



**ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России  
Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета**



# **Возможности использования N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе**

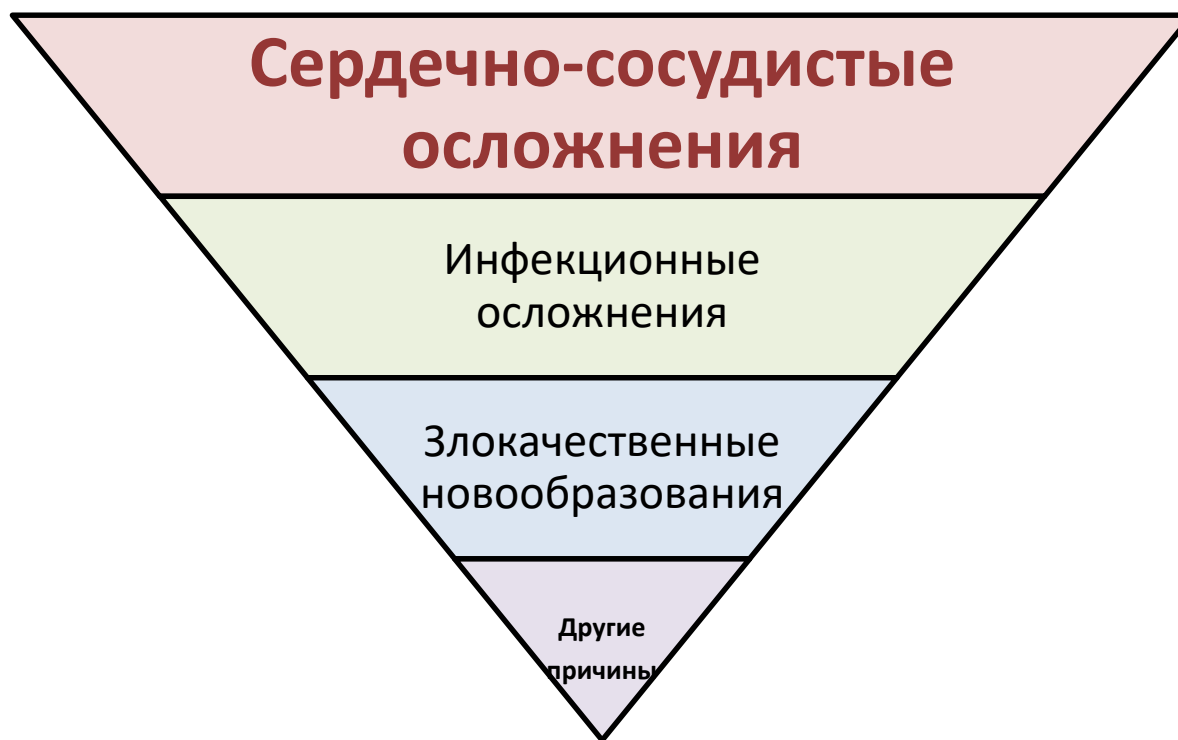
**Аспирант кафедры госпитальной терапии  
лечебного факультета, врач-нефролог  
*Седов Дмитрий Сергеевич***

**Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
лечебного факультета, д.м.н., профессор  
*Ребров Андрей Петрович***

**IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ ДОНБАССА  
Донецк, 12-13 ноября 2020 г.**

# Сердечно-сосудистая летальность у пациентов на программном гемодиализе (ПГД)

Несмотря на усовершенствование технологии диализа, смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми причинами, на ПГД составляет 43-52% в структуре смертности от всех причин [1-3].



1. Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3621. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3621

2. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. (1-476). Am J Kidney Dis. 2013;61:7.

3. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, et al. Turkish registry of nephrology, dialysis, and transplantation. Trends in renal replacement therapy in Turkey, 1996–2008. Am J Kidney Dis. 2011;57:456–465.

# N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – актуальный маркер диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на ПГД?

В клинической практике сохраняет актуальность определение биологических маркеров для диагностики ССЗ и мониторинга сердечно-сосудистого риска на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП), в т.ч. на ПГД. Одним из таких маркеров является NT-proBNP. В работах, посвященных изучению NT-proBNP, освещаются различные возможности его использования, но возникает все больше вопросов при использовании прогормона в диализной популяции. К тому же, технология диализа развивается, что влечет необходимость переоценки уже имеющихся сведений.

Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 1370–1377  
doi: 10.1093/ndt/gfn700  
Advance Access publication 18 December 2007

Original Article



**Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis**

Sascha David<sup>1</sup>, Philipp Kümpers<sup>1</sup>, Vega Seidler<sup>1</sup>, Frank Biertz<sup>2</sup>, Hermann Haller<sup>1</sup> and Danilo Fliser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Medical School Hannover, Germany and <sup>2</sup>Institute of Biometry and Statistics, Medical School Hannover, Germany



Article

**NT-ProBNP Predicts Total Mortality, Emergency Department Visits, Hospitalization, Intensive-Care Unit Admission, and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients**

Yi-Hsin Chen<sup>1,2,3</sup>, Yun-Ching Fu<sup>1,4</sup> and Ming-Ju Wu<sup>1,5,6,7,8,\*</sup>



# Факторы, влияющие на информативность NT-proBNP в качестве диагностического и прогностического маркера на ПГД

---

В настоящее время не вполне ясно, сохраняет ли свое диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов на программной диализной терапии. В первую очередь, это обусловлено наличием множества факторов, которые могут влиять на информативность NT-proBNP:

- объемная перегрузка жидкостью<sup>1</sup>;
- артериальная гипертензия<sup>1</sup>;
- особенности сосудистого доступа<sup>2</sup>;
- анемия<sup>3</sup>;
- гипоальбуминемия<sup>3</sup>;
- нейрогуморальные нарушения<sup>3</sup>;
- воздействие системного воспаления и лекарственных препаратов<sup>3,4</sup>;
- сердечно-сосудистая кальцификация<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Yano Y., Bakris GL., Matsushita K., et al. Both chronic kidney disease and nocturnal blood pressure associate with strokes in the elderly. *Am J Nephrol* 2013; 38(3):195–203. doi: 10.1159/000354232.

<sup>2</sup>Liao R, Wang L, Li J, et al. Hemodialysis access type is associated with blood pressure variability and echocardiographic changes in end-stage renal disease patients. *J Nephrol*. 2019;32(4):627-634. doi: 10.1007/s40620-018-00574-y.

<sup>3</sup>McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, et al. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5S1):5-14. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025.

<sup>4</sup>Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Seminars in dialysis*. 2018;31(4):388–397. doi:10.1111/sdi.12686.

<sup>5</sup>Efremova O.A., Golovin A.I., Hodykina Ju.E. Peculiarities of calcium and phosphorus metabolism of the patients undergoing maintenance haemodialysis. *Research result*. 2016;2(4):24-29.

**Для оценки возможностей использования NT-proBNP в диализной популяции пациентов необходимо последовательно рассмотреть два направления его использования: диагностическое и прогностическое.**

## **Значение NT-proBNP у пациентов на ПГД**

**Диагностическое  
значение**

**Прогностическое  
значение**

# Сердечная недостаточность (СН) в общей популяции и у пациентов на ПГД

В первую очередь следует оценить возможность применения NT-proBNP в диагностике СН у пациентов на ПГД. Множество факторов на ПГД могут способствовать прогрессированию необратимой сердечной дисфункции и развитию тяжелой СН, повышая вероятность неблагоприятного исхода у пациентов на ПГД. Частота встречаемости СН на ПГД до сих пор остается предметом обсуждения. Различие данных об истинной частоте СН на ПГД обусловлено множеством факторов и зависит от особенностей изучаемой популяции пациентов и, как следствие, возникающих диагностических трудностей.

- Приблизительно 1-2% взрослой популяции в развитых странах имеют сердечную недостаточность (СН) (*ESC, 2016 г.*).
- Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации 7–10% (*Клинические рекомендации по ХСН, 2016 г.*).
- 20-44% пациентов, находящихся на ПГД, имеют СН (*United States Renal Data System. Annual Data Report 2016*).

# Сердечная недостаточность на ПГД

- Согласно определению, данному в рекомендациях по диагностике и лечению СН Европейского Общества кардиологов (ESC) 2016 г. [1], СН - синдром, при котором пациенты имеют **типичные** симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки.
- На ПГД **«типичные» симптомы и признаки** теряют свою ценность, так как отмечаются у пациентов даже при отсутствии СН. Следовательно, данное определение является не совсем применимым по отношению к диализной популяции. Становится очевидной необходимость использования дополнительных методов диагностики, которые помогут дифференцировать СН и проявления, обусловленные тем, что пациент находится на диализе.

