

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Мухамбетова Г.Н.<sup>1</sup>, Мясоедова Е.И.<sup>2</sup>, Полунина О.С.<sup>3</sup>, Воронина Л.П.<sup>3</sup>, Полунина Е.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань-mail: gulnaz4ik.91@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Приволжская РБ», Астрахань, e-mail: k.kopnina@yandex.ru;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

В статье приводятся результаты анализа показателей уровня натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) у 130 пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса (ИБС-СФВ) в зависимости от наличия / отсутствия фибрилляции предсердий. Группу контроля составили 50 соматически здоровых жителей Астраханского региона. В результате проведенного анализа было обнаружено увеличение уровня NT-proBNP в группах больных ИКМП и ИБС-СФВ по сравнению с контролем, а также увеличение уровня NT-proBNP при ИКМП по сравнению с больными ИБС-СФВ. У больных ИКМП и ИБС-СФВ при наличии фибрилляции предсердий уровень NT-proBNP был выше относительно пациентов тех же групп с синусовым ритмом. Таким образом, уровень NT-proBNP может использоваться не только как маркер дилатации левого желудочка у больных ИКМП, но и как предиктор ремоделирования левого желудочка у пациентов с ИБС-СФВ, в том числе с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, натрийуретический пептид типа В.

## DIAGNOSTIC VALUE OF ENZYME IMMUNOASSAY STUDY OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Mukhambetova G.N.<sup>1</sup>, Myasoedova E.I.<sup>2</sup>, Polunina O.S.<sup>3</sup>, Voronina L.P.<sup>3</sup>, Polunina E.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State budgetary institution of healthcare of the Astrakhan region «Aleksandro-Mariinsky regional clinical hospital», Astrakhan, e-mail: gulnaz4ik.91@mail.ru;

<sup>2</sup>State budgetary institution of healthcare of the Astrakhan region «Volga district hospital», Astrakhan, e-mail: k.kopnina@yandex.ru;

<sup>3</sup>Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

The article presents the results of the analysis of indicators of the level of natriuretic peptide type B (NT-proBNP) in 130 patients with ischemic cardiomyopathy and 110 patients with ischemic heart disease and preserved ejection fraction depending on the presence/absence of atrial fibrillation. The control group consisted of 50 healthy somatic inhabitant of the Astrakhan region. In the result, it was detected an increase in the level of NT-proBNP in patients with ischemic cardiomyopathy and patients with coronary artery disease and preserved ejection fraction compared to control, as well as increased level of NT-proBNP in ischemic cardiomyopathy compared with patients with ischemic heart disease and preserved ejection fraction. In patients with ischemic cardiomyopathy and patients with coronary artery disease and preserved ejection fraction in the presence of atrial fibrillation, the level of NT-proBNP was higher for patients of the same group with sinus rhythm. Thus, the level of NT-proBNP can be used not only as a marker of dilatation of the left ventricle in patients with ischemic cardiomyopathy, but also as a predictor of left ventricular remodeling in patients with ischemic heart disease and preserved ejection fraction, including those with atrial fibrillation.

Keywords: ischemic cardiomyopathy, ischemic heart disease, atrial fibrillation, natriuretic peptide type B.

При ишемической болезни сердца в условиях кислородного голодания в сердце запускается каскад патологических реакций и процессов, обуславливающих ремоделирование миокарда, кульминационным клиническим признаком которого является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [3, 5, 10].

В настоящее время повышенное внимание уделяется поиску объективных критериев

для выявления сердечной недостаточности и оценки ее тяжести [9], к числу которых можно отнести количественное определение содержания в крови натрийуретических пептидных гормонов и их производных, в частности BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид) и N-концевого фрагмента пропептида BNP (NT-proBNP) [2].

