



Н.П. Копица, И.Р. Комир, О.В. Петюнина, Л.Л. Петенева

## МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины», г. Харьков

**Ключові слова:** мозковий натрійуретичний пептид, метаболічний синдром, інфаркт міокарда, лівий шлуночок.

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид, метаболический синдром, инфаркт миокарда, левый желудочек.

**Key words:** brain natriuretic peptide (BNP), metabolic syndrome (MS), myocardial infarction (MI), left ventricle (LV).

У статті розглянуто взаємозв'язок плазменної концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) зі структурно-функціональним станом лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ) в залежності від наявності метаболічного синдрому (МС). Високий рівень МНП свідчив не тільки про присутність серцевої недостатності, але й про вираженість ішемічних уражень міокарда у хворих без МС, що перенесли ІМ.

В статье рассмотрена взаимосвязь плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНП) со структурно-функциональным состоянием левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в зависимости от наличия метаболического синдрома. Высокий уровень МНП свидетельствовал не только о наличии СН, но и о выраженности ишемических поражений миокарда у больных без МС, перенесших ИМ.

At the article has been researched an association between plasma concentration of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and structure-functional status of left ventricle (LV) in patients after myocardial infarction in depending on preasens of metabolic syndrome (MS). High level of BNP was indicative of not only about preasens of HF but about expressiveness of ischemic injury of myocard in patients without MS after MI.

**М**етаболический синдром (МС) имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет (СД) типа 2 и инфаркт миокарда (ИМ), как проявление атеросклероза, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности.

Среди структурно-функциональных характеристик после перенесенного ИМ убедительно доказана роль фракции выброса (ФВ), как показателя сократимости левого желудочка (ЛЖ) в прогнозе смертности и выживаемости. [1,2]. Однако, серьезное сомнение в приоритетности систолической дисфункции, как маркера прогноза после перенесенного ИМ, вызвали результаты некоторых исследований, не подтвердившие информативную значимость низкой ФВ[3,5].

Диагностические ограничения не инвазивных тестов стимулируют попытки поиска биологических маркеров высокой вероятности наличия СН. Одним из таких биомаркеров является мозговой натрийуретический пептид (МНП), существенно повышающий позитивную ценность диагностического исследования у малосимптомных пациентов [6,7]. Индикатором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности у больных ИМ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сегодня признан высокий уровень МНП [15].

Уровень МНП, повышающийся при формировании и прогрессировании СН, тесно коррелирует с возрастом больных, функциональным классом СН, легочным капиллярным давлением, ФВ ЛЖ и правого (ПЖ) желудочков, активностью норадреналина, ренина, альдостерона и эндотелина-1 плазмы крови [10,14]. Несмотря на то, что определение МНП плазмы крови широко внедряется в клиническую практику для оценки и даже ведения пациентов

с СН, остается неясным, почему у некоторых больных с систолической дисфункцией ЛЖ уровень этого гормона остается нормальным.

Все эти данные стали основанием для обсуждения вопроса о том, может ли повышенный МНП в сочетании со структурно-функциональным состоянием ЛЖ быть предиктором неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ИМ и как влияет на прогноз наличие МС.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определить зависимость МНП и структурно-функциональных изменений ЛЖ после перенесенного ИМ у больных с МС.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 87 пациентов обоего пола, перенесших инфаркт миокарда, из них 76 мужчин и 9 женщин, средний возраст (56±4,2) лет. Диагностическими критериями МС являлись критерии, разработанные Интернациональной Диабетической Федерацией (International Diabetes Federation, IDF, 2005). В зависимости от наличия МС пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 43 пациента без МС, перенесших ИМ; 2-я группа- 44 пациента с МС после перенесенного ИМ. Оценка состояния больного производилась на 28 сутки после перенесенного ИМ. Характер распределения жировой ткани (ЖТ) оценивали по отношению ОТ/ОБ. Отношение ОТ/ОБ более 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин характеризовало наличие ожирения по абдоминальному типу.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ . Значение ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> считали показателем нормальной массы тела, а ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> – критерием диагностики ожирения; промежуточные значения рассматривались как показатели избыточной массы тела.

Наличие ИР определяли после расчета «гомеостатической» модели (Homeostasis Model Assessment, HOMA-индекс) (в). Значение индекса более 2,77 рассматривали как косвенный признак наличия (ИР).



Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием реактивов фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия). Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом, используя набор «Глюкоза - Ф» (фирма «Felicita», Украина).