**Определение СН не применимо к диализной популяции?**

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.

# Цель исследования:

---

**Оценить диагностическое и прогностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе.**



# Материалы и методы

---

1. В исследование включены 80 пациентов (52 мужчины - 65%) старше 18 лет с терминальной стадией ХБП, получающих лечение ПГД.
2. Проведены традиционные клинико-биохимические исследования, определен уровень NT-proBNP, выполнены стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и биоимпедансометрия (БИМ) на аппарате Body Composition Monitor (BCM) (Fresenius, Германия).
3. Пациенты находились под наблюдением с момента начала программной экстракорпоральной терапии. Срок наблюдения: от 1 до 135 месяцев.

# Критерии включения в исследование

---

1. Возраст старше 18 лет;
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании);
3. Отсутствие критериев исключения из исследования:
  - неудовлетворительная визуализация сердца при трансторакальной ЭхоКГ;
  - клапанные пороки сердца (врожденные и/или приобретенные до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ));
  - острые инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В, С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и т.п.);
  - хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.);
  - хроническая обструктивная болезнь легких;
  - онкологические, лимфопролиферативные заболевания, в том числе в анамнезе).

# Уровень NT-proBNP на ПГД

- Диагностически значимым в общей популяции пациентов, имеющих СН, является значение NT-proBNP >125 пг/мл (ESC, 2016 г.).
- Согласно результатам нашего исследования, сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на ПГД существенно превышает средние популяционные значения.
- Разброс концентрации прогормона оказался значительным: от превышения нормальных значений в несколько раз до обнаружения экстремальных концентраций, многократно превышающих верхнюю границу референсного интервала.
- Такое повышение уровня NT-proBNP, вероятно, обусловлено выраженностью структурно-функциональных изменений сердца у пациентов, находящихся на ПГД.

Диаграмма размаха NT-proBNP на ПГД

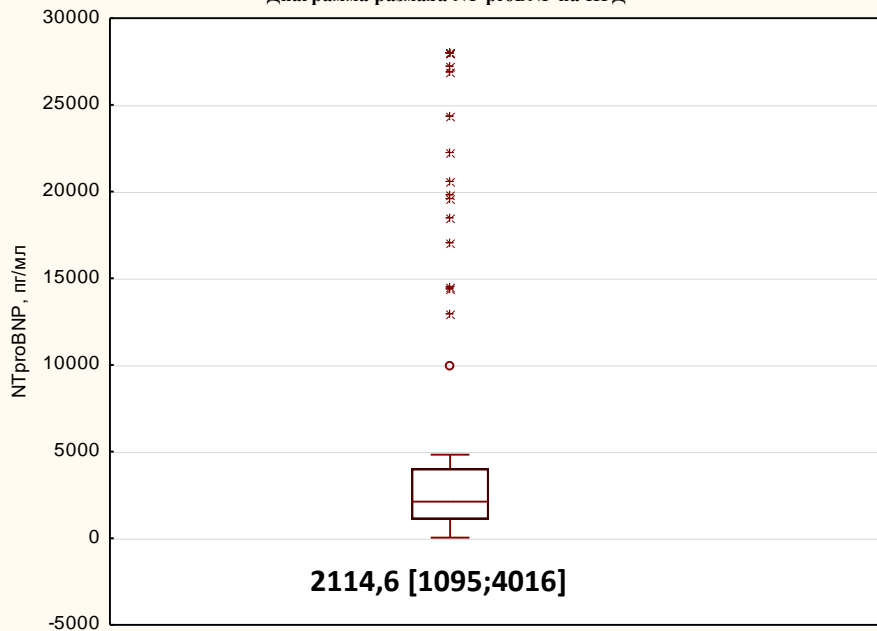
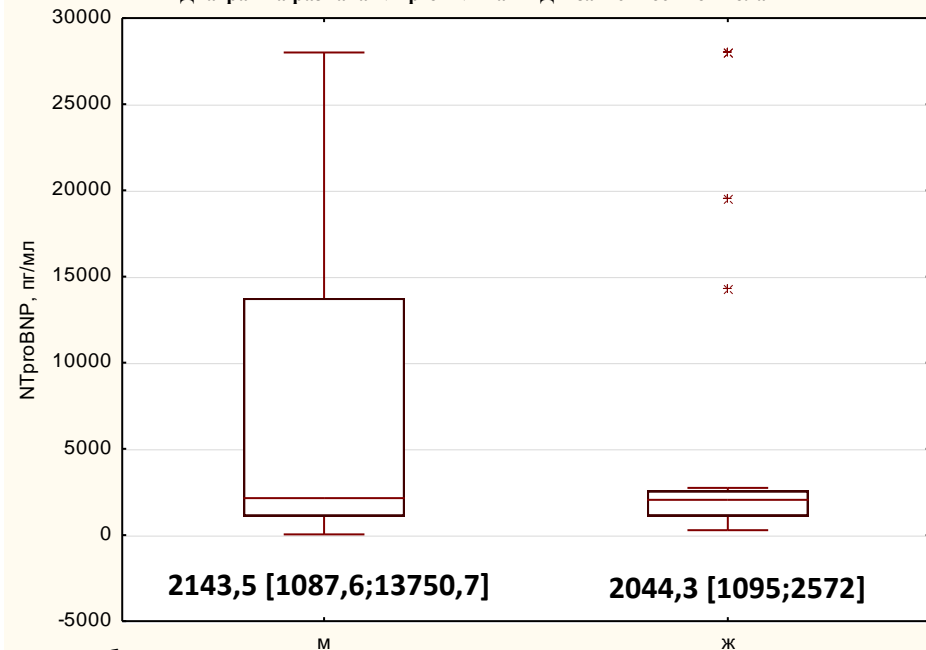


