

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКОГО ПРОПЕПТИДА КАК МАРКЕРА МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Барбараш О. Л.^{1,2}, Усольцева Е. Н.¹, Шафранская К. С.¹, Зыков М. В.^{1,2}, Груздева О. В.¹, Поликутина О. М.¹, Кашталап В. В.¹

Цель. Оценить различия в концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида (Nt-proBNP) в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных и некоронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. Обследованы 165 больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Всем пациентам при поступлении проведены коронароангиография и ангиопластика со стентированием инфаркт-зависимой артерии, а также скрининговая оценка некоронарного атеросклероза брахиоцефальных артерий и магистральных артерий нижних конечностей. Оценка концентрации Nt-proBNP проведена на 10–14 сутки от начала ИМ.

Результаты. Не выявлено зависимости концентрации Nt-proBNP от степени поражения коронарного русла. Однако с увеличением количества пораженных атеросклерозом некоронарных бассейнов, возрастают средние значения Nt-proBNP. Концентрация Nt-proBNP зависит не только от количества пораженных бассейнов, но и от степени выраженности некоронарного атеросклероза. После уравнивания пациентов по проявлениям сердечной недостаточности, миокардиальной дисфункции, возрасту сохранились различия значений Nt-proBNP в зависимости от выраженности мультифокального атеросклероза.

Заключение. Выявлена зависимость концентрации Nt-proBNP от тяжести и распространенности некоронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что может быть использовано в практической деятельности с целью прогнозирования риска повторных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с атеросклерозом.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 12–18

Ключевые слова: атеросклероз, инфаркт миокарда, мозговой натрий-уретический пропептид.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАН¹, Кемерово, Россия; Государственное бюджет-

ное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия МЗ и СР², Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. – д.м.н., профессор, директор ФГБУ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ; Усольцева Е. Н. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза; Шафранская К. С. – к.м.н. научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза; Зыков М. В. – к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ; Груздева О. В. – к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Поликутина О. М. – к.м.н., заведующая лабораторией электрофизиологических методов исследования отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Кашталап В. В. – к.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v_kash@mail.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

АГ – артериальная гипертензия, АНК – артерии нижних конечностей, БЦА – брахиоцефальные артерии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМсПST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ – коронарная ангиография, КИМ – комплекса интима-медия, МФА – мультифокальный атеросклероз, Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦДС – цветное дуплексное сканирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ – электрокардиография.

Рукопись получена 20.03.2012

Принята к публикации 16.04.2012

Известно, что атеросклероз – генерализованный процесс, в который вовлекаются несколько сосудистых бассейнов [1]. С современных позиций атеросклеротическое поражение двух и более артериальных бассейнов, влияющее на тяжесть заболевания, затрудняющее выбор адекватной лечебной тактики и ставящее под сомнение оптимистичность прогноза, определяется термином «мультифокальный атеросклероз» (МФА) [2]. Традиционно используемый в литературе термин “гемодинамически значимый стеноз” не имеет в настоящее время четкого клинического определения, поскольку осложнения, ассоциированные с атеросклеротическим поражением, лишь отчасти обусловлены степенью стенозирования и зависят от ряда других факторов, включая гемодинамические, воспалительные, тромботические, а также распространенность системного атеросклеротического поражения [2]. Наличие даже

незначимых стенозов некоронарных артериальных бассейнов может ухудшать течение инфаркта миокарда (ИМ) [1].

Частота сочетанных поражений различных артериальных бассейнов может достигать от 25 до 90% среди больных с ИБС [3]. По результатам ранее проведенных исследований, изолированный коронарный атеросклероз у больных инфарктом миокарда – скорее исключение и выявляется не более, чем у 5% пациентов. При этом с увеличением степени некоронарных стенозов у больных ИМ возрастают распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, тяжесть по шкале TIMI, активность маркеров субклинического воспаления [2, 3].

