

Ибрагимов М.С., Козлов П.А., Милащенко А.И. Ходыкина Л.П.

Сравнительный анализ показателей фактора виллебранда и мозгового натрийуретического пептида у больных с острым коронарным синдромом

Муниципальное бюджетное учреждение центральная городская клиническая больница № 24, отделение реанимации и интенсивной терапии, г. Екатеринбург.

Ibragimov M.S., Kozlov P.A., Mylashenko A.I., Khodykina L.P.

Comparative analysis of von willebrand factor and brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome

Резюме

Целью нашего исследования являлось изучение динамики изменения биомаркеров фВб, МНУП у больных с ОКС без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST, в том числе подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). В исследование были включены 207 больных, из них 124 мужчины и 83 женщины. По результатам исследования мы сделали вывод что определение фВб, МНУП, имеет важное значение для коррекции терапии, а также для определения прогноза.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, мозговой натрийуретический пептид, острый коронарный синдром

Summary

The aim of our study was to investigate the dynamics of changes in biomarkers von Willebrand factor, BNP in patients with ACS without ST-segment elevation and with ST-segment elevation, including patients with percutaneous coronary intervention (PCI). The study included 207 patients, including 124 men and 83 women. According to the results of investigation is we concluded that the definition of the FIB, BNP, is essential for the correct therapy and to determine the prognosis.

Keywords: von Willebrand factor, brain natriuretic peptide, acute coronary syndrom

Введение

Динамический контроль за некоторыми основными лабораторными биомаркерами является важным для оценки эффективности проведенной терапии и определения окончательной тактики ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). К таким биомаркерам относится фактор фон Виллебранда (фВб), мозговой натрийуретический пептид (МНУП). Несмотря на многочисленные исследования по изучению этих показателей на сегодняшний день нет единой концепции или стандартизированного подхода по назначению, определению и контролю данных биомаркеров при ОКС (1,4.) Также, малоизученным остается влияние какой либо терапии на эти показатели (2,5). В литературе мы нашли лишь немного данных по изучению динамики фВб, МНУП у больных с ОКС, особенно в зависимости от состояния сегмента ST (3,5,6.). Учитывая некоторые имеющиеся индивидуальные особенности патогенетического течения ОКС в зависимости от исходного состояния сегмента ST, актуальным является изучение динамики таких биомаркеров у этой категории больных с целью объективизации состояния сердечно сосудистой системы (ССС), оценки прогностического риска возможных сердечно

сосудистых осложнений (ССО), а также эффективности проводимой терапии.

Задачей нашего исследования являлось изучить динамику изменения биомаркеров фВб, МНУП у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) и с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ), в том числе подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Материалы и методы

Исследование проводилась на базах МБУ ЦКГБ №24 г. Екатеринбурга и Свердловской областной больницы №2. В исследование были включены 207 больных, из них 124 мужчины и 83 женщины, средний возраст составил 57,4±8,4 лет.

Критерии включения и исключения из исследования.

Критериями включения больных в исследования являлись случаи подозреваемых ОКС с соответствующей клиникой и ЭКГ изменениями, характерными для ишемии, повреждения или инфаркта миокарда (в виде депрессии или подъема сегмента ST, резкого снижения амплитуды зубца R, инверсии зубца T, впервые или повторно возникшей острой блокады ножек пучка Гиса, со-

Таблица.

Критерий	Значение
Возраст, лет	57,4±8,4
Женщины	83
Мужчины	124
Длительность ИБС (ср. показатель), лет	6,3
Наличие АГ, %	68%
Отягощенный анамнез по ССЗ, %	81%
ПИКС, %	21%
Курение, %	41%
СД (компенсированный), %	31%

четанная патология), возраст до 75 лет.

Не были включены в исследования больные с хронической сердечной недостаточностью III и IV ф.к. по NYHA, с тяжелыми формами сахарного диабета в период суб- или декомпенсации, больные с выраженной бронхолегочной патологией в фазе обострения.

Клиническая характеристика исследуемых больных приведено выше в таблице.