Диаграмма размаха NT-proBNP на ПГД в зависимости от пола



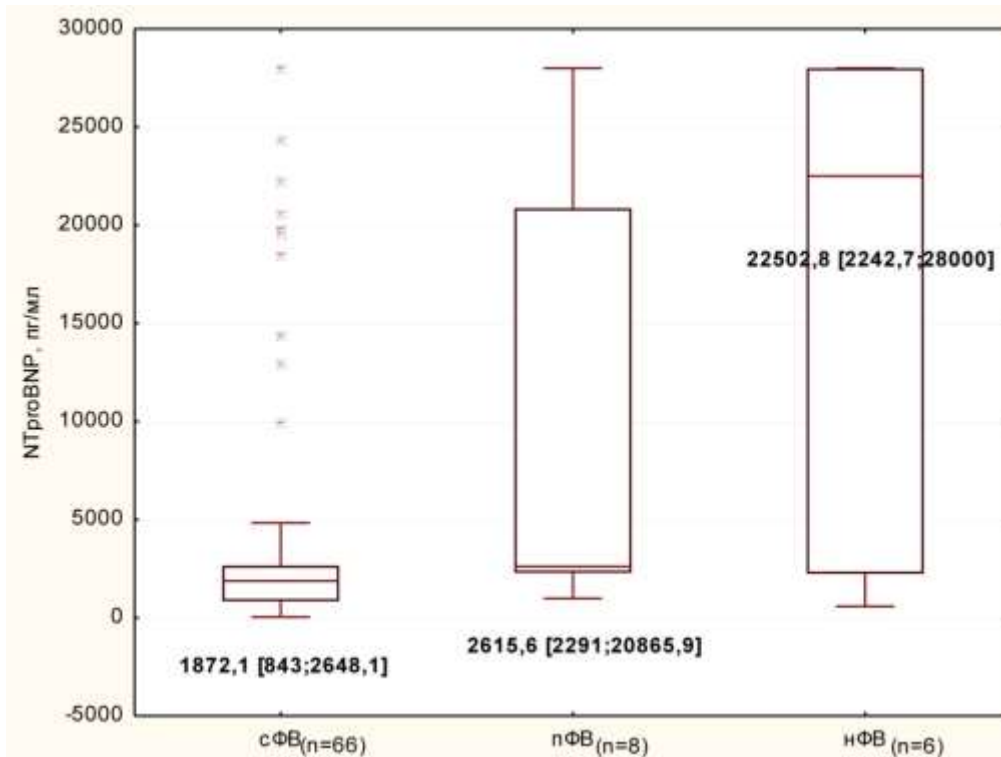
# Уровень NT-proBNP на ПГД в зависимости от статуса гидратации

- Гипергидратация – важнейший фактор, влияющий на уровень NT-proBNP у пациентов на ПГД.
- По результатам биоимпедансометрии (БИМ), пациенты разделены на две группы в зависимости от статуса гидратации.
- Уровень NT-proBNP оказался существенно выше в группе гипергидратированных пациентов по данным БИМ, что, вероятно, является результатом избыточной продукции прогормона в ответ на увеличение давления в полостях сердца при объемной перегрузке.

