

На правах рукописи

СОЛДАТОВА
Анна Михайловна

**ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ
И ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СЕРДЕЧНОЙ
РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 - кардиология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена на базе Филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук «Тюменский кардиологический центр»

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **Вадим Анатольевич Кузнецов**

Официальные оппоненты:

Гизатулина Татьяна Прокопьевна доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС

Дитятев Владимир Павлович доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры терапии ФПК и ПП

Ведущая организация: Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства России (Москва)

Защита диссертации состоится «17» декабря 2013 г. в «10» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан « » ноября 2013 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.102.02

доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидности населения, вызывая наибольшее количество социальных и экономических потерь. Согласно результатам 9-летнего наблюдения пациентов, включенных в исследование ЭПОХА-ХСН, диагноз ХСН выставлен 7,28% всех граждан Российской Федерации, то есть 9,5 млн человек. При этом ХСН тяжелой степени – III-IV ФК страдают 2,1 % населения (2,7 млн человек) [Беленков Ю.Н. и соавт., 2011; Фомин И.В. 2008]. Распространенность ХСН I-IV ФК в случайной выборке взрослого населения г. Тюмени составляет 18,2%, III-IV ФК - 5,6%. При этом распространенность ХСН выше среди женщин, чем среди мужчин (21,5% и 12,9% соответственно) [Зыбина Н.В. 2007]. Высокая распространенность заболевания диктует необходимость выявления дополнительных объективных критериев диагностики ХСН, не только клинических, но и лабораторных.

Наибольшее признание в качестве маркера СН получил мозговой натрийуретический пептид. В клинике наиболее широко используется его биологически неактивный N-концевой фрагмент NT-proBNP. Натрийуретический пептид используют также для контроля за эффективностью лечения больных с диагностированной ХСН. По уровню NT-proBNP в плазме крови можно судить о наличии или отсутствии СН, стадии заболевания, принимать решения о необходимости госпитализации больного и сроке его выписки из стационара [Мареев В.Ю. и соавт., 2010; Харченко Е.П. 2012; Gaggin H.K. et al., 2013; Savarese G. et al., 2013].

Другими биомаркерами могут служить провоспалительные цитокины. Степень повышения концентрации цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, СРБ, напрямую взаимосвязана с клинической выраженностью ХСН и коррелирует с концентрацией NT-proBNP [Gaggin H.K. et al., 2013; Gullestad L. et al., 2012; Oikonomou D. et al., 2011].

В настоящее время СРТ является стандартом лечения больных с выраженной ХСН [Кузнецов В.А. и соавт., 2013, Ревшвили А.Ш. 2009]. Проведенные многоцентровые исследования основываются на опыте ведения уже более чем 25000 больных. Они доказали эффективность СРТ в отношении улучшения качества жизни, увеличения продолжительности жизни, снижения частоты госпитализаций по поводу ХСН, смертности от ХСН и общей смертности [Бокерия Л.А. и соавт., 2012].

В ряде исследований было продемонстрировано, что лечение, приводящее к компенсации СН, сопровождается достоверным снижением показателей

иммунного воспаления [Voors A.A. et al., 2013; Татенкулова С.Н. 2009]. Однако возможное влияние СРТ на процессы системного воспаления остается до конца не ясным. Ресинхронизация миокарда ведет к достоверному снижению уровня NT-proBNP [Stanciu A.E. et al., 2012; Berger R. et al., 2009]. У больных на фоне СРТ отмечено также достоверное снижение уровней ИЛ-6, однако, изменений ИЛ-1 β , ФНО- α , СРБ не было выявлено [Przybyła A. et al., 2010; Lappegård K.T. et al., 2006]. В ряде работ влияние ресинхронизации миокарда на медиаторы воспаления не подтверждается [Tarquini R. Et al., 2009; Menardi E. et al., 2008].

Таким образом, ХСН является одной из важнейших проблем в кардиологии и требует дальнейшей детализации современных представлений о механизмах формирования и закрепления основных патогенетических звеньев заболевания, определения объективных критериев тяжести СН и предикторов ответа на терапию.

Цель исследования

У больных с ХСН изучить патогенетическую взаимосвязь биомаркеров нейрогуморальной активации и иммунного воспаления с процессами структурно-функционального ремоделирования миокарда, провести оценку их динамики при проведении СРТ.

Задачи исследования

1. Определить взаимосвязи NT-proBNP и маркеров воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ) со структурно-функциональными характеристиками сердца у больных ХСН с имплантированными устройствами для СРТ.
2. Оценить особенности связей исследуемых показателей со структурно-функциональными характеристиками сердца у больных в зависимости от генеза ХСН (ишемического и неишемического).
3. Изучить взаимосвязь исследуемых маркеров нейрогуморальной активации и иммунного воспаления в группах с различной тяжестью ХСН, верифицированной по уровню NT-proBNP.
4. Проанализировать влияние СРТ на динамику изучаемых маркеров нейрогуморальной активации и иммунного воспаления (NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ) в процессе проспективного наблюдения, в том числе в группах в зависимости от ответа на СРТ.