В ряде исследований показана связь у больных ИМ между распространенностью коронарного атеросклероза, уровнем субклинического воспаления и тяжестью

Таблица 1

Концентрация Nt-proBNP в зависимости от числа пораженных сосудов коронарных артерий, Ме (25%, 75%)

Показатели	Поражение 2 сосудов n=47 (28%)	Поражение 3 сосудов n=66 (40%)	p
NT-proBNP (фмоль/мл)	54,78 (27,52;80,73)	64,63 (20,29;122,1)	p>0,05

миокардиальной дисфункции, оцениваемой с помощью биохимического маркера сердечной недостаточности — N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) [2–4]. Известно, что высокое содержание Nt-proBNP ассоциируется с неблагоприятным ранним и отдаленным прогнозом ИМ [4]. При этом увеличение уровня Nt-proBNP при ИМ может определяться не только тяжестью сердечной недостаточности, но и рядом других причин, влияющих на формирование миокардиальной дисфункции и отдаленный прогноз острой коронарной катастрофы, включая тяжесть коронарного атеросклероза, возраст, фоновую и сопутствующую патологию [5, 6].

Однако до сих пор отсутствуют убедительные данные о взаимосвязи между уровнем NTproBNP и мультифокальным атеросклерозом [2, 7].

Цель исследования — оценить различия в концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных и некоронарных артерий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В исследование включено 165 пациентов, госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер в 2008 г. с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST (ИМсПСТ), из них — 124 (75%) мужчин и 41 (25%) женщина. Средний возраст женщин составил $61,3 \pm 7,5$ года, мужчин — $57,3 \pm 8,8$ года ($p=0,0013$), что соответствует данным других исследований [3, 5] о различии возраста мужчин и женщин с ИМ.

К критериям включения относились: подтвержденный диагноз ИМ (критерии ВНОК 2007 г.) с началом симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации: ангинозная боль ≥ 20 минут или ее эквиваленты; подъем сегмента ST ≥ 1 мм. в 2-х и более смежных отведениях электрокардиограммы или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса; проведенная коронарная ангиография (КАГ) и подписанная пациентом форма информированного согласия.

Критериями исключения были: возраст пациентов более 75 лет; наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний, способных изменять уровень изучаемого биохимического маркера, включая онкологическую и системную ревматическую патологию; наличие признаков декомпенсации ХСН за последние 6 месяцев до развития ИМ.

Всем больным проводились стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, эхокардиографию для оценки сократительной способности миокарда по методике Тейнхольца, сбор демографических, клинических, анамнестических данных. Цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (АНК) для выявления признаков мультифокального атеросклероза выполнено у 165 пациентов ультразвуковым диагностическим комплексом ALOKA pro sound SSD-5500 (2007, Нидерланды). Основным ультразвуковым признаком, свидетельствующим в пользу наличия атеросклеротического поражения некоронарных магистральных артерий, считалось значение толщины комплекса интима-медия (КИМ) свыше 1,0 мм [2].

Все пациенты с визуализированным коронарным руслом, по результатам проведения коронарографии, были разделены на группы одно-, двух- и трехсосудистого коронарного атеросклероза. Дополнительная оценка коронарограмм по шкале SYNTAX позволяет оценить тяжесть поражения коронарного русла с учетом локализации поражения и ряда морфологических показателей стенозов (наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продольное поражение, кальциноз, интракоронарный тромб и другие).

В зависимости от степени выраженности некоронарного атеросклероза проведено разделение пациентов на четыре группы [1]: в первую группу вошли пациенты с отсутствием стенозов и утолщения КИМ некоронарных бассейнов; во вторую — с утолщением КИМ более 1,0 мм или со стенозами до 30% (малый стеноз); в третью — с умеренными стенозами (от 30 до 50%); в четвертую — с выраженными гемодинамически значимыми стенозами (более 50%).

Всем пациентам при поступлении в стационар проведена коронарная ангиография (КАГ) на рентгеновской установке INNOVA 3100 (США), по результатам которой у 122 (69%) пациентов выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии, остальным пациентам ЧКВ не выполнялось из-за тяжести коронарного атеросклероза.

