

О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Ю.Б. Мартьянова, А.В. Кадыкова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов

## Аминотерминальный мозговой натрийуретический пропептид в диагностике повреждений миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, 414011, Астрахань, ул. Покровская роща, 4, students\_asma@mail.ru

УДК 616-12-008.46-79.4  
ВАК 14.01.26

Поступила в редколлегию  
19 февраля 2013 г.

© О.В. Петрова,  
А.П. Мотрева,  
Ю.Б. Мартьянова,  
А.В. Кадыкова,  
С.А. Шашин,  
Д.Г. Тарасов, 2013

Изучена динамика N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и тропонина Т (ТнТ) в сыворотке крови больных ИБС после планового коронарного шунтирования на работающем сердце. Выявлено, что уровень NT-proBNP при поступлении у больных ИБС коррелировал с функциональным классом, фракцией изгнания и конечным диастолическим объемом. Показано, что уровень NT-proBNP повышается в 1-е сутки после коронарного шунтирования и достигает максимальных значений на 3-и сутки, к 15-м суткам отмечается снижение NT-proBNP. Корреляционный анализ между NT-proBNP и ТнТ выявил обратную корреляцию между показателями, которая указывает на то, что NT-proBNP не может быть использован в качестве маркера повреждения миокарда у больных ИБС после коронарного шунтирования. Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; коронарное шунтирование; маркеры повреждения миокарда; тропонин Т; N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

На сегодняшний день все большее внимание исследователей привлекает изучение NT-proBNP у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1–3, 6–9]. NT-proBNP – пептид, состоящий из 76 аминокислот, образуется в результате протеолиза натрийуретического пептида типа В, который, в свою очередь, синтезируется в кардиомиоцитах. Стимулом для синтеза и секреции NT-proBNP служит повышение давления в камерах сердца (растяжение камер сердца), ишемия, гипоксия, аритмия, сердечная гипертрофия, дисфункция эндотелия сосудов [1–3, 6–9, 14].

В ряде исследований показано, что уровень NT-proBNP отражает тяжесть сердечной недостаточности и степень гемодинамических нарушений у кардиологических больных ИБС [1–3, 6–9]. Однако появляются данные о том, что NT-proBNP является высокочувствительным показателем повреждения миокарда при остром коронарном синдроме, превосходящим диагностическую ценность тропонина [2].

Цель исследования – изучение динамики NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС после планового коронарного шунтирования на работающем сердце и оценка его значимости в сравнении с традиционными маркерами повреждения миокарда.

### Материал и методы

В исследование вошли 50 пациентов-мужчин, которым в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань) выполнялось плановое коронарное шунтирование на работающем сердце в период с 2009 по 2012 г. Средний возраст больных  $57,3 \pm 0,94$  лет. Критериями исключения пациентов из исследования были постинфарктная аневризма, выраженная недостаточность кровообращения (НК) – IV функциональный класс (ФК), по классификации NYHA, фракция изгнания левого желудочка менее 40%, острый коронарный синдром, сочетание ИБС с другой патологией сердца, заболевания почек.

У 35 (70%) пациентов клиническая тяжесть состояния пациентов соответствовала II ФК NYHA, у 15 (30%) пациентов III ФК. В 60% случаев (30 пациентов) больные страдали стенокардией напряжения II ФК, в 40% случаев (20 пациентов) – III ФК. У 15 (30%) пациентов диагностировали I стадию НК, по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, у 35 (70%) пациентов диагностировали II стадию НК.

В 29 (41,4%) наблюдениях регистрировали ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза (ПИК). Эхокардиографические характеристики левого желудочка: фрак-

ция выброса (изгнания) левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила  $48,1 \pm 1,94\%$ , конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ)  $101,75 \pm 4,53$  мл, конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ)  $81,6 \pm 1,3$  мл. Коронарографическое исследование выявило у пациентов многососудистое поражение коронарных артерий.

