

УДК 616.127-005.8-092.612.17.018

# ДИНАМИКА УРОВНЯ В-ТИПА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Н.В. Титаренко, Н.Б. Волненко*

*Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

**Ключевые слова:** В-тип натрийуретического пептида, острый инфаркт миокарда.

Острый инфаркт миокарда (ИМ) приводит к выраженным гемодинамическим изменениям, связанным с потерей массы сокращающихся клеток, что сопровождается нейрогуморальной активацией, которая служит компенсаторным механизмом, направленным на поддержание сердечного выброса. Из большого количества нейрогормонов, участвующих в процессах компенсации сниженной систолической функции левого желудочка, в настоящее время привлекает внимание поиск такого биохимического фактора, который мог бы служить ранним и надежным диагностическим маркером развивающейся сердечной недостаточности (СН). В последние годы существенный интерес вызывает изучение у пациентов с хронической СН и бессимптомной дисфункцией левого желудочка В-типа натрийуретического пептида (ВНП) [6]. Его повышение в крови больных с СН отражает нарушение внутрисердечной гемодинамики, при этом степень увеличения концентрации ВНП коррелирует с функциональным классом СН (NYHA) [3]. McGeoch G. и соавторы (2002) полагают, что определение динамики уровня ВНП показано для мониторинга эффективности терапии и оценки прогноза у больных с СН [7, 11].

Известно, что у пациентов с ИМ уровень ВНП служит предиктором долговременного прогноза в отношении смертности и развития повторного ИМ [4]. Влияние ВНП на прогноз определяется его способностью отражать объемную нагрузку на миокард левого желудочка и нарушение систолической функции сердца, ведущей к развитию СН [1].

Существует ряд клинико-демографических и инструментальных показателей, являющихся предикторами прогноза неблагоприятного течения ИМ (летальный исход, развитие СН). Среди них выделяют пол, возраст больных, интервал от начала болевого синдрома до поступления в стационар, наличие в анамнезе гипертонической болезни, локализацию и глубину ИМ, развитие СН на госпитальном этапе.

Цель работы — изучить динамику В-типа натрийуретического пептида у больных с острым инфарктом миокарда с учетом особенностей клинического течения заболевания.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 54 пациента с ИМ, 42 мужчины и 12 женщин в возрасте от 44 до 86 лет (средний возраст  $59,1 \pm 10,5$  года), поступивших в клинику Института терапии АМН Украины в первые сутки ИМ. Диагноз ИМ устанавливался соответственно с критериями ВОЗ — клинической картиной заболевания, динамикой ЭКГ-изменений, наличием миокардиального некроза — по серийному определению МВ-фракции креатинфосфокиназы. У 38 больных был ИМ передней локализации, у 16 — нижний ИМ. У 48 человек диагностирован ИМ с зубцом Q, у 6 — ИМ без зубца Q. У 44 пациентов отмечен первый ИМ, у 10 — повторный. У 37 больных развитию ИМ предшествовала гипертоническая болезнь длительностью более года.

Пациенты получали стандартное лечение ИМ: 22 (40,7%) — тромболитическую терапию, 51 (94,4%) больному с первых суток ИМ были назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), 40 (74,1%) — нитропрепараты, 22 (40,7%) — диуретики, 52 (96,2%) — аспирин, 49 (90,7%) — нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, 24 (44,4%) пациентам был назначен карведилол, 30 (55,6%) — метопролол с первых суток ИМ.

Группу контроля составили 18 здоровых лиц 25—48 лет, средний возраст  $35,6 \pm 6,3$  года.

Плазменный уровень В-типа натрийуретического пептида определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы ("Peninsula laboratories", США) по прилагаемой инструкции при поступлении, на 3—5-е и 28—30-е сутки ИМ. Концентрацию МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) серийно измеряли в первые сутки ИМ каждые 6 ч с помощью набора (Био-Ла-тест, Чехия) для иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики с использованием критериев Уитни—Манна и Вилкоксона с помощью пакета программ "Statistica". Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что в целом по группе в первые сутки ИМ значение плазменного уровня ВНП было увеличено в 4,5 раза в сравнении с группой контроля (табл. 1), при этом на 3—5-е сутки ИМ отмечалось дальнейшее увеличение плазменного уровня ВНП, которое достигло статистической достоверности к 28—30-м суткам.