Из всех обследованных пациентов при поступлении в стационар артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 150 (90%) больных, наследственная отягощенность по ИБС — у 29 (17,5%), ожирение — у 127 (77%) пациентов. ИМ в анамнезе регистрировался у 39 (24%)

Таблица 2

Показатели клинической тяжести состояния пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от степени выраженности стенозов некоронарных артерий (Me, 25%, 75%)

Параметры	Группы пациентов				p
	Нет стенозов, n = 10	Малые стенозы (менее 30%) n = 89	Умеренные стенозы (30–50%), n = 33	Выраженные стенозы (более 50%), n = 33	
Возраст (лет)	48 (44,0–57,0)	57 (51,0–63,0)	59 (53,0–63,0)	63 (56,0–70,0)	p _{1–4} = 0,001
Балл по TIMI	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	3,0 (1,0–4,0)	3,0 (2,0–5,0)	p _{1–4} = 0,04
ФВ ЛЖ (%)	53 (43,0–54,0)	50 (47,0–55,0)	51 (46,0–55,0)	48 (40,0–53,0)	p > 0,05
Острая сердечная недостаточность, Killip > II, n (%)	0%	10 (11,24%)	5 (15,15%)	9 (27,27%)	p > 0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (11,11%)	14 (15,73%)	8 (25,24%)	13 (39,39%)	p _{1–4} = 0,03; p _{2–4} = 0,02
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	88,31 (85,4–109,27)	88,5 (69,95–98,56)	80,5 (65,29–93,79)	71,69 (59,40–83,52)	p _{1–4} = 0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	0%	2 (2,25%)	5 (15,15%)	3 (9,09%)	p > 0,05
Стенокардия в анамнезе, n (%)	2,2 (22,22%)	39 (43,82%)	11 (33,33%)	24 (72,73%)	p _{1–4} = 0,003
АГ	8,8 (88,9%)	77 (86,52%)	23 (69,70%)	30 (90,91%)	p > 0,05

пациентов, клиника стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) высоких (III–IV) функциональных классов (ФК) в анамнезе была у 82 (50%) и 10 (6%) пациентов соответственно. Сахарный диабет 2 типа имел место у 22 (13%) больных. 19 (11,5%) пациентам ранее выполнялось ЧКВ и 4 (2,4%) пациентам ранее проводилась прямая реваскуляризация миокарда – коронарное шунтирование.

Всем пациентам проведена оценка концентрации Nt-proBNP на 10–14-е сутки от начала инфаркта миокарда, что соответствует времени подострого периода заболевания [4, 5, 8]. После центрифугирования сыворотку замораживали при $t = -74^{\circ}\text{C}$. Концентрацию Nt-proBNP определяли в образцах сыворотки объемом 50 мкл с помощью иммуноферментного анализа с использованием специализированной тест-системы фирмы BIOMEDICA GRUPPE на иммуноферментном ридере фирмы ПИКОН (Россия). Группа контроля (n=20) была сопоставима с основной группой больных ИМ по полу и возрасту, ее составили пациенты со стабильной стенокардией без признаков ХСН. Референсные значения для Nt-proBNP у здоровых лиц соответствующего возраста (n=10) составили 4,8 фмоль/мл.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Объединенным локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера и Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA версии 8.0.360.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA). Для анализа вида распределения количественных данных использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уиллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, а также критерия χ^2 с поправкой Йетса. Оценка связи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

У всех 165 обследованных пациентов имело место поражение коронарных артерий, выявленное при коронароангиографии. При этом в группу пациентов с гемодинамически значимым поражением одного коронарного сосуда вошли 52 пациента (32%); в группу двухсосудистого поражения коронарных артерий – 47 (28%); в группу трехсосудистого коронарного атеросклероза – 66 (40%) пациентов.

В настоящем исследовании оценка балла по известной шкале оценки тяжести коронарного русла SYNTAX проведена у 106 (64%) пациентов. С учетом балла поражения пациенты были далее разделены на две группы: в первой ($n=94$, 89%) количество баллов до 22 соответствовало умеренной тяжести поражения коронарного русла, во второй ($n=12$, 11%) — от 22 баллов и более — тяжелому и крайне тяжелому поражению.

По результатам ЦДС некоронарных магистральных артерий, признаки некоронарного атеросклероза выявлены у 155 (94%) пациентов, при этом гемодинамически значимое (более 50%) поражение двух сосудистых бассейнов (коронарный и БЦА или АНК) выявлено у 28 (17%) пациентов, трех бассейнов (коронарный, БЦА и АНК) — у 5 (3%) пациентов. 132 (80%) пациента не имело гемодинамически значимых стенозов некоронарных артерий, однако они характеризовались наличием признаков МФА в виде малых и умеренных стенозов.