Всем пациентам было выполнено плановое коронарное шунтирование на работающем сердце, количество шунтированных коронарных артерий составило  $2,94 \pm 0,053$ , длительность операции  $143,3 \pm 8,05$  мин. Для стабилизации миокарда при операции на работающем сердце использовали вакуумный аппарат «Guidant Acrobat» фирмы «Medtronic» (США). В послеоперационном периоде пациентам проводили электро- и эхокардиографическое исследование.

Объектом лабораторного исследования были образцы крови больных ИБС. Кровь для приготовления сыворотки получали пункцией кубитальной вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после взятия крови, консервировали 1% раствором азида натрия и хранили до исследования при температуре  $-18^\circ\text{C}$ . Кроме больных ИБС было обследовано 30 практически здоровых лиц (доноров) в возрасте от 45 до 60 лет.

NT-proBNP (референтные пределы 0–125 пг/мл) и ТнТ (верхний референтный уровень 0,1 нг/мл) изучали в динамике (при поступлении, на 1-е, 3-и, 6-е, 9-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства). Исследование выполняли на электрохемилюминисцентном анализаторе «Eleclys 2010» с использованием стандартных наборов («Roche Diagnostics», Германия).

Все данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (δ), степень частоты признаков (p) и ошибки средних (m). Достоверность отличий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции (r) при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: 0,7 и более выраженная; 0,4–0,69 умеренная; 0,39 и менее слабая.

## Результаты

Ранний послеоперационный период у больных ИБС протекал без особенностей. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма, синдром малого выброса, острая сердечно-сосудистая недостаточность, периоперационный инфаркт миокарда) не было, инотропная поддержка не проводилась. Паци-

енты в послеоперационном периоде получали стандартное лечение, пребывание в реанимационном отделении продолжалось в среднем  $21,3 \pm 3,5$  ч; пациенты были выписаны из стационара на  $16,8 \pm 0,4$  сутки.

Оценку степени повреждения миокарда у больных ИБС при поступлении и в послеоперационном периоде проводили в соответствии с критериями ВОЗ, на основании типичной клинической картины, патогномичных изменений ЭКГ и эхокардиографии, изменении содержания ТнТ в сыворотке крови больных ИБС. На первых этапах исследования был проведен корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС и клинико-функциональными данными (табл. 1).

Корреляционный анализ выявил следующее: прямую корреляцию между уровнем NT-proBNP и ФК NYHA ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,002$ ), обратную корреляцию между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,02$ ), прямую корреляцию между уровнем NT-proBNP и КДО ЛЖ ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,02$ ). Результаты изменения NT-proBNP и ТнТ в сыворотке крови пациентов на всех этапах исследования представлены в табл. 2.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС при поступлении варьировал от 100,2 до 666,4 пг/мл и в среднем составил  $272 \pm 56$  пг/мл. В 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень NT-proBNP достоверно повышается в 1,9 раза по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,01$ ). К 3-м суткам сохраняется тенденция к достоверному увеличению уровня NT-proBNP в 1,7 раза по сравнению с 1-ми сутками ( $p < 0,05$ ). На 6-е сутки отмечается недостоверное снижение уровня NT-proBNP в 1,55 раза ( $p > 0,05$ ) по сравнению с 3-ми сутками. К 9-м суткам сохраняется достоверное снижение уровня NT-proBNP в 1,28 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 6-ми сутками ( $p < 0,001$ ). К 15-м суткам уровень NT-proBNP недостоверно снижается по сравнению с 9-ми сутками и не достигает исходных значений.

Содержание ТнТ в сыворотке крови больных ИБС при поступлении не отличалось от значений контрольной группы (доноров). В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечается достоверное увеличение содержания ТнТ в 7,8 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными значениями. На 3-и сутки наблюдается достоверное снижение содержания ТнТ в 1,43 раза по сравнению с 1-ми сутками ( $p < 0,05$ ). К 6-м суткам сохраняется тенденция к достоверному снижению содержания ТнТ в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 3-ми сутками. На 9-и сутки содержание ТнТ достоверно снижается в 3 раза по сравнению с 6-ми сутками ( $p < 0,001$ ) и достигает исходных значений.

