

Связь между NT-pro BNP и показателями тканевого доплеровского исследования с распространенностью коронарной болезни сердца у больных с нестабильной стенокардией

Д. Гамишаев

Университет Ондокузмайис, кафедра кардиологии, Научно-исследовательская клиника
Азербайджанского медицинского университета, отделение интервенционной кардиологии
Самсун, Турция, Баку, Азербайджан

Изучена связь уровней NT-pro BNP и показателей тканевого аннулярного доплера с распространенностью коронарной болезни сердца у больных с нестабильной стенокардией. Для исследования были отобраны 20 больных с нестабильной стенокардией. Из них было 12 мужчин, 8 женщин в возрасте от 42 до 70 лет, средний возраст составлял 57 ± 8 лет. Во время и в течение 72 ч после поступления были изучены уровни NT-pro BNP, проведены трансторакальная эхокардиография с проведением доплеровского аннулярного тканевого исследования и коронарная ангиография. Были рассчитаны количество сосудов с поражением более чем 50% внутрисосудистого просвета и распространенность коронарного атеросклероза при помощи шкалы Генсини. У больных с нестабильной стенокардией при поступлении концентрация NT-pro BNP ($59,2 \pm 34,1$ пг/мл) была ниже, чем те же показатели через 72 ч после поступления ($74,9 \pm 54,6$ пг/мл), разница была статистически значимая ($p=0,022$, CI=95%, верхний предел составил 28,757, нижний же был 2,528). Была выявлена корреляция между фракцией выброса левого желудочка, E/E' и значениями NT-pro BNP через 72 ч после поступления и особенно между значениями шкалы Генсини, показывающей распространенность коронарной болезни сердца, и числом пораженных сосудов ($p<0,001$; $p<0,034$; $p<0,020$; $p<0,008$ соответственно). Выявлена корреляция только между отношением E/E' и значениями шкалы Генсини, связи же между этим отношением и числом пораженных сосудов выявлено не было ($p=0,030$; $p=0,187$ соответственно). Концентрация в крови NT-pro BNP и показатели тканевого доплера могут служить индикаторами распространенности коронарной болезни сердца.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, тканевое доплеровское исследование, NT-pro BNP, шкала Генсини, распространенность коронарной болезни сердца.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая картина ишемической болезни сердца варьирует от бессимптомной ишемии до стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии, несмертельного инфаркта миокарда и внезапной смерти. Острый коронарный синдром является клинически гетерогенным синдромом, объединяющим в себе нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [1]. Нестабильностью атеросклеротической бляшки объясняются клинические проявления острых коронарных событий, развивающиеся в коронарных артериях, пораженных атеросклерозом [2]. Все состояния, развивающиеся вследствие нарушения кровообращения в зоне миокарда, снабжаемой коронарной артерией и сопровождающиеся ишемией, относятся к «острым коронарным синдромам» (ОКС) [1, 3]. Нестабильная стенокардия, являясь по сути патофизиологически незаконченным процессом и тем самым нося в себе реальную угрозу серьезных осложнений, требует незамедлительных мер. При использовании традиционных методов диагностики установление точного диагноза и распространенности коронарной болезни иногда бывает затруднительно. Касательно этого вопроса дан-

ТАБЛИЦА 1
Общие клинические характеристики больных

Клинические данные	Нестабильная стенокардия
Количество больных (n)	20
Возраст, годы	57±8
Пол, %	12 (E) 60%, 8 (K) 40%
СД тип 2, %	6 (30%)
Гипертензия (%)	8 (40%)
Курение сигарет, %	12 (60%)
Гиперлипидемия, %	8 (40%)
Креатинин (мг/дл)	0,94±0,13
Девиация сегмента ST, %	4 (20%)
ЧСС, уд./мин.	75±7
Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)	1 легкая (5%)
Дилатация ЛЖ	0 (0%)
ФВЛЖ, %	59±5