Характеристика	Все пациенты (n=80); Med;25-75%; M ±SD	Пациенты без гипергидратации (n=62); Med;25-75%; M ±SD	Пациенты с гипергидратацией (n=18); Med;25-75%; M ±SD	Сравнение групп нормо- и гипергидратиро- ванных пациентов; p value
Пол (муж/жен)	52/28	41/21	11/7	–
Возраст, лет	58 [42,5;64,5] 53,9±13,8	58 [46;66] 55±13,3	58 [37;62] 50,3±15,2	0,29
NT-proBNP, пг/мл	<b>2114,6</b> <b>[1095;4016]</b>	<b>1856</b> <b>[986;2721]</b>	<b>2379</b> <b>[2040;26865]</b>	<b>0,042*</b>
Приводится точная значимость критерия р. *p<0,05.				

## Уровень NT-proBNP в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (n=80, H=6,07, df=2, p=0,048)

- Сопоставлены концентрации NT-proBNP у пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ согласно классификации СН Европейского общества кардиологов (2016 г.).
- Установлены статистически значимые различия концентрации прогормона у пациентов всех трех групп.
- При попарном сравнении существенные различия уровня NT-proBNP отмечены между группами с СНсФВ и с СНпФВ (p=0,02), выявлена тенденция к различию у пациентов с СНсФВ и с СНнФВ (p=0,07).



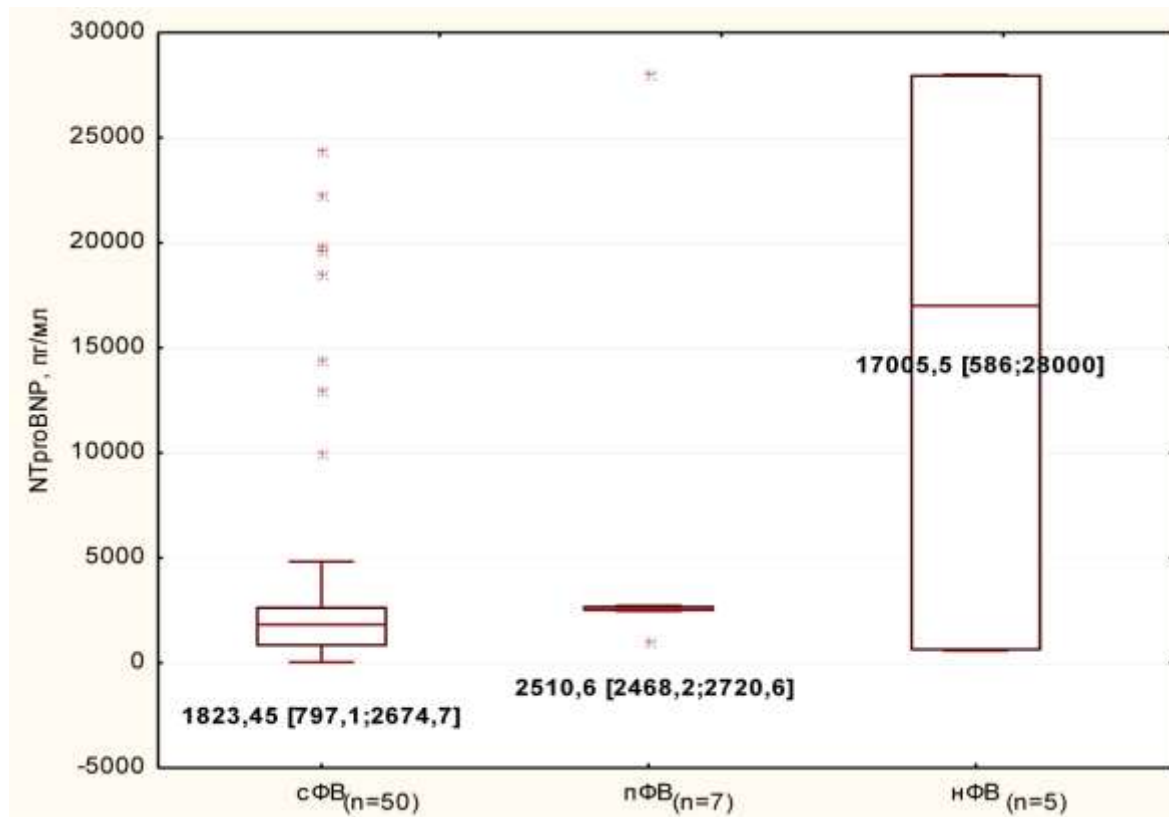
### Комментарий:

- СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса,
- СНпФВ - сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса,
- СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

# Уровень NT-proBNP в зависимости от ФВ ЛЖ у нормогидратированных пациентов

(n=62, N=2,466, df=2, p=0,29)

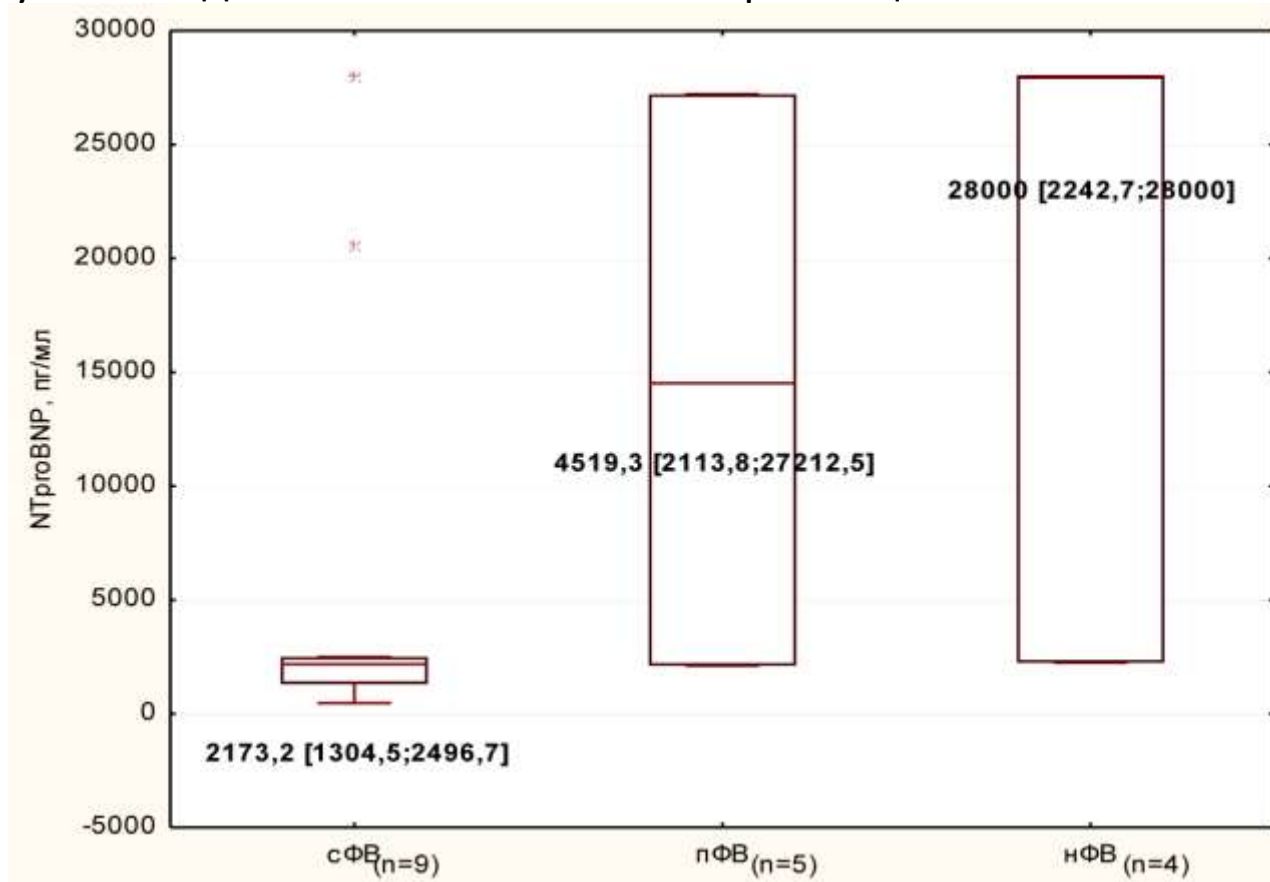
- Концентрация NT-proBNP оказалась различна у пациентов с нормогидратацией в зависимости от ФВ ЛЖ. Однако выявленные различия статистически незначимы, что, вероятно, обусловлено малой величиной выборки.



