

глюкозой достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации, свидетельством которого является снижение уровня гликированного гемоглобина. В исследовании DECODED показано, что более высокий риск смерти от ССЗ был у пациентов с повышением постпрандиального уровня глюкозы более 11,1 ммоль/л, независимо от гликемии натощак. В крупном мета-анализе исследований с применением акарбозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа M. Hanefeld показано, что риск развития оим снижался на 64%, стенокардии на 22%, инсульта на 35%. В исследовании The Stop NIDDM, завершившегося в 2001г, показано, что глюкозой в сравнении с плацебо достоверно снизил частоту перехода НТГ в СД 2 типа — на 36%, развитие новых случаев гипертонической болезни на 34%, ОИМ на 91%, любого зафиксированного сердечно-сосудистого события на 49%.

Заключение

Модифицируемые факторы риска оказывают существенное влияние на состояние коронарных артерий у женщин с ИБС. СД 2 типа является фактором риска прогрессирования атеросклероза коронарных артерий с развитием многососудистых поражений. Тяжесть атеросклероза прямо зависит от длительности и

степени компенсации СД: чем больше стаж СД, тем более выражено нарушение коронарного кровотока, при отсутствии состояния компенсации СД, доля многососудистых изменений значительно больше. НТГ так же оказывает неблагоприятное влияние на коронарные сосуды. Акарбоза является эффективным лекарственным средством, предотвращающим прогрессирование НУО от НТГ до СД 2 типа, а так же сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с НУО.

Литература

1. М. Н. Мамедов, В. Н. Шишова. Перспективы применения антигиперлипидемических препаратов у больных с метаболическим синдромом и предиабетом. Кардиология № 6, 2007.
2. Е. В. Шляхто с соавторами. Тактика лечения артериальной гипертензии, различных типов стенокардии и сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом тип 2. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2008 г.
3. В. В. Толкачева с соавторами. Прогностическое значение и возможности коррекции гиперлипидемии у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиническая фармакология и терапия № 2, 2008.
4. И. И. Дедов, А. А. Александров. Диабетическое сердце. Causa Magna Сердце № 1, 2004.
5. А. М. Мкртумян. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена. Сердце № 6, 2003.
6. А. М. Мкртумян. Особенности течения и лечения нарушения углеводного обмена при метаболическом синдроме. Сердце, № 5, 2005.

Значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и ряда провоспалительных цитокинов для прогноза сердечно-сосудистой смерти у больных ишемической болезнью сердца

С. Ю. Волкова, В. А. Шуплецова, Е. М. Меженев, М. А. Пушникова, С. В. Шалаев

Институт терапии Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАН; Кардиологический диспансер Тюменской областной клинической больницы, Тюменская Государственная Медицинская Академия, г. Тюмень.

Резюме

В проспективное наблюдение были включены 96 больных ИБС, в том числе 63 пациента с ХСН, из них 32 с ФВЛЖ < 40%. Средний срок наблюдения составил 27 ± 10 месяца. Результаты проведенного исследования показали, что предикторами летального исхода являются плазменный уровень NT-proBNP > 1000 пг/мл, ИЛ-6 > 10 пг/мл, ФНО-α > 4 пг/мл, ФВЛЖ < 40%, гемоглобин крови < 120 г/л, наличие ЭХОКГ признаков дилатации левых отделов сердца и наличие нарушений ритма сердца. Плазменный уровень ИЛ-6 < 1 пг/мл в 5 раз снижал риск летального исхода в процессе наблюдения.

Ключевые слова: ИБС, NT-proBNP, ФНО-α, ИЛ-6, прогноз.

В настоящее время в практике используются целый ряд клинических, электрокардиографических, эхокардиографических, лабораторных показателей, обладающих независимой прогностической ценностью для оценки риска неблагоприятного течения ИБС, в том числе с сопутствующей СН, которая является самым частым осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы [1-4]. При этом большая часть информации, касающейся прогностического аспекта, относится к натрийуретическим пептидам, в частности, к N-концевому фрагменту мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) [5]. Актуальным является исследование влияния иммунной активации и системного воспаления на прогрессирование СН. Наиболее значимыми компонентами этой активации признаны провоспалительные цитокины, такие, как фактор некроза опухоли — альфа (ФНО- α) и интерлейкины, в частности, интерлейкин-6 (ИЛ-6) [6].

Изначальная гипотеза данного исследования состояла в том, что сохраняющийся высокий уровень NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6 у больных ИБС будет соотноситься с более высокой вероятностью развития в дальнейшем летального исхода. В процессе проспективного наблюдения также планировалось сопоставить прогностическое значение плазменных уровней NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6 у больных ИБС с рядом ранее выявленных предикторов, обладающих независимой прогностической ценностью.