Научная новизна исследования

У больных с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ впервые проведено комплексное исследование и динамический контроль плазменных уровней NT-proBNP, цитокинов, СРБ наряду с клинико-инструментальным исследованием. Впервые было показано, что уровень NT-proBNP достоверно отражает тяжесть ХСН независимо от генеза КМП, а у пациентов с ИБС уровни ИЛ-6 и СРБ имеют связь с выраженностью структурно-функциональных изменений сердца. Впервые у больных с ХСН

и имплантированными устройствами для СРТ был предложен критерный уровень NT-proBNP, ассоциирующийся со снижением ФВЛЖ менее 35%. В ходе проспективного исследования впервые было выявлено, что на фоне СРТ наблюдается снижение уровня нейрогуморальной активности, что проявляется достоверным снижением уровня NT-proBNP, а также снижение уровня СРБ. При разделении пациентов на группы в зависимости от ответа на СРТ впервые было продемонстрировано, что только у пациентов с благоприятным ответом на СРТ наблюдается достоверное снижение уровня NT-proBNP, а также имеется тенденция к комплексному снижению исследуемых медиаторов воспаления.

Практическая значимость исследования

Комплексная оценка активности биологических маркеров во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием миокарда позволила выявить, что NT-proBNP, независимо от генеза КМП, может быть использован как маркер тяжести ХСН, а у пациентов с ИБС в качестве дополнительных критериев тяжести ХСН могут быть использованы уровни ИЛ-6 и СРБ. Уровень NT-proBNP позволяет предсказать выраженное снижение ФВЛЖ менее 35%, при определении NT-proBNP более 972 пг/мл, являющегося высокочувствительным уровнем для предсказания пациентов с выраженным снижением ФВЛЖ, рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении оптимизации параметров кардиостимулятора и коррекции медикаментозной терапии. При определении NT-proBNP более 3121 пг/мл, являющегося высокоспецифичным уровнем для предсказания пациентов с выраженным снижением ФВЛЖ, рекомендуется рассмотреть вопрос о необходимости проведения госпитализации. Динамика NT-proBNP, а также комплексное снижение медиаторов воспаления на фоне СРТ могут быть использованы как маркер благоприятного ответа на СРТ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с имплантированными устройствами для СРТ, независимо от генеза ХСН, повышение уровня NT-proBNP может быть использовано в качестве самостоятельного маркера тяжести ХСН, у пациентов с КМП ишемического генеза в качестве дополнительных маркеров тяжести ХСН могут быть использованы уровни СРБ и ИЛ-6.

2. У пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ определение NT-proBNP позволяет предсказать пациентов с выраженным снижением ФВЛЖ.

3. На фоне СРТ у пациентов с ХСН достоверно снижается уровень NT-proBNP, СРБ и имеется тенденция к снижению медиаторов воспаления.

4. В группе респондеров наблюдается достоверное снижение уровня NT-proBNP, что может быть использовано как маркер благоприятного ответа

на СРТ. Также у респондеров имеется тенденция к комплексному снижению медиаторов воспаления, что, вероятно, может быть использовано в качестве дополнительного маркера благоприятного ответа на СРТ.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы клинических отделений учреждения ФГБУ НИИ Кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр».

Результаты исследований были доложены на II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2011), III Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2012), IV съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Кемерово, 2011), VIII Научно-практической конференции «Клинические наблюдения интернов и ординаторов» (Тюмень, 2011), IV Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2011), X Международном славянском Конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2012), Конгрессе Европейского Общества Кардиологов «Новые области в кардиоваскулярной биологии» (Лондон, 2012), Ежегодном Конгрессе Европейского Общества Кардиологов «Сердечная недостаточность 2013» (Лиссабон, 2013).

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 19 работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 100 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами, 11 рисунками, клиническим примером. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 128 источников, в том числе 89 на иностранном языке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего в исследование было включено 119 пациентов, из них основную группу наблюдения составили 97 пациентов с имплантированными устройствами для СРТ, 22 пациента составили группу контроля.

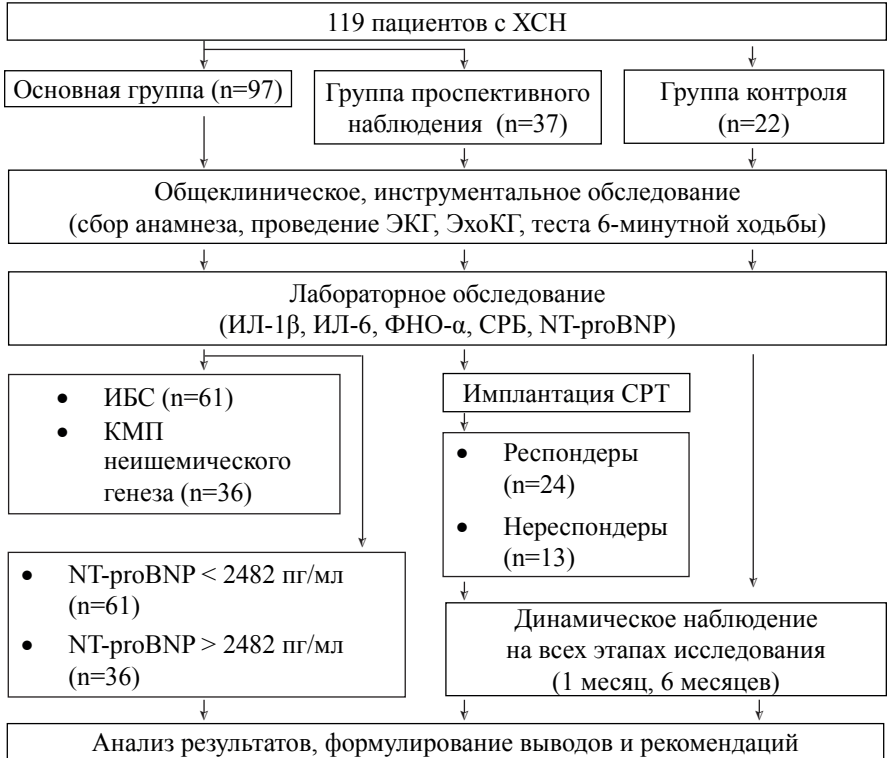


Рис. 1. Протокол исследования

Всем пациентам проводилось обследование, включающее клиническое обследование (проведение теста 6-минутной ходьбы, измерение артериального давления, определение ФК ХСН), проведение ЭКГ, ЭхоКГ, определение лабораторных показателей (NT-proBNP, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α). Для изучения особенностей NT-proBNP, маркеров воспаления и структурно-функциональных характеристик сердца у больных с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ пациенты основной группы исследования (n=97) были разделены по основному диагнозу, а также по тяжести СН, верифицированной по уровню NT-proBNP. В группах был проведен корреляционный анализ лабораторных показателей с данными клинических и инструментальных исследований.

Основную группу составили 97 пациентов (87 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 23 до 82 лет (средний возраст $54,9 \pm 9,9$ года) из числа включенных в «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года [Кузнецов В.А. и соавт., 2010].

Определение лабораторных показателей проводилось в сроке 20,3 [1,0; 33,0] месяца.

На момент включения в исследование возможность проведения динамического наблюдения в течение 6 месяцев после имплантации устройств для СРТ имела не у всех пациентов, в связи с чем, полноценное проспективное наблюдение было выполнено у 37 пациентов, из них 30 (81,1%) мужчин и 7 (18,9%) женщин (средний возраст $55,1 \pm 7,1$ года) с ХСН, которые находились на стационарном лечении в Тюменском кардиологическом центре и входили в состав «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии».

Контрольную группу составили 22 человека (19 мужчин и 3 женщины), средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 12,7$ года с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

На базе Тюменского кардиологического центра всем пациентам исходно, через 1 и 6 месяцев было проведено клиническое обследование, ЭхоКГ, ЭКГ, определялись уровни NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ. Контроль и программирование имплантируемого устройства выполняли через 1 месяц и 6 месяцев или по мере необходимости. По ответу на СРТ пациенты были разделены на две группы: пациенты со снижением КСО ЛЖ на 15% и более составили группу респондеров ($n=23$; 62,2%), со снижением менее, чем на 15% - нереспондеров ($n=14$; 37,8%).

Основными критериями для отбора больных были:

1. ХСН II-IV ФК по классификации NYHA;
2. ФВЛЖ $\leq 35\%$;
3. Ширина комплекса QRS более 120 м/сек;
3. Наличие данных за диссинхронию по результатам ЭхоКГ.

Диагноз ИБС был верифицирован на основании российских рекомендаций, разработанных Комитетом экспертов ВНОК [Акчурина Р.С. и соавт., 2008].

Диагноз ХСН выставлялся на основании Национальных рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [Мареев В.Ю. и соавт., 2010].

Количественное определение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , NT-proBNP в сыворотке крови проводилось на иммунохемилюминисцентном анализаторе IMMULITE 1000 (США) методом твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа («сэндвич» метод). Количественное

определение концентрации СРБ в сыворотке крови определяли методом иммунотурбидиметрии.

Обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 17.0. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты были представлены как $M \pm sd$, где M - среднее значение, sd - стандартное отклонение, в случае ненормального распределения, как med (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей. В зависимости от параметров распределения, для определения статистической значимости при оценке количественных данных в несвязанных группах использовали t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна-Уитни, в связанных группах использовали парный t критерий либо критерий Вилкоксона. При анализе качественных данных в несвязанных группах был использован χ^2 и точный критерий Фишера, для порядковых данных - U -критерий Манна-Уитни. Для выявления связей, в зависимости от параметров распределения, был проведен корреляционный анализ Пирсона или Спирмена. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Взаимосвязи NT-proBNP и маркеров воспаления со структурно-функциональными характеристиками сердца у пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ

Корреляции уровня NT-proBNP и маркеров воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ) со структурно-функциональными характеристиками сердца представлены в таблице 1.

Таблица 1

Корреляции NT-proBNP и медиаторов воспаления со структурно-функциональными характеристиками сердца

	NT-proBNP		ИЛ-6		СРБ	
	г	р	г	р	г	р
ФК ХСН по NYHA	0,228	0,025	-	-	-	-
ФВЛЖ	-0,590	<0,001	-0,246	0,046	-0,204	0,049
ЛП	0,604	<0,001	0,283	0,021	0,247	0,045
ПП	0,601	<0,001	-	-	-	-
ПЖ	0,468	<0,001	0,377	0,002	0,282	0,006
КСР ЛЖ	0,515	<0,001	-	-	-	-
КДР ЛЖ	0,459	<0,001	-	-	-	-
КСО ЛЖ	0,551	<0,001	-	-	-	-
КДО ЛЖ	0,459	<0,001	-	-	-	-
СДЛА	0,634	<0,001	0,337	0,015	-	-

Были выявлены прямые связи NT-proBNP с ФК ХСН по NYHA, с размерами ЛП, ПП, ПЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ и обратная связь с ФВЛЖ. Выявленные корреляции свидетельствуют о том, что NT-proBNP объективно отражает тяжесть ХСН и выраженность структурно-функциональных изменений сердца и может быть использован в качестве самостоятельного маркера тяжести ХСН у пациентов с имплантированными устройствами для СРТ.

Уровень СРБ прямо коррелировал с размерами ЛП, ПЖ и обратно с ФВЛЖ. ИЛ-6 имел прямую связь с размерами ЛП, ПЖ, СДЛА и обратную связь с ФВЛЖ.

