

РОЛЬ НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ ЛІВОШЛУНОЧКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

І.В. Прихога

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: натрійуретичні пептиди, гостра лівошлуночкова недостатність, гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST.

Елевація плазмової концентрації натрійуретичних пептидів (НУП), насамперед мозкових НУП (МНУП), є незалежним предиктором несприятливого прогнозу серцевої недостатності (СН) [6, 9]. Встановлено, що рівень практично усіх НУП істотно підвищується в разі розвитку та прогресування СН і кардіоміопатії [14]. Так, плазмовий пул передсердного (ПНУП), С-типу (СНУП) і МНУП добре корелює з віком хворих, функціональним класом СН, легеневим капілярним тиском, фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), активністю реніну, концентрацією норадреналіну, альдостерону та ендотеліну-1 у плазмі крові [14].

Мультиваріантний аналіз засвідчив, що зі збільшенням плазмового пулу МНУП понад 73 пг/мл (21,2 пмоль/л) на кожні 10 пг/мл (2,9 пмоль/л) ризик кардіоваскулярної смерті підвищується на 3%. У хворих із СН зростання плазмової концентрації цього пептиду більше ніж 106 пг/мл асоціюється з 80% летальністю протягом найближчих двох років [12]. Негативний вплив МНУП на віддалений прогноз зберігається навіть у хворих з асимптомною СН [14]. Встановлено, що стабільно висока концентрація цього пептиду в крові хворих, яких лікують з приводу СН, навіть попри клінічне поліпшення, асоціюється з несприятливим індивідуальним прогнозом [6].

Головними фізіологічними ефектами МНУП, ПНУП та СНУП є індукція вазодилатації за рахунок релаксації гладком'язової тканини судин, модулювання діурезу та натрійурезу, а також інгібування секреції реніну, ангіотензину II та альдостерону. Крім того, МНУП збільшує секрецію електrolітів у тубулярному відділі нефрону, підвищує клубочковий кровотік, модулює активність вегетативної нервової системи. Сприятливими метаболічними ефектами МНУП слід вважати його здат-

ність до обмеження накопичення позаклітинного колагенового матриксу, запобігання проліферації гладком'язових клітин, а також супресії продукції тканинного та плазмового активатора плазміногена. Встановлено, що МНУП, ПНУП та СНУП здатні до потужного вазодилатувального впливу щодо коронарних, легеневих та периферійних резистивних артерій [8, 11, 12].

Встановлено, що поліпшення клінічного статусу та зменшення потреби в госпіталізації хворих з тяжкою СН корелює з редукцією плазмової концентрації МНУП [10]. Помітною є роль рутинного визначення МНУП у крові пацієнтів із СН для чіткішого вибору лікувальної стратегії [11]. В Рекомендаціях з діагностики та лікування СН Європейського товариства кардіологів наголошено на потребі моніторингу плазмової концентрації МНУП з метою первинної діагностики СН, а також оцінення найближчого та віддаленого прогнозу [13].

Проте деякі питання лишаються недостатньо вивченими. Не встановлено ролі НУП у розвитку гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) при гострому коронарному синдромі (ГКС). ГЛШН є одним із найнебезпечніших ускладнень ГКС, розвивається у 50—70% випадків та є головним чинником, що визначає їхній найближчий та віддалений прогноз [1, 4]. У літературі немає даних стосовно зв'язку значень НУП зі ступенем тяжкості ГЛШН, як і про взаємозв'язок рівнів окремих типів НУП з певними класами ГЛШН.

Недостатні знання причин та механізмів розвитку ГЛШН у хворих на ГКС, а також труднощі у прогнозуванні та лікуванні цього тяжкого ускладнення, зумовлюють потребу в подальших наукових пошуках.

Мета роботи — вивчення ролі НУП (МНУП, ПНУП та СНУП) у розвитку ГЛШН у хворих із ГКС без елевації сегмента ST.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 200 хворих на ГКС без елевації сегмента ST, госпіталізованих протягом перших 24 год від початку ішемічного нападу. Серед обстежених було 120 (60%) чоловіків та 80 (40%) жінок віком від 38 до 76 років, середній вік ($56,5 \pm 8,6$) року.