Изучение биомаркеров было осуществлено в лабораториях V уровня, врачами высшей категории с аппаратами микропланшетный ридер Antos 2020 (Австрия) для определения фактора Виллебранда и I-STAT (Abbuot USA) для определения В-тип (мозговой) натрийуретического пептида (BNP или МНУП)), которые предназначены для использования в *in vitro* диагностике.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 6.0. При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Сравнение наблюдений внутри группы до и после терапии выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

В группе больных с ОКС первоначально была изучена динамика показателей фВб и МНУП.

Сравнительное изучение динамики фВб у больных с различными формами ОКС

В процессе наблюдения за показателем фВб получено закономерное изменение соотношения в зависимости от времени на фоне проведенной терапии. Если при поступления нормальные показатели фВб констатированы у 12,5% больных, а повышенные у 87,5%, то через 7 дней получено достоверное изменение прежнего соотношения в пользу нормализации показателя фВб (68,4% норма, 31,6% повышенный $p < 0,005$). Необходимо отметить, что у некоторых больных даже на фоне активного лечения через 6 месяцев не отмечено снижение фВб до нормальных величин (15,2%). При анализе результатов выявлено, что основной процент повышенных показателей фВб констатирован у больных подвергающихся ЧКВ и не получающих адекватную медикаментозную терапию. Соотношение показателей фВб продемонстрировано на рисунке №1.

В процессе изучения динамики показателя фВб первое статистически достоверное снижение результатов $p < 0,005$ наблюдалось через 6,5 суток.

В дальнейшем отмечено закономерное динамическое снижение фВб, а второй пик статистически достоверного снижения фВб отмечено через 90 суток. При сравнении результатов показателей фВб между 90 (131) и 120 (124) сутками статистически достоверных различий не получено Рисунок 2.

Также была изучена сравнительная динамика фВб у

Схематический дизайн исследования.

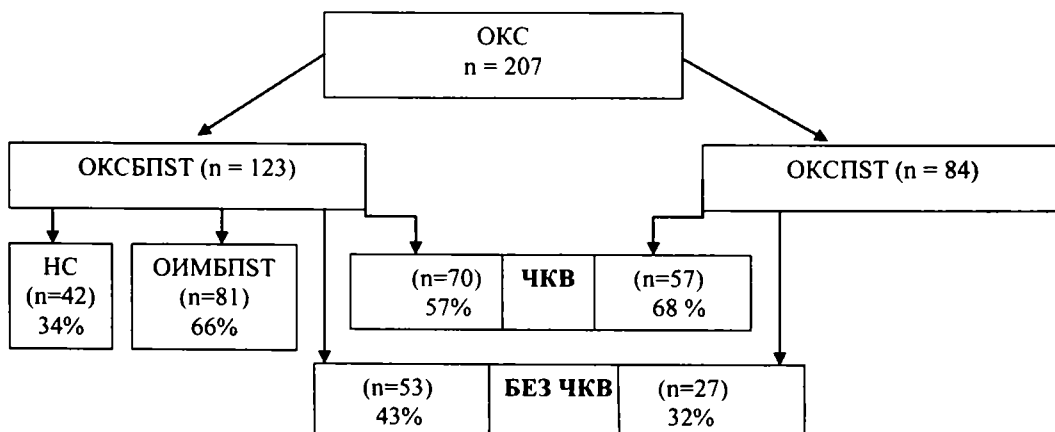




Рисунок 1. Изменения соотношения фВб в динамике у больных с ОКС

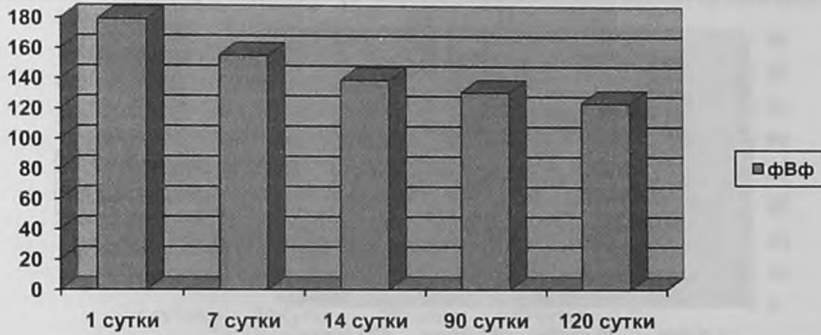


Рисунок 2. Динамика изменения показателя фВб у больных с ОКС

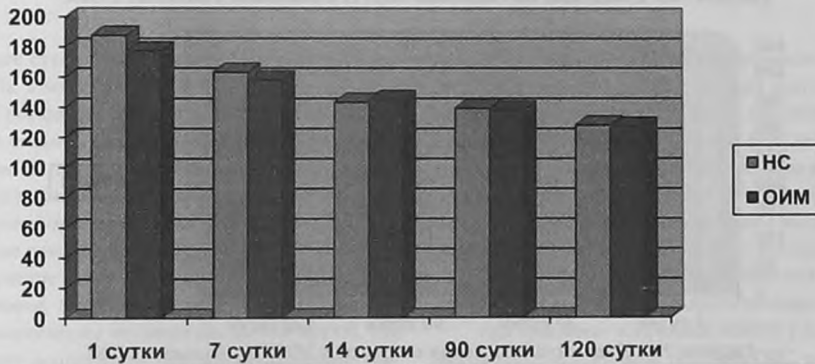


Рисунок 3. Динамика изменения показателя фВб у больных с различными вариантами ОКСБПСТ

больных с различными исходами ОКСБПСТ, подтвержденные инструментально лабораторными данными в виде окончательного диагноза ИБС нестабильная стенокардия (НС) или острый инфаркт миокарда (ОИМ).

При анализе полученных результатов выявлено следующее; у больных с ИБС НС имеет место относительно повышенный показатель фВб (187,8) по сравнению с ИБС ОИМ (177,6), но без статистически значимого различия ($p > 0,05$). В процессе дальнейшего наблюдения не получено существенной значимой разницы в показателях фВб у больных с ИБС НС и ИБС ОИМБПСТ. Рисунок № 3.

Данный факт имеет важное клиническое значение в плане определения стратегического подхода ведения больных с ИБС НС. Необходимо учесть то, что патогенетические основы ИБС НС ни чем не «лучше» чем ИБС ОИМ, а можно предположить, что в некоторых аспектах

даже «хуже» в плане незавершившегося процесса атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции. Сказанное выше можно частично интерпретировать совместно с результатами следующего сравнения показателей фВб у разных групп больных с ОКСБПСТ подвергавшихся ЧКВ и без него. Из рисунка 4 наглядно видно, что у больных с ОКСБПСТ подвергающихся ЧКВ показатель фВб на протяжении 6 месяцев остается высокими (181,3 и 133,4) по сравнению с больными которым не проведено ЧКВ (179,8 и 124). На 20 сутки у больных с ОКСБПСТ с ЧКВ показатель фВб (168,4) был статистически значимо больше в сравнении с больными с ОКСБПСТ без ЧКВ (138,8) $p < 0,005$. В обеих группах наблюдалось достоверное статистически значимое снижение показателя фВб в течение срока наблюдения (до 120 суток).

При сравнении показателей фВб между группами

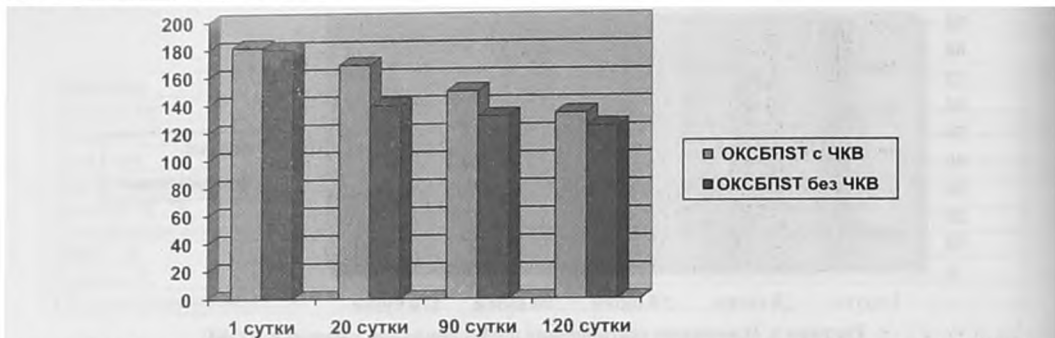


Рисунок 4. Динамика изменения показателя фВб у больных с различными вариантами терапии ОКСБПСТ

