

Оценка активности маркеров миокардиального стресса в прогнозировании развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца

А.И. Дядык, В.К. Гринь, А.С. Воробьев, О.И. Столика, Н.Ю. Цыба, С.В. Мальцев, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, В.Б. Костогрыз

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постинфарктное ремоделирование, левый желудочек, прогнозирование, биомаркеры, миокардиальный стресс

Проблема прогнозирования течения и исхода инфаркта миокарда (ИМ) остается одной из важнейших в современной кардиологии. Перенесенный ИМ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) является пусковым фактором структурного преобразования ткани и камеры левого желудочка (ЛЖ), приводящего к развитию нарушений его систолической и диастолической функций. Этот патофизиологический процесс в международной литературе обозначается термином «постинфарктное ремоделирование» ЛЖ; он является ключевым моментом формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (СН) у пациентов, перенесших ИМ [1, 8, 12].

В становлении постинфарктного ремоделирования ЛЖ выделяют ранний и поздний периоды. В ранний постинфарктный период (первые 3–4 нед после ИМ) развивается процесс растяжения зоны некротизированного миокарда (*infarct expansion*), что приводит к искажению геометрии ЛЖ с истончением и непропорциональной дилатацией некротизированных сегментов миокарда ЛЖ и увеличением площади поверхности, занимаемой областью некроза. Ремоделирование в поздний постинфарктный период (более 3–4 нед после ИМ) характеризуется прогрессирующим развитием глобальной дилатации ЛЖ. Важная роль в развитии глобальной дилатации отводится процессам растяжения и выпячивания зоны ИМ, увеличению размеров участков асинхронного сокращения, регионарной деформации сегментов ЛЖ. Эти процессы приводят к увеличению рабочей нагрузки на интактный миокард, развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, увеличению диастоличе-

ского напряжения его стенок. Существенное место в развитии глобальной дилатации ЛЖ занимают изменения участков «гибернированного» и «оглушенного» миокарда, включающие процессы фиброзирования и растяжения (аналогично растяжению зоны ИМ) [9, 12, 13].

Перечисленные процессы, изменяющие геометрию ЛЖ, ведут к образованию перегрузки его объемом. Устойчивая перегрузка ЛЖ объемом обеспечивает повышение диастолического стресса его стенок, что стимулирует рост миокардиоцитов в длину с развитием эксцентрической гипертрофии и дилатации ЛЖ. С перегрузкой ЛЖ объемом в ряде случаев в тесной патофизиологической связи находится его перегрузка давлением. При перегрузке давлением имеет место увеличение систолического стресса стенок ЛЖ, что способствует росту миокардиоцитов в толщину с развитием концентрической гипертрофии. В соответствии с законом Laplace, увеличение толщины стенок ЛЖ противодействует повышенному давлению, и, таким образом, на стадии компенсаторной гипертрофии миокардиальный стресс не возрастает. Однако на этапе декомпенсации формируется дилатация камеры ЛЖ, что приводит к увеличению радиуса и соответствующему нарастанию миокардиального стресса [4, 9].

Одной из фундаментальных ответных реакций миокарда ЛЖ на гемодинамический стресс (в том числе и в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ) является секреция ряда гуморальных факторов, таких как хромогранин А, адренomedуллин, ST2, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды. В современной литературе эти факторы обозначают как

«маркеры миокардиального стресса», некоторые авторы для их определения используют термин «факторы разгрузки» [3, 5].

Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды

Предсердный (ANP) и мозговой натрийуретические (BNP) пептиды – высокочувствительные к развитию и нарастанию миокардиального стресса гормоны с близкой полипептидной структурой. Основными стимулами высвобождения ANP и BNP являются повышение давления в камерах сердца и их перегрузка объемом. Кроме того, синтез натрийуретических пептидов (НУП) может увеличиваться в ответ на ишемию миокарда, тахикардию, аритмии, повышение уровней глюкокортикоидов, тиреотропных гормонов, альдостерона, ангиотензина II, эндотелина-1 в крови, независимо от гемодинамических нагрузок камер сердца. Оба НУП синтезируются в неактивной форме – в виде предшественников; при этом ррергоANP синтезируется преимущественно в кардиомиоцитах предсердий и в почках, а ррергоBNP – главным образом, в миокарде желудочков. Оба предшественника НУП в результате протеолиза высвобождаются в циркуляцию в виде неактивных аминотерминальных фрагментов (NT-proANP и NT-proBNP) и биологически активных форм (собственно ANP и BNP). ANP и BNP отводятся важная роль в регуляции гомеостаза организма, поддержании нормального давления в системной циркуляции, балансировании гидратации и дегидратации организма, протекции органов и тканей от негативного воздействия нейрогуморальных, провоспалительных, пролиферативных и других факторов [7, 13].