ные по применению новых методов, таких как концентрация NT-pro BNP и показатели тканевого доплера, являются ограниченными [4-6]. BNP и NT-pro BNP являются независимыми предикторами сердечной недостаточности и по сравнению с ANP более информативными и значимыми в отношении определения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Значение NT-pro BNP при острых коронарных синдромах, особенно при остром инфаркте миокарда, было показано в различных исследованиях, но его значение при нестабильной стенокардии еще хорошо не изучено [2, 3, 7]. В нашем исследовании мы изучили значение показателей трансаннулярного тканевого доплеровского исследования и уровней NT-pro BNP в определении распространенности коронарной болезни сердца и ранней диагностике миокардиальной ишемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 20 больных, обратившихся в кардиологическую клинику Университета Ондокузмайис в период с февраля по июль 2010 с диагнозом нестабильной стенокардии. Из них было 12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 42 до 70 лет (средний возраст составил 57±8). Больные с наличием в анамнезе сердечной недостаточности, уровнем креатинина более 1,5 мг/дл, возрастом 75 лет и старше, а также больные с известной систолической дисфункцией, уменьшением клиренса креатинина в исследование включены не были. Также из исследования были исключены больные, у которых развились механические осложнения во время стационарного ведения. При поступлении была снята ЭКГ, замерен пульс и

взята кровь на анализ креатинина. Всем больным была проведена коронарная ангиография, и на основе шкалы Генсини было подсчитано количество сосудов с сужением просвета 50% и более. Были замерены такие показатели, как фракция выброса левого желудочка, конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка, показатели трансмитрального потока. В течение одного сеанса на уровне митрального кольца на четырех различных срезах (септальный, латеральный, передний и задний) импульсно-волновым доплером были определены скорости E' и A', отношение E/E', рассчитаны аннулярные скорости S и A. У всех больных при поступлении и через 72 ч были взяты пробы периферической венозной крови на NT-pro BNP, тесты были проведены в тубах EDTA на аппарате Roche Diagnostics® методом иммуноанализа двойных антител. Результаты были представлены в единицах пг/мл. Данные, полученные от больных, были обработаны набором статистических программ SPSS 15. Постоянные переменные были представлены в виде средней величины ± стандартное отклонение, и сравнение их было проведено на основе ANOVA t-теста. Нормальные нумерические непараметрические переменные были обработаны при помощи сравнения вариантных анализов модели Mann-Whitney U Wilcoxon 2. Внутригрупповые независимые переменные были проанализированы бивариантным анализом, а сравнение данных было проведено с помощью теста post hoc Duncan. Номинальные и порядковые переменные были изучены однонаправленным вариантным анализом Kruskal-Wallis. Доверительный интервал был определен как 95%, и значение p<0,05 было принято как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общие клинические характеристики больных, включенных в исследование, собраны в табл. 1.

У больных с нестабильной стенокардией уровень NT-pro BNP при поступлении (59,2±34,1 пг/мл) был ниже, чем значения через 72 ч (74,9±54,6 пг/мл) (табл. 2).

У больных с нестабильной стенокардией при тканевом доплеровском исследовании отношение E/E' (10,1±3,8) показало наряду с острой ишемией развитие пограничной диастолической дисфункции (p=0,023 CI=95%; мин. 0,33, макс. 9,93). При анализе связи у больных с нестабильной стенокардией (табл. 3) с распро-

ТАБЛИЦА 2
Лабораторные показатели, данные ЭхоКГ и ангиографии у больных с нестабильной стенокардией

Лабораторные показатели, данные ЭхоКГ и ангиографии у больных с нестабильной стенокардией	Средние показатели
Значения NT-про BNP при поступлении, пг/мл	59,2±34,1
Значения NT-про BNP через 72 ч	74,9±54,6
Трансмитральная скорость E, м/с	1,2±0,2
Трансмитральная скорость A, м/с	1,1±0,2
Время изоволюмического расслабления, мс	112,6±12,7
E/A (трансмитральное)	1,1±0,2
Время деселерации, мс	200±39
E/E' отношение (аннулярное) и связь с диастолическими показателями	10,1±3,8; p=0,023; CI=95% (мин. 0.33, макс. 9.93)
Средняя аннулярная скорось S, см/с	8,2±0,6
Шкала Генсини	32,3±23,6

