УКД 616.127-005.8:577.112.6 DOI

©М. В. Гребеник, Л. Ю. Бідованець
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ NT PRO-BNP У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА: АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Резюме. Статистичні дані останніх років свідчать про те, що однією з основних причин зниження якості життя у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), є розвиток серцевої недостатності (СН). Ішемічна хвороба серця – превалююча причина смерті в Європі, що забирає щорічно життя у 862 000 чоловіків (19 % від загальної смертності) та в жінок 877 000 (20 % від загальної смертності). В Україні, згідно з ECVDS – 2017, чоловіча смертність становить 59 % від загальної, жіноча – 75 %. Тому оптимізація методів ранньої діагностики та лікування ІМ на сьогодні вкрай важлива в щоденній клінічній практиці.
Мета дослідження – оцінити клінічні переваги визначення Nt pro-BNP у хворих на гострий інфаркт міокарда.
Матеріали і методи. Ми провели оцінку динаміки Nt pro-BNP імуноферментним методом у 58 хворих, на гострий ІМ. Середній вік обстежених становив (62,7±1,07) року. Оцінювали зв'язок показників із перебігом ІМ, післяінфарктним ремоделюванням серця та виживанням хворих.
Результати досліджень та їх обговорення. Кореляційний аналіз, який ми провели, підтвердив дані літератури про вплив на рівень Nt pro-BNP віку (r=0,391; p=0,003), тютюнокуріння (r=0,322; p=0,046). Свідченням зв'язку даного маркера із СН стала кореляція з частотою серцевих скорочень як в гострий період ІМ, так і через 3 місяці (відповідно r=0,433; p=0,008 і r=0,457; p=0,009). Показники післяінфарктного ремоделювання серця, за даними ехокардіоскопії, чітко корелювали з рівнем Nt pro-BNP, зокрема систолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ) (r=394 p=0,022), ступінь систолічного вкорочення ЛШ (r=-0,425; p=0,015) фракція викиду ЛШ (r=-0,352; p=0,044). В динаміці також змінювалася товщина стінок ЛШ та індекс маси міокарда ЛШ (r=0,319; p=0,048 та r=0,361; p=0,028). Важливим підтвердженням прогностичного значення Nt pro-BNP став аналіз виживання пацієнтів після ІМ. Було чітко встановлено збільшення смертей у хворих із перенесеними коронарними подіями та підвищеним рівнем Nt-proBNP (r=0,297; p=0,023).
Висновки. Визначення Nt pro-BNP у клінічній практиці має важливе значення для прогнозування перебігу післяінфарктного періоду. Підвищений рівень NT pro-BNP після виникнення ІМ вказує на розвиток СН, що дозволяє оптимізувати лікування та попередити можливі ускладнення.

Ключові слова: інфаркт міокарда; ремоделювання серця; мозковий натрійуретичний пептид; N-термінальний фрагмент прогормону мозкового натрійуретичного пептиду; виживання; серцева недостатність.

ВСТУП Згідно з даними European Cardiovascular Disease Statistics, 2017 (ECVDS – 2017), щороку серцево-судинні захворювання є причиною смерті 3,9 млн жителів Європи та більше 1,8 млн осіб, які мешкають на території Європейського Союзу. Ішемічна хвороба серця – причина смерті в Європі, що превалює і забирає 862 000 (19 % від загальної смертності) життів чоловіків та 877 000 (20 %) жінок щорічно. В Україні, згідно з ECVDS – 2017, чоловіча смертність становить 59 % від загальної, жіноча – 75 % [1]. Статистичні дані останніх років свідчать про те, що однією з основних причин зниження якості життя у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), є розвиток серцевої недостатності [1].

Упродовж останніх років невпинно зростає інтерес клініцистів та науковців до гормонів, що секретуються міокардом, зокрема ролі N-термінального фрагменту, прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (Nt pro-BNP) в ранній діагностиці СН у хворих на гострий ІМ [2]. Остаточно ще не з'ясований механізм вивільнення мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП, BNP) у кров, проте вважають, що провідним стимулом синтезу і секреції Nt pro-BNP є стрес кардіоміоцитів, який виникає унаслідок ішемії міокарда навіть при відсутності некрозу та без попередньої дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [3, 10], а також при підвищенні тиску в камерах серця, дилятації стінок шлуночків. Отже, причинами підвищення рівня МНУП і, відповідно, Nt pro-BNP є збільшення діастолічного перерозтягнення ЛШ та зростання систолічної напруги його стінок [11].

