



А.Е. Березин, Т.А. Самура

**РОЛЬ ЭЛЕВАЦИИ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА  
У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА,  
КАК МАРКЕРА РАННЕГО ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ**  
Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** мозковий натрійуретичний пептид, інфаркт міокарда, кардіальне ремоделювання, прогноз.

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид, инфаркт миокарда, кардиальное remodelирование, прогноз.

**Key words:** NT-pro-brain natriuretic peptide, myocardial infarction, remodelling, prognosis.

Обстежені 85 хворих обоє статей з документованим Q-інфарктом міокарда протягом 60 діб після госпіталізації з цього показання. Клінічний статус, стан кардіогемодинаміки та вимірювання циркулюючого NT-pro-MHUP оцінено на 1, 21 і 60 добу розвитку захворювання. Аналіз отриманих даних показав, що ізольоване вимірювання рівня NT-pro-MHUP у першу добу госпіталізації дозволяє досить надійно передбачити ймовірність виникнення прогностично несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання і тенденцію до зниження величини ФВ ЛЖ. При цьому прогностична цінність елевації NT-pro-MHUP не залежала від індексу несприятливих клінічних результатів GRACE і тяжкості локальної контрактильної дисфункції.

Обследованы 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда на протяжении 60 суток после госпитализации по этому показанию. Клинический статус, состояние кардиогемодинамики и измерение циркулирующего NT-pro-MHUP оценены в 1, 21 и 60 сутки развития заболевания. Анализ полученных данных показал, что изолированное измерение уровня NT-pro-MHUP в первые сутки госпитализации позволяет достаточно надежно предсказать вероятность возникновения прогностически неблагоприятного постинфарктного кардиального ремоделирования и тенденцию к снижению величины ФВ ЛЖ. При этом прогностическая ценность элевации NT-pro-MHUP не зависела от индекса неблагоприятных клинических исходов GRACE и тяжести локальной контрактильной дисфункции.

85 patients (male and female) with documented Q-myocardial infarction (MI) were observed during 60 days after hospitalization period due to mentioned above indication. Clinical status, cardiohaemodynamic, and circulating NT-pro-BNP plasma level measurement were evaluated at admission, at both 21st and 60th days after MI. Analysis of obtained data has shown that isolated measurement of NT-pro-BNP plasma level at admission to the hospital lets improve of predispose value of it toward to potentially unfavorable cardiac remodelling and tendency to LVEF suppression. However, predispose value of NT-pro-BNP did not related with both GRACE index and severity of local contractility dysfunction.

Предполагается, что транзиторная, или длительная ишемия непосредственно приводит к напряжению стенки миокарда и появлению так называемого биомеханического стресса, который, в свою очередь, индуцирует синтез и освобождение из кардиомиоцитов мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [14]. Последний принимает активное участие в модулировании сосудистого тонуса, повышении эффективности натрийуреза, активности симпато-адреналиновой и ренин-ангиотензиновой систем, а также оказывает митотический, пролиферативный и проапоптотический эффекты [12]. К настоящему времени установлено, что циркулирующий уровень МНУП у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или ОКС, тесно и негативно ассоциируется с ближайшим и отдаленным прогнозом [1,22]. При этом концентрация МНУП существенно повышается уже к 24 часу после возникновения ИМ и в последствии длительно остается стабильно высокой, что, возможно, косвенно отражает интенсивность процессов постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [13]. Полагают, что плазменный пул МНУП может косвенно отражать как объем инфарктирования, так и тяжесть тотальной и локальной контрактильной дисфункции миокарда [20]. Кроме того, при проведении перкутантной ангиопластики плазменный уровень МНУП возрастает параллельно концентрации циркулирующего Т-тропонина даже при стабильной величине давления наполнения ЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ [24]. В исследованиях случай-

