Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013; 16: 316–37.

6. Menopausal hormone therapy and health preservation of women in adulthood: Clinical recommendations (treatment protocols): Letter of the Ministry of Health of Russia from 02.10.2015 № 15–4/10/2–5804. Russian (Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения): письмо Минздрава России от 02.10.2015 № 15–4/10/2-5804).

7. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27 (21): 2588–2605.

8. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. Climacteric 2009; (Suppl 1): 32–5.

9. Guidelines for the management of arterial hypertension / The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology; ESH/ESC 2013. Russ J Cardiol 2014; 1 (105): 7–94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии / Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов; ESH/ESC 2013. РКЖ 2014; 1 (105): 7–94).

10. Woodard GA. Mehta VG., Mackey RH, et al. C-reactive protein is associated with aortic sriffness in a cohort of African American and white women transitioning through menopause. Menopause 2011; 18 (12): 1291–97.

11. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation 2006; 113: 1213–25.

12. Kaibe M, Ohishi M, Komai N, et al. Arterial stiffness index: A new evaluation for arterial stiffness in elderly patients with essential hypertension. Geriatrics and Gerontology International 2002; 2: 199–205.

13. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study. Hypertension 2006; 47: 365–70.

14. Shufelt C, Elboudwarej O, Johnson BD, et al. Carotid artery distensibility and hormone therapy and menopause: the Los Angeles Atherosclerosis Study. Menopause 2016; 23 (2): 150–57.

15. Baranova EI, Bolshakova OO, Zazerskiya IE, Yusipova TX. The effect of hormone replacement therapy with drospirenone on the structural and functional parameters of cardiovascular system in women with hypertension and abdominal obesity in postmenopausal women. Hypertension 2015; 21 (4): 327–77. Russian (Баранова Е.И., Большакова О.О., Зазерская И.Е., Юсипова Т.Х. Влияние заместительной гормональной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе. Артериальная гипертензия 2015; 21 (4): 372–77.

16. Simoncini T, Fu XD, Caruso A, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod 2007; 22 (8): 2325–34.

17. Salov IA, Tolstov SN, Mychka VB, et al. Menopausal metabolic syndrome and hormonal replacement therapy. Obstetrics and gynecology 2011; 2: 24–31. Russian (Салов И.А., Толстов С. Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и гинекология 2011; 2: 24–31).

УДК 616.127–005.8–037 Оригинальная статья

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СИМПТОМОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.В. Фурман *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующий отделом неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук;* ***Н.Ф. Пучиньян*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, кандидат медицинских наук;* ***П.В. Долотовская*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук;* ***Я.П. Довгалевский*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, доктор медицинских наук;* ***А.В. Панина*** *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Саратов, врач-реаниматолог, кандидат медицинских наук.*

PROGNOSTIC VALUE OF LEVEL OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT SYMPTOMS OF HEART FAILURE

N.V. Furman *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Cardiology, Head of Department of Emergency Cardiology, Candidate of Medical Science;* ***N.F. Puchinian*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Cardiology, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Candidate of Medical Science;* ***P. V. Dolotovskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Cardiology, Department of Emergency Cardiology, Candidate of Medical Science;* ***Ya.P. Dovgalevsky*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Cardiology, Leading Research Assistant, Department of Emergency Cardiology, Doctor of Medical Science;* ***A.V. Panina —*** *Saratov Regional Clinical Cardiological Centre, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 9.01.2017 г. Дата принятия в печать — 20.02.2017 г.