страненностью коронарной болезни уровень NT-про BNP коррелировал только с количеством пораженных сосудов, со шкалой Генсини же такой связи выявлено не было (p=0,019 и p=0,135 соответственно). Уровень NT-про BNP же через 72 ч четко коррелировал как с ФВЛЖ, так и с отношением E/E', и особенно со шкалой Генсини, показывающей распространенность коронарной болезни, и количеством пораженных сосудов (p<0,001; p<0,034; p<0,20; p<0,008 соответственно). Была подтверждена корреляционная связь отношения E/E' только со шкалой Генсини, связи же с количеством пораженных сосудов выявлено не было (p=0,030; p=0,187 соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время есть необходимость в развитии новых методов точной диагностики, стратификации риска и планировании лечения у больных с ОКС [3, 7]. В этом отношении важная роль натрийуретических пептидов и показателей тканевого доплеровского исследования была показана в различных исследованиях [1, 6].

В одном исследовании, проведенном у больных с ОКС, были изучены уровни BNP через 40 ч после поступления и была показана связь между высоким уровнем BNP и смертностью. Эта связь оставалась неизменной при всех формах ОКС. При изучении показателей BNP по порядку от меньшего к большему был замечен также рост показателей 10-месячной смертности; при изучении других важных сердечных переменных величин (ЦРБ, Тропонин I, возраст, ХСН) была также отмечена независимая прогностическая ценность показателей BNP [7].

Эти исследования показали независимую от ФВЛЖ связь краткосрочного или долгосрочного прогноза на основе значений BNP и NT-про BNP. У больных с ОКС при неизменно высоких значениях NT-про BNP, несмотря на проводимую терапию в течение первых 30 дней, прогноз смертности ухудшается. Значения BNP и NT-про BNP у больных с нестабильной стенокардией высокого риска повышаются [7].

У больных после ОКС, даже при отсутствии симптомов сердечной недостаточности, уровень BNP отражает высокий риск развития смерти или сердечной недостаточности и тем самым обеспечивает дополнительную прогностическую базу для сердечных тропонинов. Palazzuoli

ТАБЛИЦА 3
Корреляционная связь между NT-про BNP, ФВЛЖ, отношением E/E', шкалой Генсини и количеством пораженных сосудов у больных с нестабильной стенокардией (n=20)

	NT-про BNP при поступлении	NT-про BNP через 72 ч	ФВЛЖ, %	Отношение E/E'	Шкала Генсини	Количество пораженных сосудов
NT-про BNP при поступлении	–	r=0,929 p<0,001**	r=-0,732 p<0,001**	r=0,390 p=0,089	r=0,346 p=0,135	r=0,519 p=0,019**
NT-про BNP через 72 ч	r=0,929 p<0,001**	–	r=-0,670 p<0,001**	r=0,476 p=0,034**	r=0,516 p=0,020**	r=0,578 p=0,008**
ФВЛЖ, %	r=-0,732 p<0,001**	r=-0,670 p<0,001**	–	r=-0,231 p=0,328	r=-0,267 p=0,254	r=-0,410 p=0,073
Отношение E/E'	r=0,390 p=0,089	r=0,476 p=0,034**	r=-0,231 p=0,328	–	r=0,485 p=0,030**	r=0,308 p=0,187
Шкала Генсини	r=0,346 p=0,135	r=0,516 p=0,020**	r=-0,267 p=0,254	r=0,485 p=0,030**	–	r=0,819 p<0,001**
Количество пораженных сосудов	r=0,519 p=0,019**	r=0,578 p=0,008*	r=-0,410 p=0,073	r=0,308 p=0,187	r=0,819 p<0,001**	–

и соавт. провели исследование на 86 больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. У этих больных при наличии более высоких значений BNP по сравнению с больными со стабильной стенокардией между больными с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда различной разницы выявлено не было [8]. Помимо этого в одном проведенном исследовании значения NT-pro BNP у больных с нестабильной стенокардией были значительно выше, чем у больных со стабильной стенокардией, и также была выявлена положительная корреляционная связь с показателями тканевого доплеровского исследования [9].