В зависимости от степени стенозирования некоронарных артерий пациенты были разделены на 4 группы (рис. 1). В первую группу [10 (6%) человек] вошли пациенты с отсутствием стенозов и утолщения КИМ некоронарных бассейнов; во вторую — 89 (54%) больных с утолщением КИМ более 1,0 мм или со стенозами до 30% (малый стеноз); в третью [33 (20%) пациентов] — с умеренными стенозами (от 30 до 50%); в четвертую — 33 (20%) пациента с выраженными гемодинамически значимыми стенозами (более 50%).

При оценке концентрации маркера миокардиальной дисфункции у больных ИМ определено, что средние значения Nt-proBNP в сыворотке крови на 10–14-е сутки госпитализации составили 71,59 (3,10; 415,8) фмоль/мл, что было достоверно выше, по сравнению с пациентами группы контроля (пациентов со стабильной стенокардией), где показатели Nt-proBNP составили почти в 8 раз меньше — 9,07 (3,11; 30,89) фмоль/мл, ($p<0,0001$).

При определении связи уровня мозгового натрий-уретического пептида и тяжести коронарного атеросклероза установлено, что концентрация Nt-proBNP возрастает пропорционально числу пораженных коронарных артерий, однако результаты оказались недостоверными (табл. 1).

Были оценены различия концентраций Nt-proBNP в двух группах больных в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX. Так, медиана Nt-proBNP оказалась выше у больных с тяжелым и крайне тяжелым коронарным атеросклерозом, по сравнению со значениями мозгового натрий-уретического пептида у больных с умеренной тяжестью поражения коронарных артерий, но эти данные были недостоверны: 45,19 (23,52; 77,85) и 78,50 (32,42; 128,4) фмоль/мл, соответственно, ($p=0,14$). При проведении корреляционного анализа также не выявлено значимой связи между показателями степени поражения коро-

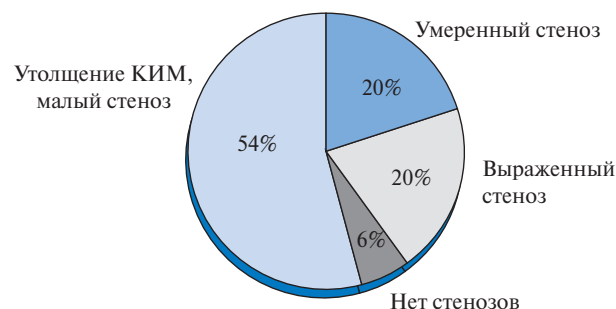


Рис. 1. Распределение пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от степени некоронарных стенозов.

нарного русла, оцененной по шкале SYNTAX, и концентрацией Nt-proBNP в плазме крови ($r=0,14$, $p=0,14$).

Таким образом, не выявлено достоверной взаимосвязи между показателями Nt-proBNP и тяжестью поражения коронарного русла, оцененного как по количеству пораженных коронарных сосудов, так и по шкале SYNTAX.

При разделении пациентов в зависимости от распространенности некоронарного атеросклероза установлено, что с увеличением количества пораженных атеросклерозом некоронарных бассейнов, возрастают средние значения Nt-proBNP. На рисунке 2 представлены средние уровни Nt-proBNP у пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом, с атеросклеротическим поражением двух бассейнов (коронарного + экстракраниального или коронарного + сосуды нижних конечностей) и трех артериальных бассейнов. У пациентов с поражением всех трех артериальных бассейнов концентрация Nt-proBNP была почти в 3 раза выше по сравнению с группой пациентов с поражением только коронарного бассейна ($p=0,03$) либо с поражением двух бассейнов ($p=0,01$).

Концентрация Nt-proBNP зависела не только от количества пораженных бассейнов, но и от степени выраженности некоронарного атеросклероза. Так, уровень Nt-proBNP увеличивался пропорционально степени атеросклеротического поражения некоронарных сосудистых бассейнов (рис. 3). Медиана концентрации Nt-proBNP в первой группе (без стенозов) составила 37,42 (24,11; 77,5) фмоль/мл, во второй группе (утолщение комплекса интима-медия и/или некоронарные стенозы до 30%) — 44,55 (26,29; 89,24) фмоль/мл, в третьей группе (некоронарные стенозы от 30 до 50%) — 55,62 (29,03; 106,86) фмоль/мл, в четвертой группе (некоронарные стенозы более 50%) — 65,78 (36,43; 126,5) фмоль/мл ($p_{1-4}=0,01$).