Ген МНУП людини розміщений на хромосомі I та кодує прогормон МНУП із 108 амінокислотних залишків, що синтезується в секреторних гранулах кардіоміоцитів переважно ЛШ. Ідентичний процес проходить і у зрілих фібробластах міокарда [3]. В процесі секреції молекула прогормону МНУП під впливом специфічного ферменту фурину, який володіє амінопептидазною активністю, розщеплюється на активний МНУП та неактивний Nt pro-BNP, який є біологічно інертним. Молекула МНУП складається з 32 амінокислот, а Nt pro-BNP – із 76 амінокислот, що циркулюють в крові [3, 4].

МНУП є фізіологічним антагоністом ангіотензину II, тому при його вивільненні збільшується діурез, натрійурез, вазодилятація. Nt pro-BNP має більш тривалий період напіввиведення (близько 120 хв), порівняно з МНУП (близько 20 хв), а також кращу стабільність in vitro, меншу біологічну варіабельність та більшу концентрацію в крові [4].

Одним із методів визначення Nt pro-BNP у плазмі крові є електрохемолюмінесцентний, що реалізується за допомогою реактивів та аналізаторів фірми "Roche Diagnostics". Нормальними вважають показники від 125 пг/мл до 450 пг/мл, залежать від віку обстежуваного пацієнта і клінічної ситуації: гострої чи хронічної СН, функціонального класу СН, наявності гострої чи хронічної ішемії міокарда [2]. У 2016 р. були опубліковані дані китайських дослідників, які обстежили хворих на гострий ІМ та з коморбідними станами (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність) і встановили, що рівень Nt pro-BNP понад 2300 пг/мл, після коронарної ангіопластики, асоціювався з високою внутрішньогоспітальною смертністю та ризиком розвитку ускладнень [14]. Таким чином питання норми і патології даного маркера дискутабельні, варіабельність показників залежить від низки чинників, референтні значення можуть суттєво відрізнятися у різних дослідженнях.

A. Ogawa та співавт. нещодавно продемонстрували в своєму дослідженні прогностичну значимість Nt pro-BNP та тропоніну Т при гострому ІМ з елевацією/без елевації сегмента ST (STEMI/non-STEMI) у хворих із класом СН

не вище Killip II [5]. Визначення біомаркерів проводили при госпіталізації та оцінювали залежно від часу прийняття. Тропонін Т, МВ-КФК та Nt pro-BNP визначали підвищеними у пацієнтів із STEMI, тоді ж як у пацієнтів з non-STEMI спостерігали збільшення лише Nt pro-BNP, що підтверджувало наявність великої зони ішемії, незважаючи на невеликий об'єм некрозу в цих пацієнтів. При цьому в ранній період ІМ дослідники не зафіксували кореляції між рівнем Nt pro-BNP та фракцією викиду ЛШ при проведенні ехокардіоскопії. Було зроблено висновок про те, що Nt pro-BNP є першим чутливим маркером ішемії міокарда з ранніх термінів ІМ [5].

Численні дослідження показали важливість Nt pro-BNP як незалежного прогностичного маркера розвитку СН у хворих на ІМ. Встановлено, що визначення Nt pro-BNP у першу добу появи симптомів гострого ІМ достовірно прогнозує віддалений перебіг ІМ [6]. Високий рівень Nt pro-BNP є предиктором розвитку післяінфарктної СН, повторного ІМ, смерті через 30 днів та 10 місяців, що було достовірно продемонстровано в роботах De Lemos [4, 13]. У дослідженні FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain) брали участь 407 пацієнтів із гострим ангінозним болем та відсутністю підйомів сегмента ST на електрокардіограмі. Упродовж дослідження вдалося встановити, що підвищений рівень Nt pro-BNP є незалежним предиктором низького виживання хворих у короткотривалий та довготривалий терміни спостереження. При порівнянні різних груп з відмінною концентрацією Nt pro-BNP вдалося виявити збільшення ризику смерті на 95 % при його рівні понад 1654 пг/мл [2].