Діагноз ГКС без елевації сегмента ST встановлювали на підставі клінічних, біохімічних та електрокардіографічних характеристик згідно з критеріями клінічної класифікації ІХС, запропонованої Українським товариством кардіологів (1999) [2], та Європейським товариством кардіологів (2002) [3] (критерії цієї класифікації викладено в Рекомендаціях з ведення пацієнтів із нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда без елевації сегмента ST Американської асоціації серця та Американської кардіологічної колегії (1999).

В усіх пацієнтів під час госпіталізації встановлено ГЛШН за класифікацією Т. Killip, J.T. Kimball (1967) [7]: I класу — у 124 (62%) хворих (1 клінічна група), II класу — в 46 (23%) (2 група), III — у 30 (15%) (3 група). Таким чином, клінічні вияви ГЛШН (II—III класи) визначилися у 76 (38%), не було їх (I клас) ГЛШН у 124 (62%) пацієнтів.

Діагноз есенціальної АГ встановлено у 150 (75%) пацієнтів: I стадії — у 54 (27%), II та III стадії — у 86 (43%) та 10 (5%).

Контрольну групу становили 30 хворих на стабільну стенокардію напруження II—III функціонального класу (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів у модифікації ВНКЦ АМН СРСР).

Групи були порівнянні за статтю, віком, індексом маси тіла (ІМТ), тривалістю ІХС, спадковістю за ІХС, наявністю інфаркта міокарда (ІМ) та артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі, однак відрізнялися за рівнем тропоніну Т та ФВ ЛШ. Клінічну характеристику обстежених наведено в табл. 1.

Критерії виключення з дослідження: елевація сегмента ST на електрокардіограмі та новопостала блокада лівої ніжки пучка Гіса, ознаки хронічної серцевої недостатності III—IV функціонального класу за класифікацією NYHA, гостре порушення мозкового кровообігу, злоякісна та симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ), некоронарогенні захворювання міокарда, системні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, декомпенсовані метаболічні стани, тяжкі розлади функцій печінки та нирок, патологія системи гемостазу, гострі та хронічні запальні захворювання, декомпенсовані супутні недуги.

Діагноз тропонін-Т-негативного ГКС без елевації сегмента ST було встановлено 148 (74%) пацієнтам. Згідно з Консенсусом кардіологів України [2] до цієї групи належали хворі з ознаками прогресуючої стенокардії: раптове почастішання нападів стенокардії, посилення їхньої тяжкості й тривалості у відповідь на звичайне для певного хворого навантаження протягом останнього місяця. Враховували відсутність змін кардіоспецифічних ферментів (рівень тропоніну Т нижче 0,1 нг/мл) та наявність транзиторних ішемічних змін у сегменті ST—Т. Діагноз тропонін-Т-позитивного ГКС без елевації сегмента ST було встановлено 52 (26%) пацієнтам,

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ГКС без елевації сегмента ST з клінічними ознаками ГЛШН та без них

Показник	Усі хворі (n = 200)	Хворі з клінічними ознаками ГЛШН (n = 76)	Хворі без клінічних ознак ГЛШН (n = 124)	P
Вік, роки	$56,5 \pm 8,6$	$57,9 \pm 8,9$	$55,2 \pm 8,3$	> 0,05
Стать: чоловіки жінки	120(60%) 80(40%)	45(59,2%) 29(41,8%)	76(61,3%) 48(38,7%)	> 0,05
Спадковість за ІХС	90 (45%)	35 (46,1%)	55 (44,4%)	> 0,05
Тютюнокуріння	126 (63%)	50 (65,8%)	76 (61,3%)	> 0,05
ІМ в анамнезі	52 (26%)	20 (26,3%)	32 (25,8%)	> 0,05
Тривалість ІХС, роки	$10,6 \pm 2,3$	$10,9 \pm 2,2$	$10,4 \pm 2,1$	> 0,05
АГ	150 (75%)	58 (76,1%)	92 (74,2%)	> 0,05
Цукровий діабет	14 (7%)	6 (7,9%)	8 (6,5%)	> 0,05
Рівень тропоніну Т, нг/мл	$0,12 \pm 0,003$	$0,15 \pm 0,004$	$0,09 \pm 0,002$	< 0,01
ФВ ЛШ, %	$47,3 \pm 3,2$	$40,0 \pm 2,7$	$54,5 \pm 3,5$	< 0,01
ІМТ, г/м ²	$27,6 \pm 1,2$	$28,2 \pm 1,3$	$27,1 \pm 1,1$	> 0,05

Примітка. P — достовірність різниці показників хворих на ГКС без елевації сегмента ST з клінічними ознаками ГЛШН та без них.