При проведении корреляционного анализа определена положительная связь между концентрацией Nt-proBNP и значением толщины комплекса интима-медия некоронарных артерий ($r=0,16$, $p=0,03$).

Однако наличие мультифокального атеросклероза является не единственным фактором, определяющим

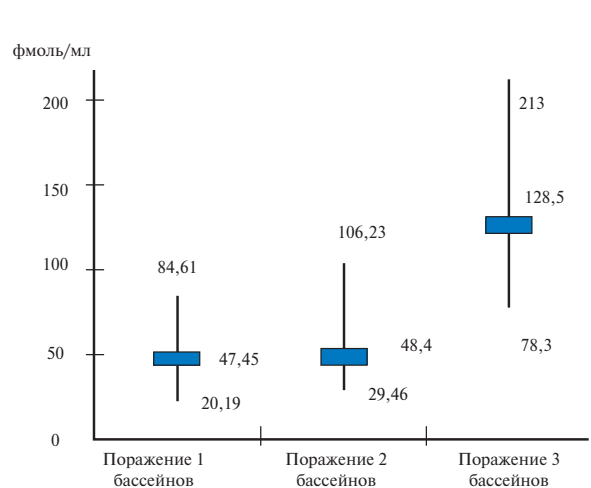


Рис. 2. Концентрация Nt-proBNP (фмоль/мл) в зависимости от распространенности атеросклероза, Me (25%; 75%).

уровень изучаемого маркера у пациентов с ИМ. Данные, представленные в таблице 2, позволяют утверждать, что пациенты с наличием выраженных стенозов некоронарных артериальных бассейнов (четвертая группа) отличаются от пациентов с отсутствием признаков МФА (первая группа) по ряду факторов сердечно-сосудистого риска: возрасту, наличию в анамнезе перенесенного ИМ и стенокардии, по величине скорости клубочковой фильтрации в почках и клинической тяжести острой коронарной катастрофы, оцененной по шкале TIMI.

Выявлена связь концентрации Nt-proBNP с основными клинико-анамнестическими характеристиками. Так, у наиболее тяжелой четвертой группы пациентов — с выраженными стенозами некоронарных артерий выявлена прямая корреляционная связь между уровнем Nt-proBNP и возрастом ($r=0,30$, $p=0,000031$); средним баллом по TIMI ($r=0,28$, $p=0,000096$), классом острой сердечной недостаточности по Killip ($r=0,19$, $p=0,01$). При анализе корреляционных связей между уровнем Nt-proBNP и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявлена отрицательная связь средней силы ($r=-0,39$, $p<0,01$), что не позволяет исключить влияние миокардиальной дисфункции на концентрацию Nt-proBNP у больных ИМ с различными проявлениями мультифокального атеросклероза.

Таким образом, у больных ИМ имеют место несколько факторов, влияющих на концентрацию Nt-proBNP. Результаты настоящего исследования, а также данные ранее проведенных работ [3–6], позволяют отнести к ним, помимо сниженной насосной функции миокарда левого желудочка, возраст, пол, массу тела, нарушение функции почек, сахарный диабет, наличие сердечной недостаточности в анамнезе.

Для исключения влияния факторов возраста, острой сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции на концентрацию Nt-proBNP проведено

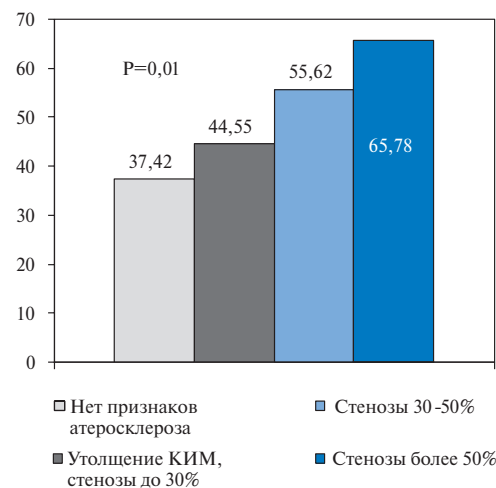


Рис. 3. Концентрация Nt-proBNP (фмоль/мл) в зависимости от степени выраженности некоронарного атеросклероза.