# Уровень NT-proBNP в зависимости от ФВ ЛЖ у гипергидратированных пациентов

(n=18, N=1,6, df=2, p=0,44)

- Уровень NT-proBNP отличается у пациентов с гипергидратацией в зависимости от ФВ ЛЖ. Однако, выявленные различия также оказались статистически незначимы, что требует исследования на большей выборке пациентов.



- Таким образом, при анализе медианы уровня NT-proBNP как у всех пациентов в целом, так и у пациентов в зависимости от статуса гидратации, отмечено увеличение концентрации прогормона по мере снижения ФВ ЛЖ (но даже при сохраненной ФВ уровень прогормона превышает нормальные значения).
- Следовательно, NT-proBNP можно использовать для диагностики наличия и выраженности СН (в том числе при сохраненной ФВ) на ПГД.



# Клиническая ситуация

- Пациент с большим стажем ПГД;
- В последнее время отмечается появление «типичных» признаков СН;
- Клинических признаков гипергидратации нет;
- Биоимпедансометрия: гипергидратации нет;
- ЭХОКГ: фракция выброса левого желудочка сердца сохранена.

**Задача лечащего врача:** определить тактику ведения пациента.

## Что делать?

# Исследовать уровень NT-proBNP!

В такой ситуации высокая концентрация NT-proBNP может помочь диагностировать СН. Это послужит дополнительным основанием для изменения режима диализной терапии (например, перевод на с 3-х на 4-х дневный гемодиализ) или смены метода ЗПТ с ПГД на перитонеальный диализ, который является методом выбора у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией.

# Прогностическое значение NT-proBNP

- С современных позиций, NT-proBNP рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых событий (ССС) и неблагоприятного прогноза не только в общей популяции и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, но и у пациентов на ПГД.



European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200  
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

## 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski\* (Chairperson) (Poland).

Adriaan A. Voors\* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Al Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Ju (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessi Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)



Journal of  
Clinical Medicine



Article

## NT-ProBNP Predicts Total Mortality, Emergency Department Visits, Hospitalization, Intensive-Care Unit Admission, and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients

Yi-Hsin Chen<sup>1,2,3</sup>, Yun-Ching Fu<sup>1,4</sup> and Ming-Ju Wu<sup>1,5,6,7,8,\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical Medicine, National Yang-Ming University, Taipei 112, Taiwan; nephp06@gmail.com (Y.-H.C.); yunchingfu@gmail.com (Y.-C.F.)

<sup>2</sup> Department of Nephrology, Taichung Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Taichung 427, Taiwan

<sup>3</sup> School of Medicine, Tzu Chi University, Hualien 907, Taiwan

<sup>4</sup> Section of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Taichung Veterans General Hospital, Taichung 407, Taiwan

<sup>5</sup> School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung 402, Taiwan

<sup>6</sup> Department of Internal Medicine, China Medical University, Taichung 404, Taiwan

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung 407, Taiwan

<sup>8</sup> Department of Internal Medicine and Graduate Institute of Biomedical Sciences, National Hsing University, Taichung 402, Taiwan  
Tel.: +886-4-23592525 (ext. 3000)

Dovepress

ORIGINAL RESEARCH

The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population

This article was published in the following Dove Press journal:  
Clinical Interventions in Aging  
26 February 2016  
Number of views this article has been viewed

Qiwei Zhu<sup>1</sup>  
Wenkai Xiao<sup>1,8</sup>  
Yongyi Bai<sup>1,\*</sup>  
Ping Ye<sup>1</sup>

**Background:** Despite growing evidence that N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) has an important prognostic value for patients with cardiovascular disease, chronic kidney disease, etc, the prognostic significance of NT-proBNP levels in the general population has not been established. The aim of this study was to evaluate the clinical significance of

## Структура зафиксированных после начала ЗПТ сердечно-сосудистых событий в исследуемой диализной популяции

- Фатальные и нефатальные ССС развились у 29 (36,3%) пациентов.
- Летальный исход от сердечно-сосудистых причин - у 7 (8,8%) пациентов.