Таблиця 2. Показники метаболізму НУП залежно від класу ГЛШН у хворих на ГКС без елевації сегмента ST (M ± m)

Показник	Хворі на ГКС без елевації сегмента ST, ускладнений ГЛШН (n = 200)			Група контролю (n = 30)
	ГЛШН I класу (n = 124)	ГЛШН II класу (n = 46)	ГЛШН III класу (n = 30)	
ПНУП, пг/мл	53,52 ± 5,05 ^{к, 2, 3}	68,81 ± 4,68 ^{к, 1, 3}	89,44 ± 6,68 ^{к, 1, 2}	44,03 ± 3,60
МНУП, пг/мл	54,56 ± 10,25 ^{к, 2, 3}	120,67 ± 18,79 ^{к, 1, 3}	190,18 ± 25,88 ^{к, 1, 2}	15,86 ± 3,22
СНУП, нг/мл	4,05 ± 0,09 ^{к, 2, 3}	4,45 ± 0,11 ^{к, 1, 3}	4,87 ± 0,13 ^{к, 1, 2}	3,35 ± 0,06
ФВ ЛШ, %	54,5 ± 3,45 ^{к, 2, 3}	44,21 ± 2,88 ^{к, 1, 3}	35,91 ± 2,68 ^{к, 1, 2}	58,68 ± 5,85

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: ^к контрольної групи; ¹ — 1-ї; ² — 2-ї; ³ — 3-ї групи; P < 0,05—0,00001.

у яких реєстрували реакцію біохімічних маркерів некрозу міокарда, а саме вміст у крові тропоніну Т понад 0,1 нг/мл.

Електрокардіограму (ЕКГ) спокою реєстрували у 12 відведень на 6-канальному електрокардіографі NEC-6. Ехокардіографію (ЕхоКГ) здійснювали на ультразвуковому сканері Sonos 100 («Hewlett Packard», США) за стандартною методикою. Рівень тропоніну-Т визначали ферментзв'язаним імуносорбентним методом кількісно за допомогою приладу «Cardiac Reader» («Roche Diagnostics Corporation», США). Рівень МВ-фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК) серійно вимірювали імуноферментним методом («Біо-Латест», Чехія). Також здійснювали холтерівське моніторування ЕКГ протягом 24 год за допомогою апарату «EC-GO» («Meditech», Угорщина) та добове моніторування артеріального тиску апаратом «Cardio Tens» («Meditech», Угорщина). Вміст МНУП та ПНУП у крові визначали імуноферментним методом «Human ANP, BNP («Amersham», Англія), а СНУП — імуноферментним методом «C-уре natriuretic peptide (32—53), h.s.» («Peninsula Inc.», США).

Для кожного варіаційного ряду визначали середню арифметичну величину M та стандартне відхилення SD. Достовірність отриманих даних встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Розрахунки проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників рівнів НУП виявив суттєві відмінності у хворих досліджуваних груп (табл. 2).

Усі пацієнти (1—3 групи) з ГКС без елевації сегмента ST порівняно з контрольною групою мали достовірно вищі показники рівня ПНУП на 17,7% (P < 0,05), 36% (P < 0,001) і 50,8% (P < 0,001), СНУП — на 17,3% (P < 0,05), 24,7% (P < 0,01) і 31,2% (P < 0,01) та МНУП — в 3,4 разу (P < 0,001), 7,6 раз (P < 0,0001) і 12 разу (P < 0,00001) відповідно. Простежуються вірогідні відмінності показників між групами, найвищі — у хворих 3-ї групи,

найменші — у хворих 1-ї групи. Таким чином, встановлено прямиї взаємозв'язок рівнів показників метаболізму НУП зі ступенем тяжкості ГЛШН: більше виражені рівні асоціювалися з вищим класом ГЛШН у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST.