контроль показано, что прогностическая ценность МНУП как маркера неблагоприятного прогноза достоверно выше у пациентов с элевацией сегмента ST на ЭКГ, чем у больных с преимущественной депрессией сегмента ST. Однако уровень МНУП у умерших пациентов с ОКС оказался достоверно более высоким, чем у выживших, независимо от плазменного пула тропонина и наличия изменений на ЭКГ, включая наличие патологического зубца Q [16,19]. По мнению M. Siritwardena [7], элевация МНУП более специфична для периода тяжелой ишемии и повреждения миокарда, чем для стадии формирования некроза, что, в некоторой мере, может стратифицировать пациентов в различные группы риска неблагоприятного прогноза ИМ. Молекула МНУП имеет короткий период полужизни в плазме крови, поэтому с целью повышения точности измерения ее концентрации принято идентифицировать содержание стабильного метаболита последнего – N-концевого (терминального) фрагмента МНУП (NT-pro-MHUP) [15]. При этом ассоциация между содержанием в плазме крови МНУП и NT-pro-MHUP носит линейный характер [8].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение прогностического потенциала NT-pro-MHUP у пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении в отношении тяжести раннего постинфарктного кардиального ремоделирования.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 85 больных обоего пола с доку-



ментированным Q-ИМ в соответствии с диагностическими критериями, ESC/ACCF/AHA/WHF [23]. Критериями включения явились документированный Q-инфаркт миокарда в первые 72 часа после возникновения, возраст старше 18 лет, синусовый ритм, подписанное информированное согласие об участии в исследовании. В качестве критериев исключения использовали неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ), СН III-IV ФК, ФВ ЛЖ менее 39%, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые заболевания печени и почек, способные самостоятельно оказать влияние на клинические исходы, онкологические заболевания, симптоматическую АГ, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и менее 15 кг/м<sup>2</sup>, инфекционные заболевания в течение 3 недель до момента скринингования пациента, перенесенный инфаркт миокарда в течение 30 суток до включения в исследование, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев до включения в исследование, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м<sup>2</sup>, уровень С-реактивного протеина более 10 мг/дл, наличие традиционных противопоказаний к применению нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, тромболитической терапии (ТЛТ), кардиогенный шок и/или потребность в проведении аортальной баллонной контрпульсации на протяжении 72 часов до подписания информированного согласия.

Дизайн исследования: открытое, когортное, проспективное испытание.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока, а также взяты образцы крови в день поступления в клинику и документации диагноза острый Q-ИМ, а также на 21 и 60 сутки. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Для всех пациентов с документированным ИМ рассчитан прогностический индекс GRACE в соответствии с действующими соглашениями [3] при поступлении в стационар, а также на 21 и 60 день после перенесенного ИМ.

В качестве контрольных групп обследованы 17 пациентов с документированной ИБС без острого ИМ, а также 15 волонтеров, соответствующих по возрасту, половым особенностям и основным факторам кардиоваскулярного риска исследуемой группе.

Все исследования выполняли непосредственно после верификации диагноза в течение первых суток госпитализации, а также на 21 и 60 сутки после поступления в стационар. Оценку кардиогемодинамики осуществляли с помощью трансторакальной эхокардиографии по обще-

принятому методу [4] на аппарате Vivid 3 expert (General Electric, США) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Конечнo-диастолический (КДО) и конечнo-систолический (КСО) объемы ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров [4]. ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивали в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [4]. Коронароангиографию выполняли в течение первых 72 часов после верификации диагноза острый ИМ при наличии традиционных показаний для ее проведения или отсутствии признаков открытия инфаркт-зависимой коронарной артерии при проведении тромболитической терапии [5]. Для пациентов со стабильной ИБС использовали сведения из последней доступной КАГ.