Для оценки диагностической чувствительности и специфичности NT-proBNP в качестве маркера выявления выраженного снижения ФВЛЖ менее 35% был проведен ROC-анализ. Оптимальные значения чувствительности (71%) и специфичности (70%) были получены для значения NT-proBNP 1600 пг/мл. Максимальная чувствительность (88%) с приемлемым значением специфичности (55%) была получена для значения NT-proBNP 972 пг/мл. При значениях NT-proBNP 3121 пг/мл была выявлена приемлемая чувствительность (51%) и максимальная специфичность (82%).

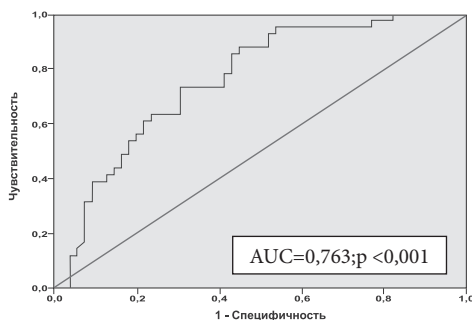


Рис. 2. ROC-кривая для модели выявления выраженного снижения ФВЛЖ по значению NT-proBNP

2. Особенности NT-proBNP, маркеров воспаления и структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов с имплантированными устройствами для СРТ в группах в зависимости от генеза ХСН (ишемического и неишемического)

В зависимости от генеза ХСН пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошел 61 пациент (55 мужчин и 6 женщин) с ишемической этиологией ХСН, средний возраст пациентов составил $57,9 \pm 8,5$ года. Во вторую группу вошли 36 пациентов (32 мужчины и 4 женщины) с неишемической этиологией ХСН, средний возраст в данной группе составил $49,7 \pm 10,1$ года. Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

В таблице 2 представлены корреляции NT-proBNP и медиаторов воспаления со структурно-функциональными характеристиками сердца у пациентов с ИБС.

Таблица 2

Корреляции NT-proBNP и маркеров воспаления со структурно-функциональными характеристиками сердца у больных с ИБС

	ИЛ-6		СРБ		NT-proBNP	
	г	р	г	р	г	р
ФВЛЖ	-0,449	0,004	-0,272	0,037	-0,515	<0,001
ЛП	0,368	0,020	-	-	0,520	<0,001
ПП	-	-	0,300	0,048	0,538	<0,001
ПЖ	0,466	0,003	0,357	0,006	0,477	<0,001
КСР ЛЖ	-	-	-	-	0,352	0,045
КДР ЛЖ	-	-	-	-	0,345	0,006
КСО ЛЖ	0,232	0,077	0,288	0,071	0,446	<0,001
КДО ЛЖ	-	-	-	-	0,345	0,006
СДЛА	0,396	0,030	-	-	0,547	<0,001

В данной группе уровень NT-proBNP прямо коррелировал с размерами ЛП, ПП, ПЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, СДЛА. Связь с ФВЛЖ была обратной. Уровни СРБ и ИЛ-6 прямо коррелировали с размерами ЛП, ПЖ и обратно с ФВЛЖ, имелась тенденция к связи ИЛ-6 и СРБ с КСО ЛЖ.

В таблице 3 представлены корреляции NT-proBNP и медиаторов воспаления со структурно-функциональными характеристиками сердца у пациентов с ХСН неишемического генеза.

Таблица 3

Корреляции NT-proBNP со структурно-функциональными характеристиками сердца у больных с ХСН неишемического генеза

	NT-proBNP	
	г	р
ФВЛЖ	-0,681	<0,001
ЛП	0,717	<0,001
ПП	0,728	<0,001
ПЖ	0,447	<0,001
КСР ЛЖ	0,701	<0,001
КДР ЛЖ	0,626	<0,001
КСО ЛЖ	0,678	<0,001
КДО ЛЖ	0,626	<0,001
СДЛА	0,800	<0,001

В группе пациентов с ХСН неишемического генеза уровень NT-proBNP достоверно коррелировал с размерами ЛП, ПП, ПЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, СДЛА. Связь с ФВЛЖ была обратной. Связей медиаторов воспаления с данными ЭхоКГ выявлено не было.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с КМП неишемического генеза связи NT-proBNP с показателями ЭхоКГ были более сильными, однако при сравнении коэффициентов корреляции между группами достоверных различий выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ, независимо от генеза КМП, уровень NT-proBNP объективно отражает тяжесть структурно-функциональных изменений сердца. Корреляции медиаторов воспаления (ИЛ-6 и СРБ) с данными ЭхоКГ были выявлены только в группе пациентов с ИБС.

3. Особенности структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов с имплантированными устройствами для СРТ в группах с различной тяжестью ХСН, верифицированной по уровню NT-proBNP

Пациенты были разделены на группы по уровню NT-proBNP. Первую группу составил 61 пациент (средний возраст $55,1 \pm 9,7$ года) с уровнем NT-proBNP ниже медианы (2482 пг/мл), во вторую группу вошли 36 пациентов (средний возраст $54,5 \pm 10,5$ года) с уровнем NT-proBNP выше медианы.

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. В группе с большими значениями NT-proBNP достоверно чаще встречались пациенты с III и IV ФК ХСН по NYHA ($p=0,003$).