Концентрацию мозгового натрийуретического пептида (МНП) определяли иммунологическим методом, с помощью аппарата «Peptide Enzyme Immunoassay» («Peninsula laboratories», Швейцария).

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили по стандартной методике в одно- и двухмерном режимах на аппарате «У 1228А» («Алока», Япония). Определяли следующие показатели: конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), фракцию выброса (ФВ), толщину миокарда задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда (ММ) ЛЖ по формуле R. Devereux и соавторов [8], индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistic 6,0. Для оценки межгрупповых отличий использовали t-критерий Стьюдента. Разницу между показателями считали статистически значимой при  $P < 0,05$ . Также проводили корреляционный непараметрический анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических данных в обеих группах больных показал, что среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПК) без МС ХСН I ФК была у 11 (25,5%) больных, ХСН II ФК была диагностирована у 28 (65,1%) больных, ХСН III ФК у 4 (9,3%) больных. Из числа больных, перенесших ИМ с МС в анамнезе диагностирована ХСН I ФК у 4 (9,09%), у 29 (65,9%) диагностирована ХСН II ФК, у 11 (25%) – III ФК, у 1 (2,2%) – IV ФК. У больных без МС длительность ХСН была меньше, чем у больных с МС ( $4,7 \pm 0,2$ ) лет и ( $5,2 \pm 0,7$ ) лет, хотя разница была не достоверна ( $P > 0,05$ ).

При анализе полученных данных выявлено, что у пациентов с МС, перенесших ИМ, изменения функционального состояния ЛЖ были аналогичными с показателями у больных без МС, имели похожий характер и незначительно различались по интенсивности (табл. 1). Так, у больных 2-й группы показатели КДР - на 12,9 %, КСР - на 5,5 %, ТЗС ЛЖ - на 5,6% были недостоверно выше, чем в 1-й группе. Достоверно выше были показатели ТМЖП ЛЖ - на 13,4%, ЛП - на 10,5%, ИММ ЛЖ - на 8,9%, а ФВ - на 8,7% ниже у больных с МС, перенесших ИМ в сравнении с таковыми без МС, что свидетельствует о роли МС в нарушении систолической функции ЛЖ.

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики у больных, перенесших ИМ в зависимости от наличия МС,  $M \pm m$ 

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=44)	P
ЧСС, уд/мин	$70,5 \pm 1,5$	$65,8 \pm 2,2$	$> 0,05$
КДР, см	$5,4 \pm 0,1$	$6,1 \pm 1,5$	$> 0,05$
КСР, см	$3,6 \pm 0,07$	$3,8 \pm 0,1$	$> 0,05$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$109,9 \pm 11,9$	$119,7 \pm 6,7$	$< 0,05$
ФВ, %	$54,02 \pm 2,5$	$49,12 \pm 1,09$	$< 0,05$
ТЗС ЛЖ, см	$1,07 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,02$	$> 0,05$
ТМЖП ЛЖ, см	$1,04 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,04$	$< 0,05$
ЛП, см	$3,51 \pm 0,09$	$3,88 \pm 0,16$	$< 0,05$

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики у больных, перенесших ИМ в зависимости от наличия синдрома ИР,  $M \pm m$ 

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=22)
ЧСС, уд/мин	$70,5 \pm 1,5$	$65,8 \pm 2,2$	$72,7 \pm 2,2$
КДР, мл	$5,4 \pm 0,1\#$	$58,7 \pm 6,5$	$6,2 \pm 7,1$
КСР, мл	$3,6 \pm 0,07$	$3,6 \pm 5,9$	$3,9 \pm 7,1$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$109,9 \pm 11,9\#*$	$119,7 \pm 6,7$	$148,1 \pm 7,2$
ФВ, %	$54,02 \pm 2,5\#$	$52,14 \pm 1,07$	$50,57 \pm 1,4$
ТЗС ЛЖ, см	$1,07 \pm 0,02\#$	$1,03 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,03$
ТМЖП ЛЖ, см	$1,04 \pm 0,02\#*$	$1,18 \pm 0,04$	$1,19 \pm 0,06$
ЛП, см	$3,51 \pm 0,09\#*$	$3,85 \pm 0,27$	$3,92 \pm 0,09$

Примечание: \* -  $P < 0,05$  статистически достоверная разница с показателями 2-й группы; # -  $P < 0,05$  статистически достоверная разница с показателями 3-й группы.