уравнивание пациентов всех групп больных по вышеперечисленным характеристикам: для последующего анализа сохранили только пациентов в возрасте до 65 лет, исключили пациентов с классом по Killip II–IV и с фракцией выброса менее 50%. Таким образом в субанализ вошли 69 пациентов, распределенных в подгруппы по степени тяжести МФА, при этом не было выявлено различий по возрасту, тяжести острой сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции во вновь сформированных четырех подгруппах.

Сохранялась вышеописанная закономерность в виде достоверных различий концентрации Nt-proBNP в зависимости от выраженности некоронарного атеросклероза. Так, в группе пациентов без МФА ($n=6$) после уравнивания медиана Nt-proBNP составила 32,42 (26,11; 66,52) фмоль/мл, в группе пациентов с малыми стенозами ($n=40$) — 37,66 (29,78; 78,54) фмоль/мл, в группе с умеренными стенозами ($n=16$) — 45,41 (17,79; 61,04) фмоль/мл и в группе с выраженными ($n=7$) некоронарными стенозами — 53,72 (36,43; 116,1) фмоль/мл ($p_{1-4}=0,04$).

Таким образом, даже после уравнивания групп по проявлениям сердечной недостаточности и возрасту, т.е. при устранении влияния факторов, самостоятельно оказывающих влияние на концентрацию Nt-proBNP и прогноз ИМ, сохранялись различия его значений в зависимости от выраженности мультифокального атеросклероза.

Обсуждение

Данные литературы о зависимости уровня Nt-proBNP от количества и тяжести поражения коронарного и некоронарного русла малочисленны и противоречивы. Так, существуют данные о зависимости уровня Nt-proBNP от количества пораженных коронарных артерий: уровень Nt-proBNP был значительно выше у больных с поражением трех сосудов по сравне-

нию с больными, имеющими двух или однососудистое поражение. У больных со стенозом передней нисходящей артерии уровень Nt-proBNP был выше в сравнении с пациентами, имеющими поражение других коронарных артерий [8].

По результатам настоящего исследования определено, что тяжесть коронарного атеросклероза может оказывать влияние на концентрацию показателя миокардиальной дисфункции — Nt-proBNP: выявлена тенденция к повышению значений этого маркера в группах пациентов с трехсосудистым поражением и тяжелой степенью коронарного атеросклероза, оцененной по шкале SYNTAX.

Однако более убедительные данные выявлены при оценке влияния на Nt-proBNP некоронарного атеросклероза. Определено, что с увеличением степени стенотического поражения и распространенности некоронарного атеросклероза возрастает концентрация маркера миокардиальной недостаточности — Nt-proBNP — независимо от других факторов: возраста, наличия клиники сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции.

Гипотеза, положенная в основу настоящего исследования, строилась на том, что концентрация Nt-proBNP определяется не только степенью миокардиальной дисфункции, но и рядом других факторов, в частности, степенью выраженности коронарного и некоронарного атеросклероза. Данная концепция явилась результатом анализа следующих фактов.

Во-первых, существует ряд исследований, доказавших прогностическую ценность определения Nt-proBNP у больных ИМ не только с позиции оценки вероятного прогрессирования сердечной недостаточности [9, 10]. Несмотря на устоявшееся мнение о том, что использование Nt-proBNP может быть полезно только для выделения группы пациентов с сердечной недостаточностью и прогнозирования ее течения [11], информативность BNP и Nt-proBNP у больных с ИБС без ХСН изучают в течение многих лет. В исследовании Rogers R. K. по величине мозговых натрий — уретических пептидов (BNP, Nt-proBNP) было возможно прогнозирование риска развития обострений коронарного атеросклероза (инфарктов миокарда) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца независимо от величины фракции выброса левого желудочка. При этом механизм повышения уровня мозговых натрий — уретических пептидов лишь частично может быть объяснен дисфункцией левого желудочка и остается до конца не изученным [12].