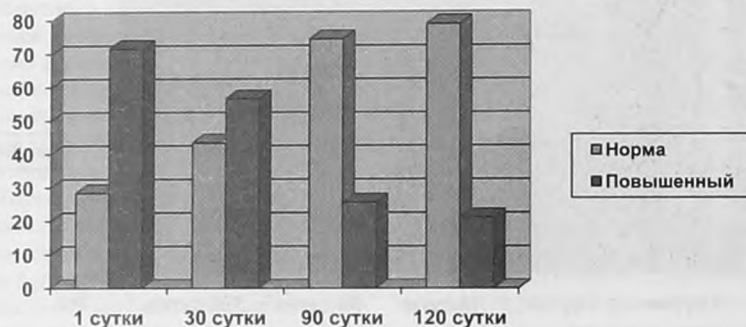


Рисунок №5. Изменения соотношения МНУП в динамике у больных с ОКС

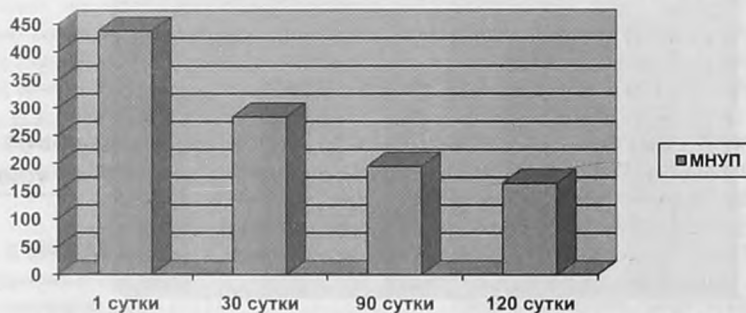


Рисунок №6. Динамика изменения показателя МНУП у больных с ОКС

на 120 сутки статистически значимого различия не получено.

По динамике показателя фВб можно предполагать т.н. травматизацию эндотелия на фоне ЧКВ и обоснованное назначение усиленной двойной антитромбоцитарной терапии и агрессивных максимальных доз антигиперлипидемических препаратов у больных с ОКСБПСТ. С другой стороны стабильные сохраненные повышенные показатели фВб у больных с ОКСБПСТ после ЧКВ подтверждает наличие «плохой» эндотелизации а в общей популяции ОКСБПСТ малой эффективности проводимой терапии.

При более глубокой детализации полученных данных статистически значимое улучшение (т.е. снижение) показателей фВб наблюдалось у пациентов получавшие комбинированную терапию низкомолекулярным гепарином - эноксапарином, ацетилсалициловой кислотой, кло-

пидогрелем и максимальными терапевтическими дозами аторвастатина.

При сравнении фВб у больных с ОКС с подъемом сегмента ST и без него констатировано следующее; фВб первые сутки статистически значимо выше у больных с подъемом сегмента ST, чем без подъема ST. В последующем отмечено прогрессивное его снижение на 7 сутки. У больных с ОКСБПСТ и ОКСПСТ на 7 сутки достоверных различий в показателях фВб не получено. В динамике нормализация показателя фВб более выражено наблюдалось у больных с ОКСПСТ (хотя статистически недостоверно при сравнении между группами).

Сравнительное изучение динамики МНУП у больных с различными формами ОКС.