Основные клиничко-биохимические показатели в группах больных в зависимости от наличия ИР. (M±m)

Показатель	Группа 1 (n = 43)	Группа2 (n= 20)	Группа2 (n= 22)	P
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,30 ± 0,49#	30,21 ± 0,49	34,84 ± 0,61	<0,05
ОТ/ОБ	0,91 ± 0,03#	1,14 ± 0,09	1,25 ± 0,04	<0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	4,15 ± 0,57#	4,42 ± 0,30	6,2 ± 0,44	<0,05
ИРИ натощак, мкЕД/мл	10,67 ± 0,73#	8,45 ± 0,84	16,52 ± 2,27	<0,04
НОМА-IR	1,59 ± 0,16#	2,0 ± 0,54	4,4 ± 0,59	<0,05
МНП, пг/мл	119,89 ± 15,46*#	64,63 ± 10,69	62,95 ± 6,84	<0,01
Лептин, нг/мл	8,7 ± 3,89*#	21,16 ± 4,99	25,86 ± 5,07	<0,001

Примечание: \* - P < 0,05 статистически достоверная разница с показателем 1-й и 2-й групп; # - P < 0,05 статистически достоверная разница показателей 1-й и 3-й групп.

Известно, что на развитие ГЛЖ влияют как гемодинамические, так и негемодинамические факторы [6,7]. Одной из основных причин взаимосвязи ожирения с массой сердца является ИР, поскольку лица с висцеральным ожирением имеют нарушения метаболизма глюкозы и ИР, которая считается связующим звеном между АГ и абдоминальным ожирением в рамках МС[4].

Поэтому, с целью изучения особенностей ГЛЖ при синдроме ИР, были проанализированы морфо-функциональные показатели ЛЖ в зависимости от наличия ИР в группе пациентов с МС. В табл. 2 показано более достоверную разницу (P < 0,05) показателей КДР, ИММ ЛЖ, ФВ, ЛП, ТЗС ЛЖ, ТМЖП ЛЖ с группой больных без МС у пациентов с МС, перенесших ИМ с ИР, чем с группой без ИР. На стадии НТГ, ИР, вероятно, связана с повреждением мембран свободными радикалами [14]. Накопление свободных радикалов кислорода ведет к повреждению ткани миокарда и, как следствие, к фиброзу миокарда. Таким образом, накопление в ткани миокарда соединительной ткани и гликопротеидов приводит к формированию ремоделирования ЛЖ [10,11].

Таким образом, функциональное состояние ЛЖ зависит от степени нарушения углеводного обмена.

В нескольких исследованиях были установлено, что пациенты с гиперинсулинемией и ожирением более чувствительны к солевой нагрузке из-за сниженного эффекта МНП. Рецепторы NRP-C в большом количестве присутствуют в жировой ткани, поэтому предполагается, что адипоциты принимают участие в циркуляции МНП [12]. В эксперименте на животных, было показано, что уменьшение каллоража, связанное с недостатком пищи, приводило к выраженному уменьшению экспрессии гена NRP-C(26) и увеличению уровня циркулирующего предсердного НП [4,13]. Но важность рецепторов NRP-C для клиренса МНП не известна. Также в другом исследовании авторы сделали вывод, что низкий уровень Nt-proBNP более тесно связан с гиперинсулинемией и дислипидемией, чем с повышенным ИМТ и ожирением. Это свидетельствует о том, что для МНП более важно значение в метаболическом статусе, чем для

локализации в жировой ткани.

Это согласуется с полученными нами данными, согласно которым уровни МНП достоверно были ниже в группе с МС ((65,65±7,2) против (119,89±15,46); (P < 0,01)). В тоже время достоверности уровней МНП между группами без ИР и с ИР выявлено не было (см. таблицу 3). Однако группа с ИР имела достоверно (P < 0,01) больший ИМТ и отношение ОТ/ОБ в сравнении с двумя другими исследуемыми группами. Так же как и уровень лептина был достоверно выше (P < 0,001) в группе 1, где уровень ИМТ и отношение ОТ/ОБ были достоверно выше. Очевидно, определенную роль в элевации МНП играет так называемый «obesity paradox» [9,12].

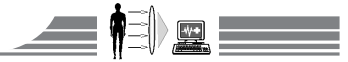
Наиболее тесная и достоверная связь была выявлена между ИММ ЛЖ и МНП (r=0,57) (P < 0,03). Во 2-й группе ИММ ЛЖ достоверно коррелировал с индексом НОМА (r= 0,47, p < 0,05). Результаты подтверждают ранее опубликованные данные японских исследователей, которые показали, что независимым предиктором увеличения ММ ЛЖ у мужчин была величина индекса НОМА и возраст пациента [9,16]. Также, выявлена положительная корреляция МНП с показателем отношения ОТ/ОБ (r=0,589) (P < 0,01) у пациентов с МС.