Фурман Н.В., Пучиньян Н.Ф., Долотовская П.В., Довгалевский Я.П., Панина А.В. **Прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом без симптомов сердечной недостаточности. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 41–46.**

Цель: оценить прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) как предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) в течение года после госпитализации. *Материал и методы.* В исследование включен 201 пациент: 150 мужчин и 51 женщина, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с ОКС. Из них 96 пациентов без клинических признаков хронической и/или острой сердечной недостаточности. *Результаты.* Все пациенты разделены на группы в зависимости от наличия признаков хронической и/или острой сердечной недостаточности на момент госпитализации: пациенты без признаков сердечной недостаточности разделены на две группы: с уровнем гормона ≥101 пг/мл (группа 1: 37 человек) и ≤100 пг/мл (группа 2: 59 человек); группу 3 составили па-

циенты с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (105 человек). У пациентов при отсутствии клинических признаков хронической и/или острой сердечной недостаточности, но с повышенным уровнем МНП на момент госпитализации отмечался достоверно повышенный риск развития нестабильной стенокардии в течение года (ОШ 2,83 [95% ДИ: 1,1–7,24], p=0,04). У пациентов при отсутствии клинических признаков хронической и/или острой сердечной недостаточности, но с повышенным уровнем МНП на момент госпитализации по сравнению с пациентами с острой и/или хронической сердечной недостаточностью не регистрировалось статистически достоверных различий в долгосрочном прогнозе. *Заключение.* Больные ОКС при отсутствии хронической и/или острой сердечной недостаточности, но с повышенным уровнем МНП при поступлении должны быть отнесены к группе высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений. Повышение уровня МНП, оцененное при поступлении в стационар больного ОКС, имеет неблагоприятное значение для отдаленного прогноза и может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов стратификации риска.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мозговой натрийуретический пептид, прогноз.

***Furman NV, Puchinyan NF, Dolotovskaya PV, Dovgalevsky IaP, Panina AV.* Prognostic value of level of brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome without symptoms of heart failure. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 41–46.**

Purpose of the study: to evaluate the prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) as a predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ACS) within one year after hospitalization. *Material and Methods.* The study included 201 patients, including 150 men and 51 women, who were treated in the emergency department of cardiology with ACS including 96 patients without symptoms of CHF and/or AHF. *Results.* All patients were divided into groups depending on the presence signs of heart failure of CHF and/or AHF at the time of admission: patients with no signs of heart failure were divided into 2 groups: those with BNP levels ≥101 pg/mL (group 1; n=37) and ≤100 pg/mL (group 2; n=59); the third group consisted of patients with symptomatic HF (n=105). In patients without clinical signs of CHF and/or AHF with elevated level of the BNP at the time of hospitalization was observed significantly increased risk of unstable angina during the year compared to patients with normal levels (OR 2.83 [95% CI: 1.1–7.24], p=0.04). In patients without clinical signs of CHF and/or AHF with elevated BNP levels at the time of hospitalization compared to patients with AHF and/or CHF, had no statistically significant differences in the long-term prognosis. *Conclusion.* Patients with ACS in the absence of CHF and/or AHF but with elevated levels of BNP at admission should be attributed to the group of high risk for cardiovascular complications. Increasing the level of BNP in ACS patients at admission has an adverse value for long-term outcome and can be used as an additional risk marker.

Key words: acute coronary syndrome, brain natriuretic peptide, prognosis.

Введение. Несмотря на прогресс, достигнутый в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), показатели инвалидизации и летальности при этом заболевании остаются высокими [1]. Летальность при ОКС не носит линейного характера, являясь максимальной в первые часы, сутки заболевания [2], чем и объясняется важность стратификации риска данной категории больных в ранние сроки [3, 4]. Общепризнанными предикторами неблагоприятного прогноза у таких пациентов являются передняя локализация при инфаркте миокарда, нарушение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%), низкая вариабельность ритма сердца, поражение ствола левой коронарной артерии, наличие резидуальных стенозов и многососудистое поражение по данным коронароангиографии. Однако ранними предикторами летального исхода и осложнений при ОКС могут служить уровни биохимических маркеров [5, 6]. Изучение мозговых натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) как маркеров прогноза при остром коронарном синдроме привлекает все большее внимание, что обусловлено важной ролью, которую играет нейрогормональная активация в развитии ОКС [7–10].

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) — единственный нейрогормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на нагрузку объемом и давлением и может служить диагностическим маркером сердечной недостаточности, а также, по мнению некоторых ученых, маркером распространенности ишемии, которая приводит к нарушению подвижности миокарда и повышению напряжения стенки миокарда, что вызывает, в свою очередь, быструю, в течение нескольких часов, активацию гена МНП [11]. Однако до конца не ясна роль данных маркеров в прогнозе развития после ОКС новых сосудистых событий [12]. В связи с изложенным можно предположить, что уровень МНП может служить как диагностическим (для установления диагноза сердечной недостаточности и наличия ишемии) маркером, так и фактором прогноза у больных с ОКС.

Цель: оценить прогностическое значение уровня МНП как предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром в течение года после госпитализации.

Материал и методы. В исследование включен 201 пациент (средний возраст 62,18±11,14 года); из них 150 мужчин и 51 женщина, последовательно поступавших на лечение в отделение неотложной кардиологии с диагнозом «острый коронарный синдром» (табл. 1).

Критерии включения в исследование: острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST не позднее 12 часов от момента развития ангинозного приступа; возраст старше 18 лет. В исследование включены пациенты, пережившие 28 дней после развития острого коронарного синдрома.

Критерии исключения: инфаркт миокарда, осложнивший чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование; диабетические комы в анамнезе; онкологическая патология; ДВС-синдром; нарушения ритма, требующие постоянного приема оральных антикоагулянтов; острые желудочно-кишечные кровотечения; системные заболевания соединительной ткани; хроническая почечная недостаточность; воспалительный процесс; а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом.

Ответственный автор — Пучиньян Никита Филиппович
Тел.: +79061487984
E-mail: puchin@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Параметр	Всего (n=201) n (%)	Группа 1 (n=37) n (%)	Группа 2 (n=59) n (%)	Группа 3 (n=105) n (%)
Кол-во пациентов	201	37 (18,4)	59 (29,4)	105 (52,2)
В т.ч.: мужчин	150 (74,6)	27 (73)	55 (93,2)	68 (64,8)
женщин	51 (25,4)	10 (27)	4 (6,8)	37 (35,2)
Возраст	62,18±11,14	60,9±10,4	55,84±9,66	65,71±10,67
Инфаркт миокарда	161 (80)	36 (97,2)	40 (67,8)	85 (81)
ИМБП ST	28 (13,9)	10 (27)	2 (3,4)	16 (15,3)
ИМП ST	133 (66,1)	26 (70,2)	38 (64,4)	69 (65,7)
Передний ИМ	74 (46)	18 (50)	14 (35)	42 (49,5)
Задний ИМ	87 (54)	18 (50)	26 (65)	43 (50,5)
Нестабильная стенокардия	40 (20)	1 (2,8)	19 (32,2)	20 (19)
Курение	96 (47,7)	19 (51,3)	28 (47,4)	49 (46,6)
Ожирение	56 (27,8)	10 (27,3)	15 (25,4)	31 (29,5)
Наследственность	43 (21,4)	8 (21,6)	13 (22)	22 (20,9)
Артериальная гипертония	142 (70,6)	25 (67,5)	42 (71,1)	75 (71,4)
Ранее перенесенный инфаркт миокарда	53 (26,3)	4 (10,8)	7 (11,8)	42 (40)
Средний уровень МНП, пг/мл (Me [25%;75%])	101,5 [37,5;285,0]	233,0 [162,0;359,0]	36,1 [13,6;57,1]	263,0 [74,7;600,5]

Все пациенты подразделялись на группы в зависимости от наличия признаков ХСН и/или ОСН на момент госпитализации: пациенты без признаков сердечной недостаточности (96 человек) для оценки влияния уровня натрийуретического пептида на течение и прогноз ОКС в зависимости от концентрации гормона крови при поступлении в стационар разделены на две группы: с уровнем гормона ≥101 пг/мл (группа 1: 37 человек) и ≤100 пг/мл (группа 2: 59 человек); и пациенты с клиническими проявлениями СН (ОСН II и выше по Т Киллип, ХСН 2–4 ФК NYHA) (группа 3: 105 человек).