Наиболее предпочтительным является определение NT-proBNP перед BNP. Это обусловлено высокими концентрациями в крови в связи с большим молекулярным весом, что обеспечивает легкое детектирование NT-proBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолических дисфункций. В то же время низкий уровень BNP не позволяет диагностировать ХСН на ранних стадиях и высоких функциональных классов сердечной недостаточности. Высокая аналитическая стабильность в кровотоке, отсутствие гормональной активности, низкая аналитическая (1,6 %) и биологическая вариабельность (33 %) позволяет измерять NT-proBNP с высокой аналитической точностью. Гормон BNP больше подвержен циркадным ритмам, что связано с его коротким периодом полувыведения – 20 мин, в отличие от NT-proBNP, 1–2 ч. Зависимость концентрации в крови от суточных колебаний BNP позволяет оценить состояние миокарда только в момент определения, и она быстро меняется в зависимости от состояния и функции левого желудочка. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, то есть позволяет более объективно оценить стадию заболевания и прогноз, а также может применяться с целью длительного мониторинга заболевания [1, 6, 8].

NT-proBNP широко изучается при различных формах хронической сердечной недостаточности в качестве маркера дилатации левого желудочка [4, 7]. Однако до настоящего времени патофизиологическая роль мозгового натрийуретического пептида в развитии поражения сердца при различных нозологических формах ишемической болезни сердца не установлена.

Представляет интерес изучение NT-proBNP при ишемической кардиомиопатии и ишемической болезни сердца с сохраненной фракцией выброса на фоне фибрилляции предсердий (ФП).

**Цель исследования.** Изучить и оценить уровни NT-proBNP у больных ишемической кардиомиопатией по сравнению с группой больных ИБС, с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия / отсутствия фибрилляции предсердий.

**Материалы и методы исследования.** Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 16.09.2015 года, протокол № 1). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Обследовано 130 мужчин с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) (средний возраст

–  $57,3 \pm 2,1$  года). Группу сравнения составили 110 пациентов с ИБС с сохранённой фракцией выброса (ИБС-СФВ) (средний возраст –  $56,1 \pm 1,7$  года). Обе основные группы больных были распределены на 4 подгруппы: пациенты с ИКМП и синусовым ритмом – 58 человек, пациенты с ИКМП и ФП – 72 человека, пациенты с ИБС-СФВ и синусовым ритмом – 63 человек, пациенты с ИБС-СФВ и ФП – 47 человек. Группу контроля составили 50 мужчин, сопоставимых по возрасту (средний возраст –  $54 \pm 2,1$  лет), которые проходили обследование в поликлинике, согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 декабря 2012 года № 1006 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», и были признаны соматически здоровыми.

Все пациенты находились на лечении в кардиологическом отделении и обследовались в условиях объединения «стационар – поликлиника» ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» в 2012–2015 гг.

Критериями включения в основную группу были: наличие ИБС и перенесенный в прошлом (за 6 месяцев и ранее) инфаркт миокарда (по анамнестическим данным и данным лабораторно-инструментальных исследований), наличие систолической дисфункции миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ по Симпсону менее 45 %), дилатация левого желудочка (индекс КДО > 110 мл/м<sup>2</sup>, индекс КСО > 80 мл/м<sup>2</sup>), наличие симптомов ХСН в покое и/или при физической нагрузке в течение последних 6 месяцев до исследования, атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии.

Диагноз ИБС выставляли согласно Рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК, 2008 г., Рекомендации по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа (АСС) и Американской ассоциации сердца (АНА) 2012 г., Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013г.; Клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ 2013 г. и формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра). Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) и классификацию Василенко и Стражеско.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 и моложе 30 лет, острые инфекционные и воспалительные процессы и / или хронические воспалительные процессы в стадии обострения, больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (менее 1 года до начала исследования), кардиохирургическое лечение в анамнезе, пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, эндокринная патология, заболевания почек

с нарушением их функций – развитие признаков почечной недостаточности; заболевания печени с нарушением ее функций – развитие признаков печеночной недостаточности, аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев, психические расстройства.

Электрокардиографию (ЭКГ) проводили в покое в 12 стандартных отведениях в первый день госпитализации, а затем в динамике по показаниям. Для записи электрокардиограмм был использован электрокардиограф «SICARD-440S» (Германия) и «CARDIMAX» (Япония). Анализ полученных результатов проводили по общепринятым методикам.