В общей популяции больных с ОКС в течении срока наблюдения, т.е. до 120 суток, отмечено изменение первоначального соотношения показателей МНУП. То есть,

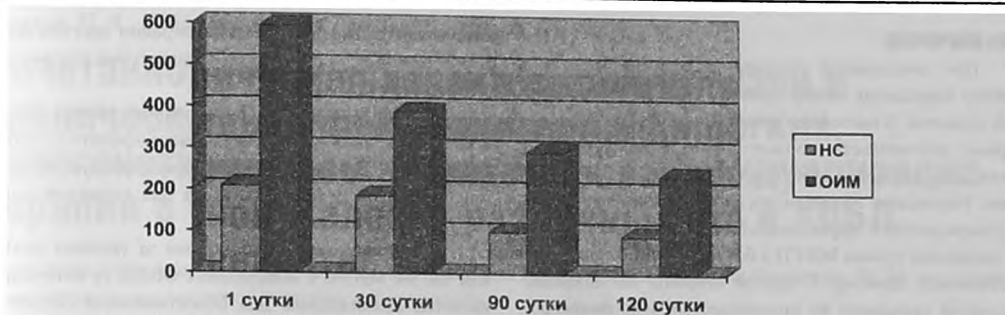


Рисунок №7. Динамика изменения показателя МНУП у больных с различными вариантами ОКСБПСТ

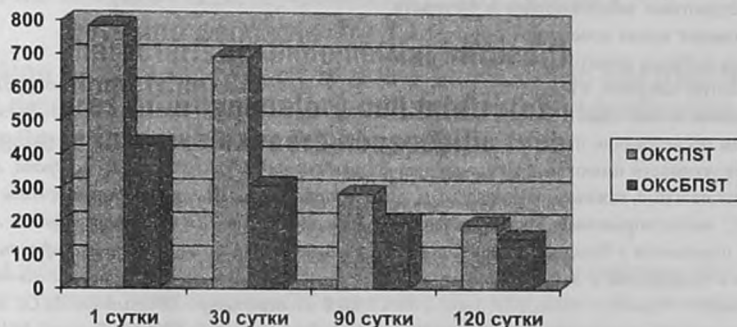


Рисунок №8. Динамика изменения показателя МНУП у больных с различными вариантами ОКС

если в первые сутки повышенные цифры МНУП отмечены у 71,6%, а нормальные у 28,4%, то через 120 дней нормальные показатели составляли у 78,9%, а повышенные у 21,1% больных с ОКС, $p < 0,005$ (Рисунок 5). В литературе имеется достаточное количество исследований, подтверждающих неблагоприятный прогноз ОКС у больных с повышенными цифрами МНУП. Следует отметить, что выявление повышенного показателя данного маркера и его однократное измерение не имеет важной клинической значимости. В последние годы очень актуальным стало т.н. динамическое изучение показателя МНУП, или как указывают некоторые авторы мониторингирование концентрации МНУП (мк МНУП).

У больных с ОКС в процессе наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня МНУП через 30 дней в сравнении с показателями первых суток (на 35,4%). В дальнейшем, на 90 и 120 сутки констатирована динамика статистически значимого снижения МНУП, по сравнению с предыдущими показателями (1 и 30 сутки). Рисунок 6.

Следует отметить, что при анализе данных, нами установлено, что наличие некоторых сопутствующих патологий, таких как мерцание предсердий, дилатация камер сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, клапанная болезнь сердца, анемический синдром у больных с ОКС сопровождается значимым повышением показателя МНУП. Поэтому при интерпретации показателей МНУП следует обязательно учитывать выше сказанное и проводить комплексную терапию как основной, так и сопутствующей патологии. Некоторые авторы подчеркивают незначимое повышение МНУП у больных с некардиальной

патологией. Основной областью рутинного определения МНУП является дифференцированная диагностика одышки, точнее ее генеза (кардиального или некардиального генеза). Этот тест-метод и сам факт, неоспоримы ввиду большого масштаба доказательной базы и актуальны до сегодняшнего дня. Но это не может быть распространено на больных с ОКС, особенно в сочетании с выше указанными, сопутствующими патологиями, где показатели МНУП статистически значимо больше, чем у больных с т.н. «чистыми» ОКС без декомпенсации сопутствующих заболеваний.

