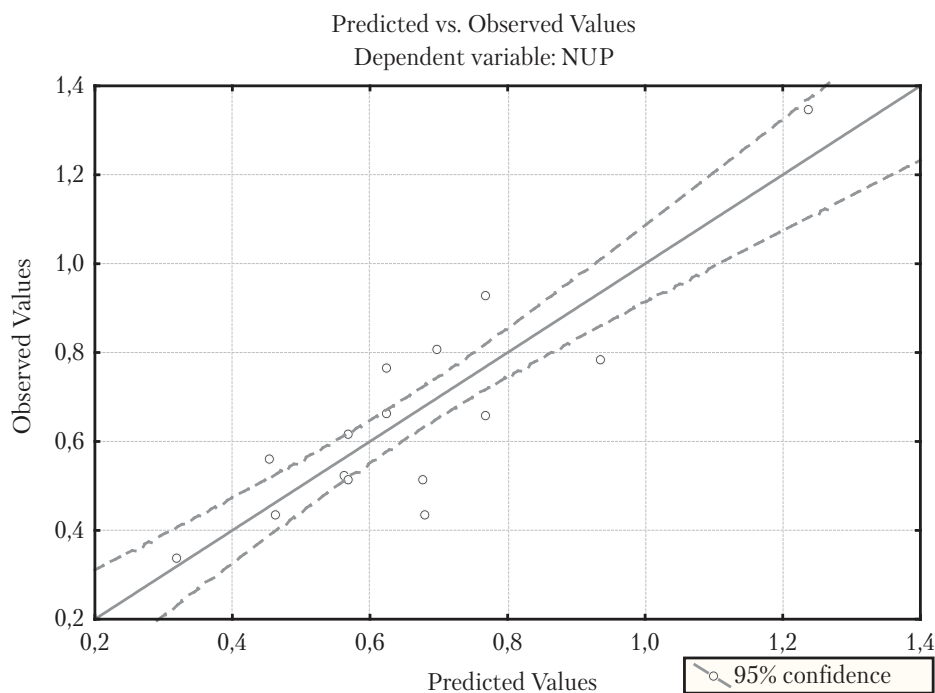
о формировании различных типов связей по мере увеличения плазменной концентрации пропептида у детей с ВПС.

В данном исследовании зависимой переменной выступает значение МНУП, а регрессорами — вышеперечисленные показатели, выявленные на предыдущей стадии исследования при проведении одномерного регрессионного анализа.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о достоверной ($p < 0,00043$) высокой ($R = 0,90474393$) взаимосвязи между отобранными показателями и показателем МНУП. Установлено высокое значение коэффициента детерминации ($RI = 0,86$), характеризующего долю разброса относительно среднего значения МНУП. Это свидетельствует о том, что построенная нами регрессия объясняет 86% разброса значений признака МНУП относительно его среднего значения в обследованной группе. Фрагмент протокола построения множественной регрессии для предсказания значений плазменной концентрации МНУП с ВПС представлен на рисунке.

Приведенный график свидетельствует о достаточной адекватности построенной модели, что позволяет использовать уравнение регрессии для предсказаний значений МНУП у детей с ВПС.

Полученная в результате статистического анализа линия регрессии у обследованных детей с ВПС имеет вид:



Наблюдаемые показатели мозгового натрийуретического пропептида и его предсказанные уровни у обследованных детей с ВПС: по оси X — показатели МНУП, вычисленные с использованием построенного уравнения регрессии; по оси Y — реальные показатели МНУП у обследованных детей с ВПС

$$\text{МНУП} = 6,37 - 0,49 \times X_1 - 3,8 \times X_2 - 0,03018 \times X_3 - 0,02628 \times X_4 + 0,114983 \times X_5 + 0,173208 \times X_6 - 0,39267 \times X_7 - 0,00658 \times X_8 + 0,007288 \times X_9 - 0,04395 \times X_{10} - 0,13611 \times X_{11},$$

где X_1 — степень анемии; X_2 — отношение времени ускорения потока к общему времени систолического потока в выводящем отделе ЛЖ; X_3 — диастолический объем ЛЖ; X_4 — фракция выброса ЛЖ; X_5 — индекс ударного объема ЛЖ; X_6 — степень митральной регургитации; X_7 — диаметр дефекта межжелудочковой перегородки; X_8 — наличие множественных малых аномалий развития сердца; X_9 — диастолический объем ПЖ; X_{10} — фракция выброса ПЖ; X_{11} — тип диастолической дисфункции ПЖ.