T. Omland у дослідженні TIMI II B під час тривалого спостереження хворих після гострого ІМ підтвердив високу смертність осіб із підвищеним рівнем Nt pro-BNP. Підвищені значення Nt pro-BNP виступали в якості незалежного предиктора смертності на рівні з класом СН за Killip, віком пацієнта, фракцією викиду ЛШ, в тому числі й у пацієнтів із безсимптомною СН [7, 12]. T. Sun та співав., підсумовуючи дані аналізу віку, статі, тривалості артеріальної гіпертензії, наявності цукрового діабету, фракцією викиду ЛШ, рівнів кардіоселективного тропоніну та Nt pro-BNP у пацієнтів із STEMI/non-STEMI, зробили висновок, що Nt pro-BNP є найбільш значимим прогностичним маркером раптової серцевої смерті [8, 9]. T. Jerberg та співавт., підсумовуючи FRISC II, в якому брали участь 2019 пацієнтів, показали, що підвищений рівень Nt pro-BNP у хворих на гострий ІМ та з нормальною ФВ ЛШ був пов'язаний із діастолічною дисфункцією ЛШ. В ході цих досліджень визначали перспективу практичного застосування Nt pro-BNP для виявлення пацієнтів із високим ризиком несприятливих віддалених наслідків [10, 13].

Отже, аналіз проведених досліджень вказує на доцільність визначення NT pro-BNP для оцінки поширеності ішемії у розвитку ІМ, прогнозуванні повторних коронарних подій, розвитку СН та є одним із предикторів виживаності хворих. Застосування в клінічній практиці дозволить проводити вчасну та повноцінну профілактику ускладнень, та в цілому – зменшити кількість фатальних коронарних подій.

Метою дослідження було оцінити клінічні переваги визначення Nt pro-BNP у хворих на гострий ІМ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми провели оцінку динаміки Nt pro-BNP у 58 хворих на гострий ІМ, середній вік яких становив (62,7±1,07) року, зв'язок показників із перебігом ІМ, післяінфарктним ремоделюванням серця та виживанням хворих. Nt pro-BNP визначали за допомогою тест-смужок імуноферментним методом аналізатором Roche Cobas h 232 на 2; 12 доби та через 3 місяці після перенесеного ІМ. Такий термін обстеження обрано, зважаючи на доведені дані про максимальне підвищення рівнів NT pro-BNP до 24 год від початку симптомів ІМ, які надалі залишаються тривало підвищеними [6, 7]. Іншою умовою забору крові на дослідження була стабілізація показників гемодинаміки та віддалений післяінфарктний період стабілізації стану.

Для діагностики та оцінки тяжкості хронічної СН використовували стандартні для апарату значення Nt pro-BNP, які для даної патології мали перевищувати 125 пг/мл, а при гострій СН – 300 пг/мл. Установлені такі вікові градації порогових значень при оцінці ризику в пацієнтів із гострою коронарною патологією: для віку до 50 років рівень Nt pro-BNP – до 450 пг/мл; у 50–75 років – до 900 пг/мл; у віці 75 років та старші – не більше 1800 пг/мл [2].

Первинну базу вносили в електронні таблиці Excel з наступним транспонуванням в статистичну програму SPSS v.21. Взаємозв'язки показників оцінені шляхом кореляційного аналізу Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Кореляційний аналіз рівнів Nt pro-BNP із факторами серцево-судинного ризику, показниками маси некрозу, лабораторними проявами некрорезорбтивного синдрому та ехокардіографічними даними післяінфарктного ремоделювання виявив наступне. Підтверджено дані літератури про вплив на рівень Nt pro-BNP віку (r=0,391; p=0,003). Встановлено вплив тютюнокуріння (r=0,322; p=0,046) на підвищений рівень Nt pro-BNP. Свідченням зв'язку даного маркера із СН стала його кореляція з частотою серцевих скорочень як в гострий період ІМ, так і через 3 місяці (відповідно r=0,433; p=0,008 і r=0,457; p=0,009).

Показники післяінфарктного ремоделювання серця за даними ЕХОКС чітко корелювали з рівнем NT pro-BNP, зокрема систолічний розмір ЛШ (r=394; p=0,022), ступенем систолічного вкорочення ЛШ (r=-0,425; p=0,015). На відміну від вищенаведених результатів, оприлюднених A. Ogawa [5], у нашому дослідженні встановлено позитивну кореляцію Nt pro-BNP з фракцією викиду ЛШ (r=-0,352; p=0,044), що ймовірно пов'язана з оцінкою даного показника у більш пізні терміни після ІМ, коли механізми компенсації виснажуються і процеси післяінфарктного ремоделювання завершуються формуванням післяінфарктного серця. В динаміці також змінювалася товщина стінок ЛШ та індекс маси міокарда ЛШ (r=0,319; p=0,048 та r=0,361; p=0,028).

Важливим підтвердженням прогностичного значення NT pro-BNP став аналіз виживання хворих після ІМ. Було чітко встановлено збільшення смертей у хворих із перенесеними коронарними подіями та підвищеним рівнем NT-proBNP (r=0,297; p=0,023).