Для определения значения NT-proBNP в диагностике повреждения миокарда после коронарного шунтирования мы провели корреляционный анализ между NT-proBNP и ТнТ на всех этапах исследования. В результате установлено, что: в 1-е сутки после коронарного шунтирования имеется слабая прямая корреляция ( $r = +0,21$ ;

**Таблица 1**

Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-функциональным обследованием больных ИБС

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
Возраст, лет	0,06	>0,05
ФК NYHA	0,41	0,002
Стадия НК	0,27	>0,05
ЭКГ-признаки ПИК	0,034	>0,05
Стадии ГБ	0,01	>0,05
ФВЛЖ, %	-0,63	0,02
КДО ЛЖ, мл	0,36	0,02
КСО ЛЖ, мл	0,05	>0,05

**Таблица 2**

Динамика NT-proBNP и ТнТ в сыворотке крови пациентов, \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,05$

Показатель	При поступлении	После операции, сутки					Доноры
		1-е	3-и	6-е	9-е	15-е	
NT-proBNP, пг/мл	272±56	523±99*	889±102**	572±83**	444±113**	425±66	68,97±13,65
ТнТ, нг/мл	0,0095±0,0008	0,68±0,07*	0,5±0,05**	0,27±0,01**	0,009±0,0007*	0,009±0,0007	0,009±0,0007

$p < 0,05$ ); на 3-и сутки слабая обратная корреляция ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ); к 6-м суткам слабая обратная корреляция ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ); на 9-е и 15-е сутки слабая обратная корреляция ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) между NT-proBNP и ТнТ. Отметим, что все выявленные виды корреляционной зависимости носили слабый характер.

### Обсуждение

На сегодняшний день данные о клинико-диагностическом значении NT-proBNP у больных ИБС противоречивы. Д.В. Шумаков и его коллеги [9] не обнаружили корреляций между уровнем NT-proBNP и ФК NYHA. В то же время другие авторы описали ее наличие, однако М. Richards и др. [13] указали, что одни и те же концентрации NT-proBNP могут быть у пациентов разных функциональных классов. И.А. Козлов и др. отметили умеренные корреляционные связи между уровнем NT-proBNP и ФК NYHA, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ [7].

Учитывая тот факт, что данные о клинико-диагностическом значении NT-proBNP у больных ИБС противоречивы, мы провели корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и клинико-функциональными данными больных ИБС. Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и клинико-функциональными данными и эхокардиографическими характеристиками ЛЖ у больных ИБС показал прямую корреляцию между уровнем NT-proBNP и ФК NYHA, обратную корреляцию между уровнем NT-proBNP и ФВЛЖ, прямую корреляцию между уровнем NT-proBNP и КДО ЛЖ, что совпадает с данными других исследователей [1, 6–9].

Наличие корреляций между уровнем NT-proBNP и клинико-функциональными данными и эхокардиографическими характеристиками ЛЖ у больных ИБС позволяет предположить, что уровень NT-proBNP в сыворотке

крови больных ИБС при поступлении может быть использован в качестве критерия для оценки тяжести состояния больных (выраженность сердечной недостаточности) и нарушений внутрисердечной гемодинамики (диастолической дисфункции миокарда). На сегодняшний день в литературе появляются данные о возможности использования NT-proBNP в качестве маркера повреждения миокарда при остром коронарном синдроме [2]. В связи с чем мы изучили динамику NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС после планового коронарного шунтирования на работающем сердце в сравнении с традиционным маркером повреждения миокарда ТнТ.

Анализ динамики NT-proBNP и ТнТ в сыворотке крови больных ИБС после планового коронарного шунтирования на работающем сердце выявил, что в 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечается повышение уровня NT-proBNP и содержания ТнТ в сыворотке крови больных ИБС. Причиной повышения NT-proBNP и содержания ТнТ в сыворотке крови больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце является интраоперационное повреждение миокарда, в основе которого лежит ишемия и гипоксия. Известно, что ишемия служит стимулом для синтеза секрета в кардиомиоциты NT-proBNP, гипоксия в свою очередь повреждает кардиомиоциты с последующим выбросом из них в кровь NT-proBNP и ТнТ [5, 9, 11, 13].