В ходе обследования у 142 пациентов (70,6%) диагностирована артериальная гипертензия, у 43 (21,4%) отягощенная наследственность по ССЗ, 96 (47,7%) человек имели вредные привычки (курение), ожирение выявлено у 56 (27,8%) пациентов, 53 (26,3%) пациента ранее перенесли инфаркт миокарда.

По данным клинической картины, изменений на ЭКГ и уровню тропонина I среди пациентов с ОКС у 40 (20%) пациентов диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 28 пациентов (13,9%) инфаркт миокарда без зубца Q (не-Q-ИМ), у 133 пациентов (66,1%) инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ). По результатам клинического обследования пациентов с острым инфарктом миокарда у 74 (46%) пациентов выявлена передняя локализация инфаркта миокарда и у 87 (54%) пациентов задняя.

Клинико-анамнестические характеристики пациентов с учетом всех сформированных групп представлены в табл. 1.

Всем пациентам, включаемым в исследование, проводилось стандартное клиническое обследование и назначена терапия, соответствующая действующим клиническим рекомендациям.

Уровень МНП определялся в венозной крови при поступлении, до начала лечебных мероприятий, не позднее чем через 12 часов с момента развития клинической картины при помощи иммуноферментного анализа Triage® MeterPro (BIOSITE, США).

Всем больным ОКС с подъемом сегмента ST проводилась тромболитическая терапия альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой. 196 (97,5%) пациентам назначена антиагрегантная терапия АСК, 149 (74,1%) пациентов получали двойную антиагрегантную терапию (АСК+клопидогрель). Антикоагулянтная терапия (фондапаринукс или нефракционированный гепарин) проводилась всем пациентам. 190 (94,5%) пациентов принимали бета-адреноблокаторы, 184 (91,5%) — ингибиторы АПФ или БРА, 198 (98,5%) — статины. По показаниям назначались антиаритмики, диуретики и нитраты.

Через 12 месяцев с момента заболевания проводились телефонные контакты с пациентами или с родственниками пациентов. Регистрировались случаи возникновения следующих событий: случаи выявления / появления симптомов сердечной недостаточности, эпизоды нестабильной стенокардии, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть.

Для всех больных, включенных в исследование, проводился дескриптивный анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, тип распределения количественных переменных данных определяли методом Шапиро — Уилка. Поскольку тип распределения был отличен от нормального, применялись методы непараметрической статистики. Количественные переменные описывали, представляя медиану и интерквартильный размах (Me, [25-й и 75-й процентили]). Для сравнения двух групп количественных переменных использован тест Манна — Уитни. Определяли отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал методом таблиц $2x^2$ с применением точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Госпитальные осложнения

Патология	Всего (n=201) n (%)	Группа 1 (n=37) n (%)	Группа 2 (n=59) n (%)	Группа 3 (n=105) n (%)
Желудочковая тахикардия	8 (3,9)	1 (2,7)	2 (3,4)	5 (4,8)
Фибрилляция желудочков	5 (2,5)	1 (2,7)	2 (3,4)	2 (1,9)
ОСН II класса по Killip	37 (18,4)	0	0	37 (35,2)
ОСН III класса по Killip	5 (2,5)	0	0	5 (4,8)
ОСН IV класса по Killip	8 (3,9)	0	0	8 (7,6)
Рецидив ИМ	13 (6,5)	4 (10,8) *	0*	9 (8,6) *
Аневризма левого желудочка	8 (3,9)	0	1 (1,7)	7 (6,7)
Смерть в стационаре	2 (0,9)	0	0	2 (1,9)

Примечание: различия с группой 2, p=0,05.

Результаты. Уровень МНП≥101 пг/мл наблюдался у 37 (18,4%) пациентов без клинических признаков ОСН и/или СН на момент госпитализации. Пациенты с нормальным уровнем МНП без признаков ОСН и/или ХСН на момент госпитализации по сравнению с пациентами с повышенным уровнем гормона были моложе; только 6,8% из них составляли женщины; 19,9% пациентам в ходе обследования выставлен диагноз «нестабильная стенокардия», в то время как среди пациентов с повышенным уровнем гормона женщин было 27%, а диагноз «нестабильная стенокардия» установлен у 2,8%.