Материалы и методы

При включении больных в открытое проспективное исследование руководствовались следующими критериями: верифицированный в стационарных условиях диагноз ИБС, в том числе перенесенный ИМ, и информированное согласие пациента включение в исследование. Критериями исключения являлись воспалительные и аутоиммунные заболевания, нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 4 месяцев, сахарный диабет в стадии декомпенсации, нарушение функции щитовидной железы в стадии декомпенсации, тяжелые нарушения функции паренхиматозных органов, аортальный стеноз, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, возраст старше 70 лет. Для диагностики ХСН были использованы критерии в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [7].

С. В. Шалаев — д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, гл. кардиолог Тюменской обл. и г. Тюмени;

С. Ю. Волкова — к. м. н.

Из 198 обследованных пациентов в соответствии с избранными критериями в проводимое исследование были включены 96 больных (81,3% мужчин, средний возраст $53,9 \pm 7,6$ лет), которые после общеклинического обследования с оценкой симптомов ХСН согласно национальным рекомендациям ВНОК [7], а также после оценки данных ЭХОКГ были разделены на 3 сопоставимые по полу и возрасту группы:

1) группа больных ХСН ишемического генеза с систолической дисфункцией ЛЖ (СДФЛЖ) (ФВЛЖ < 40%) — 32 пациента;

2) группа больных ХСН ишемического генеза с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ССФЛЖ) (ФВЛЖ 40%) — 31 пациент;

3) группа больных ИБС без объективных и субъективных признаков ХСН (ФВЛЖ 50%) — 33 пациента. У всех наблюдаемых пациентов производился забор крови для определения биохимических показателей, NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6. Единица измерения концентрации NT-proBNP (Biomedica, Австрия) — фмоль/мл, ФНО- α и ИЛ-6 - BioSource (Бельгия) — пг/мл. СДФЛЖ определялась по данным ЭХОКГ при фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%.

В процессе проспективного наблюдения пациентов регистрировались случаи сердечно-сосудистой смерти, проведение операции реваскуляризации, госпитализации в связи с острым коронарным синдромом (ОКС) или в связи с декомпенсацией ХСН. В течение всего исследования пациенты получали стандартное фармакологическое лечение ХСН, соответствующее национальным рекомендациям [7]. За трехлетний период наблюдений в исследуемых группах больных оценивался относительный риск летального исхода, вызванный сердечно-сосудистыми причинами. При этом под сердечно-сосудистой смертью подразумевалась внезапная сердечная смерть, смерть, вследствие ИМ, инсульта или обострения СН.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA (версия 6.0). Тестировали параметры распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде Me (25-75%) (медиана, 25-75 перцентиль). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для оценки динамических изменений внутри групп применяли непарметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon) для парных величин. При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу

(Yates corrected Chi-squared), двухсторонний точный критерий Фишера (Fisher exact test). Относительный риск (ОР) определяли с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проведения анализа выживаемости были построены таблицы времен жизни и оценки Каплана-Мейера с графиком функции выживаемости. Для выявления предикторов развития летального исхода выбран прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) бинарной логистической регрессии (Binary Logistic Regression) (пакет SPSS 11.5 for Windows) с оценкой относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Необходимо отметить, что плазменный уровень NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6 существенно различался в зависимости от наличия ХСН и СДФЛЖ у больных ИБС (таблица). Тем не менее, при структурном анализе установлено, что в зависимости от плазменного уровня исследуемого маркера может встречаться разное соотношение ХСН и/или СДФЛЖ. Так доля лиц с ХСН достигала 100% при плазменном уровне NT-proBNP более 350 фмоль/мл, ИЛ-6 - более 20 пг/мл и ФНО- α — более 4 пг/мл. Однако при плазменном уровне ИЛ-6 более 10 пг/мл доля лиц, не имевших ХСН составила 4,7% ($p=0,00001$), а при уровне ИЛ-6 менее 1 пг/мл — достигала 24,2% ($p=0,0001$). Среди больных ХСН с увеличением уровня нейрогоморального ответа отмечалось достоверное увеличение доли лиц с СДФЛЖ. Так, если при плазменном уровне NT-proBNP более 350 фмоль/мл соотношение пациентов с СДФЛЖ и сохранной систолической функцией (ССФ) было практически равным (58,3% против 41,7%, $p=0,16$), то при NT-proBNP более 500 фмоль/мл доля лиц с СДФЛЖ увеличивалась до 73,3% (против 26,7% с ССФ, $p=0,006$). Почти у всех больных с уровнем NT-proBNP более 1000 фмоль/мл ХСН сопровождалась СДФЛЖ (93% с СДФЛЖ против 7% с ССФ, $p=0,0001$). С увеличением плазменного уровня

