

Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида у беременных с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца

Ю.В. Давыдова¹, Л.Г. Воронков², К.Г. Аapresова¹, И.В. Чибисова¹,
А.Ю. Лиманская¹, А.Н. Мокрик¹, А.А. Огородник¹, Л.П. Бутенко¹

¹ ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев

² ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, мозговой натрийуретический пептид

Тяжелая сердечно-сосудистая патология традиционно превалирует в структуре материнской смертности в Украине, варьируя от 37,9 % в 2011 г. до 57,6 % в 2009 г., при этом 2–4 случая материнских смертей в год происходит у женщин с синдромом Эйзенменгера. Кроме того, ведение беременности и родов у женщин с неоперированными врожденными пороками сердца (ВПС) и сердечной недостаточностью (СН), а также с оперированными ВПС и акушерскими осложнениями представляет значительную проблему для службы охраны материнства и детства. В условиях реорганизации перинатальной помощи в Украине, создания региональных перинатальных центров III уровня особое внимание следует уделить тщательной оценке риска негативных сердечно-сосудистых событий, комплексу медико-организационных мероприятий, позволяющих обеспечить преемственность диспансерного наблюдения для девочек-подростков, женщин репродуктивного возраста с оперированными и неоперированными ВПС и СН, разработку маршрута беременной со значимой кардиальной патологией в соответствующие медицинские учреждения. В этом направлении необходимо применять современные методы оценки сердечно-сосудистого риска, включая шкалу CarPreg, показатели эхокардиографии, лабораторные предикторы дезадаптации сер-

дечно-сосудистой системы беременной с кардиальной патологией [1, 7, 9, 11, 12].

В конце XX – начале XXI века появились значительные успехи в хирургии ВПС у детей, что позволило многим достичь совершеннолетия и взрослой жизни. Частота ВПС в мире составляет 9 на 1000 живорожденных, а в Европе – 8/1000. В Канаде число взрослых с ВПС составляет 4,09 на 1000, при этом около 80 % – женщины фертильного возраста. У большинства женщин с ВПС проведены корригирующие и паллиативные оперативные вмешательства, однако у многих имеются остаточные явления и последствия данных вмешательств [2, 4, 8, 13].

При беременности в организме женщины происходит ряд гемодинамических изменений, требующих адекватной адаптации: повышение объема циркулирующей плазмы, сердечного выброса, увеличение частоты сокращений сердца (преднагрузка), снижение постнагрузки, а также нейрогуморальные изменения, гиперкоагуляционное состояние. Именно нагрузка объемом считается центральным механизмом в патогенезе тяжелых материнских кардиальных осложнений при гестации. Если у женщины без значимой экстрагенитальной патологии (сердечно-сосудистой, эндокринной, включающей и гипотиреоз, и гипертиреоз) подобная адаптация в целом реализуется без неблагоприятных

Огородник Артем Александрович, к. мед. н., мол. наук. співр.
04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8
E-mail: artem.ogorodnik@gmail.com

последствий, то у женщин с кардиальной патологией и предрасполагающей СН вышеуказанные изменения носят дезадаптивный характер и являются потенциальной базой для последующих клинических осложнений у матери и плода [1, 4–6, 8].

Изменения пред- и постнагрузки сопровождаются ремоделированием желудочков и предсердий, выражающимся, в том числе, их гипертрофией и дилатацией [7, 11, 12]. Отмечено увеличение диаметра митрального, трикуспидального, аортального клапанов, а также диаметра легочной артерии, что может стать причиной возникновения соответствующих функциональных клапанных регургитаций. Хотя у большинства женщин сохраняется синусовый ритм, на фоне вышеуказанных изменений возможно возрастание эктопической активности миокарда [2, 5, 13].

Несмотря на то, что при беременности уже определены некоторые клинические и эхокардиографические предикторы негативных сердечно-сосудистых событий, подходы к стратификации соответствующего риска на основе определенных современных биомаркеров мало разработаны. Кроме того, некоторые проявления беременности могут напоминать СН, поэтому появилась необходимость исследования роли дополнительных маркеров в определении декомпенсации сердечно-сосудистой системы – таких как мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и N-терминальный фрагмент предшественника МНУП.

Как известно, в норме миоциты предсердий экспрессируют и секретируют натрийуретические пептиды, которые регулируют гомеостаз жидкости и сосудистый тонус [8, 14, 15]. При заболеваниях сердца, сопровождающихся вовлечением в патологический процесс желудочков, гены предсердного натрийуретического пептида и МНУП экспрессируются в миоцитах и желудочков сердца. Таким образом, концентрация натрийуретических пептидов и их биохимических прекурсоров в плазме повышается у пациентов с нарушениями внутрисердечной гемодинамики и является хорошо изученным предиктором риска отрицательных клинических исходов у различных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 9, 11].