Образцы крови для последующего определения уровня NT-про-МНУП отбирали в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 3 минут в утренние часы (7.00–8.00). После этого плазму крови немедленно замораживали и хранили при температуре не более -35°C. Содержание NT-про-МНУП измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы Roche Diagnostics. Наименьшую детектируемую концентрацию для последнего определяли как 2 σ выше нулевой отметки; это показатель составлял 0,1 пмоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6.0». Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от типа их распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных с ОКС и со СС по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп в 1-е сутки применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для проверки гипотезы об идентичности распределений показателей в динамике использовали критерий Фридмана. Множественные сравнения значений параметров в динамике проводили методом Ньюмена-Кейлса. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного и корреляционного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, использовали коэффициент корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что среди пациентов исследуемой группы преобладали мужчины среднего



Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Характеристики	Больные с Q-ИМ (n=85)	Больные ИБС (n=17)	Здоровые лица (n=15)
	1	2	3
Возраст, годы	56,89±9,29	57,50±4,20	54,0±2,10
Мужской пол	47 (55,3%)	9 (52,9%)	8 (53,3%)
Анамнестические данные			
ИМ	15 (17,6%)	9 (52,9%)	-
Стенокардия напряжения	18 (21,2)	4 (23,5%)	-
Количество пораженных коронарных артерий (по данным КАГ)			
1	24 (28,2%)	5 (29,4%)	-
2	27 (31,8%)	5 (29,4%)	-
3 и более	34 (40%)	7 (41,1%)	-
Хроническая СН I-II ФК NYHA	14 (16,4%)	3 (17,6%)	-
Сахарный диабет 2 типа	8 (9,4%)	2 (11,8%)	-
АГ	52 (61,2%)	10 (58,8%)	-
Гиперлипидемия (IIa, IIb, IV типа по Фридрексену)	28 (32,9%)	6 (35,3%)	-
Приверженность к курению	14 (16,4%)	3 (17,6%)	3 (20%)
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	4,58±0,88	4,41±0,47	4,42±0,25
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	4,22±1,30	4,07±1,26	2,80±0,46 P <sub>1-3</sub> <0,05; P <sub>2-3</sub> <0,05;
Уровень общего ХС, ммоль/л	5,81±1,95	5,77±2,01	4,51±0,74
Уровень NT-pro-MHUP, пмоль/л	315±110	98±48; P <sub>1-2</sub> <0,05	64±37; P <sub>1-3</sub> <0,05; P <sub>2-3</sub> <0,05;

Примечание: КАГ – коронароангиография, АГ – артериальная гипертензия, СН – сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда.

возраста с сопутствующей АГ (61,2%) и гиперлипидемией (32,9%) без ИМ или стабильной стенокардией напряжения в анамнезе (табл. 1). У 40% больных обнаружено 3 и более коронарных артерии с документированным стенозом, превышающим 50% (по данным КАГ). Хроническая СН I-II ФК NYHA с ФВ ЛЖ более 40% и сахарный диабет 2 типа зарегистрированы в 16,4% и 9,4% случаев соответственно. Приверженность к курению отмечена в 16,4% случаев. У 79 пациентов верифицированы критерии, позволяющие выполнять немедленное открытие инфаркт-зависимой артерии, которое осуществлено путем использования тромболитической терапии (ТЛТ) или ургентной ангиопластики, сопряженной со стентированием. При этом у 54 (63,5%) пациентов исследуемой группы выполнена ТЛТ с успешным открытием инфаркт-зависимой коронарной артерии не ниже уровня TIMI III, а у 16 (18,8%) и 9 (10,6%) проведены ургентная перкутанная ангиопластика и стентирование металлическим стентом соответственно. У 33 (61%) пациентов открытие инфаркт-зависимой артерии документировано в срок менее 2 часов после выполнения ТЛТ, у 12 (22,2%) пациентов – через 2–4 часа, а у остальных – к 6 часу. Ацетилсалициловая кислота и клопидогрель назначены 82 (96,4%) и 76 (89,4%) пациентам исследуемой группы соответственно. ИАПФ/АРА, бета-адреноблокаторы и статины получали 77 (90,6%), 68 (80%) и 71 (83,5%) соответственно.