ИЛ-6 > 10 пг/мл ассоциировалось повышение удельного веса СДФЛЖ в структуре ХСН (65% против 35%, $p=0,059$), достигавшие достоверных величин при концентрации ИЛ-6 > 20 пг/мл (72,7%, против 27,3% при ССФЛЖ, $p=0,046$). Статистически значимых различий в структуре ХСН в зависимости от уровня ФНО- α нами не обнаружено, доля как ССФ, так и СДФЛЖ была примерно одинакова.

Проспективное трехгодичное наблюдение завершили 91 пациент (94,8% из числа включенных в исследование). 5 больных отказались от наблюдения и повторного осмотра, связь с ними была утрачена. Средний срок наблюдения составил 27 ± 10 месяцев (от 2 до 53). Из 91 пациента у 13 зарегистрирован летальный исход: 9 — вследствие обострения СН, 4 — вследствие ИМ. Экстренно госпитализированы за период наблюдения 28 человек. Общее количество наблюдений, потребовавшихся экстренных госпитализаций за истекший период, составило 52. Среди экстренных госпитализаций НС зарегистрирована у 31,1%, ИМ — у 4,4%, инсульт — у 5,8%, нарушения ритма — 13,5%. Следует особо отметить, что 45,8% экстренных госпитализаций приходилось на обострение СН. 5 пациентам за период наблюдения была сделана операция реваскуляризации, еще 5 потребовалась имплантация электрокардиостимулятора.

На рис. 1. представлен график функции выживаемости (Каплана-Мейера) больных ИБС в зависимости от наличия ХСН и СДФЛЖ. Кумулятивная доля выживших была достоверно меньше в группе ХСН с СДФЛЖ (68,7%), чем в группе с ССФ, где доля выживших составила 89,7% ($p=0,049$). В группе ИБС без ХСН летальные исходы не зарегистрированы. При анализе таблиц времен жизни было выявлено, что вероятность летального исхода в группе ХСН-ССФ ЛЖ нарастала, начиная с 2 лет после завершения исследования, достигая максимума к 3,5 годам. В группе больных ХСН-СДФЛЖ вероятность летального исхода была высока в первые полгода наблюдения и значительно увеличивалась, начиная с третьего года.

Таблица Сравнение плазменного уровня NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6 у больных ИБС

Анализируемый показатель (med, Iq, hq)	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	P
NT-pro BNP, фмоль/мл,	774 (330;1500)	288 (90;514)	83,4 (11,4;219)	$p_{1-2}=0,000016$ $p_{1-3}=0,000002$ $p_{2-3}=0,01$
ФНО- α , пг/мл,	3,2 (2,7;4,0)	3,4 (2,5;4,1)	2,5 (2,2;3,2)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,02$
ИЛ-6, пг/мл,	8,8 (0,9;27,0)	2,8 (0,4;11,9)	0,2 (0,1;0,3)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,0018$ $p_{2-3}=0,04$

При оценке клиничко-лабораторно-инструментальных показателей было выявлено, что группа умерших была несколько старше по возрасту ($56,6 \pm 5,5$ лет против $52,1 \pm 7,7$ лет в группе выживших, $p=0,047$). В этой группе более часто выявлялись нарушения ритма и проводимости (53,8% против 14,1% в группе выживших, $p=0,0013$), наблюдался более длительный анамнез ИБС и ($8,7 \pm 6,9$ лет против $5,0 \pm 3,9$ лет в группе выживших, $p=0,046$) и артериальной гипертензии ($12,6 \pm 6,6$ лет против $8,6 \pm 6,8$ лет в группе выживших, $p=0,049$). В группе умерших больных не проводились операции реваскуляризации (0% против 24,3% в группе выживших, $p=0,048$). При проведении ЭХОКГ более значимые анатомические изменения левых отделов сердца, сопровождающиеся дилатацией, изначально достоверно чаще выявлялись у умерших пациентов (84,6% против 39,7% в группе выживших, $p=0,0034$). Кроме того, у них отмечался достоверно более высокий уровень креатинина ($103,7 \pm 21,2$ мкмоль/мл против $88,9 \pm 22,2$ мкмоль/мл в группе выживших, $p=0,028$) и более высокая частота сердечных сокращений ($80 \pm 16,1$ ударов в минуту против $68,9 \pm 14,5$ ударов в минуту в группе выживших, $p=0,007$). Отмечена достоверная разница в уровнях исследуемых цитокинов у умерших и выживших пациентов. У умерших больных плазменный уровень ФНО- α составил $4,0(3,7-4,5)$ пг/мл против $2,9(2,4-3,5)$ пг/мл в группе выживших ($p=0,004$); ИЛ-6 был $16,9(2,8-27,0)$ пг/мл против $1,0(0,2-10,0)$ пг/мл ($p=0,034$). Плазменный уровень NT-proBNP также был выше в группе умерших больных: $780(300-2424)$ фмоль/мл против $330(96-732)$ фмоль/мл в группе выживших, $p=0,047$).