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в группах с различной тяжестью ХСН, верифицированной по уровню NT-proBNP

Показатель	NT-proBNP < 2482 пг/мл (n=61)	NT-proBNP > 2482 пг/мл (n=36)	p
ФВЛЖ, %	40,3±8,9	32,3±6,3	<0,001
ПП, мл	60,6±30,4	88,7±37,6	0,001
ПЖ, мм	28,3±3,9	31,4±3,9	<0,001
ЛП, мм	47,2±6,3	53,3±7,5	<0,001
КДРЛЖ, мм	62,4±7,3	67,7±7,7	0,001
КСРЛЖ, мм	50,3±7,9	56,5±9,7	0,017
КСО ЛЖ, мл	122,9± 45,7	165,5±51,6	<0,001
КДО ЛЖ, мл	200,2±52,3	240,9±60,7	0,001
СДЛА, мм.рт.ст.	36,9±12,8	49,8±12,3	<0,001

В группе со значениями NT-proBNP выше медианы были выявлены достоверно большие размеры полостей сердца ЛП, ПП, ПЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, СДЛА и меньшие значения ФВЛЖ. То есть, чем выше у пациентов значения NT-proBNP, тем тяжелее структурно-функциональные изменения сердца и более выражены клинические проявления ХСН.

4. Влияние СРТ на динамику NT-proBNP и маркеров воспаления в процессе проспективного наблюдения

Основная группа и группа контроля были сопоставимы по клиническим характеристикам, структурно-функциональным характеристикам сердца, характеру получаемой медикаментозной терапии и основным иммунологическим показателям.

Через 1 месяц наблюдения в основной группе было выявлено достоверное улучшение клинических показателей, уменьшение размеров полостей сердца, снижение уровней NT-proBNP и СРБ (табл. 5).

Таблица 5

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ в основной группе через 1 месяц

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	p
NT-proBNP, пг/мл	2670,1[1060,8;3783,5]	1854,3[706;2055,5]	0,002
СРБ, мг/л	5,8[2,1;9,2]	4,0[1,6;5,0]	0,041
ФНО-α, пг/мл	9,7±2,2	9,2±2,4	Нд
ИЛ-6, пг/мл	6,8[2,1;6,7]	4,0[2,1;6,7]	Нд
ИЛ-1β, пг/мл	4,0±1,0	4,0±0,8	Нд

Контрольная группа через 1 месяц наблюдения не показала достоверной положительной динамики в клиническом состоянии пациентов, состоянии

эхокардиографических показателей. Уровни NT-proBNP и медиаторов воспаления достоверно не отличались от исходных (табл.6).

Таблица 6

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ
в группе контроля через 1 месяц

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	р
NT-proBNP, пг/мл	1972,6±1852,5	2033,7±1780,8	нд
СРБ, мг/л	5,8±4,0	4,6±4,3	нд
ФНО-α, пг/мл	11,5±5,1	10,3±3,8	нд
ИЛ-6, пг/мл	5,1[2,9;6,9]	5,7[3,0;5,5]	нд
ИЛ-1β, пг/мл	5,3±2,7	7,2±6,6	нд

Через 6 месяцев после имплантации устройств для СРТ было выявлен достоверный рост ФВЛЖ, улучшение ФК по NYHA, уменьшение размеров ЛП, ПП, ПЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, а также, снижение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Также, было отмечено достоверное снижение NT-proBNP и уровня СРБ (табл.7).

Таблица 7

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ
в основной группе через 6 месяцев

Показатель	исходно	Через 6 месяцев	р
NT-proBNP, пг/мл	2670,1±1912,3	1090,5±723,7	0,001
СРБ, мг/л	5,8±4,3	3,7±3,3	0,016
ФНО-α, пг/мл	9,7±2,2	9,7±2,9	Нд
ИЛ-6, пг/мл	6,8[2,1;6,7]	2,8[1,8;32]	Нд
ИЛ-1β, пг/мл	4,0±1,0	3,8±1,1	нд

В группе контроля через 6 месяцев наблюдения ФК СН по NYHA, ФВЛЖ, размеры полостей сердца, уровни NT-proBNP и медиаторов воспаления достоверно не отличались от исходных (табл.8).

Таблица 8

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ
в группе контроля через 6 месяцев

Показатель	исходно	Через 6 месяцев	р
NT-proBNP, пг/мл	1972,6±1852,5	2572,8±2480,7	нд
СРБ, мг/л	5,8±4,0	4,9±3,9	нд
ФНО-α, пг/мл	11,5±5,1	12,3±4,5	нд
ИЛ-6, пг/мл	5,1[2,9;6,9]	5,1[2,6;7,2]	нд
ИЛ-1β, пг/мл	5,3±4,0	7,3±3,8	нд

Исходные значения медиаторов воспаления и NT-proBNP были сопоставимы между группами. Однако, через 6 месяцев наблюдения уровни NT-proBNP (рис.3), СРБ (рис.4), ФНО-α (рис.5), ИЛ-6 (рис.6), ИЛ-1β (рис.7) были достоверно выше в группе контроля в сравнении с основной группой.

В основной группе через 1 и 6 месяцев наблюдения было выявлено достоверное снижение уровня NT-proBNP (рис.3).

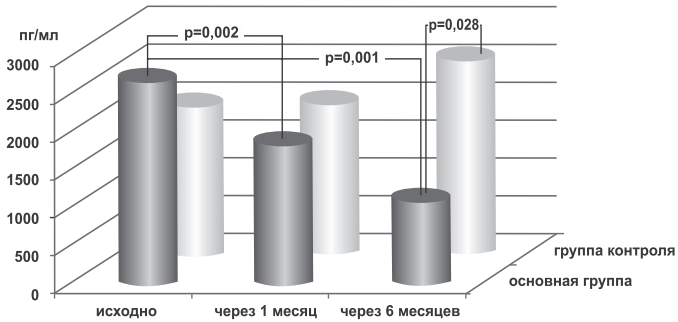


Рис. 3. Динамика NT-проBNP в группе контроля и в основной группе

Уровень СРБ во всех сроках наблюдения достоверно не отличался между группами. В основной группе через 1 и 6 месяцев было выявлено достоверное его снижение.