Больные со стабильной ИБС сопоставимы по возрастным, половым характеристикам, а также частотам встречаемости

факторов кардиоваскулярного риска, количеству пораженных коронарных артерий. В этой когорте лиц приверженность к лечению ИАПФ/АРА, бета-адреноблокаторами и ацетилсалициловой кислотой была абсолютной. Статины получали 14 (82,3%) пациентов. У всех пациентов с ИБС, независимо от наличия острого ИМ, содержание общего ХС, ХС ЛПНП, NT-pro-MHUP достоверно выше, чем у волонтеров, которые соответствовали исследуемой группе только по возрастным и половым характеристикам.

Содержание циркулирующего NT-pro-MHUP на протяжении 60 суток наблюдения представлено в таблице 2. Анализ полученных данных показал, что концентрация NT-pro-MHUP в первые сутки заболевания была достоверно выше, чем на 60-е сутки, но статистически не значимо отличалась от таковой на 21-е сутки. В течение всего периода наблюдения уровень NT-pro-MHUP проявлял отчетливую тенденцию к снижению, не достигая референтных значений и уровня, характерного для пациентов со стабильной ИБС (рис. 1).

Основные кардиогемодинамические характеристики у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от содержания циркулирующего NT-pro-MHUP представлены в таблице 3. Полученные данные свидетельствуют, что независимо от периода наблюдения у пациентов с Q-ИМ имело место увеличение КДО, КСО, сопровождающееся снижением ФВ ЛЖ и УО пропорционально повышению концентрации NT-pro-MHUP от нижнего до верхнего квартиля соответственно. Вместе с тем, достоверное увеличение

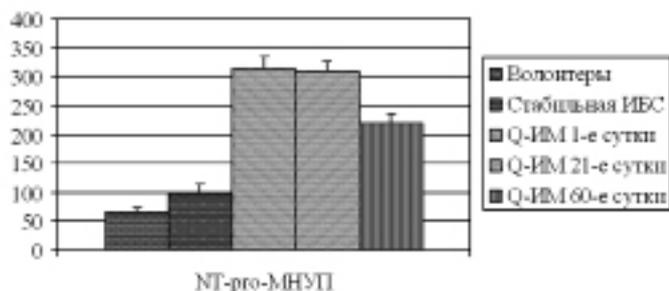


Рис. 1. Динамика циркулирующего NT-pro-MNP (пмоль/л) у пациентов с острым Q-инфарктом миокарда по сравнению с уровнем волонтеров и пациентов со стабильной ИБС.

Таблица 2  
Динамика содержания циркулирующего NT-pro-MNP у пациентов с острым Q-инфарктом миокарда

Период наблюдения	Содержание циркулирующего NT-pro-MNP, пмоль/л			
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
1-е сутки	102–396	397–690	691–884	885–1280
21-е сутки	148–373	374–598	599–848	849–1045
60-е сутки	89–156	157–230	231–304	305–378

КДО и КСО ЛЖ, свидетельствующие о появлении ранней постинфарктной дилатации полости последнего, регистрировали уже в первые сутки заболевания у пациентов с III и IV квартилем содержания NT-pro-MNP. Исключение составляли пациенты с концентрацией NT-pro-MNP

в пределах II квартиля, у которых уже в первые сутки ИМ отмечено достоверное увеличение КСО. Описанная тенденция сохранялась на протяжении первых 3 недель наблюдения. На 60 сутки развития заболевания между когортами пациентов с различными уровнями циркулирующего NT-pro-MNP, соответствующим значениям I и II квартилей, не обнаружено существенных различий КДО, КСО, УО и ФВ ЛЖ. Однако возрастание концентрации NT-pro-MNP в пределах ассоциированные III и IV квартиля ассоциировались с достоверным увеличением размеров полости ЛЖ и снижением ФВ ЛЖ. Необходимо отметить, что каких-либо существенных изменений средних значений индекса GRACE и WMI пропорционально содержанию NT-pro-MNP в пределах различных квартилей не обнаружено. С другой стороны, в каждой когорте пациентов с соответствующими уровнями NT-pro-MNP на протяжении 60 суток наблюдения регистрировали такую же тенденцию к дилатации ЛЖ, снижению его ФВ при относительно стабильной величине WMI, описанной выше для возрастающей концентрации NT-pro-MNP от I к IV квартилю.