При сравнении показателей МНУП у больных с лабораторно подтвержденными исходами ОКС, отмечено статистически значимо повышенные цифры МНУП у пациентов с ИБС ОИМ по сравнению с больными ИБС НС. В первые сутки у больных с ИБС ОИМ МНУП составлял 594,4, а с ИБС НС 208,4 $p < 0,005$. Несмотря на общие патогенетические основы ОИМ и НС, в окончательном этапе сформированный очаг некротического повреждения и окружающая его зона видимо больше перегружаются и растягиваются по сравнению с участком относительной хронической ишемией при НС. Статистически значимо повышенный уровень МНУП у больных с ОИМ по сравнению с пациентами НС наблюдался во всем периоде наблюдения до 120 суток (Рисунок 7).

Также интересным и не менее важным является определение МНУП при различных вариантах изменения сегмента ST у больных с ОКС. (Рисунок 8). С первых суток при ОКСПСТ отмечен повышенный средний уровень МНУП (783,4) по сравнению с больным ОКСБПСТ (428,2) $p < 0,005$. Это соотношения сохранялось на 30, 90 и 120 сутки.

Заключение

При детализации полученных данных выявлена важная корреляция между уровнем МНУП и проведенной терапией. В настоящее время убедительных и достоверных доказательств в пользу определенной терапии в отношении снижения МНУП у больных с ОКС не получено. Результаты проведенных пилотных исследований подтверждающих эффективность определенной терапии по снижению уровня МНУП у больных с ОКС носят дискуссионный характер. С другой стороны большинство экспертов указывают на преимущество мультимаркерного подхода при оценке прогностического риска у больных с сердечно сосудистыми заболеваниями (в частности при ОКС). В настоящее время сочетанное определение МНУП и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) имеет принципиальную важность в оценке прогностического риска у больных с ОКС. Как в других исследованиях, так и в нашем исследовании полученные данные у больных ОКС в совокупности имеют некоторые следующие общие, принципиальные, важные значения:

1. При ОКС неблагоприятный прогностический исход в основном отмечается у больных с повышенным уровнем МНУП и с тенденцией к дальнейшему его нарастанию в динамике.

2. У больных с ОКС и со стабильным повышенным уровнем МНУП без нарастания в динамике и по-

степенным снижением его концентрации прогноз более благоприятный по сравнению с пациентами указанными в первом пункте.

3. При констатации повышенного уровня МНУП и как следствие отсутствие желаемого эффекта от проведенной терапии, следует пересмотреть базовую терапию или стратегию ведения пациента для снижения риска ССО и улучшения прогноза.

4. Динамическое наблюдение за уровнем МНУП или т.н. мк МНУП и определения ФВЛЖ (в сочетании), является обязательным для объективизации состояния ССС и оценки эффективности проводимой терапии. ■

Ибрагимов М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Козлов П.А., аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Милащенко А.И., ординатор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Ходыкина Л.П., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УГМУ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Ибрагимов М.С., г. Екатеринбург, пер. Рижский 16/2. 620085, Тел.: +7-343-2978385, e-mail: ibragimovmd@yandex.ru

Литература:

1. Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.И. Казначеева, Е.Г. Босых, Г.А. Ткачев, М.Я. Руда. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах терапии лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиологический Вестник том III(XV), ч2 2008, стр.44-53
2. М.Ю. Гляриов, Н.А. Новикова Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. ч5, том2, 2009, стр.12-17.
3. Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.Г. Босых, Г.А. Ткачев, М.Я. Руда Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах терапии лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиология 2,2010 Том 50. Стр. 15-20.
4. Плинер Т.П. Применение аторвастатина в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом. Кандидатская диссертация 2008. Стр 74-77.
5. Болезни сердца по Браунвальду (Руководство по сердечно-сосудистой медицине) Том 3, 2013г. стр. 1346-1351.
6. Березин А.Е., Самура Т.А. Роль элевации мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, как маркера раннего постинфарктного ремоделирования. Запорожский медицинский журнал ч1(70), 2012г. стр. 8-13