В недавних исследованиях показано, что синтез предсердного натрийуретического пептида, МНУП и натрийуретического пептида

C-типа происходит и в женских репродуктивных органах [9]. Экспериментально показаны изменения экспрессии вышеуказанных пептидов и их рецепторов в яичниках в зависимости от физиологической гормональной стимуляции и при введении экзогенных половых стероидов [1, 6, 7]. Кроме того, установлено, что уровень МНУП у женщин с кардиальной патологией выше, чем у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Повышение уровня МНУП у женщин коррелировало с повышенным уровнем глобулина, связанного с половыми гормонами, и имело обратную связь с индексом свободного тестостерона, концентрацией свободного тестостерона [9].

Цель работы – оценить в динамике беременности уровень мозгового натрийуретического пептида у женщин с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца.

Материал и методы

Обследовано 22 беременных с неоперированными ВПС и СН I–II стадии (1-я группа), 26 беременных с ранее скорректированными ВПС и СН I–II стадии (2-я группа). Контрольную группу составили 20 беременных без значимой экстрагенитальной патологии с физиологическим течением беременности. У женщин 1-й группы выявлены неоперированные септальные дефекты, коарктация аорты, у четырех женщин ВПС диагностирован в стадии синдрома Эйзенменгера. Коррекция ВПС (септальные дефекты, аортальный стеноз, стеноз легочной артерии, коарктация аорты) у женщин 2-й группы проведена до достижения ими 14 лет. У всех беременных во втором и третьем триместрах гестации, кроме общеклинического обследования, эхокардиографии, исследовали уровень МНУП как предиктора возможных сердечно-сосудистых осложнений и маркера СН.

Результаты и их обсуждение

До настоящего времени окончательно не установлены нормальные уровни МНУП для беременных по триместрам. В нашем исследовании подавляющее большинство женщин обратилось за специализированной высококвалифицированной перинатальной помощью во втором триместре, что не дало возможности проанализировать

зировать уровень данного пептида в ранние сроки беременности.

Следует отметить, что во всех группах беременные были сопоставимы по возрасту: (22,5±1,5), (24,5±2,6) и (24,7±2,4) года соответственно в 1-й, 2-й и контрольной группах ($P>0,05$). Первородящие составили в 1-й группе 81,8 %, во 2-й группе – 73,1 %, в контрольной – 80,0 %.

Уровень МНУП у обследованных женщин во втором триместре составил (69,6±9,8), (39,8±6,1) и (20,1±3,2) пг/мл соответственно в 1-й, 2-й и контрольной группах. При этом необходимо принять во внимание, что норма у лиц моложе 50 лет составляет менее 50 пг/мл.

Уровень МНУП у женщин 1-й группы достоверно ($P<0,05$) превышает аналогичный показатель у обследованных 2-й группы и группы контроля, при этом у двух женщин с синдромом Эйзенменгера показатель превышал 100 пг/мл. Заслуживает внимания тот факт, что, хотя содержание МНУП у женщин с ранее скорректированными ВПС и не выходит за пределы нормы, но почти в 2 раза превышает показатель контрольной группы. Это обстоятельство может свидетельствовать об определенной напряженности адаптивно-приспособительных механизмов системы кровообращения и приобрести клиническое значение на последующих этапах беременности.

Это подтверждается дальнейшим возрастанием (на 28 % по сравнению с показателем во втором триместре) уровня циркулирующего МНУП во 2-й группе женщин, при сохранении практически тех же значений данного показателя в контрольной группе: (109,8±2,4), (56,4±4,9) и (29,2±4,7) пг/мл соответственно в 1-й, 2-й и контрольной группах.

Прирост показателя уровня МНУП у беременных 1-й группы составил 42 %, а уровни исследуемого пептида в 1,9 раза в данной группе превышали показатели у женщин с ранее скорректированными ВПС. Необходимо отметить, что в 1-й группе в связи с ухудшением клинических признаков СН потребовалось досрочное родоразрешение 4 женщинам с синдромом Эйзенменгера (уровень МНУП у них составил 142–168 пг/мл).

Данные настоящего исследования, в котором впервые в Украине проведен анализ показателей МНУП при беременности у женщин с ВПС, требуют подтверждения и уточнения с участием большего количества обследованных.

Выводы

1. Во втором триместре беременности у женщин с некорригированными и скорректированными врожденными пороками сердца повышается уровень циркулирующего мозгового натрийуретического пептида по сравнению с беременными контрольной группы сопоставимого возраста, причем наиболее высокие уровни данного пептида определяются в группе с некорригированными врожденными пороками сердца.

2. В третьем триместре беременности у женщин с некорригированными врожденными пороками сердца, в отличие от женщин с скорректированными врожденными пороками сердца, достоверно (на 42 %) увеличивался уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови. При этом наиболее высокое содержание отмечено у женщин с некорригированными врожденными пороками сердца, у которых возникла необходимость досрочного родоразрешения в связи с прогрессированием синдрома сердечной недостаточности.