При дополнительном ROC-анализе удалось установить, что точка разделения III и IV квартиля плазменной концентрации NT-pro-MNP, соответствующая 885 пмоль/л и зарегистрированная в 1 сутки возникновения ИМ, обладает наиболее высокой прогностической ценностью в отношении формирования ранней постинфарктной дилатации ЛЖ и снижения величины его ФВ на протяжении последующих

Таблица 3  
Основные кардиогемодинамические характеристики у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от содержания циркулирующего NT-pro-MNP

Коварианты	Содержание циркулирующего NT-pro-MNP, пмоль/л			
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
	1	2	3	4
1-е сутки				
КДО, мл	154,6±4,11	156,9±3,20	157,6±3,00	164,3±3,80; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
КСО, мл	65,7±3,06	76,5±2,88; P <sub>1-2</sub> <0,05	79,1±2,72; P <sub>1-3</sub> <0,05	93,1±2,60; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>3-4</sub> <0,05
УО, мл	88,90±3,28	80,40±3,00	78,50±2,74; P <sub>1-3</sub> <0,05	71,20±3,50; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
ФВ ЛЖ, %	57,5±3,15	51,2±2,75; P <sub>1-2</sub> <0,05	49,8±2,60; P <sub>1-3</sub> <0,05	43,3±2,10; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05; P <sub>3-4</sub> <0,05
WMI	1,31 ± 0,23	1,28 ± 0,31	1,23 ± 0,12	1,12 ± 0,12
GRACE индекс	114±15	113±12	113±13	111±10
21-е сутки				
КДО, мл	158,1±2,50	161,1±2,20	164,8±2,50; P <sub>1-3</sub> <0,05	168,1±2,20; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
КСО, мл	78,5±2,76	85,5±2,44; P <sub>1-2</sub> <0,05	93,3±2,60; P <sub>1-3</sub> <0,05; P <sub>2-3</sub> <0,05	96,3±2,10; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
УО, мл	79,60±2,90	75,60±2,70	72,50±2,70; P <sub>1-3</sub> <0,05	71,80±2,50; P <sub>1-4</sub> <0,05
ФВ ЛЖ, %	50,3±2,69	46,9±2,52	44,0±2,30; P <sub>1-3</sub> <0,05	42,7±1,98; P <sub>1-4</sub> <0,05
WMI	1,28 ± 0,3	1,25 ± 0,19	1,20 ± 0,11	1,16 ± 0,10
60-е сутки				
КДО, мл	162,4±2,70	162,9±2,59	166,0±2,61; P <sub>1-3</sub> <0,05	168,8±2,51; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
КСО, мл	87,3±2,50	88,6±2,53	93,8±2,47; P <sub>1-3</sub> <0,05	97,9±2,42; P <sub>1-4</sub> <0,05; P <sub>2-4</sub> <0,05
УО, мл	75,10±2,40	74,30±2,27	72,20±2,63	70,90±2,37
ФВ ЛЖ, %	46,2±2,30	45,6±2,36	43,5±2,10	42,0±1,98; P <sub>1-4</sub> <0,05
WMI	1,33 ± 0,19	1,25 ± 0,26	1,21 ± 0,17	1,17 ± 0,12

Результаты ROC-анализа для содержания циркулирующего NT-pro-MHUP у пациентов с Q-ИМ

ROC-характеристики	Период наблюдения								
	1-е сутки			21-е сутки			60-е сутки		
Точка разделения, пмоль/л	885	691	397	849	599	374	305	231	157
AUC	0,70±0,013	0,64±0,011	0,63±0,012	0,68±0,012	0,63±0,009	0,60±0,010	0,54±0,015	0,50±0,013	0,46±0,014
Чувствительность, %	89	83	81	65,2	56	56	58	56	53,3
Позитивная прогностическая ценность, %	85	81	71,3	81	76	72	76	72	67,7
Специфичность, %	86	83	77,3	77,3	67	63,3	54,3	63,3	61