Приведенное уравнение линии регрессии позволяет «восстановить» значения МНУП на основании лабораторных и инструментальных показателей-регрессоров, приведенных выше. Для этого у каждого вновь прибывшего ребенка с ВПС определяют значения этих показателей и подставляют в приведенное уравнение регрессии, что позволяет достаточно точно вычислить предполагаемое значение МНУП и использовать его в качестве дополнительного значимого показателя при диагностике бессимптомной левожелудочковой недостаточности для эффективного проведения медикаментозной терапии.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено естественное распределение пациентов с ВПС по показателям плазменной концентрации МНУП на 3 группы с медианами 0,48; 0,74 и 1,33 пмоль/мл. В группе пациентов с наибольшими значениями МНУП выявлено достоверно более частое развитие одышки, задержки темпов физического развития, блокады правой ножки пучка Гиса и анемии. Установлена взаимосвязь показателей МНУП с показателями диастолического объема желудочков, фракцией выброса желудочков, диаметром септальных дефектов, выраженностью митральной регургитации, типом диастолической дисфункции желудочков и наличием множественных малых аномалий развития сердца.

Построено уравнение линии регрессии, позволяющее «восстановить» значения МНУП на основании значений данных ультразвукового исследования сердца детей с ВПС и использовать данный показатель в процессе дооперационного наблюдения и послеоперационной реабилитации пациентов.

Целесообразно продолжить клинико-инструментальные и биохимические сопоставления с включением МНУП у детей с ВПС для совершенствования ранней диагностики миокардиальной дисфункции, профилактики и лечения сердечной недостаточности.

Литература

1. *Волосовець О. П., Кривопустов С. П.* Сучасні підходи до діагностики та лікування гострої серцевої недостатності у дітей // *Нова медицина.*— 2002.— № 3.— С. 54–62.
2. *Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой.*— М: Медпрактика-М, 2002.— С. 113–124.
3. *Веслав Пехота, Виктор Пехота.* Белковые маркеры повреждения сердечной мышцы / *Лабораторная диагностика.*— 2003.— № 3.— С. 62–70.
4. *Трифонов И. Р.* Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть I. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций // *Кардиология.*— 2001.— № 11.— С. 93–98.
5. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005) // Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 1115–1140.
6. *Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy / F. Cambronerо, F. Marin, V. Roldan et al. // Eur. Heart J.*— 2009.— Vol 30.— P. 139–151.
7. *Serum N-terminal natriuretik factor in children with congenital heart disease / H. Holmstrom, E. Thaulow, O. Strokke et al. // Eur. Heart J.*— 1996.— Vol. 17.— P. 1737–1746.
8. *Егорова М. О.* Биохимическое исследование в клинической практике.— М.: Практическая медицина, 2008.— С. 120–122.
9. *Сенаторова Г. С., Гончарь М. О., Страшок О. I.* Міокардіальна дисфункція у дітей з природженими вадами серця: використання патофізіологічних біо-маркерів в клінічному веденні пацієнтів // *Таврический медико-биол. вестн.*— 2009.— № 2 (46).— С. 41–44.
10. *Галявич А. С., Валиуллина Э. Р.* N-терминальный промозговой натрийуретический пептид у больных гипертонической болезнью // *Росс. кардиол. журн.*— 2006.— № 5 (61).— С. 43–51.

ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ В ДІАГНОСТИЦІ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

М. О. ГОНЧАРЬ, Г. С. СЕНАТОРОВА

Представлені власні дослідження 88 дітей із природженими вадами серця, на основі яких вивчено плазмову концентрацію мозкового натрійуретичного пропептиду і його взаємозв'язок із

результатами інструментальних досліджень серця, що дає змогу вдосконалювати ранню діагностику міокардіальної дисфункції та серцевої недостатності у цієї категорії хворих.

Ключові слова: природжені вади серця, мозковий натрійуретичний пропептид, міокардіальна дисфункція, діагностика.

SIGNIFICANCE OF BRAIN NATRIURETIC PROPEPTIDE IN DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

M. A. GONCHAR, A. S. SENATOROVA

The original investigation of 88 children with congenital heart defects, which was used to study plasma cerebral natriuretic propeptide content and its correlation with the findings of instrumental investigations of the heart, are presented. This allows improving early diagnosis of myocardial dysfunction and heart failure in this category of patients.

Key words: congenital heart defects, brain natriuretic propeptide, myocardial dysfunction, diagnosis.

Поступила 11.12.2009