Застосування сучасних технологій ведення хворих на гострий ІМ, зокрема первинних коронарних втручань, дозволили суттєво покращити результати лікування і прогноз пацієнтів, що також підтверджується позитивною динамікою Nt pro-BNP в межах 3 місяців (p=0,035).

ВИСНОВКИ 1. Визначення NT pro-BNP у клінічній практиці має важливе значення при прогнозуванні перебігу післяінфарктного періоду в пацієнтів. Підвищений рівень NT pro-BNP в перші дні після виникнення ІМ вказує

на більш ймовірний ризик розвитку СН у даного хворого, що дозволяє оптимізувати лікування та попередити можливі віддалені ускладнення.

2. Результати, які ми отримали, ще раз вказують на необхідність подальших досліджень рівнів NT pro-BNP у хворих на ІМ, особливо в умовах коморбідності.

Перспективи подальших досліджень полягають в оптимізації методів лікування післяінфарктних хворих з першої доби виникнення гострої коронарної події, залежно від рівня NT pro-BNP, що, у свою чергу, дозволить попередити розвиток ранніх та відділених ускладнень, однією з яких є СН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Edition / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe [et al.] // British Heart Foundation Centre on Population Approaches for Non-Communicable Disease Prevention Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Health Economics Research Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford (www. ehnheart.org). – 2017.

2. Прогностическая ценность мозгового натрийуретического пептида у больных острим коронарним синдромом / Н. П. Копица, Н. В. Титаренко, Н. В. Белая, Л. Л. Петенева // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 54–57.

3. B-type Natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure / M. K. York, D. K. Gupta, C. F. Reynolds [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 15, No. 19. – P. 2079–2088.

4. Шатковська Б. В. Натрійуретичний пептид при гострому коронарному синдромі / Б. В. Шатковська, Р. В. Реніна, Р. Д. Соловій // Young Scientists. – 2015. – Vol. 9, No. 24 – P. 99–101.

5. Гамишаев Д. Связь между Nt pro-BNP и показателями тканевого допплеровского исследования с распространенностью коронарной болезни сердца у больных с нестабильной стенокардией / Д. Гамишаев // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 44–48.

6. Mohan Goyal B. B-type natriuretic peptide level predict extent and severity of coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndrome and normal left ventricle function / B. Mohan Goyal, S. M. Sharma, M. Valia // Indian Heart J. – 2014. – Vol. 66, No. 2. – P. 183–187.

7. Clerico A. Predictive value of Nt pro-BNP in patients with acute myocardial infarction. / A. Clerico, C. Passino // Clin. Chem. J. – 2017. – Vol. 63, No.5. – P. 1045–1046.

8. Sun T. Prognostic value of BNP in patients with ACS / T. Sun, L. Wang, Y. Zhang. // Arch. Med. Res. – 2006. – Vol. 37. – P. 502–505.

9. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings / S. H. Tsai, Y. Y. Chu, C. W. Hsu, S. M. Cheng // Yonsei Med. J. – 2010. – Vol. 51, No. 2. – P. 151–163.

10. Прогностическое значение маркеров повреждения миокарда в периоперационном периоде у больных с острым коронарным синдромом при аортокоронарном шунтировании / Б. М. Тодуров, М. В. Хартанович, А. А. Хижняк, Ю. В. Волкова // Міжнар. мед. журн. – 2017. – № 4. – P. 72–78.

11. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT pro-BNP / C. Hall // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6, No. 3. – P. 257–260.

12. Serum B -type natriuretic peptide levels on admission predict not only short – term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty / M. Grabowski, K. J. Filipak, G. Karpinski [et al.] // Am. Hear J. – 2004. – Vol. 148, No. 4. – P. 655–662.

13. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE “TIMI” 23 substudy / J. Mega, D. A. Morrow, J. A. De Lemos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol 44, No. 2. – P. 335–339.

14. Peng-chenh He. N-terminal pro-brain natriuretic peptide improves the C-ACS risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocatdial infarction / Peng-chenh He, Chong-Yang Duan, Yuan-hui Liu [et al.] // BMC Cardiovascular Disord. – 2016. – No. 16. – P. 255.