У пациентов с клиническими проявлениями ИБС и СН имеет место повышение уровней в плазме практически всех НУП, при этом степень увеличения их концентрации соответствует степени тяжести этих заболеваний. Содержание BNP и NT-proBNP (и, в меньшей степени, ANP) в плазме отчетливо ассоциировано с функциональными классами ИБС и СН, величиной фракции выброса (ФВ) ЛЖ, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Диагностическая и прогностическая значимость исследования BNP и NT-proBNP у больных с ИБС и СН, по мнению многих исследователей, сравнима. Однако в последние годы появились сообщения, свиде-

тельствующие о наличии некоторых преимуществ у NT-proBNP (более длительный период полувыведения из циркуляции, более высокая толерантность к температурным колебаниям и др.) [3, 7, 14].

NT-proBNP при сердечной недостаточности

В многочисленных сообщениях представлены данные о том, что возрастание уровня NT-proBNP является независимым критерием неблагоприятного прогноза при СН, поэтому уровень NT-proBNP в настоящее время стал одним из важных маркеров степени тяжести СН, а его оценка – ценным инструментом прогнозирования течения СН. В западных странах в прогнозировании течения СН уже широко используют международно признанные «граничные точки» уровней этого маркера (Международный консенсус по оценке NT-proBNP в клинической практике (февраль 2008 г.), а также специальные европейские рекомендации, касающиеся оценки NT-proBNP (июнь 2008 г.)) [2, 14].

Определение уровней NT-proBNP наиболее широко используют в диагностике острой/дестабилизированной СН у больных с остро возникшей одышкой в отделениях интенсивной терапии. У значительного количества (до 30 %) таких больных, несмотря на использование традиционных методов обследования, причины остро возникших клинических проявлений остаются неясными, а использование оценки NT-proBNP позволяет отчетливо повысить качество диагностики. Исследование NT-proBNP у лиц с остро возникшей одышкой (в сочетании с данными клинико-инструментальных исследований) позволяет, в зависимости от полученных результатов, либо исключить, либо подтвердить диагноз острой / дестабилизированной СН [2].

Оценке уровня NT-proBNP отводят определенную роль в диагностике, прогнозировании течения и эффективности лечения хронической СН. Ее рассматривают как высокочувствительный метод, позволяющий у амбулаторных больных (в первую очередь с одышкой неустановленной природы) исключать или подтверждать диагноз хронической СН (класс доказательства IIa, уровень A) [2, 8].

Активно используют оценку уровней NT-proBNP в установлении особенностей прогноза при хронической СН. В связи с высокой прогностической значимостью, серийные исследования NT-proBNP международные экспер-

ты рекомендуют проводить каждому больному с хронической СН (класс доказательства IIa, уровень A). Эффективное лечение при хронической СН может способствовать отчетливому (более чем на 30 % от исходной величины) снижению концентраций NT-proBNP, что является одной из важных целей лечения лиц с хронической СН (класс доказательства IIb, уровень C) [8, 14].

NT-proBNP при ишемической болезни сердца

За последние годы достаточно четко обозначилось место оценки NT-proBNP при ИБС. NT-proBNP рассматривают как мощный прогностический индикатор и при острых, и при хронических формах ИБС; повышение его уровней у таких больных является критерием прогнозирования развития СН и смерти. Риск, связанный с повышением уровней NT-proBNP при острых и хронических формах ИБС, не зависит от других клинико-лабораторных и инструментальных показателей, включая состояние функции почек, уровни тропонина или ФВ ЛЖ. Наиболее высокий риск имеют те больные, у которых существенно увеличены концентрации NT-proBNP. У лиц с острым коронарным синдромом рекомендуют оценивать уровни NT-proBNP при поступлении (или в максимально более ранние сроки). Международные эксперты предлагают определять уровни NT-proBNP в динамике у каждого больного с острым коронарным синдромом, а также с хронической ИБС; полученные при этом данные имеют большое значение для оценки степени сердечно-сосудистого риска [6, 10, 11].

Целью проведенного исследования было оценить активность сывороточных уровней NT-proBNP в острую фазу инфаркта миокарда и установить роль этого показателя в прогнозировании развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

Материал и методы

Обследовано 46 больных (22 мужчин и 24 женщины, средний возраст $(66,2 \pm 7,8)$ года), перенесших ИМ с патологическим зубцом Q различной локализации. Длительность наблюдения составила 4–18 мес. В процессе наблюдения все пациенты выполняли лечебную программу, предусмотренную современными международными рекомендациями (антитромботические препараты, ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины, по показаниям – антагонисты альдостерона).

У всех пациентов на 2–7-е сутки от начала развития ИМ определяли концентрации NT-proBNP в сыворотке (иммуноферментная тест-система BNP Fragment EIA Kit, Biomedical, Австрия). Данная тест-система основана на методе конкурентного иммуноферментного анализа с использованием овечьих антител, высокоспецифичных к фрагменту молекулы NT-proBNP (8-29 аминокислоты).

Всем пациентам в начале наблюдения и через 4–18 мес проводили эхокардиографическое исследование по общепринятой методике на портативном ультразвуковом сканере Logiq Book XP (General Electric, США) и стационарной системе Acuson (Siemens, Германия) с использованием датчиков с частотой 2,25 МГц, оснащенных импульсным, непрерывным и цветным доплером. В ходе исследования, в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, оценивали размеры и объемы камер сердца с индексацией на площадь поверхности тела, а также систолическую (по Simpson) функцию ЛЖ. Нарушение систолической функции ЛЖ констатировали при величине ФВ менее 45 %.

Подробно оценивали и интерпретировали динамические изменения параметров ремоделирования ЛЖ в процессе наблюдения за больными с учетом следующих характеристик: развития значимой дилатации ЛЖ и существенного снижения его систолической функции.

По мнению ряда авторов, развитием значимой дилатации ЛЖ в процессе наблюдения считали увеличение индекса конечносистолического объема (ИКСО) ЛЖ на 10 % и более от исходной величины этого показателя; существенное снижение систолической функции ЛЖ констатировали при уменьшении ФВ ЛЖ на 5 % и более от ее исходного значения [10, 15].

В процессе наблюдения больные были разделены на две группы в зависимости от степени развития дилатации ЛЖ и снижения его систолической функции. В 1-ю группу были включены 24 пациента, у которых ИКСО увеличился менее чем на 10 % от исходной величины, а ФВ ЛЖ – уменьшилась менее чем на 5 % от ее исходного значения; во 2-ю группу вошли 22 пациента, у которых ИКСО увеличился на 10 % и более и/или ФВ – уменьшилась на 5 % и более.

Таблиця 1

Эхокардиографические показатели ремоделирования ЛЖ и уровни NT-proBNP в сыворотке крови

Показатель	Величина показателя в группах	
	1-й (n=24)	2-й (n=22)
ИКСОисх., мл/м ²	59,0±22,1	70,2±18,3
ΔИКСО, мл/м ²	-0,9±2,9	10,5±5,7
ΔИКСО, %	-2	15
ФВисх., %	57,5±10,0	52,0±9,0
ΔФВ, %	2,8±5,0	-2,2±5,1
ΔФВ, %	5	-4
NT-proBNP, фмоль/мл	606,0±150,9	1525,5±1029,0

Примечание. исх. – исходное значение показателя.

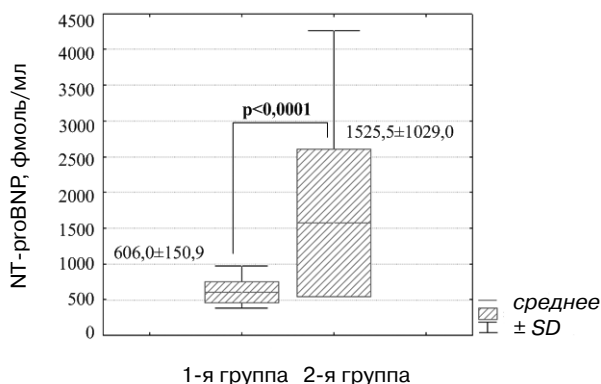


Рис. 1. Средние уровни концентраций аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида у пациентов исследуемых групп.

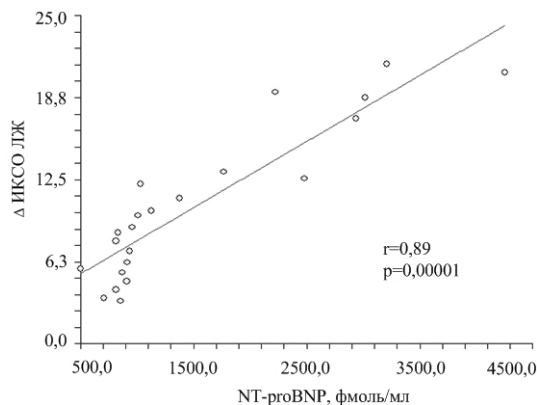


Рис. 2. Корреляционная связь между динамикой индекса конечносистолического объема левого желудочка и сывороточными уровнями NT-proBNP у пациентов 2-й группы (n=22).

Таблиця 2

Корреляционная связь между уровнями NT-proBNP в сыворотке крови и соответствующими эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ

Показатель	ΔИКСО		ΔФВ	
	r	P	r	P
NT-proBNP в 1-й группе	0,61	0,0017	-0,43	0,038
NT-proBNP во 2-й группе	0,89	0,00001	-0,86	0,00001

У 6 пациентов не установлено снижение ФВ ЛЖ, но они были включены во 2-ю группу вследствие того, что имели значимое увеличение уровней ΔИКСО ЛЖ (более 10 % от исходного значения).

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета NCSS 2007 (Dr. J.L. Hintze & NCSS, США). Непрерывные данные при нормальном распределении представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Средние значения парных групп сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Наличие корреляционной связи между динамическими величинами параметров постинфарктного ремоделирования ЛЖ и сывороточными уровнями NT-proBNP устанавливали при проведении линейного регрессионного анализа (однофакторная модель). Значения $P < 0,05$ считали достоверными.

Результаты и их обсуждение

Изменения эхокардиографических показателей ремоделирования ЛЖ и средние уровни NT-proBNP у пациентов обеих групп представлены в табл. 1. У пациентов 2-й группы отмечали

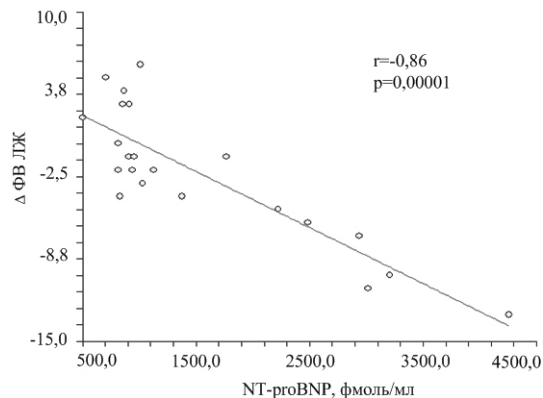


Рис. 3. Корреляционная связь между динамикой фракции выброса левого желудочка и сывороточными уровнями NT-proBNP у пациентов 2-й группы (n=22).

достоверно более высокие показатели ИКСО ЛЖ и ФВ ЛЖ как в исходном состоянии ($P < 0,05$), так и в динамике ($P < 0,01$) по сравнению с таковыми у больных 1-й группы. Достоверно различались между группами и уровни NT-proBNP в сыворотке крови ($P < 0,0001$) (рис. 1).

Для оценки корреляционной связи между показателями постинфарктного ремоделирования ЛЖ и уровнями NT-proBNP в сыворотке крови нами был проведен линейный регрессионный анализ (однофакторная модель), результаты которого представлены в табл. 2. Нами установлена статистически значимая связь между данными показателями у пациентов обеих групп пациентов, при этом корреляция показателей во 2-й группе оказалась более выраженной, чем в 1-й. Так, у пациентов 1-й группы между ИКСО ЛЖ и уровнем NT-proBNP выявлена прямая средней силы связь ($P = 0,0017$), между Δ ФВ ЛЖ и NT-proBNP установлена обратная средней силы связь ($r = -0,43$; $P = 0,038$). У больных 2-й группы корреляционная связь была выраженной как между ИКСО ЛЖ и NT-proBNP ($r = 0,89$; $P = 0,00001$), так и между Δ ФВ ЛЖ и NT-proBNP ($r = -0,86$; $P = 0,00001$) (рис. 2, 3).

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют статистически значимую связь уровней NT-proBNP с особенностями развития нарушений структуры и функции ЛЖ в процессе его постинфарктного ремоделирования. Уровни этого маркера были достоверно связаны с формированием дилатации ЛЖ и его систолической дисфункции, которые рассматривают как наиболее неблагоприятные факторы развития и прогрессирования СН. Менее высокие уровни NT-proBNP ассоциировались с благоприятными исходами, что было показано у пациентов 1-й группы. Основным ограничением данного исследования является небольшое количество пациентов в группах, однако полученные нами результаты отчетливо согласуются с данными подобных опубликованных работ [6, 10, 15]. Оценка уровня NT-proBNP в сыворотке крови в острую фазу ИМ может быть использована для прогнозирования развития ремодели-

рования ЛЖ и СН в отдаленный постинфарктный период.

Литература

1. Багриль А.Э., Дядык А.И., Воробьев А.С. Этиология и патогенез хронической сердечной недостаточности // Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / Под ред. А.И. Дядыка, А.Э. Багриля. – 2-е изд. – Львів: Медицина світу, 2009. – С. 25-37.
2. Bettencourt P., Januzzi J.L. Amino-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 67-71.
3. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148-2159.
4. Cohn J.N. Anand cardiac remodeling and its relationship to the development of heart failure // *Cardiac remodeling: mechanisms and treatment* / B. Greenberg. – NY: Taylor & Francis Group, 2006. – Chapt. 1. – P. 1-8.
5. Jansson A., Rosjo H., Omland T. et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 25-32.
6. Khan S.Q., Dhillon O., Kelly D. Plasma N-terminal B-type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional proatrial natriuretic peptide: The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1857-1864.
7. Kragelund C., Omland T. Biology of the natriuretic peptides // *Cardiovascular Biomarkers* / D. Morrow. – Toyowa: Humana Press, 2006. – Chapt. 21. – P. 345-370.
8. Masson S., Latini R. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 56-60.
9. Mercadier J.J. Determinants of cardiac remodeling and progression to heart failure // *Congestive heart failure* / J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. – 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 30-51.
10. Khan S.Q., Quinn P., Davies J.E. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction // *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P. 40-43.
11. Omland T., de Lemos J.A. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 61-66.
12. Opie L., Commerford P. Controversies in ventricular remodeling // *Controvers. Cardiol.* – 2006. – Vol. 367. – P. 33-44.
13. Patten R.D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling // *Congestive heart failure* / J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. – 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128-146.
14. Maisel A., Mueller C., Kirkwood A.J. et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 824-839.
15. Hirayama A., Kusuoka H., Yamamoto H. et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide concentration for predicting subsequent left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, № 4. – P. 453-457.

Поступила 20.04.2010 г.

Evaluation of the markers of myocardial stress activity for prognosis of postinfarction left ventricular remodeling

A.I. Dyadyk, V.K. Grin, A.S. Vorobyov, O.I. Stolika, N.Yu. Tsyba, S.V. Maltsev, A.E. Bagriy, E.V. Schukina, V.B. Kostogryz

Prognosis of post-myocardial infarction (post-MI) outcomes is of great importance and remains a highly controversial topic. Significant place in prognosis of post-MI left ventricular (LV) remodelling is assigned to the markers of myocardial stress. We investigated 46 patients having Q-wave MI. Serum levels of NT-proBNP were measured at 2–7 days of MI. During 4–18 months of post-MI period echo-derived parameters of LV dilatation and systolic dysfunction were estimated. Our results demonstrate significant correlations between levels of NT-proBNP and dynamic changes of LV structure and function during its post-MI remodelling. Serum levels of NT-proBNP in an acute phase of Q-wave MI may be used for early detection of patients of the high risk to develop post-MI LV remodelling.