## Общая характеристика, параметры диализной адекватности и уровень NT-proBNP у пациентов в зависимости от ССС на ПГД

Характеристика	Все пациенты (n=80); Med;25-75%; M ±SD	Пациенты без ССС на ПГД (n=51); Med;25-75%; M ±SD	Пациенты с новыми ССС на ПГД (n=29); Med;25-75%; M ±SD	p value
Пол (мужчин/женщин)	52/28	34/17	18/11	
Возраст, лет	58 [42,5;64,5] 53,9±13,8	53 [42;60] 51,5±12,4	63 [56;68] 58,2±15,2	0,056**
Диализный стаж, мес	44 [16;94]	40 [16;102]	44,5 [17;76]	0,658
Эффективное время диализа, мин/нед	732 [728;739]	732 [728;739]	732 [728;737]	0,883
Kt/V	1,6 [1,49;1,74]	1,55 [1,46;1,67]	1,7 [1,56;1,91]	0,01*
Объем субституата, л/нед	73 [68,6;78,3]	73,6 [69,4;78,5]	72,2 [68,1;78,1]	0,242
<b>NT-proBNP, пг/мл</b>	<b>2114,6</b> <b>[1095;4016]</b>	<b>1721</b> <b>[778;2539]</b>	<b>2628</b> <b>[2100;24379]</b>	<b>0,002*</b>

**Уровень прогормона существенно выше у пациентов, перенесших ССС после начала заместительной почечной терапии.**

# Прогностическое значение NT-proBNP

---

- При анализе частоты ССС на диализе возникает вопрос: будет ли ассоциировано наличие ССС на ПГД с повышением уровня NT-proBNP, и возможно ли при оценке уровня прогормона выделить пациентов высокого риска ССС и неблагоприятного исхода на ПГД?
- Для ответа на этот вопрос, нами выделены три группы пациентов в зависимости от квартиля NT-proBNP.

# Клиническая характеристика пациентов в зависимости от уровня сывороточного NT-proBNP

Характеристика	NT-proBNP <1095 пг/мл (n=20); Med;25-75%; M ±SD	NT-proBNP [1095-4016] пг/мл (n=40); Med;25-75%; M ±SD	NT-proBNP >4016 пг/мл (n=20); Med;25-75%; M ±SD
Пол (мужчин/женщин)	13/7	23/17	16/4
Возраст, лет	48,5 [39,5;57,5] 48±12,7	59,5 [48;66] 56±13	59,5 [42,3;66,8] 55,5±15,4
Новые сердечно-сосудистые события на ПГД	2 (10%)	17 (42,5%)	11 (55%)
Фатальные сердечно-сосудистые события на ПГД	-	5 (12,5%)	3 (15%)
Число пациентов с гипергидратацией	-	9 (22,5%)	7 (20%)
Систолическая дисфункция	2 (10%)	8 (20%)	7 (35%)
Диастолическая дисфункция	17 (85%)	37 (92,5%)	20 (100%)
СНсФВ	16 (80%)	30 (75%)	11 (55%)
СНпФВ	1 (5%)	4 (10%)	3 (15%)
СНнФВ	1 (5%)	1 (2,5%)	4 (20%)

# Прогностическое значение NT-proBNP

---

- Увеличение уровня NT-proBNP у пациентов, находящихся на программной терапии, может быть ассоциировано с риском развития ССС, систолической и диастолической дисфункции миокарда.
- Оценить прогностическую роль возможно только после проспективного наблюдения за пациентами.
- Полученные предварительные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного маркера в качестве предиктора ССС и неблагоприятного исхода у пациентов, получающих ПГД.
- Пациентов с высоким уровнем прогормона потенциально можно отнести к пациентам высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного исхода на ПГД.

# Заключение

---

1. Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на гемодиализе значительно превышает средние популяционные значения.
2. Установлено значительное повышение уровня NT-proBNP у гипергидратированных пациентов.
3. Увеличение концентрации NT-proBNP у пациентов без клинических и инструментальных признаков гипергидратации и при сохраненной ФВ ЛЖ может служить ранним маркером СН у пациентов на ПГД.
4. NT-proBNP – потенциальный маркер ССС и неблагоприятного исхода у пациентов на ПГД.
5. Высокий уровень NT-proBNP в перспективе позволит выделять пациентов высокого риска ССС на ПГД и помочь в выборе метода ЗПТ и режима ПГД.

1. Седов Д.С., Федотов Э.А., Ребров А.П. NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 18–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14003.
2. Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3621. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3621.



# Благодарим за внимание!