Отримано 02.08.18

Електронна адреса для листування: hrebenykmv@tdmu.edu.ua

©M. V. Hrebenyk, L. Y. Bidovanets

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

CLINICAL IMPACT OF NT PRO-BNP IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: DATA ANALYSIS AND OWN OBSERVATIONS

Summary. The recent data statistics shows that the heart failure is the main reason for a low quality of life in patients following myocardial infarction (MI). Ischemic heart disease is the leading cause of death in Europe and it takes up to 862 thousand (19 % of total death) lives of men and 877 thousand (20 % of total death) lives of women per year. According to ECVDS 2017 mortality rates in Ukraine are higher for women (75 %) than men (59 %). Therefore, the optimization of early diagnostics and treatment of patients with MI is the key point nowadays in our clinical practice.

The aim of the study – to diagnose the heart failure in patients with acute MI, measuring the level of Nt pro-BNP.

Materials and Methods. The analysis of the dynamics of Nt pro-BNP in 58 patients (mean age (62.7±1.07) years old) with acute MI has shown the correlation with the clinical and instrumental parameters as well as survival.

Results and Discussion. The analysis of patients survival after MI has shown the great value of using Nt pro-BNP in everyday clinical practice. The Nt pro-BNP levels were authentically higher in those individuals with acute coronary events, increasing the mortality level (r=0.297, p=0.023). We observed the correlation between NT pro-BNP and age of a patient (r=0.391, p=0.0027), smoking (r=0.322, p=0.046), heart rate in the acute stage of MI and after 3 month (r=0.433, p=0.008 and r=0.45, p=0.009), left ventricular systolic dimension (r=394, p=0.022), longitudinal systolic shortening of the left ventricle (r=-0.425, p=0.015), left ventricle ejection fraction (r=-0.352, p=0.044), left ventricular wall thickness (r=0.319, p=0.048), left ventricle mass index (r=0.361,p=0.028).

Conclusions. The Nt pro-BNP has a great value in everyday clinical practice. The higher levels of Nt pro-BNP in patients with MI predict a higher risk for the development of the heart failure. Taking this into consideration, it is very important to optimize the treatment of MI on early stages, in a due to improve the cardiac function.

Key words: myocardial infarction; heart failure; brain natriuretic peptide; N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (Nt pro-BNP); survival; left ventricle remodeling.

©М. В. Гребеник, Л. Ю. Бидованец

ГВУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского"

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЯ NT-PRO BNP У БОЛЬНИХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Резюме. Статистические данные последних годов свидетильствуют о том, что одной из основных причин снижения качества жизни у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ), есть развитие сердечной недостаточности (СН). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – основная причина смерти в Европе. ИБС каждый год забирает жизнь 862 000 мужчин (19 % от общей смертности) и 877 000 женщин (20 % от общей смертности). Согласно статистике ECVDS – 2017, в Украине смерть мужчин составляет 59 %, женщин – 75 % от общей смертности. Поэтому оптимизация методов ранней диагностики и лечения ИМ очень важна сегодня в повсегдневной клинической практике.
Цель исследования – оценить клиническое применение измерений Nt pro-BNP в больных острым ИМ.
Материалы и методы. Мы провели оценку динамики Nt pro-BNP иммуноферментным методом в 58 больных острым ИМ. Средний возраст обследуемых составлял (62,7±1,07) лет. Оценивали связь показателей с протеканием ИМ, послеинфарктным ремоделированием сердца и выживаемостью больных.
Результаты исследований и их обсуждение. Корреляционный анализ, проведенный нами, подтвердил данные литературы о влиянии на уровень Nt pro-BNP возраста (r=0,391; p=0,0027), курения (r=0,322; p=0,046). Свидетельством связи этого маркера с СН стала корреляция с частотой сердечных сокращений в острый период ИМ, а также через 3 месяца (соответственно r=0,433; p=0,008 і r=0,457; p=0,009). Показатели постинфарктного ремоделирования сердца, за данными эхокардиоскопии, чётко коррелировали с уровнем Nt pro-BNP: систолический размер левого желудочка (ЛЖ) (r=394; p=0,022), степень систолического укорочения ЛЖ (r=-0,425; p=0,015) и фракции выброса ЛЖ (r=-0,352; p=0,044). В динимике наблюдалось уменшение толщены стенок ЛЖ, а также индекса массы миокарда ЛЖ (r=0,319; p=0,048 и r=0,361; p=0,028).
Выводы. Определение Nt pro-BNP в клинической практике имеет важное значение при прогнозировании протекания послеинфарктного периода. Повышенный уровень Nt pro-BNP после ИМ указывает на развитие СН, что позволяет оптимизировать лечение и предупредить возможные усложнения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; мозговой натрийуретический пептид; N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; выживаемость; ремоделирование сердца.