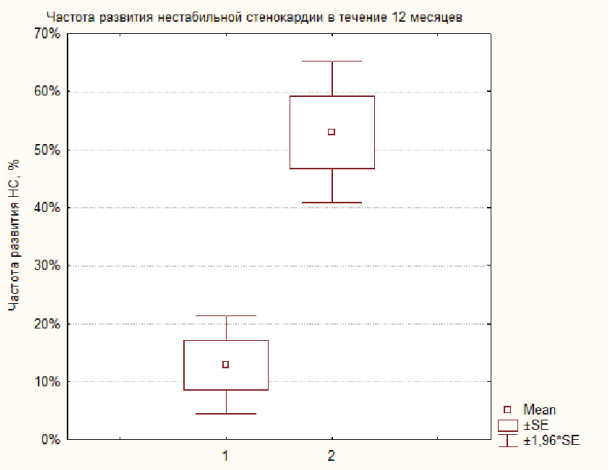
Средний уровень МНП среди всех обследованных пациентов составил 101,5 [37,5; 285,0] пг/мл, в группе 1: 233,0 [162,0; 359,0] пг/мл; в группе 2: 36,1 [13,6; 57,1] пг/мл; в группе пациентов с ОСН и/или ХСН: 263,0 [74,7; 600,5] пг/мл.

За период наблюдения зафиксированы следующие тромботические осложнения (табл. 3): 6 летальных исходов (4,7%), 43 (33,5%) случая нестабильной стенокардии, 6 (4,7%) случаев формирования ХСН, 8 (6,25%) повторных инфарктов миокарда. В группе 1: 2 летальных исхода (8,3%), 10 (41,6%) случаев нестабильной стенокардии, 2 (8,3%) случая формирования ХСН, 2 (8,3%) повторных ИМ. В группе 2 наблюдалось 5 случаев нестабильной стенокардии (14,7%) и 1 (2,9%) повторный ИМ. В группе 3 зафиксировано 4 летальных исхода (5,7%), 28 (40%) случаев нестабильной стенокардии, 4 (5,7%) случая формирования сердечной недостаточности, 5 (7,1%) повторных инфарктов миокарда.

В госпитальном периоде среди пациентов с повышенным уровнем МНП и наличием или без наличия признаков сердечной недостаточности (группы 1 и 3) отмечалась большая частота развития рецидивов инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень МНП и без признаков ОСН и/или ХСН (группа 2) (ОШ 5,18 [95% ДИ: 1,17–22,87], p=0,05). По частоте прочих анализировавшихся осложнений статистических различий между выделенными группами пациентов в период госпитализации не выявлено (табл. 2).

У пациентов при отсутствии клинических признаков ХСН и/или ОСН с повышенным уровнем МНП в момент госпитализации по сравнению с пациентами с нормальным уровнем МНП отмечался достоверно повышенный риск развития нестабильной стенокардии в течение года (ОШ 2,83 [95% ДИ: 1,1–7,24], p=0,04) (рисунок).

В остальном у пациентов при отсутствии клинических признаков ОСН и/или ХСН с повышенным уровнем МНП на момент госпитализации и пациентов с ОСН и/или ХСН не отмечалось статистически достоверных различий в долгосрочном прогнозе (табл. 3).



Частота развития НС в течение 12 месяцев в группах больных ОКС без признаков СН при поступлении с нормальным (*1*) и повышенным (*2*) уровнем МНП

Частота развития повторного инфаркта миокарда в течение года после развития ОКС в выделенных группах пациентов существенно не различалась.

Отмечена тенденция к повышению частоты летального исхода среди пациентов групп 1 и 3 по отношению к пациентам с нормальным уровнем МНП при поступлении (ОШ 1,45 [95% ДИ: 0,28–7,47]).

Обсуждение. Повышенные уровни натрийуретических пептидов обнаружены у больных с ОКС в отсутствие некроза миокарда [13]. Кроме того, продемонстрировано, что уровни МНП временно повышаются после неосложненной коронарной ангиопластики при стабильной гемодинамике, а также после индуцированной ишемии у стабильных больных ССЗ [14].