На основании результатов коронарной ангиографии было выяснено, что у больных с поражением всех трех сосудов значения NT-pro BNP были выше, чем у больных с поражением 1 или 2 сосудов, также значения NT-pro BNP коррелировали с поражением левой нисходящей коронарной артерии (ЛНА) больше, чем с поражением других сосудов. В независимости от систолической ДЛЖ при ОКС высокие базальные значения BNP повышаются пропорционально количеству пораженных сосудов по результатам коронарной ангиографии [10]. По этой причине, особенно у молодых больных, этот показатель может использоваться в определении поражений коронарных сосудов [11]. Пограничные значения BNP, особенно принятые как 80 пг/мл, близко связаны с поражением ЛНА и 75%-м и более сужением пораженного сосуда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была изучена связь показателей NT-pro BNP и данных тканевого доплера при остром коронарном синдроме, а также связь с распространенностью коронарной болезни. Была показана связь ранних и более поздних показателей NT-pro BNP и данных тканевого доплера, отношения E/E', с распространенностью коронарного атеросклероза. При сравнении значений NT-pro BNP со шкалой Генсини и количеством пораженных сосудов, особенно после 72 ч, была выявлена прямая корреляционная связь с распространенностью коронарной болезни ($p=0,020$ и $p=0,008$ соответственно). В нашем исследовании отсутствие систолической дисфункции не являлось причиной повышения значений NT-pro BNP. Корреляционная связь между распространенностью коронарной болезни и показателями NT-pro BNP может быть объяснена следующим образом. В нашем исследовании связь между значениями NT-pro BNP

при поступлении и шкалой Генсини не была выявлена. Это положение больше связано с тем, что при остром коронарном синдроме в связи с продолжающимся во времени процессом повышающиеся в острой фазе значения NT-pro BNP более точно отображают степень распространенности коронарной болезни. В нашем исследовании также была выявлена корреляционная связь между показателем тканевого доплера отношением E/E' и распространенностью коронарной болезни ($p=0,030$). Этот показатель также отобразил развитие диастолической дисфункции левого желудочка вследствие острого коронарного события. Выявленная корреляционная связь между отношением E/E' и шкалой Генсини, несмотря на наличие нормальной фракции выброса левого желудочка, отобразила развитие ранней диастолической дисфункции, возможно, в связи с уменьшением кровотока в субэндокардиальных зонах миокарда.

Главное ограничение нашего исследования заключается, возможно, в малом количестве пациентов, но, обращая внимание на его результаты, необходимо отметить, что повторно измеренные значения NT-pro BNP, особенно вместе с данными тканевого доплера, могут быть полезны в подтверждении распространенности коронарной болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antman E.M., Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Heart disease a textbook of cardiovascular medicine, ed.: E.Braunwald, D.P.Zipes, P.Libby. — 7th ed. — W.B.Saunders Company Philadelphia, 2005. — P. 1114-1231.
2. Galvani M., Ottani F., Oltrona L. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 128-134.
3. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy // Am. Heart J. — 2007. — Vol. 153 (4). — P. 485-492.
4. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 321-328.
5. Sakai H., Tsutamoto T., Ishikawa C. et al. Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease // Circ. J. — 2007. — Vol. 71 (4). — P. 499-505.
6. Tretjak M., Verovnik F., Benko D., Kozelj M.. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure // Eur. J. Heart Fail. — 2005. — Vol. 7 (4). — P. 520-524.

7. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. A prospective cohort study of prognostic power of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes // Clin. Res. Cardiol. — 2007. — Vol. 96 (1). — P. 30-37.
8. Palazzuoli A., Maisel A., Caputo M. et al. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary disease in non-ST elevation coronary syndromes and normal left ventricular systolic function // Regul. Pept. — 2011. — Vol. 167 (1). — №25. — P. 129-133.
9. Ogawa A., Seino Y., Yamashita T., Ogata K., Takano T. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome // Circ. J. — 2006. — Vol. 70 (11). — P. 1372-1378.
10. Kwan G., Isakson S.R., Beede J. et al. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49 (11). — №20. — P. 1186-1192.
11. Kim H., Yang D.H., Park Y. et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome // Circ. J. — 2006. — Vol. 70 (11). — P. 1379-1384.

Д. Гамішаєв. Зв'язок між NT-pro BNP і показниками тканинного доплерівського дослідження с поширеністю коронарної хвороби серця у хворих з нестабільною стенокардією. Самсун, Туреччина, Баку, Азербайджан.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, тканинне доплерівське дослідження, NT-pro BNP, шкала Генсіні, поширеність коронарної хвороби серця.

Вивчено зв'язок рівнів NT-pro BNP і показників тканинного анулярного доплера з поширеністю коронарної хвороби серця у хворих з нестабільною стенокардією. Для дослідження було відібрано 20 хворих з нестабільною стенокардією. З них було 12 чоловіків, 8 жінок віком від 42 до 70 років, середній вік становив 57 ± 8 років. Під час і протягом 72 год. після надходження були вивчені рівні NT-pro BNP, проведені трансторакальна ехокардіографія з проведенням доплерівського анулярного тканинного дослідження та коронарна ангіографія. Були розраховані кількість судин з ураженням більше ніж 50% внутрішньосудинного просвіту і поширеність коронарного атеросклерозу за допомогою

шкали Генсіні. У хворих з нестабільною стенокардією при надходженні концентрація NT-pro BNP ($59,2 \pm 34,1$ пг/мл) була нижчою, ніж ті ж показники через 72 год. після надходження ($74,9 \pm 54,6$ пг/мл), різниця була статистично значуща ($p=0,022$; $CI=95\%$, верхня межа склала 28,757, нижня ж була 2,528). Була виявлена кореляція між фракцією викиду лівого шлуночка, E/E' , а також значеннями NT-pro BNP через 72 год. після надходження і особливо між значеннями шкали Генсіні, що показує поширеність коронарної хвороби серця, і числом уражених судин ($p<0,001$; $p<0,034$; $p<0,020$; $p<0,008$ відповідно). Була виявлена кореляція тільки між співвідношенням E/E' і значеннями шкали Генсіні, зв'язку ж між цим співвідношенням і числом уражених судин виявлено не було ($p=0,030$; $p=0,187$ відповідно). Концентрація в крові NT-pro BNP і показники тканинного доплера можуть служити індикаторами поширеності коронарної хвороби серця.

J. Gamishaev. The relationship between NT-pro BNP and tissue Doppler indices with coronary artery disease in patients with unstable angina pectoris. Samsun, Turkey, Baku, Azerbaijan.

Key words: unstable angina, Doppler tissue imaging, B-type natriuretic peptide, Gensini score, coronary artery disease severity.

Relationship between NT-pro BNP and tissue Doppler indices with coronary artery disease severity in patients with unstable angina pectoris was studied. 20 consecutive patients (12 males, 8 females, aged from 42 to 70 years; mean age 57 ± 8) were enrolled to the study. NT-pro BNP concentrations were measured on admission and at the 72nd hours of symptom onset, all patients were undergone transthoracic echocardiography with Doppler tissue imaging, coronary angiography and examined coronary artery disease severity with Gensini score. Correlation were found between 72nd hours NT-pro BNP levels with LV ejection fraction, averaged E/E' indices, Gensini score and number of affected vessels ($p<0,001$; $p<0,034$; $p<0,020$ and $p<0,008$ respectively). As a conclusion, NT-pro BNP levels and Doppler tissue imaging indices in patients with unstable angina pectoris may predict coronary artery disease severity.

Надійшла до редакції 12.02.2011 р.