Проведенный анализ ОР летального исхода за период наблюдения обнаружил, что из выявленных показателей, имевших более высокий уровень у умерших больных, только некоторые сохраняли свое значение, как независимые предикторы летального исхода.

Рисунок 1. График функции выживания (Каплана-Мейера) больных ИБС в зависимости от наличия ХСН и систолической дисфункции ЛЖ

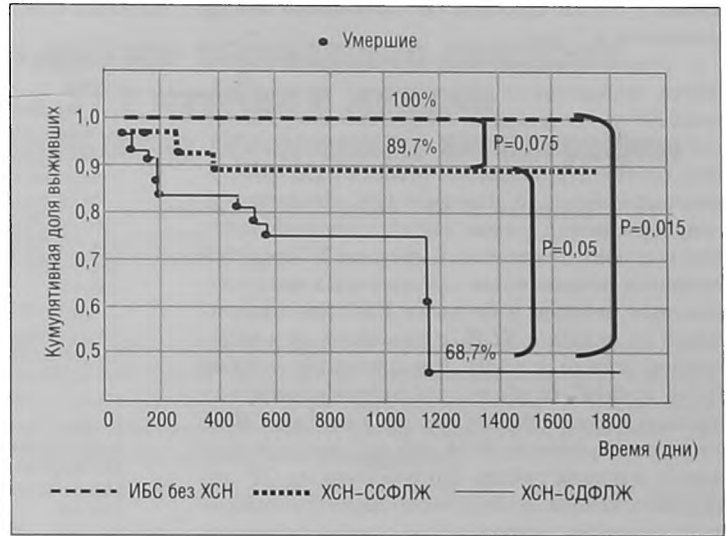
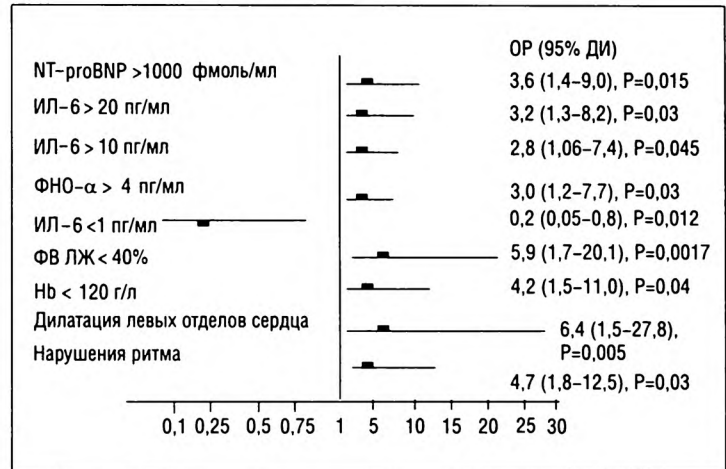


Рисунок 2. Относительный риск сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС



Кроме того, на ОР влияли и другие клиничко-лабораторные показатели, по которым различий в группах умерших и выживших больных не было найдено (рис. 2). Имел значение и уровень установленного предиктора для выявления ОР летального исхода. Так, ОР повышался в 3 раза, если уровень ИЛ-6 в плазме крови был выше 10 пг/мл и 20 пг/мл, ФНО- α более 4 пг/мл, и в 3,6 раза при NT-proBNP выше 1000 фмоль/мл. Кроме того, было выявлено, что среди многочисленных клинических показателей анемия повышает ОР летального исхода более чем в 4 раза, нарушения ритма в анамнезе почти в 5 раз, наличие СДФЛЖ почти в 6 раз, а имеющаяся дилатация левых

отделов сердца по данным ЭХОКГ — в 6,4 раза. Отрицательным прогностическим значением в отношении ОР обладал лишь уровень ИЛ-6 менее 1 пг/мл, при нем ОР летального исхода снижался в 5 раз.