При этом содержание ВНП у пациентов в возрастных группах до 60 лет и старше 60 было сопоставимым в первые сутки ИМ, тогда как на 3—5-е и 28—30-е сутки от начала заболевания значение ВНП было достоверно выше у пациентов старше 60 лет ( $P < 0,05$ ). Плазменный уровень ВНП у женщин был достоверно выше, чем у мужчин.

Пациенты, поступившие в первые 6 ч от начала симптомов острого ИМ, в первые сутки имели более высокие значения ВНП по сравнению с больными, которых госпитализировали в интервале от 6 до 24 ч с момента начала ИМ. В последующем наблюдался рост пептида у этих больных, достигавший статистической достоверности к 30-м суткам заболевания ( $P < 0,05$ ). Вышеназванные изменения, по-видимому, отражают более неблагопри-

ятный гемодинамический профиль у пациентов ИМ с поздней госпитализацией и могут указывать на большую вероятность развития СН у таких больных.

При анализе влияния предшествующей гипертонической болезни на уровень ВНП у больных ИМ не выявлено достоверных различий между группами в первые сутки ИМ. В последующем при артериальной гипертензии в анамнезе уровень ВНП к 28—30 суткам заболевания имел тенденцию к нарастанию ( $P < 0,1$ ), а у пациентов без артериальной гипертензии увеличивался менее выражено и не достигал статистически значимой разницы ( $P > 0,05$ ).

Отмеченное нами увеличение уровня ВНП в первые сутки ИМ несколько ниже описанного в литературе [8], однако в первые сутки заболевания авторы отмечают широкую вариабельность значений ВНП, связанную с гемодинамической перегрузкой и высвобождением пептида из зоны инфаркта.

Wallen и соавторы (1997) показали, что уровень ВНП у здоровых пациентов увеличивается с возрастом. Так, в возрасте 40 лет он составляет ( $4 \pm 4,8$ ) пг/мл в сравнении с ( $22,8 \pm 24,2$ ) пг/мл у женщин 85 лет и ( $20,6 \pm 16,2$ ) пг/мл у мужчин в возрасте 85 лет [12]. У пациентов ИМ старше 60 лет более высокие значения пептида могут быть связаны с естественным ростом возрастной нормы ВНП, большей частотой осложнений острого периода ИМ и сопутствующим анамнезом (у них

Таблица 1. Динамика ВНП в зависимости от преморбидного фона ИМ

Пациенты с ИМ	Уровень ВНП, пг/мл		
	1-е сутки	3—5-е сутки	30-е сутки
В целом	69,3 $\pm$ 125,4	142,25 $\pm$ 186,6 <sup>2</sup>	148,72 $\pm$ 187,4 <sup>12</sup>
До 60 лет	72,3 $\pm$ 96,5	80,24 $\pm$ 137,2	52,09 $\pm$ 107,4
60 лет и старше	66 $\pm$ 48,4	209,01 $\pm$ 43,4 <sup>3</sup>	252,77 $\pm$ 63,7 <sup>123</sup>
Женщины	106,7 $\pm$ 76,4	272,1 $\pm$ 111,4 <sup>23</sup>	269,6 $\pm$ 135,7 <sup>123</sup>
Мужчины	58,56 $\pm$ 127,7	195,1 $\pm$ 117,5 <sup>2</sup>	194,2 $\pm$ 148,4 <sup>12</sup>
Поступившие до 6 ч от начала ИМ	152,5 $\pm$ 48,5	126,5 $\pm$ 117,8	138,4 $\pm$ 145,4
Поступившие в интервале от 6 до 24 ч от начала ИМ	131,7 $\pm$ 73,4	174,7 $\pm$ 120,5	211,5 $\pm$ 135,2 <sup>1</sup>
С гипертонической болезнью в анамнезе	82,73 $\pm$ 148,0	136,16 $\pm$ 180,4	175,07 $\pm$ 204,3 <sup>2</sup>
Без гипертонической болезни в анамнезе	37,35 $\pm$ 20,28	156,70 $\pm$ 212,86	86,14 $\pm$ 129,20 <sup>2</sup>
Контроль	15,57 $\pm$ 8,78		

Примечания. <sup>1</sup> —  $P < 0,05$  в сравнении со значением при поступлении;

<sup>2</sup> —  $P < 0,05$  в сравнении с группой контроля;

<sup>3</sup> —  $P < 0,05$  различия между группами;

ИМ ( $P < 0,05$ ) в сравнении со значением при поступлении.