Для оцінювання взаємозв'язку рівнів показників метаболізму НУП з показниками систолічної функції ЛШ та біохімічними маркерами ушкодження міокарда проведено кореляційний аналіз. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ПНУП (r = -0,72, P < 0,01), МНУП (r = -0,78, P < 0,01) та СНУП (r = -0,66, P < 0,01) і показником ФВ ЛШ. Виявлено прямиї кореляційний зв'язок між рівнем ПНУП (r = 0,67, P < 0,01), МНУП (r = 0,72, P < 0,01) та СНУП (r = 0,64, P < 0,01) та рівнем тропоніну Т. Прямиї кореляційний зв'язок був і між рівнем ПНУП (r = 0,65, P < 0,01), МНУП (r = 0,70, P < 0,01) та СНУП (r = 0,62, P < 0,01) та піковим значенням МВ-КФК у першу добу від початку ГКС. Отримані дані потребують подальших досліджень з метою вивчення ролі інших патогенетичних ланок нейрогуморальної активації. Результати дослідження є дуже важливими, оскільки відомо, що елевація плазмової концентрації НУП, насамперед МНУП, є незалежним предиктором несприятливого прогнозу СН [6, 9], та можуть бути використані для прогнозування перебігу захворювання і запобігання розвитку ГЛШН.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток ГЛШН у хворих на ГКС без елевації сегмента ST супроводжується зростанням вмісту МНУП, ПНУП та СНУП у крові.

2. Ступінь зростання МНУП, ПНУП та СНУП має прямиї взаємозв'язок з класом ГЛШН: найбільші їхні рівні асоціюються з вищим класом ГЛШН у хворих на ГКС без елевації сегмента ST.

3. Встановлено прямиї кореляційний взаємозв'язок між рівнями МНУП, ПНУП та СНУП і рівнем тропоніну Т та МВ-КФК, зворотний — по-

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова К.М., Прудкий І.В. Варіанти перебігу та лікування гострої лівошлуночкової недостатності при гострому інфаркті міокарда // Мистецтво лікування.— 2004.— № 9 (015).— С. 18—24.
2. Рекомендації з лікування хворих з гострими коронарними синдромами — Консенсус кардіологів України // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 2.— С. 48—51.
3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force of the ESC // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23.— P. 1809—1840.
4. Boden W.E., Roberts R. Prognosis and management of patients with non-Q-wave myocardial infarction. In: Zipes D. ed.— Philadelphia: Lea and Febiger, 1991.— P. 143—160.
5. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Unstable Angina) // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 1193—1209.
6. Cowie M.R., Mendez G.F. BNP and congestive heart failure // Progress in Cardiovascular Diseases.— 2002.— Vol. 44, N 4.— P. 17—32.
7. Killip T., Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients // Am. J. Cardiol.— 1967.— Vol. 20.— P. 457—464.
8. Kragelund C., Gronning B., Kober L. et al. N-terminal Pro-BNP-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 666—675.
9. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of European epidemiological studies // Eur. J. Heart Failure.— 2004.— Vol. 6.— P. 269—273.
10. Missouri C.G., Grouzmann E., Buckley M.G. et al. How does treatment influence endocrine mechanisms in acute severe heart failure? Effects on cardiac natriuretic peptides, the renin system, neuropeptide Y and catecholamines // Clin. Sci.— 1998.— Vol. 94.— P. 591—599.
11. Sagnella G.A. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular diseases.— 1998.— Vol. 95.— P. 519—529.
12. Selvais P.L., Donckier J.E., Robert A. et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: Influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation // Eur. J. Clin. Invest.— 1998.— Vol. 28.— P. 636—642.
13. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1527—1560.
14. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction // Circulation.— 1997.— Vol. 96.— P. 509—516.

**РОЛЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ
В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST**

И.В. Прихода

Обследовано 200 больных с острой левожелудочковой недостаточностью I—III класса (согласно классификации Т. Killip, J.T. Kimball), развившейся вследствие острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST (средний возраст $(56,5 \pm 8,6)$ года) и 30 больных со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса. Установлена взаимосвязь классов острой левожелудочковой недостаточности с уровнями предсердного, мозгового и С-типа натрийуретических пептидов. Полученные результаты расширяют представление о значении натрийуретических пептидов в патогенезе острой левожелудочковой недостаточности при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST.

**THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES
IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME
WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION**

I.V. Prikhoda

200 patients with acute left ventricular failure (T. Killip, J.T. Kimball I—III class) developed as a result of acute coronary syndrome without ST-segment elevation (mean age $56,5 \pm 8,6$ years) and 30 patients with stable angina pectoris II—III functional class have been examined. The interrelation of class of the acute left ventricular failure and intensity of the activation of ANP, BNP and C-type NP has been established. The received results expand the conception on the importance of natriuretic peptides in acute left ventricular failure pathogenesis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation.