

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД СЫВОРОТКИ КРОВИ: ЕГО ЗНАЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Ю. А. Васюк¹, К. Г. Куликов¹, О. В. Крикунова¹, П. В. Крикунов¹, Е. И. Шабельникова²

¹ФГУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет; ²ФГУ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России

В исследование были включены 236 пациентов с острым коронарным синдромом, у которых определяли содержание уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП); у части больных определяли степень митохондриальной дисфункции. Диагностических значений МНП через 12 ч после поступления больных в стационар, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики острого инфаркта миокарда, выявлено не было, однако было установлено, что больные с нестабильной стенокардией с уровнем МНП менее 80 пг/мл имели самый низкий риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем было достоверно установлено, что максимальные концентрации МНП в обеих точках (первая точка через 12 ч после поступления в стационар, вторая — через 14 сут пребывания в стационаре) и максимальная их динамика наблюдались у больных с выраженной митохондриальной дисфункцией (I-я группа), а минимальные — у пациентов с незначительной дисфункцией.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, митохондриальная дисфункция, мозговой натрийуретический пептид

SERUM BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND ITS ROLE IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH DIFFERENT TYPES OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION

Yu.A. Vasyuk¹, K.G. Kulikov¹, O.V. Krikunova¹, P.V. Krikunov¹, E.I. Shabel'nikova²

¹Moscow State Medical Stomatological University; ²Moscow Research Institute of Pediatrics and Children's Surgery

The level of serum brain natriuretic peptide (BNP) was measured in 236 patients with acute coronary syndrome. Some of them presented with mitochondrial dysfunction. None showed diagnostically significant BNP levels within 12 hours after admittance, but patients with unstable angina and BNP level below 80 pg/ml had the lowest risk of serious cardiovascular diseases. Marked mitochondrial dysfunction was associated with maximum BNP levels 12 hr and 14 days after hospitalization and mild dysfunction with minimal BNP concentration.

Key words: acute coronary syndrome, mitochondrial dysfunction, serum brain natriuretic peptide

Несмотря на очевидные успехи в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), показатели инвалидизации и летальности при этом заболевании остаются чрезвычайно высокими [1]. В связи с этим продолжается поиск новых критериев для диагностики и прогнозирования ОКС. Прогноз при ОКС во многом определяется характером течения заболевания в первые часы и дни, вероятностью развития тех или иных осложнений [2].

При проведении клинических и эпидемиологических исследований выявлена связь между тяжестью систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и содержанием натрийуретических пептидов в плазме, что позволило рассматривать определение концентрации этих пептидов в качестве «лабораторного теста» сердечной недостаточности (СН). Натрийуретические пептиды были подробно изучены при СН, асимптоматической дисфункции левого желудочка, остром инфаркте миокарда. Показано, что наиболее оправданным с клинической точки зрения является использование этого показателя для исключения диагноза СН, поскольку тест имеет исключительно высокую отрицательную диагностическую ценность [3, 4]. Прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) при ОКС, однако, требует уточнения.

Вместе с тем в течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое метаболическое направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов на разных уровнях как основу или фон для многих болезней. Особенно активно формируются представления о роли нарушений энергетического метаболизма при сердечно-сосудистой патологии, в частности при ОКС [5].

Повреждение клеток сердца при ишемии/реперфузии связано с изменением метаболизма энергетических субстратов. Вследствие недостаточного поступления кислорода в митохондрии кардиомиоцитов происходит падение уровня АТФ, ускорение гликолиза, образование лактата, накопление свободных радикалов водорода, возникает ацидоз и нарушается сократимость миокарда. Именно поэтому в кардиологии интенсивно разрабатываются методы диагностики и медикаментозной коррекции метаболических нарушений в миокарде, обусловленных ишемией или реперфузионным повреждением [6].

Многолетние исследования показали, что активность ферментов лимфоцитов может отражать состояние ферментативного статуса клеток других тканей организма [7, 8]. Впервые при экспериментальном моделировании инфаркта миокарда у собак [9] была

Таблица 1. Уровни МНП (в пг/мл) у больных с ОКС на разных этапах наблюдения, медиана (25%; 75% процентилю)

Этап наблюдения (после поступления больных)	Группа		
	1-я (n = 118)	2-я (n = 58)	3-я (n = 60)
Через 12 ч	41 (16; 158)	11 (5; 36)*	35 (12; 73)
Через 14 сут	118 (69; 346)#	56 (42; 106)*.#	36 (13; 74)*.**

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$): * — с показателями в 1-й группе на аналогичном этапе, ** — с показателями во 2-й группе на аналогичном этапе; # — с показателями на первом этапе внутри группы.

выявлена корреляционная взаимосвязь активности митохондриальных ферментов — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в ишемизированных кардиомиоцитах и в лимфоцитах периферической крови. При этом было высказано предположение, что метаболические нарушения в митохондриях миокарда при ОКС не только происходят в ишемизированных кардиомиоцитах, а имеют системный характер и могут быть выявлены при исследовании митохондрий в лимфоцитах периферической крови.

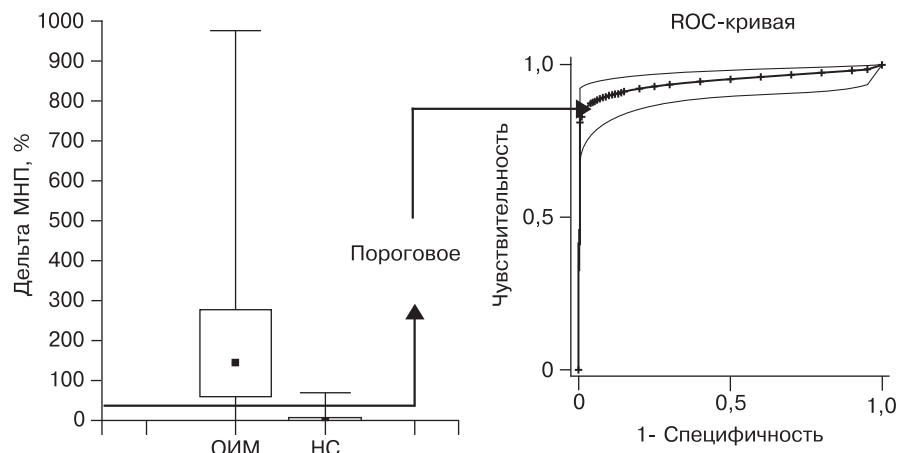
Между тем в литературе нет исследований, описывающих степень выраженности митохондриальной дисфункции и ее взаимосвязь с биохимическими маркерами развития ОКС, в частности с МНП.

Целью нашей работы явилось выявление взаимосвязи между динамикой уровня МНП у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда и степенью митохондриальной дисфункции у этих пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 236 (43,5%) пациентов — 136 (57,6%) мужчин и 100 (42,4%) женщин (средний возраст $57,3 \pm 7,4$ года у мужчин и $65,8 \pm 6,9$ года у женщин). В соответствии с критериями диагностики острого инфаркта миокарда ВНОК (2007) все больные были разделены на 3 группы: с ОИМ с подъемом сегмента ST (1-я группа — 118 больных), с ОИМ без подъема сегмента ST (2-я группа — 58 больных), с нестабильной стенокардией (НС) (3-я группа — 60 больных).

Проспективное наблюдение и терапия продолжались в течение 12 мес с промежуточным обследованием на момент выписки из стационара.



Изменение уровня МНП (в %) от исходного значения у пациентов с ОИМ и с НС и ROC-кривая взаимоотношения чувствительности и специфичности изменения уровня МНП (в %) от исходного в диагностике ОИМ.

Таблица 2. Уровни МНП (в пг/мл) у больных с митохондриальной дисфункцией на разных этапах наблюдения, медиана (25%; 75% процентилю)

Этап наблюдения (после поступления больных)	Группа		
	I (n = 46)	II (n = 96)	III (n = 45)
Через 12 ч	56 (21; 149)	35 (14; 74)	22 (8; 50)*
Через 14 сут	228 (71; 489)	78 (56; 113)*	38 (16; 57)*.#
Δ МНП	40 (32; 337)	35 (5; 111)*	1 (0,4; 3)*.#

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$): * — с показателями в I группе, # — с показателями во II группе.

Цитохимическое выявление активности митохондриальных ферментов осуществляли наборами реактивов фирмы ООО МНПК «Химтехмаш», НИИ ИРЕА: СДГ, α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) лимфоцитов периферической крови [метод Пирса (1957) в модификации Р. П. Нарциссова (1986)]. В результате определения степени активности митохондриальных ферментов все больные, вошедшие в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности выявленной митохондриальной дисфункции.

В I группу ($n = 46$) были включены пациенты с выраженной митохондриальной недостаточностью, о чем свидетельствовало снижение активности всех митохондриальных ферментов по сравнению с показателями в контрольной группе.

II группа ($n = 96$) была сформирована из пациентов с умеренной девиацией показателей относительно контрольной группы, III группу ($n = 45$) составили пациенты с незначительными нарушениями функции митохондрий. Полученные показатели сравнивали с полученными при проведении аналогичных исследований у 15 здоровых добровольцев в возрасте от 38 до 64 лет, составивших контрольную группу.

Определение уровня МНП в плазме крови проводили у всех пациентов через 12 ч и на 14-й день госпитализации в биохимической лаборатории ГКБ №33 на иммунологическом анализаторе AxSym («Abbott Laboratories», США) с помощью реактива, содержащего моноклональные антитела к МНП человека. Диапазон определяемых концентраций МНП для этого реактива составлял 0—4000 пг/мл.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 («Statsoft», США). Оценку точности диагностических и прогностических моделей и определение пороговых значений с максимальной чувствительностью и специфичностью проводили с помощью операторско-характеристического анализа или Receiver Operating Characteristic (ROC) анализа.

Результаты и обсуждение

Достоверно самая высокая концентрация МНП в обеих точках его измерения (1-я точка через 12 ч после поступления в стационар, 2-я — через 14 сут пребывания в стационаре) отмечена в I-й группе (табл. 1).

У больных с ОИМ (1-я и 2-я группы) выявлены достоверная динамика уровня МНП ($p < 0,001$) и статисти-

чески значимые различия показателей через 14 сут по сравнению с показателями у больных с НС ($p < 0,001$; см. табл. 1).

При анализе уровня МНП в группах больных с митохондриальной дисфункцией было выявлено, что у больных I группы (выраженная митохондриальная дисфункция) на первом этапе наблюдения отмечался наибольший уровень исследуемого маркера, причем на втором этапе (через 14 сут) он увеличивался вдвое. Во II группе (умеренная митохондриальная дисфункция) на первом этапе наблюдения уровень МНП был в 1,5 раза ниже, чем на аналогичном этапе у больных I группы. В III группе уровень МНП на первом этапе наблюдения был наименьшим, а прирост этого маркера через 14 сут был незначительным; как следствие его уровень через 14 сут наблюдения был достоверно ниже, чем в I и II группах.

Таким образом, нами было установлено, что максимальные концентрации МНП при поступлении больных в стационар и через 14 сут и наиболее выраженная их динамика наблюдались у больных с выраженной митохондриальной дисфункцией, а минимальные — у больных с незначительной дисфункцией (табл. 2).

По данным ROC-анализа наличие достоверной динамики уровня МНП (его увеличение на 50% и более в течение первых 14 дней ОКС) являлось одним из признаков ОИМ (специфичность 96,7%, чувствительность 81,8%, 95% ДИ 0,73—0,94, ROC-анализ = 0,945, качество диагностической модели — отличное) (см. рисунок).

Максимальные специфичность (93,3%) и чувствительность (17,7%) уровня МНП, определенного в первой точке (при поступлении), в диагностике ОИМ наблюдались при использовании в качестве референсного значения маркера в первой точке в 100 пг/мл. При референсном значении 50 пг/мл специфичность составляла 56,6% при чувствительности 27,1%.

Выводы

В исследуемых группах пациентов, сходных по преморбидному фону ишемической болезни сердца, течению и медикаментозной терапии острого коронарного

синдрома в остром периоде, наблюдалось наличие достоверной динамики уровня мозгового натрийуретического пептида (увеличение более чем на 50% от исходного) в течение 2-недельного периода в группах пациентов с острым инфарктом миокарда в отличие от пациентов с нестабильной стенокардией. Выявление такой динамики у пациентов с острым коронарным синдромом, позволяет ретроспективно подтвердить диагноз острого инфаркта миокарда.

Диагностических значений мозгового натрийуретического пептида, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики острого инфаркта миокарда, через 12 ч после поступления больных в стационар выявлено не было.

Вместе с тем были найдены взаимосвязи между динамикой уровня мозгового натрийуретического пептида у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, а также степенью митохондриальной дисфункции у этих пациентов. Нами было установлено, что максимальные концентрации мозгового натрийуретического пептида при госпитализации в стационар и наиболее выраженная их динамика наблюдались среди пациентов с выраженной митохондриальной дисфункцией (I группа), а минимальные — у пациентов с незначительной дисфункцией (III группа).

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что необходимость urgentного выбора тактики лечения при остром коронарном синдроме диктует потребность в разработке универсальной прогностической концепции, в том числе в поиске показателя, объединяющего в себе свойства маркера некроза кардиомиоцитов, и показателя выраженности воспалительных процессов в коронарных артериях и миокарде, а также тяжести гемодинамических нарушений. Учитывая наличие высокодостоверной взаимосвязи уровней мозгового натрийуретического пептида с выраженностью митохондриальной дисфункции, можно заключить о необходимости дальнейших исследований, позволяющих уточнить возможности митохондриальной дисфункции в оценке прогноза при остром коронарном синдроме.

Сведения об авторах:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Кафедра клинической функциональной диагностики

Васюк Юрий Александрович — д-р мед. наук, проф. зав. кафедрой.

Крикунов Павел Витальевич — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Куликов К. Г.

Крикунова О. В.

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии

Шабельникова Екатерина Игоревна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. общей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2004; 4 (приложение: 1—28).
2. Bodi V., Sanchis J., Llacer A. et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes; Predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. Int. J. Cardiol. 2005; 98 (2): 277—283.
3. Bassan R. et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. Eur. Heart. J. 2005; 26: 234—240.
4. Morrow D. A., Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003; 108: 250.
5. Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдро-

ме: возможности коррекции миокардиальными цитопротекторами. Клин. фармакол. и тер. 2007; 16 (3): 6—11.

6. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. Кардиоваск. тер. и проф. 2006; 5 (7): 112—123.
7. Кондрашова М. Н. Метаболические состояния митохондрий при разных физиологических состояниях организма. Молекулярные механизмы и регуляция экспериментального обмена. Пушкино; 1987. 140—153.
8. Сухоруков В. С. Гетерогенность и клинко-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1998.
9. Атаханов Ш. Э., Духова З. Н., Катасова Л. А., Комиссарова И. А., Нарциссов Р. П. и др. Корреляция активности дегидрогеназ лимфоцитов и внутренних органов. Мед. журн. Узбекистана 1982; 2: 63—68.

Поступила 14.09.11