В исследовании FRISC оценивалось прогностическое значение однократного измерения Nt-proBNP на начальном этапе обследования у 755 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Средний уровень Nt-proBNP был независимым фактором риска развития смертельного исхода и повторного инфаркта миокарда в течение последующих 40 месяцев наблюдения. Данный факт

позволил авторам прийти к выводу о том, что измерение уровня Nt-proBNP на ранних этапах диагностики существенно улучшает раннюю стратификацию риска пациентов с признаками ИМ без подъема сегмента ST [13]. В исследовании De Lemos показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом высокие концентрации BNP и Nt-proBNP предсказывают более высокую вероятность летальных исходов повторных эпизодов атеротромбоза в течение одного года наблюдения независимо от других прогностических переменных, в том числе фракции выброса левого желудочка и тяжести сердечной недостаточности [14].

Во-вторых, рядом исследований подтвержден факт выделения Nt-proBNP сосудистым эндотелием, что может объяснять зависимость его концентрации от тяжести мультифокального атеросклероза. Так, в экспериментальном исследовании Bold показано компенсаторное выделение Nt-proBNP эндотелием коронарных артерий при моделировании ишемии [15]. Такой механизм может рассматриваться как один из вариантов адаптогенеза прекодиционирования.

Авторы другого исследования пришли к заключению, что высокий уровень BNP у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством является предиктором эндотелиального феномена «no-reflow», когда кровоток по магистральной артерии после ангиопластики не восстанавливается вследствие массивной острой дисфункции эндотелия [8].

По результатам различных исследований показано, что повышение Nt-proBNP может ассоциироваться с состояниями, сопровождающимися эндотелиальной дисфункцией и ишемией различной локализации: пожилым возрастом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, нарушением функций почек [11]. Таким образом, уровень Nt-proBNP зависит он множества факторов, но, в то же время, все они связаны с неблагоприятным прогнозом, а значит Nt-proBNP может использоваться в качестве прогностического параметра. Нельзя исключить и то, что у больных с мультифокальным атеросклерозом общее периферическое сопротивление всегда выше, этим объясняется повышенная гемодинамическая нагрузка на миокард левого желудочка у этих пациентов, что является одной из причин более высокой концентрации Nt-proBNP в отсутствии проявлений систолической сердечной недостаточности. Так, согласно результатам исследования Беленкова Ю. Н. и Мареева В. Ю. [6] при наличии у пациента с ИБС признаков некоронарного атеросклероза, оцениваемого по величине лодыжечно-плечевого индекса, усугубляются проявления бивентрикулярной сердечной недостаточности. Авторами выявлена достоверная корреляционная связь между увеличением периферического сосудистого сопротивления, нарастанием тяжести сердечной недостаточности и концентрацией Nt-proBNP.

Таким образом, повышение концентрации Nt-proBNP может быть вызвано различными причинами, ряд из которых напрямую не связан с проявлениями сердечной недостаточности, а отражает некоторые классические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, распространенность и объем атеросклеротического поражения артериальных бассейнов. Данный факт, безусловно, требует дальнейшего подтверждения и анализа. Однако имеющиеся в настоящее время данные позволяют рассматривать концентрацию Nt-proBNP в качестве интегрального прогностического параметра — «кластера» суммарного сердечно-сосудистого риска [15].

Литература

1. Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. Prevalence and clinical significance of polyvascular artery disease in patients with ST elevation myocardial infarction. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2010, 5: 31–36. Russian (Барбараш Л.С., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010, 5:31–36).
2. Dudanov I.P., Petrovskiy V.I., Subbotina N.S. Polyvascular artery disease: clinical and pathogenetic aspects of ischemic organ injury. *Petrozavodsk*: 2004, p.240 Russian (Дуданов И.П., Петровский В.И., Субботина Н.С. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические аспекты ишемических органических поражений. *Петрозаводск*: 2004, с. 240).
3. Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V. et al. Prognostic value of different inflammation markers in ST elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011, 3: 24–30. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2011, 3:24–30).
4. Shavrin A.P., Khovaeva Ja.B., Chereshevnev V.A. et al. Inflammation markers in atherogenesis. *Cardiovascular therapy and prevention* 2009, 3: 13–15. Russian (Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Черешнев В.А. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009, 3:13–15).
5. Ruda M.Y., Shakhnovich R.M., Shreyder E.V. Prognostic influence of inflammation markers and NT-proBNP in different ACS management strategies. *Cardiology bulletin*. 2008; T. III 2: 44–52. Russian (Руда М.Я., Шахнович Р.М., Шрейдер Е.В. Прогностическое влияние маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с ОКС. *Кардиол. вестн.* 2008, T. III, 2:44–52).
6. Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Heart failure paradoxes: a turn of century's perspective. *Heart failure*. 2000, 1:4–7. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Сердеч. недостаточность*. 2000, 1:4–7).
7. Mitkovskaya N.P., Gerasimenok D.S., Khodosovskaya E.V. et al. Inflammation response activity in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic brain injury.