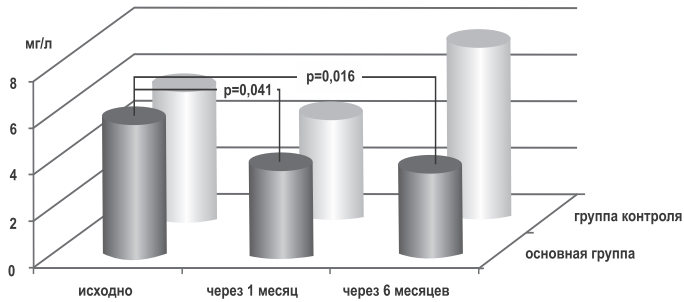


Рис. 4. Динамика СРБ в группе контроля и в основной группе

Достоверной динамики ФНО- α в обеих группах выявлено не было, однако, через 6 месяцев его уровень был достоверно выше в группе контроля в сравнении с основной группой.

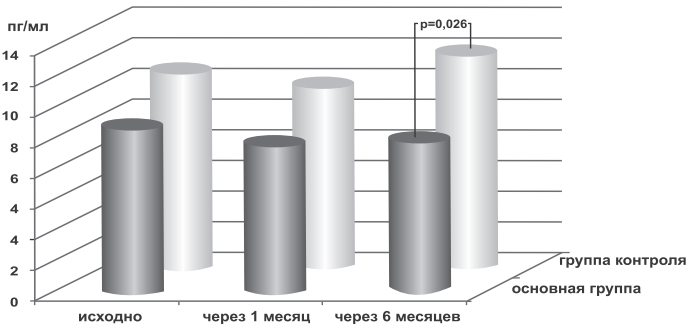


Рис. 5. Динамика ФНО- α в группе контроля и в основной группе

Динамика ИЛ-6 в основной группе была выраженной, но не достигла степени достоверности. Через 6 месяцев наблюдения ИЛ-6 был достоверно выше в группе контроля в сравнении с основной группой.

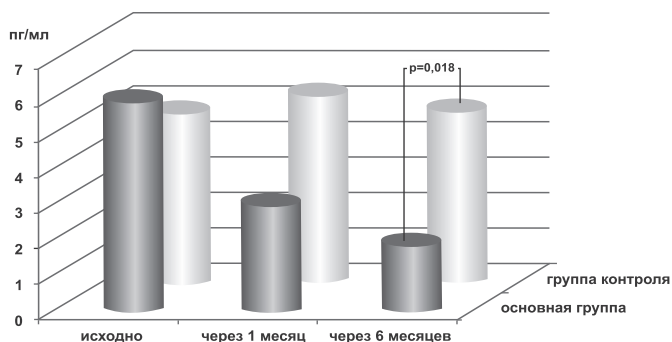


Рис. 6. Динамика ИЛ-6 в группе контроля и в основной группе

Достоверной динамики ИЛ-1 β в группах выявлено не было, однако, через 6 месяцев наблюдения его уровень в группе контроля был достоверно выше в сравнении с основной группой.

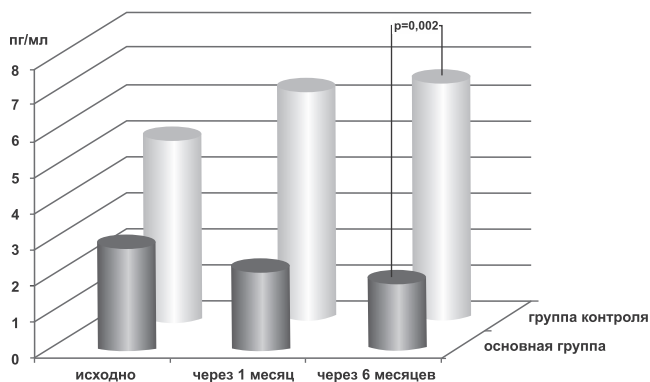


Рис.7. Динамика ИЛ-1 β в группе контроля и в основной группе

5. Влияние СРТ на динамику NT-proBNP и маркеров воспаления в группах в зависимости от ответа на СРТ

Группы респондеров и нереспондеров были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, уровням исследуемых медиаторов воспаления и NT-proBNP.

В группе респондеров через 1 месяц наблюдения было выявлено достоверное улучшение клинической картины, улучшение показателей ЭхоКГ, что сопровождалось достоверным снижением NT-proBNP (табл. 9).

Таблица 9

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ через 1 месяц
в группе респондеров

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	p
NT-proBNP, пг/мл	2402,4 \pm 1483,5	1131,1 \pm 547,8	0,007
СРБ, мг/л	6,0 \pm 4,5	4,2 \pm 3,9	нд
ФНО- α , пг/мл	9,8 \pm 2,5	9,2 \pm 2,3	нд
ИЛ-6, пг/мл	8,4[2,3;10,0]	4,2[2,3;6,0]	нд
ИЛ-1 β , пг/мл	4,1 \pm 1,1	4,0 \pm 1,0	нд

В группе нереспондеров при улучшении клинической картины, увеличении ФВЛЖ достоверной положительной динамики NT-proBNP и медиаторов воспаления выявлено не было (табл. 10).