чаще встречается повторный ИМ, гипертоническая болезнь, предшествующая хроническая СН).

Наши данные также согласуются с результатами Jensen T. и соавторов (1997), которые сообщили о более высоком уровне ВНП у женщин без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (в популяции) в сравнении с мужчинами, что, возможно, связано с более высокой ригидностью стенки левого желудочка у женщин [2].

A.M. Richards и соавторы отмечали, что уровень ВНП при ИМ с предшествующей артериальной гипертензией был выше соответствующих значений у пациентов без гипертензии [9], что, возможно, связано с диастолической и/или систолической дисфункцией и ранним развитием СН у таких пациентов. В то же время, по данным S.J. Wieszorek и соавторов, не было достоверных различий у больных с систолической дисфункцией и гипертонической болезнью в анамнезе по сравнению с пациентами без гипертензии [13].

Известно, что глубина проникновения ИМ и передняя локализация ИМ имеют значимое влияние на выраженность нейрогормональной активации [1, 11]. В группе больных Q-ИМ (табл. 2) мы отметили более существенное повышение концентрации ВНП, начиная с первых суток, которое достигло уровня статистической достоверности при последующих определениях по сравнению с группой больных с ИМ без зубца Q ( $P=0,01$ ).

Ряд авторов подобное различие в динамике ВНП у больных Q-ИМ и ИМ без зубца Q обосновывают повышенным выбросом ВНП из зоны некротизированного миокарда, которая больше при трансмуральном и крупноочаговом его поражении [5].

В то же время при анализе динамики ВНП в зависимости от локализации поражения мы не получили достоверной разницы в уровне ВНП у больных передним и нижним ИМ на протяжении всего периода наблюдения ( $P>0,05$ ). Хотя J.G. Grilleу и соавторы показали, что при переднем ИМ уровень ВНП значительно выше, чем у больных с нижней его локализацией, что объясняется большей выраженностью нейрогормональной активации и бо-

лее обширным поражением миокарда [1]. Полученные в нашем исследовании результаты могут быть связаны с тем, что в представленной выборке больных большинство пациентов с задней локализацией ИМ имели трансмуральное поражение миокарда.

При анализе подгрупп пациентов по отношению к проведенной тромболитической терапии (ТЛТ) наблюдалась следующая динамика пептида. По уровню ВНП в первые сутки ИМ исследуемые подгруппы достоверно не различались — ( $32,28 \pm 87,4$ ) пг/мл у пациентов, подвергшихся ТЛТ в сравнении с ( $62,25 \pm 53,4$ ) пг/мл у больных, не получивших ТЛТ ( $P>0,05$ ). Далее на 3—5-е сутки ИМ у пациентов, которым назначали ТЛТ, наблюдалось увеличение плазменного уровня ВНП — ( $48,06 \pm 35,8$ ) пг/мл, которое несколько снижалось к 28—30 суткам ИМ — ( $42,6 \pm 72,3$ ) пг/мл, все изменения не достигали статистической достоверности ( $P>0,05$ ). У пациентов ИМ, не подвергшихся ТЛТ, уровень пептида последовательно нарастал к концу месяца от начала ИМ — ( $151,86 \pm 83,7$ ) пг/мл и ( $159,45 \pm 68,9$ ) пг/мл ( $P=0,032$ ). Различия между группами на 28—30-й день заболевания также были статистически значимы ( $P<0,05$ ).

Различия, полученные в нашем исследовании между подгруппами пациентов по отношению к проведению ТЛТ, возможно, связаны с развитием СН у больных, не получивших ТЛТ. В относительно небольшой группе больных, которым была проведена ТЛТ, случаев клинически значимой СН не наблюдалось.

### ВЫВОДЫ

1. Плазменный уровень ВНП достоверно увеличен у больных с ИМ в сравнении с контрольной группой, при этом более высокие значения ВНП ассоциируются с возрастом пациентов более 60 лет, женским полом и поздней госпитализацией.

2. Степень повышения содержания ВНП у больных с ИМ отражает обширность и глубину некроза миокарда, определяемых по пиковому значению МВ-фракции КФК и наличию зубца Q на ЭКГ.