60 суток наблюдения по сравнению с точками разделения более низких квартилей. Напротив, аналогичная точка разделения содержания NT-pro-MHUP, зарегистрированная на 21 и 60 сутки ИМ соответственно, не обладали сопоставимым с указанным прогностическим потенциалом в отношении клинически значимой постинфарктной дилатации среди пациентов с Q-ИМ и ФВ, превышающей 40%.

В результате нашего исследования удалось установить, что у пациентов с Q-ИМ с ФВ более 40% и при отсутствии клинических признаков СН III–IV ФК плазменная концентрация NT-pro-MHUP, превышающая в 1 сутки развития заболевания 885 пмоль/л, обладает наиболее высоким прогностическим потенциалом в отношении возникновения и прогрессирования ранней дилатации полости ЛЖ и снижения его тотальной сократительной способности независимо от индекса WMI, характеризующего тяжесть локального контрактильного дефицита. При этом мониторинг уровня NT-pro-MHUP при отсутствии снижения ФВ ниже 40% без клинических признаков умеренной и тяжелой СН на протяжении 60 суток после формирования ИМ не является необходимым с точки зрения прогнозирования тяжести дилатации полости ЛЖ и редукции его тотальной сократительной способности.

Прогностическая ценность элевации NT-pro-MHUP у пациентов с острым Q-ИМ остается не вполне уточненной. Не определены сроки измерения уровня NT-pro-MHUP, а также возможность экстраполяции краткосрочной прогностической значимости последнего на отдаленный период [21]. В настоящее время, в соответствии с рекомендациями FDA, оптимальные точки разделения для NT-pro-MHUP, позволяющие диагностировать СН (при наличии клинических проявлений) у пациентов в возрасте 50–75 лет, составляют 900 пг/мл [17]. Для больных более молодого возраста этот уровень ниже и определен как 450 пг/мл. В то же время, у пациентов с Q-ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ прогностический пороговый уровень NT-pro-MHUP в большинстве исследований, проведенных ранее, оказывался существенно ниже. Так, в испытании TACTICS-TIMI 18 последний составлял 240 пмоль/л для NT-pro-MHUP или 80 пг/мл для MHUP [9], а в исследовании, проведенном T. Omland [16] – 33,3 пмоль/л. Тем не менее, во всех испытаниях удалось установить, что у пациентов с острым ИМ концентрация NT-pro-MHUP не только обладает большей прогностической ценностью в

отношении госпитальной летальности, чем традиционные шкалы GRACE, но и при сочетанном использовании способна повышать точность последней [18]. В проведенном исследовании прогностическая ценность элевации NT-pro-MHUP в отношении тяжести постинфарктного кардиального ремоделирования не зависела от индекса GRACE и величины WMI. При этом оптимальная точка разделения плазменной концентрации NT-pro-MHUP соответствовала 885 пмоль/л в 1 сутки госпитализации. Более низкие значения точек разделения I и II, а также II и III квартилей проявляли меньшую чувствительность, специфичность и позитивную прогностическую ценность, как в 1 сутки госпитализации, так и при последующем наблюдении. Кроме того, не обнаружено достоверных различий между AUC ROC, зарегистрированные для точки разделения плазменной концентрации NT-pro-MHUP в 1 и 21 сутки госпитализации. Таким образом, необходимость в мониторинге уровня NT-pro-MHUP у пациентов в остром периоде ИМ при сохранении ФВ ЛЖ на уровне, превышающем 40%, отсутствует. Полученные данные совпадают с мнением ряда исследователей о том, что сохранение избыточного циркулирующего уровня NT-pro-MHUP в острый и ранний постинфарктный период у больных с ФВ ЛЖ > 40–45% является естественным ограничением для интерпретации результатов измерения первого с целью идентификации манифестной дисфункции ЛЖ даже при внезапном появлении диспноэ независимо от вида стратегии, направленной на открытие коронарной артерии [2,6,11]. Тем не менее, изолированное измерение уровня NT-pro-MHUP в 1 сутки госпитализации вследствие острого Q-ИМ, давностью не более 72 часов, позволяет достаточно надежно предсказать вероятность возникновения прогностически неблагоприятного кардиального ремоделирования и тенденцию к снижению величины ФВ ЛЖ.