Заключение

В работе выявлена зависимость концентрации Nt-proBNP от тяжести и распространенности атеросклероза, в большей степени некоронарного, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST вне зависимости от других факторов, влияющих на выделение мозговых натрий — уретических пептидов (возраста, тяжести сердечной недостаточности и миокардиальной дисфункции), что может быть использовано в практической деятельности, с целью прогнозирования не только неблагоприятных исходов, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности, но, вероятно, и повторных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с атеросклерозом.

- Medical Journal 2008, 3:34–37. Russian (Митьковская Н.П., Герасименко Д.С., Ходосовская Е.В. и др. Активность воспалительного ответа у пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома и острого ишемического повреждения мозга. *Мед. журн.* 2008, 3: 34–37).
8. Palazzuoli A., Gennari L., Calabria P. et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels in non-ST-elevation coronary disease and preserved systolic function to number of narrowed coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 96:1705–10.
9. Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41:1264–72.
10. Shreyder E.V., Shakhnovich R.M., Kaznacheeva E.I. Comparative dynamics of inflammation markers and NT-proBNP in different management strategies of acute coronary syndrome patients. *Cardiology* 2008, 8: 20–27. Russian (Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2008, 8: 20–27).
11. G. McDowell, C. Shaw, K. Buchanan et al. The natriuretic peptide family. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25:291–298.
12. Rogers R.K., May H.T., Anderson J.L. et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide for cardiovascular events independent of left ventricular end-diastolic pressure. *American Heart Journal*. 2009;158; 5:777–83.
13. B. Lindahl, J. Lindback, T. Jernberg et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45:533–541.
14. De Lemos, J.A. Natriuretic peptides in the prognosis and management of acute coronary syndromes. *J. A. de Lemos, W.F. Peacock, P.A. McCullough. Rev. Cardiovasc. Med.* 2010; 11, 2: 24–34.
15. A. Bold, M. Bold. Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications. *J. Invest. Med.* 2005; 53, 7:371–377.

N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction

Barbarash O.L.^{1,2}, Usoltseva E.N.¹, Shafranskaya K.S.¹, Zykov M.V.^{1,2}, Gruzdeva O.V.¹, Polikutina O.M.¹, Kashtalap V.V.¹

Aim. To investigate the association between serum levels of N-terminal brain natriuretic propeptide (Nt-proBNP) and the severity of coronary and non-coronary atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation (STEMI).

Material and methods. The study included 186 STEMI patients. All participants underwent coronary angiography and angioplasty with infarct-related artery stenting, as well as the screening assessment of non-coronary atherosclerosis of brachiocephalic arteries and large lower extremity arteries. The measurement of Nt-proBNP levels was performed 10–14 days after the STEMI onset.

Results. Nt-proBNP levels were not associated with the severity of coronary atherosclerosis. However, patients with more advanced non-coronary atherosclerosis and a higher number of affected non-coronary vessels demonstrated elevated Nt-proBNP concentrations. After adjustment for age, severity of heart failure and myocardial dysfunction, Nt-proBNP were still associated with atherosclerosis multifocality.

Conclusion. In STEMI patients, Nt-proBNP concentrations were associated with severity and multifocality of non-coronary atherosclerosis. This could be used in clinical practice for predicting the risk of repeat atherosclerotic cardiovascular events.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 12–18

Key words: atherosclerosis, myocardial infarction, brain natriuretic propeptide.

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia; Kemerovo State Medical Academy², Kemerovo, Russia.