Таблица 10

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ через 1 месяц
в группе нереспондеров

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	p
NT-proBNP, пг/мл	3143,6 \pm 2500,3	2879,0 \pm 2672,9	нд
СРБ, мг/л	5,3 \pm 4,1	3,8 \pm 3,3	нд
ФНО- α , пг/мл	9,6 \pm 1,7	9,3 \pm 2,7	нд
ИЛ-6, пг/мл	4,1 \pm 3,4	3,8 \pm 2,6	нд
ИЛ-1 β , пг/мл	3,7 \pm 0,7	4,0 \pm 0,6	нд

Через 6 месяцев после имплантации устройств для СРТ в группе респондеров наблюдалось дальнейшее улучшение клинического состояния, улучшение показателей ЭхоКГ, снижение уровня NT-proBNP (рис.8). Также наблюдалась тенденция к снижению всех медиаторов воспаления (табл.11).

Таблица 11

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ через 6 месяцев
в группе респондеров

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p
NT-proBNP, пг/мл	2402,4 \pm 1483,5	871,1 \pm 556,7	0,002
СРБ, мг/л	6,0 \pm 4,5	3,9 \pm 3,7	0,072
ФНО- α , пг/мл	9,8 \pm 2,5	8,7 \pm 3,1	0,094
ИЛ-6, пг/мл	8,4[2,3;10,0]	2,8[1,8;3,4]	0,074
ИЛ-1 β , пг/мл	4,1 \pm 1,1	3,7 \pm 0,9	0,081

В группе нереспондеров сохранялось улучшение ФК по NYHA, увеличение ФВЛЖ и уменьшение КДО ЛЖ. Остальные показатели ЭхоКГ, а также уровни NT-proBNP и медиаторов воспаления достоверно не отличались от исходных (табл.12).

Динамика NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , СРБ через 6 месяцев
в группе нереспондеров

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p
NT-proBNP, пг/мл	3143,6 \pm 2500,3	1441,6 \pm 845,9	нд
СРБ, мг/л	5,3 \pm 4,1	3,3 \pm 2,8	нд
ФНО- α , пг/мл	9,6 \pm 1,7	11,1 \pm 2,0	нд
ИЛ-6, пг/мл	4,1 \pm 3,4	2,8 \pm 2,1	нд
ИЛ-1 β , пг/мл	3,7 \pm 0,7	4,0 \pm 1,5	нд

Исходное значение NT-proBNP было сопоставимо между группами. Через 1 и 6 месяцев наблюдения уровень NT-proBNP был достоверно ниже в группе респондеров (рис. 8).

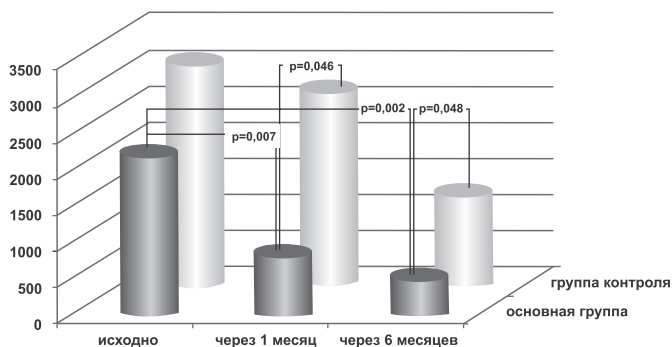


Рис. 8. Динамика NT-proBNP через 1 и 6 месяцев наблюдения в группах в зависимости от ответа на СРТ

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с имплантированными устройствами для СРТ, независимо от генеза ХСН, уровень NT-proBNP имеет достоверную связь с выраженностью структурно-функциональных изменений сердца и может быть использован в качестве самостоятельного маркера тяжести ХСН.

2. У пациентов с ХСН ишемического генеза уровни ИЛ-6 и СРБ имеют связь со структурно-функциональными характеристиками сердца и могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров тяжести ХСН.

3. Уровень NT-proBNP может быть использован для предсказания выраженного снижения ФВЛЖ менее 35%. Значение NT-proBNP более 972 пг/мл обладает высокой чувствительностью для предсказания выраженного снижения ФВЛЖ, максимальная специфичность выявлена для значений NT-proBNP превышающих 3121 пг/мл.

4. СРТ у пациентов с ХСН снижает уровень нейрогуморальной активности, что подтверждается достоверным снижением уровня NT-proBNP.

5. СРТ обладает модулирующим влиянием на процессы системного воспаления, приводя к достоверному снижению уровня СРБ.

6. На фоне СРТ в группе респондеров достоверно снижается уровень NT-proBNP, а также имеется тенденция к комплексному снижению медиаторов воспаления. Снижение NT-proBNP может быть использовано как маркер благоприятного ответа на СРТ. Вероятно, снижение медиаторов воспаления может быть использовано в качестве дополнительного маркера благоприятного ответа на СРТ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести ХСН всем пациентам с имплантированными устройствами для СРТ рекомендуется определять уровни NT-proBNP. У пациентов с ишемическим генезом ХСН для оценки тяжести ХСН возможно дополнительно определять уровни СРБ и ИЛ-6.

2. Определение NT-proBNP рекомендуется проводить, как первый диагностический шаг в обследовании пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ. При выявлении значений NT-proBNP более 972 пг/мл, позволяющего с высокой чувствительностью предсказать сниженную ФВЛЖ, рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении ЭхоКГ с оптимизацией параметров электрокардиостимулятора и коррекции медикаментозной терапии. При значении NT-proBNP выше 3121 пг/мл, являющимся высокоспецифичным для предсказания сниженной ФВЛЖ, рекомендуется рассмотреть вопрос о необходимости госпитализации в специализированное отделение кардиологического профиля.

3. Для оценки ответа на СРТ в сроках 1 и 6 месяцев после имплантации в план обследования больных рекомендуется включить определение уровней NT-proBNP, СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β .