На 3-и сутки после коронарного шунтирования на работающем сердце у больных ИБС наблюдается разнонаправленная динамика: повышение NT-proBNP и снижение ТнТ. Снижение содержания ТнТ на 3-и сутки после оперативного вмешательства с учетом клинико-инструментальных данных (отсутствие клиники инфаркта миокарда и патогномичных изменений на ЭКГ) указывает на обратимый характер повреждения миокарда. Повышение уровня NT-proBNP на 3-и сутки после опе-

ративного вмешательства свидетельствует о сохранении стимула для синтеза и секреции NT-proBNP. Возможно, что причиной стимула и секреции NT-proBNP является снижение ФВ ЛЖ после коронарного шунтирования на 2–4% от исходных значений [10, 11].

К 6-м и 9-м суткам после коронарного шунтирования на работающем сердце у больных ИБС сохраняется тенденция к снижению содержания ТнТ, к 15-м суткам содержание ТнТ достигает исходных значений. Уровень NT-proBNP к 6-м и 9-м суткам после оперативного вмешательства, в отличие от ТнТ, снижается незначительно и к 15-м суткам не достигает исходных значений.

Для того чтобы определить взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и содержанием ТнТ, мы провели корреляционный анализ между NT-proBNP и ТнТ на всех этапах исследования, который показал обратную корреляцию между изучаемыми показателями на 3-и, 6-е, 9-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства. Результаты работы выявили различия в динамике уровня NT-proBNP и содержания ТнТ у больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце. Различия в динамике изучаемых маркеров, вероятно, обусловлены разной функцией каждого из них в организме человека.

ТнТ, будучи структурным белком кардиомиоцитов, обладает кардиоспецифичностью. Содержание ТнТ в сыворотке крови больных ИБС после коронарного шунтирования отражает характер повреждения кардиомиоцитов во время коронарного шунтирования на работающем сердце [5, 8]. NT-proBNP не является структурным белком, секретируется в кардиомиоцитах. Стимулом для секреции NT-proBNP является региональное или гло-

бальное нарушение систолической или диастолической функций левого желудочка, локальная ишемия. Таким образом, уровень NT-proBNP отражает выраженность сердечной недостаточности и не может быть использован в качестве маркера повреждения миокарда у больных ИБС после коронарного шунтирования.

### Список литературы

1. Андреев Д.А. // Лабораторная медицина. 2003. № 6. С. 42–46.
2. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004. № 4. С. 74–78.
3. Бокерия, Л.А., Самуилова Д.Ш., Плющ М.Г. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. № 4. С.61–65.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1998.
5. Морозов Ю.А., Гончарова А.А., Чарная М.А. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. № 3. С. 54–56.
6. Мошкин И.К., Шумаков Д.В. // Лаборатория. 2005. № 2. С. 6–7.
7. Козлов, И.А., Харламова И.Е., Кричевский Л.А. // Общая реаниматология. 2009. № 3. С. 24–28.
8. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. // Лабораторная медицина. 2003. № 8. С. 1–8.
9. Шумаков Д.В., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. // Вест. трансплантологии и искусственных органов. 2007. № 1. С. 54–61.
10. Hutfless R., Kazanegra R., Madani M. et al. // J. Ann. Coll. Cardiol. 2004. V. 43. P. 1873–1879.
11. Lee T.H., Thomas E.J., Ludwig L.E. // Am. J. Cardiol. 1996. V. 77. P. 1031–1036.
12. Morimoto K., Mori T., Ishiguro S et al. // Surg. Today. 1998. V. 28. P. 23–29.
13. Richards M., Nicholls M.G., Espiner E.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. V. 47. P. 52–60.
14. Vanderheyden M., Bartenek J., Goethals M. // Eur. J. Heart Fail. 2004. V. 110. P. 124–127.