Вместе эти результаты показывают, что транзиторная ишемия может вызвать синтез и высвобождение натрийуретических пептидов пропорционально тяжести ишемии миокарда. Повышенный синтез и секреция сердечных натрийуретических пептидов являются одним из важнейших биохимических маркеров нейрогормональной активации в ответ на нагрузку объемом [15]. Секреция МНП — независимый предиктор повышенного конечного диастолического давления в левом желудочке и повышенного давления заклинивания в легочной артерии, данный про-

Таблица 3

Конечные точки в течение года

Патология	Всего (n=128) n (%)	Группа 1 (n=24) n (%)	Группа 2 (n=34) n (%)	Группа 3 (n=70) n (%)
Смерть от различных причин	6 (4,7)	2 (8,3)	0	4 (5,7)
Повторная госпитализация	41 (32)	8 (33,3)	6 (17,6)	27 (38,5)
Инфаркт миокарда	8 (6,25)	2 (8,3)	1 (2,9)	5 (7,1)
Нестабильная стенокардия	43 (33,5)	10 (41,6) *	5 (14,7)	28 (40) *
Сердечная недостаточность	4 (3,1)	0	0	4 (5,7)

Примечание: различия статистически достоверны с группой 2, p=0,04.

цесс отражает функцию сердца как эндокринного органа [16].

Интерпретация полученных измерений натрийуретических пептидов в ранние сроки от начала заболевания, в частности ОКС, может быть затруднена, так как уровни гормона могут значительно варьироваться в зависимости от последующего диагноза [17] и концентрация данных гормонов может непрерывно расти в течение первых 24 часов после начала ишемии [18]. В ряде исследований выявлено, что у больных ИМ уровень натрийуретических пептидов выше, чем у больных нестабильной стенокардией, так же как у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST концентрация гормона больше, чем у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, что, возможно, отражает степень миокардиального некроза и коронарный риск у данной группы пациентов [19].

Концентрация МНП зависит и от дисфункции почек [20]; отмечается обратная корреляция с ожирением [21, 22]. Плазменные концентрации МНП естественным образом увеличиваются с возрастом и выше у женщин по сравнению с мужчинами [23].

Все это диктует необходимость определения натрийуретических пептидов в тесной связи с клиническими данными [24]. Следует отметить, что референсные значения, используемые для определения степени риска у пациентов с ОКС, существенно ниже, чем те, которые используются при дифференциальной диагностике одышки и хронической сердечной недостаточности.

В настоящее время имеется достаточное количество данных о том, что повышение уровня МНП у больных ОКС с сохраненной функцией левого желудочка существенно ухудшает прогноз. T. Omland и соавт. [25] в исследовании TIMI II B показали, что среди 405 больных с повышенным уровнем МНП через несколько дней от начала развития ОКС без подъема ST в ходе длительного наблюдения отмечалась высокая смертность, при этом высокий уровень МНП выступал в качестве независимого предиктора кардиальной смертности наряду с классом острой сердечной недостаточности по T. Killip, возрастом пациента, ФВ ЛЖ, в том числе и у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью. J.A. De Lemos и соавт. [26] в ходе наблюдения за 2525 пациентами в рамках испытания OPUS-TIMI 16 установили, что исходный повышенный уровень МНП, определенный в первые несколько суток от начала заболевания, являлся сильным независимым предиктором смерти в течение 10 месяцев после ОКС.

A. Ogawa и соавт. [27] сравнивали прогностическую значимость МНП и тропонина у больных ИМ с элевацией и без элевации сегмента ST и пришли к выводу, что МНП является ранним чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки ИМ. В ряде исследований показано, что уровень МНП выше у пациентов с НС, чем у больных со стабильным течением ИБС и у здоровых людей [28]. Очевидно, ишемия миокарда повышает синтез и секрецию МНП даже в отсутствие некроза миокарда и без предшествующей дисфункции левого желудочка. Обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке ЛЖ, что, вероятно, является достаточным для повышения уровня МНП [29].