Суточное исследование ЭКГ осуществлялось с использованием систем холтеровского мониторирования ЭКГ «Del Mar Avionics», модель 483 (США). Длительность мониторирования ЭКГ составляла 24 часа. На суточной записи ЭКГ изучались ST-T-нарушения (зубец Т, сегмент ST), нарушения сердечного ритма и проводимости (средняя ЧСС выше и ниже возрастной нормы, миграция водителя ритма, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала QT, эктопическая активность, синдром слабости синусового узла).

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора ВРone (Cardiette, Италия).

Диагностическая селективная коронароангиография проведена у всех пациентов.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «АЛОКА-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии (с использованием импульсного и постоянно волнового спектрального доплера, а также цветного и тканевого доплеровского картирования кровотока).

Определение уровня натрийуретического пептида типа В в образцах сыворотки осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «NT-proBNP». Данный тест основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа и предназначен для количественного определения NT-proBNP в образцах человеческой сыворотки. Для проведения исследований использован вертикальный фотометр «Анализатор иммуноферментных реакций "УНИПЛАН" АИФР-01" (ЗАО "Пикон", Россия)» в комплекте с «Промывателем планшетов автоматическим "ПРОПЛАН" ППА-01" (ЗАО "Пикон", Россия)».

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. Критический уровень статистической

значимости принимали 5 % ( $p=0,05$ ). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова – Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 независимых групп использовали U-критерий Манна – Уитни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У пациентов с ИКМП показатели длительности симптомов хронической сердечной недостаточности были статистически значимо выше ( $p=0,006$ ), чем у пациентов группы сравнения; а уровни систолического артериального давления (АД) и диастолического АД были статистически значимо ниже, чем у больных с ИБС-СФВ ( $p=0,000$  и  $p=0,000$ , соответственно). По оценке жалоб пациентов, включенных в исследование, были получены следующие данные. При ИКМП жалобы на утомляемость предъявляли 130 пациентов (100 %), одышку – 130 пациентов (100 %), сердцебиение и перебои в сердце – 97 пациентов (75 %), кашель – 98 пациентов (75 %), положение в постели с приподнятым головным концом или сидячее – 94 пациента (72 %), приступы удушья по ночам – 118 пациентов (91 %), увеличение веса – 23 пациента (18 %), отеки нижних конечностей (голени, стопы) – 111 пациентов (85 %), повышение АД – 9 пациентов (7%), боли в области сердца 76 (58 %) пациентов. При ИБС-СФВ утомляемость встречалась у 91 пациента (83 %), одышка – у 89 пациентов (81 %), сердцебиение и перебои в сердце – у 57 пациентов (52 %), кашель – у 11 пациентов (10 %), положение в постели с приподнятым головным концом или сидячее – у 31 пациента (28 %), приступы удушья по ночам, увеличение веса – у 4 пациентов (4 %), отеки нижних конечностей (голени, стопы) – у 69 пациентов (63 %), повышение АД – у 106 пациентов (96 %), боли в области сердца – у 110 (100 %) пациентов.

На начальном этапе обработки данных сопоставлялись медианы уровней NT-pro BNP. В группе пациентов с ишемической кардиомиопатией значение медианы уровня NT-proBNP составило 419,3 пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p=0,0002$ ), где медиана уровня NT- proBNP составила 89,9 пг/мл, и статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса ( $p<0,001$ ). В группе пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса значение медианы уровня NT-proBNP составило 198,1 пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p=0,041$ ).

На следующем этапе работы мы изучили взаимосвязь уровня предшественника натрийуретического пептида типа В у соматически здоровых лиц, больных ишемической кардиомиопатией и ИБС с сохраненной фракцией выброса при наличии фибрилляции

предсердий. В группе пациентов с ишемической кардиомиопатией и синусовым ритмом значение медианы уровня NT-proBNP составило 214 пг/мл, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля ( $p=0,011$ ), так и по сравнению с группой пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса и синусовым ритмом.