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК:

1. Биомаркеры воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина, П.В. Шебеко, А.Ю. Рычков, Н.Н. Мельников, Д.А. Затейщиков // **Кардиология.** – 2012. - №8. – С. 38-43.

2. Динамика натрийуретического пептида и медиаторов воспаления в раннем периоде после имплантации устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина,

П.В. Шебеко, Т.И. Петелина, А.Ю. Рычков, Н.Н. Мельников // **Вестник уральской медицинской академической науки.** – 2013. - №1(43).- С. 40-43.

3. Congestive heart failure biomarkers in patients with implanted devices for cardiac resynchronization therapy / VA Kuznetsov, AM Soldatova, TN Yenina, PV Shebeko, AYu Rychkov, NN Melnikov, DA Zateyshchikov // **Polski Przegląd Kardiologiczny.** – 2013. - №1. – Vol.15. - P. 5-10.

Публикации в других изданиях:

1. Медиаторы воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Журавлева (А.М. Солдатова), В.А. Кузнецов, А.Ю. Рычков, Т.Н. Енина // Материалы II Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Тюмень, 2011. - С. 138.

2. Корреляционный анализ медиаторов воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / Т.Н. Енина, В.А. Кузнецов, А.М. Журавлева (А.М. Солдатова), П.В. Шебеко, А.Ю. Рычков // Сборник материалов IV съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Кемерово, 2011. – С.62.

3. Натрийуретический пептид и медиаторы воспаления у больных с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков, П.В. Шебеко // Международный научно-практический журнал «Кардиология в Беларуси». – 2011. -№5. - С. 28-29.

4. Медиаторы воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский национальный конгресс кардиологов / А.М. Журавлева (А.М. Солдатова), В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».- Москва, 2011. – С. 118.

5. Натрийуретический пептид и размеры полостей сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с установленными устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Журавлева (А.М. Солдатова), В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков // Материалы VIII Научно-практической конференции «Клинические наблюдения интернов и ординаторов».- Тюмень, 2011. – С. 172-173.

6. Натрийуретический пептид при сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Журавлева (А.М. Солдатова), В.А. Кузнецов, А.Ю. Рычков, Т.Н. Енина // Материалы четвертого Всероссийского съезда аритмологов. – Москва, 2011. – С. 138.

7. Натрийуретический пептид и цитокины у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей

терапии / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков, П.В. Шебеко // Материалы X Международного славянского Конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим». - Санкт-Петербург, 2012. – С. 54.

8. Тропонин I у пациентов с имплантированными устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков, П.В. Шебеко // Материалы X Международного славянского Конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим». - Санкт-Петербург, 2012. – С. 55.

9. Натрийуретический пептид и биомаркеры хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, П.В. Шебеко, А.Ю. Рычков // Материалы Отчетной научной сессии. – Томск, 2012. – С. 96-97.

10. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на уровень натрийуретического пептида и показатели медиаторов воспаления / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков, П.В. Шебеко // Материалы III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2012. – С. 129-130.

11. Биомаркеры хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, П.В. Шебеко, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков // I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». – Самара, 2012. – С.147-148.

12. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на уровни цитокинов и натрийуретического пептида / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, П.В. Шебеко, А.Ю. Рычков // Всероссийская научно-практическая конференция (ежегодная сессия российского научно-производственного комплекса) «Кардиология в свете новых достижений медицинской науки». – Москва, 2012. – С.12.

13. Натрийуретический пептид, медиаторы воспаления и Тропонин I у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А.М. Солдатова, В.А. Кузнецов, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков, П.В. Шебеко // Научно-практическая конференция «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2012». – Барнаул, 2012. – С.18.

14. Динамика натрийуретического пептида и цитокинов у пациентов с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина, А.Ю. Рычков, П.В. Шебеко // Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – Москва, 2012. – С. 246-247.

15. Natriuretic peptide and inflammatory markers in patients treated with cardiac resynchronization therapy / AM Soldatova, VA Kuznetsov, TN Yenina, AYU

Rychkov, PV Shebeko // Cardiovascular research. - 2012. – Т. 93. – С. S125-S125.

16. Effect of cardiac resynchronization therapy on natriuretic peptide and inflammatory markers / AM Soldatova, VA Kuznetsov, TN Yenina, PV Shebeko, AYu Rychkov, T.I. Petelina // Abstract book of The Annual meeting of Heart Failure Association of the ESC «Heart Failure». - Lisbon, 2013. - P 1633.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНОК	-	Всероссийское научное общество кардиологов
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	-	интерлейкин
КДО	-	конечно-диастолический объем
КДР	-	конечно-диастолический размер
КМП	-	кардиомиопатия
КСО	-	конечно-систолический объем
КСР	-	конечно-систолический размер
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛП	-	левое предсердие
ОССН	-	Общество специалистов по сердечной недостаточности
ПЖ	-	правый желудочек
ПП	-	правое предсердие
СДЛА	-	систолическое давление в легочной артерии
СН	-	сердечная недостаточность
СРБ	-	С-реактивный белок
СРТ	-	сердечная ресинхронизирующая терапия
ФВЛЖ	-	фракция выброса левого желудочка
ФК	-	функциональный класс
ФНО- α	-	фактор некроза опухоли – альфа
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	-	электрокардиография
ЭхоКГ	-	эхокардиография
NYHA	-	New York Heart Association
NT-proBNP	-	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

СОЛДАТОВА
Анна Михайловна

ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ
И ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СЕРДЕЧНОЙ
РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

14.01.05 - кардиология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 18.10.2013г.