Таким образом, при анализе полученных результатов можно сделать вывод, что у больных с МС, перенесших ИМ ИР требует внесения существенных корректив в рекомендации по профилактике ремоделирования ЛЖ в постинфарктный период.

## ВЫВОДЫ

Плазменный уровень МНП достоверно снижен у больных, перенесших ИМ с МС в сравнении с группой без МС, при этом более низкие значения МНП ассоциируются с ожирением, ИР и гиперлептинемией.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем МНП и ИММЛЖ у больных перенесших ИМ, что подтверждается большей частотой выраженности СН у больных с МС.



У больных с перенесенным ИМ и МС ИР связана с более выраженным нарушением функции ЛЖ. В группе больных с диагностированной ИР (индекс НОМА > 2,77 у.ед.) показатели как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ достоверно хуже, чем у больных без ИР (индекс НОМА < 2,77 у.ед.).

Согласно полученным данным в постинфарктный период, изменение в метаболическом статусе может объяснять наличие индивидуальной гетерогенности плазменных уровней данного гормона и в перспективе позволит лучше обосновать клиническое использование МНП в диагностике и профилактике СН у больных с МС, перенесших ИМ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Копица Н.П. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и мозговой натрийуретический пептид. Запорожский медицинский журнал. –2003. -№6 (21). –С.242-245.
2. Копица Н.П. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и фракции выброса левого желудочка у больных инфарктом миокарда. Медицина сегодня и завтра. –2004. -№2. –С.84-87.
3. Мітченко О.І, Каспрук Г.Б., Романов В.Ю., Беляева Т.В. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих із порушеннями вуглеводного обміну на тлі метаболічного синдрому. Український кардіологічний журнал. 2008.
4. Crandall DL, Ferraro GD, Cervoni P. Effect of experimental obesity and subsequent weight reduction upon circulating atrial natriuretic peptide. Proc Soc Exp Biol Med. 1989; 191: 352–356
5. Cowie M.R., Mendez G.F. BNP and congestive heart failure.// Progress in Cardiovascular Diseases.-2002.-Vol.44,№4.-P.17-32.
6. De Bruyne, M. Vandeshyden, S. Verstecken et al. Plasma BNP is related to diastolic rather than systolic load in heart failure // Eur. Heart J. – 2001. XXIII Congress of the European Society of Cardiology/- P.304
7. De Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 13-22.
8. Devereux R.B., Alins D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necroscopy findings // Amer. J. Cardiology. – 1986. – № 57. – P. 450-458
9. Marianne Zeller, Philippe Gabriel Steg et al., Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. Circulation. 2008; 118; 482-490.
10. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies// Eur. J. Heart Failure-2004.-Vol.6.-P.269-273.
11. Richards M., Nicholls M. G., Espiner E.A. et al. Comparison of B-Type Natriuretic Peptides for Assessment of Cardiac Function and Prognosis in Stable Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol. Jan. 3, 2006;47:52– 60
12. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. J Endocrinol Invest. 1996; 19: 581–585
13. Sarzani R, Paci VM, Zingaretti CM, et al. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. J Hypertens. 1995; 13: 1241–1246
14. Secree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance: prevalence and projection Diabetes atlas, 2nd ed Brussels: International Diabetes Federation. 2003:17–71
15. 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.
16. Yoshimura M., Mizuna Y, Harada E. et al. Interaction on metabolic clearance between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with heart failure // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P. 1228-1233.

#### Сведения об авторах:

Копица Николай Павлович, доктор мед. наук, зав. отделом острого инфаркта миокарда ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины», г. Харьков.

Комир Ирина Ростиславовна, аспирант отдела острого инфаркта миокарда ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины», г. Харьков.

Петюнина Ольга Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отдела острого инфаркта миокарда ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины», г. Харьков.

Петенева Лариса Леонидовна, науч. сотр. лаборатории биохимических и иммуноферментных исследований ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины», г. Харьков.

**Адрес для переписки:** Комир Ирина Ростиславовна, ГУ «Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины», Харьков - 61039, пр. Постышева 2-а. Тел. моб. 095-652-52-10, e-mail: komirira@mail.ru