Самое высокое значение медианы уровня NT-proBNP было обнаружено в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий – 578 пг/мл, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля ( $p<0,001$ ), так и по сравнению с группой пациентов с ишемической кардиомиопатией и синусовым ритмом ( $p<0,001$ ) и с группой пациентов ИБС с сохраненной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий ( $p=0,026$ ).

В группе пациентов с ИБС-СФВ и синусовым ритмом значение медианы уровня NT-proBNP составило 134,7 пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p=0,048$ ). В группе пациентов с ИБС-СФВ и фибрилляцией предсердий значение медианы уровня NT-proBNP составило 324,5 пг/мл, что было статистически значимо выше, как по сравнению с группой контроля ( $p=0,024$ ), так и по сравнению с группой пациентов ИБС-СФВ и синусовым ритмом ( $p=0,035$ ).

Таким образом, у пациентов, как с ишемической кардиомиопатией, так и с ИБС с сохраненной фракцией выброса, было выявлено статистически значимое повышение уровня NT-proBNP по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Однако у пациентов с ишемической кардиомиопатией наблюдалось статистически значимо более выраженное повышение уровня NT-proBNP, чем у пациентов с ИБС с сохраненной фракцией выброса, что отражает более выраженную при ИКМП дилатацию желудочков с растяжением его стенок и указывает на возможность использования данного показателя в клинической практике в качестве важного диагностического критерия ишемической кардиомиопатии.

В ходе нашего исследования было выявлено, что в крови больных как с ишемической кардиомиопатией, так и с ИБС-СФВ при наличии фибрилляции предсердий уровень NT-proBNP статистически значимо превышает не только контрольные значения, но и показатели в группах пациентов с синусовым ритмом. Обнаружена прямая взаимосвязь уровня NT-proBNP с наличием ФП у пациентов данных групп ( $r=0,61$   $p<0,001$  в группе с ИБС-СФВ и  $r=0,84$   $p<0,001$  в группе с ИКМП). Это отражает наличие избыточного растяжения желудочков, т.е. его структурной и гемодинамической перестройки у пациентов с ФП не только при ИКМП со сниженной фракцией выброса, но и при ИБС-СФВ. В то же время статистически значимо более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ИКМП и ФП указывает на большую выраженность процессов ремоделирования у пациентов данной группы по сравнению с группой с ИБС-СФВ и ФП.

**Выводы.** У пациентов с ИКМП и ИБС-СФВ повышение уровня NT-proBNP может быть одним из маркеров модификации течения заболевания с развитием структурной перестройки и дилатации левого желудочка. Кроме того, можно утверждать, что наличие ФП, как у больных с ИКМП, так и у пациентов с ИБС-СФВ является дополнительным фактором, способствующим ремоделированию левого желудочка. Уровень NT-proBNP может использоваться не только как маркер дилатации левого желудочка у больных ИКМП, но и как предиктор ремоделирования левого желудочка у пациентов с ИБС-СФВ, в том числе с ФП.

### Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 5. – С. 271.
2. Беленков Е.В., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 62-69.
3. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – № 12. – С. 364-372.
4. Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А., Асеев В.М., Гусева О.Г., Буржунова М.Г., Рыбаков В.Ю. Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка // Общая реаниматология. – 2010. – № 6. – С. 38-42.
5. Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Гусейнов Г.Т. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 12-15.
6. Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Заклякова Л.В., Полунин И.Н. Уровень предшественника натрийуретического пептида В-типа и результаты клинического обследования пациентов с ишемической кардиомиопатией // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 96-101.
7. Осипова О.А., Прибылова Н.Н., Суязова С.С. Физиологическая роль N-терминального промозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца после реваскуляризации миокарда // Анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – № 2. – С. 398-405.

8. Петрова О.В., Мотрева А.П., Тарасов Д.Г. Дооперационные уровни аминотерминального промозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 74-79.
9. Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Естественные науки. – 2015. – № 1 (50). – С. 67-72.
10. Тарасочкина Д.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Кантемирова Б.И. Взаимосвязи уровня фракталкина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 4 (153). – С. 119-123.