### ВЫВОДЫ

У пациентов с Q-ИМ избыточный уровень NT-pro-MHUP достигает максимальных значений в первые сутки заболевания и сохраняется на избыточном уровне в течение как минимум 60 суток.

Элевация циркулирующего уровня NT-pro-MHUP в острый и ранний постинфарктный периоды у больных с сохраненной ФВ ЛЖ является естественным ограничением для идентификации манифестной дисфункции ЛЖ



независимо от вида стратегии, направленной на открытие инфаркт-зависимой коронарной артерии.

У пациентов с Q-ИМ с ФВ более 40% и при отсутствии клинических признаков СН III–IV ФК плазменная концентрация NT-pro-MHUP, превышающая в первые сутки развития заболевания 885 пмоль/л, обладает наиболее высоким прогностическим потенциалом в отношении возникновения и прогрессирования ранней дилатации полости ЛЖ и снижения его тотальной сократительной способности.

Прогностическая ценность элевации NT-pro-MHUP в отношении тяжести постинфарктного кардиального ремоделирования не зависела от индекса неблагоприятных клинических исходов GRACE и тяжести локальной кондуктивной дисфункции.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Antman E. M., Hand M., Armstrong P. W. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 210–247.
- 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) / Kushner F. G., Hand M., Smith S. C. Jr. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 2205–2241.
- A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry / Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H. [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733.
- ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) / Cheitlin M. D., Armstrong W. F., Aurigemma G. P. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 954–970.
- ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention / Smith S.C.Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W.Jr. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. e1–121.
- AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / Smith S.C.Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. [et al.] // Circulation. – 2011.
- B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood: evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia / Siriwardena M., Kleffmann T., Ruygrok P. [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, N 3. – P. 255–264.
- Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage / Luckenbill K.N., Christenson R.H., Jaffe A.S. [et al.] // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54. – P. 619–621.
- Detection of cardiac neurohormonal activation complements cardiac troponin for predicting recurrent events in UA/NSTEMI: prognostic utility of BNP in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 304A.
- Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
- Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Wijns W., Kolh P., Danchin N. [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
- Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
- Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction / Morita E., Yasue H., Yoshimura M. [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 82–91.
- Levin E. R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
- Lewandowski K. Point-of-care testing for cardiac markers in acute coronary syndromes and heart failure / K. Lewandowski // Clin. Lab. Med. – 2009. – Vol. 29, N 3. – P. 561–571.
- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / Omland T., Persson A., Ng L. [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
- NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study / Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 330.
- N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome / Khan S. Q., Narayan H., Ng K. H. [et al.] // Clin. Sci. – 2009. – Vol. 117. – P. 31–39.
- Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / Omland T., de Lemos J.A., Morrow D. A. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 8. – P. 463–465.
- Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / Hama N., Itoh H., Shirakami G. [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1558–1564.
- The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints // Stat. Methods Med. Res. – 2008. – Vol. 17, №3. – P. 303–340.
- The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / de Lemos J. A., Morrow D. A., Bentley J. H. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.
- Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 2173–2195.
- Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty / Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. [et al.] // Clin. Cardiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 776–780.

### Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., профессор каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.  
Самура Т.А., аспирант каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.

### Адрес для переписки:

Самура Татьяна Александровна. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.  
Тел.: (061) 766 00 70.

Поступила в редакцию 13.12.2011 г.