Таблица 2. Динамика ВНП в зависимости от глубины и локализации ИМ

Пациенты с ИМ	Уровень ВНП, пг/мл		
	1-е сутки	3—5-е сутки	30-е сутки
ИМ с зубцом Q	$74,64 \pm 132,2$	$154,16 \pm 195,03$	$143,13 \pm 182,43^*$
ИМ без зубца Q	$32,13 \pm 21,5$	$44,75 \pm 11,3$	$40,125 \pm 10,8$
Передний ИМ	$57,70 \pm 163,6$	$183,52 \pm 209,2$	$243,68 \pm 232,421$
Нижний ИМ	$39,20 \pm 108,7$	$133,66 \pm 181,7$	$118,70 \pm 162,72$
Контроль	$15,57 \pm 8,78$		

Примечания: <sup>1</sup> —  $P<0,05$  в сравнении со значением при поступлении

<sup>2</sup> —  $P<0,05$  в сравнении с группой контроля

<sup>3</sup> —  $P<0,05$  различия между группами.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Crilley J. G., Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction // *Heart*.— 2001.— Vol. 86 — P. 638—642.
2. Jensen K.T., Carsens J., Ivarsen P. et al. A new fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*— 1997.— Vol. 57.— P. 529—540.
3. Lee S.C., Stevens T.L., Sandberg S.M. et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure // *J. Card. Fail.*— 2002.— Vol. 8 — P. 149—154.
4. Lemos J.A., Morrow D.A., Braunwald E. et al. The Prognostic Value of B-type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes // *NEMJ*.— 2001.— Vol. 345, N 14 — P. 1014—1021.
5. Mazurek W., Salomon P. The examination of clinical prognostic importance of atrial and brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction // *Pol. Merkuriusz Lek.*— 2002.— Vol. 12.— P.15—19.
6. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction // *Lancet*.— 1998.— Vol. 3, N 351 — P. 9—13.
7. McGeoch G., Lainchbury J., Town G.I. et al. Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice // *Eur. J. Heart Fail.*— 2002.— Vol. 4.— P. 479—483.
8. Morita E., Yasue H., Yoshimura M. et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*.— 1993.— Vol. 88.— P. 82—91.
9. Richards A. M., Nicholls M. G., Troughton R.W. et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 39.— P. 1182—1188.
10. Richards A. M., Nicholls M. G., Yandle T. G. et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction // *Heart*.— 1999.— Vol. 81 — P. 114—120.
11. Town G., Toop L., Espiner E. Et al. Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice // *Eur. J. Heart Fail.*— 2002.— Vol. 4.— P. 479—481.
12. Wallen T., Landahi S., Hedner T. et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population // *J. Intern. Med.*— 1997.— Vol. 242.— P. 307—311.
13. Wieczorek S. J, Wu A. H. B., Christenson R. et al. A Rapid B-type Natriuretic Peptide Assay Accurately Diagnoses Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure: A Multicenter Evaluation // *Am. Heart J.*— 2002.— Vol. 144.— P. 834—839.

## ДИНАМІКА В-ТИПУ НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Н.В. Титаренко, Н.Б. Волненко

Вивчено вміст В-типу мозкового натрійуретичного пептиду (ВНП) у 54 хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ) залежно від клініко-анамнестичних та демографічних показників. Визначення плазмового рівня ВНП проведено на 1-шу, 3-тю—5-ту, та 28-му—30-ту добу захворювання імуноферментним методом. Встановлено підвищення концентрації ВНП у хворих на гострий ІМ порівняно з контрольною групою, яке залежало від віку, статі хворих, інтервалу від появи перших симптомів ІМ до госпіталізації в стаціонар. Ступінь підвищення вмісту ВНП у хворих на гострий ІМ пов'язано з розміром некрозу, який визначено за піковим значенням МВ-фракції креатинфосфокінази, та глибиною ІМ, що оцінювалася за наявністю зубця Q на ЕКГ.

B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL DYNAMICS  
IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

N.V. Titarenko, N.B. Volnenko

The relationship of B-type natriuretic peptide (BNP) plasma level and clinical-anamnestic and demographic indices has been studied in 54 patients with acute myocardial infarction (AMI). We evaluated BNP at baseline, on 3-5 and 28-30 days from the disease onset with immune-enzyme assay. It has been established that BNP levels were increased in patients with AMI vs. the control group and depended from patients' age, sex, time elapsed from the first symptoms onset to the hospital admission. The degree of the BNP level increase in patients with acute MI was associated with the necrosis size, which was assessed by the peak MB CPK fraction, and the MI depth which was evaluated by the Q-wave appearance on ECG.