3. Полученные данные могут служить базой для исследования роли мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании материнских и перинатальных осложнений у женщин с врожденными пороками сердца.

Литература

1. Chang A.Y., Abdullah S.M., Jain T. et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 (1). – P. 109–116.
2. Clerico A., Zucchelli C.G., Pilo A. et al. Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44 (4). – P. 366–378.
3. Kale A., Kale E., Yalinkaya A. et al. The comparison of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy // *J. Perinat. Med.* – 2005. – Vol. 33 (2). – P. 121–124.
4. Kaleschke G., Baumgartner H. Pregnancy in congenital and valvular heart disease // *Heart.* – 2011. – Vol. 97 (21). – P. 1803–1809.
5. Lev-Sagie A., Bar-Oz B., Salpeter L. et al. Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Pregnant Women near Labor and during Early Puerperium // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51 (10). – P. 1909–1910.
6. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Iltu R. et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (2). – P. 163–172.
7. Pieper P.G. Prepregnancy risk assessment and counselling of the cardiac patient // *Neth Heart J.* – 2011. – Vol. 19 (11). – P. 477–481.
8. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom L.C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of

Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32 (24).– P. 3147–3197.
 9. Tanous D., Siu S., Mason J. et al. B-Type Natriuretic Peptide in Pregnant Women With Heart Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 56 (15).– P. 1247–1253.
 10. Thorne S., MacGregor A., Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease // *Heart.*– 2006.– Vol. 92 (10).– P. 1520–1525.
 11. Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A. et al. Birth

prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 58 (21).– P. 2241–2247.

12. Yap S.C., Drenthen W., Meijboom F.J. et al. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect // *BJOG.*– 2009.– Vol. 116 (12).– P. 1593–1601.

13. Yap S.C., Drenthen W., Pieper P.G. et al. Pregnancy outcome in women with repaired versus unrepaired isolated ventricular septal defect // *BJOG.*– 2010.– Vol. 117 (6).– P. 683–689.

Поступила 12.08.2013 г.

Оцінка рівня мозкового натрійуретичного пептиду у вагітних із серцевою недостатністю на тлі природжених вад серця

Ю.В. Давидова¹, Л.Г. Воронков², К.Г. Аapresова¹, І.В. Чибісова¹, А.Ю. Лиманська¹,
 О.М. Мокрик¹, А.О. Огородник¹, Л.П. Бутенко¹

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ

² ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити в динаміці вагітності рівень мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) у жінок із серцевою недостатністю на тлі природжених вад серця (ПВС). Обстежено 22 вагітних з неоперованими ПВС і СН I–II стадії, 26 вагітних з оперованими ПВС і СН I–II стадії. Контрольну групу становили 20 вагітних без значущої екстрагенітальної патології з фізіологічним перебігом вагітності. Визначено, що в другому триместрі вагітності в жінок з некоригованими і коригованими ПВС підвищується рівень циркулюючого МНУП порівняно з вагітними контрольної групи відповідного віку, причому найбільш високі рівні цього пептиду визначаються в групі з некоригованими ПВС. У третьому триместрі у групі жінок з некоригованими ПВС, на відміну від жінок з коригованими ПВС, достовірно (на 42 %) збільшувався рівень МНУП у плазмі крові. При цьому найбільш високі значення цього показника відзначено в групі жінок з некоригованими ПВС, у яких виникла необхідність дострокового розродження у зв'язку з прогресуванням синдрому СН.

Ключові слова: вагітність, серцева недостатність, природжені вади серця, мозковий натрійуретичний пептид.

Evaluation of brain natriuretic peptide level in pregnant women with heart failure associated with congenital heart diseases

Iu.V. Davydova¹, L.G. Voronkov², K.G. Apresova¹, I.V. Chybisova¹, A.Yu. Limanskaya¹,
 O.M. Mokryk¹, A.A. Ogorodnyk¹, L.P. Butenko¹

¹ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The target of this study was to investigate levels of brain natriuretic peptide (BNP) in pregnant women with heart failure associated with congenital heart diseases. We examined 22 pregnant women with non-operated congenital heart diseases (1 group) and HF of I–II stage, 26 pregnant women with previously corrected congenital heart diseases (2 group) and HF of I–II stage. A control group included 20 pregnant women without significant extragenital abnormalities and with physiological pregnancy. During the 2nd trimester of pregnancy we observed increase of the BNP circulating level in women with non-corrected and previously corrected congenital heart diseases as compared to pregnant women of the control group of similar age. Moreover, the highest levels of this peptide were determined in group with non-corrected CHD. During the 3rd trimester, opposite to women with previously corrected CHD, women with non-corrected CHD experienced significant (by 42 %) increase of plasma BNP level. The highest values were observed in subgroup of women with non-corrected CHD who had a need of early delivery due to progression of heart failure. The obtained data provide basis for research aimed at determination of BNP role in prediction of maternal and perinatal complications of women with CHD.

Key words: pregnancy, heart failure, congenital heart diseases, brain natriuretic peptide.