Таким образом, прогностическая значимость определения плазменного уровня NT-proBNP в отношении сердечно-сосудистой смертности, полученная в нашем исследовании, соответствующая значимости ряда эхокардиографических и клинических показателей, подтверждается рядом работ, показывающих, что высокий плазменный уровень NT-proBNP является независимым предиктором неблагоприятных исходов у больных ИБС вне зависимости от наличия ХСН, в том числе, и в отдаленном периоде [8,9]. Повышенные уровни ИЛ-6 и ФНО- α также рассматриваются как предикторы летального исхода у больных ИБС с прогрессирующей ХСН [10-14], что подтверждено в нашей работе. По влиянию на ОР летального исхода исследуемые факторы оказывали значение, сопоставимое с традиционными показателями, учитываемыми данные ЭХОКГ и клиническую картину заболевания, и подтверждали многочисленные данные о более неблагоприятном прогнозе у больных ХСН с СДФЛЖ [2, 3]. Однако, учитывая, что ряд пациентов имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ и при высоких плазменных уровнях цитокинов и NT-proBNP, мы не можем, базирясь только на данных ЭХОКГ, выделить группу лиц с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. В нашем исследовании доля таких пациентов, хотя и прогрессивно уменьшалась с повышением уровня цитокинов и NT-proBNP, тем не менее составляла около 1/4 при NT-proBNP более 500 фмоль/мл и 7% при NT-proBNP более 1000 фмоль/мл, около 1/3 при ИЛ-6 более 10 пг/мл, что согласуется с данными ряда работ, выявивших высокий уровень NT-proBNP и ИЛ-6 при сохранной СФЛЖ у больных ХСН [15, 16]. По данным некоторых исследований доля пациентов с ССФЛЖ достигает 20% среди всех пациентов, госпитализированных в стационар в связи с тяжелым течением ХСН [17]. В нашем исследовании у пациентов с ССФЛЖ летальность за период наблюдения была в 2 раза ниже, чем у больных с СДФЛЖ, достигая при этом 20,3%. Фактически оказалось, что без учета показателей плазменного уровня NT-proBNP и ИЛ-6 мы можем упустить до трети пациентов, ориентируясь только на показатели ЭХО-КГ и/или на клинические симптомы ХСН.

Таким образом, результаты проведенного нами исследование показывают, что прогностическое значение плазменных уровней NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6 сопоставимо с ролью

ряда традиционно определяемых эхокардиографических и клинических предикторов в отношении риска сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС.

Литература

1. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. «Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы». «Кардиология». 2000; 6 (40):4-8
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии, под ред. Беленкова Ю. Н., Оганова Р. Г. М., «Гостар-Медиа», 2007, 400с
3. Bouvy1 M.L. et al. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. Heart 2003; 89: 605-609;
4. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2004; 1 (5): 4-7.
5. Latour-Perez J.L., Coves-Orts F.J., Abad-Terrado C., et al. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. Eur J. Heart Fail. 2006; 8: 390-399
6. Беленков, Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания. Журнал Сердечная Недостаточность. 2000; 1 (4): 135-138.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность. 2006; 2 (8):1-35
8. Cowie M. R. B-type natriuretic peptide testing: where are we now? Heart. 2004; 90:725-726.
9. Konstam M. A. Natriuretic Peptides and Cardiovascular Events — More Than a Stretch. JAMA 2007; 297: 212-14.
10. Binder C.J., Chang M.-K., Shaw P. X. et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. Nature Medicine. 2002; 8 (11):1218-1226.
11. Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Amer. J. Cardiology. 1999; 83 (3): 376-382.
12. Birks E. J., Burton P. B. J., Owen V., Mullen A. J., Hunt D., Banner N. R., et al. Elevated tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts. Circulation. 2000;102: 352-358.
13. Мартынов А. И., Степура О. Б., Томлева Ф. Э. и др. Прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (по материалам XIX-XII конгрессов Европейского общества кардиологов). Терапевт. архив. 2002; 9: 70-73
14. Abdallah A. N., Billes M. A., Attia Y., Doutermepuich C., Cassaigue A., Iron A. Evaluation of plasma levels of tumor necrosis factor ? and interleukin-6 as rejection markers in a cohort of 142 heart-grafted patients followed by endomyocardial biopsy. Eur. Heart J. 1997; 18: 885-886.
15. Tschope C., Kasner M., Westermann D. et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. Eur. Heart J. 2005; 26: 2277-84;
16. Kirk V. et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalized patients with heart failure and NT-proBNP preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study. Eur J. Heart Fail.2004; 6: 335-341.
17. Cowie M. R., Fox K. F., Wood D. A. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. Eur. Heart J. 2002; 23: 877-885.