Во многих проведенных исследованиях показана возможность использования МНП в качестве дополнительного маркера распространенности ишемии у больных ОКС, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и сердечной недостаточности [30–33].

В нашем исследовании повышенный уровень МНП при поступлении у пациентов с ОКС в госпитальном периоде ассоциировался с увеличением частоты развития рецидива ИМ у болных без симптомов сердечной недостаточности, а в годовом прогнозе у данной группы пациентов выявлена тенденция к увеличению частоты летального исхода.

Прогностическое значение повышения уровня МНП при ОКС нам кажется очевидным. Оно обусловлено, с одной стороны, тем, что уровень натрийуретических пептидов отражает коморбидные состояния: возраст, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет), которые сами по себе ассоциируются с худшим прогнозом ОКС, а с другой — выраженностью дисфункции левого желудочка, которая является важным предиктором неблагоприятного исхода. Дисфункция миокарда у этой группы пациентов, очевидно, следствие более обширных зон ишемии. Таким образом, повышение уровня МНП у больных ОКС без признаков ОСН может считаться косвенным признаком большей тяжести атеросклероза коронарных артерий (наличие гемодинамически значимых стенозов, многососудистое поражение).

В нашем исследовании чувствительность изолированного определения уровня МНП оказалась недостаточной для выявления пациентов с высоким риском летального исхода через 1 год после ОКС, что связано, вероятно, с небольшим объемом выборки.

Заключение. Очевидно, больные ИМ при отсутствии ОСН и/или ХСН, но с повышенным уровнем МНП при поступлении должны быть отнесены к группе высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений. Повышение уровня МНП, оцененное при поступлении в стационар больного с ОКС, имеет неблагоприятное значение для отдаленного прогноза и

может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов стратификации риска.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Я.П. Довгалевский; получение данных — Н.Ф. Пучиньян, А.В. Панина; анализ данных — Н.Ф. Пучиньян, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман; интерпретация результатов — Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская; написание статьи — Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян, А.В. Панина; утверждение рукописи для публикации — Н.В. Фурман.

References (Литература)

1. Provotorov VM, Shevchenko II. Long-term trends and predictors of the clinical course and outcome in acute coronary syndrome. Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 40–45. Russian (Провоторов В.М., Шевченко И.И. Долговременные тренды и предикторы течения и исхода острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал 2012; 5 (97): 40–45).
2. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, et al. Comparison of prognostic value of echo graphic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2010; 106 (12): 1709–16.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation. 2014; 000:000–000. http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/09/22/CIR.0000000000000134.citation
4. Scirica BM. Acute Coronary Syndrome. Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1403–1415.
5. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Prognostic Value of a Multimarker Approach for Patients Presenting to Hospital With Acute Chest Pain. Am J Cardiol 2009; 103: 22–28.
6. Eggers KM, Kempf T, Venge P, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected non-necrosis biomarkers. American Heart Journal 2010; 160: 88–94.
7. Kopitsa NP, Titarenko NV, Belaya NV, Peteneva LL. Prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. International Medical Journal. 2011; 1: 54–57. Russian (Копица Н.П., Титаренко Н.В., Белая Н.В., Петенева Л.Л. Прогностическая ценность мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом. Международный медицинский журнал 2011; 1: 54–7).
8. Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment. IJC Heart & Vasculature 2015; 8: 131–137.
9. Bassan F, Bassan R, Esporcatte R. Very Long-Term Prognostic Role of Admission BNP in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Arq Bras Cardiol 2016; 106 (3): 218–225.
10. Kang Q, Wan Z, Huang Z. N-terminal probrain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther 2016 Nov 23. [Epub ahead of print].
11. Barbarash OL, Usol'tseva EN. Location of brain natriuretic peptide in predicting of the course of acute coronary syndrome. Pathology of the circulatory and cardiac surgery 2010; 4: 74–78. Russian (Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. Место мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения острого коронарного синдрома. Патология кровообращения и кардиохирургия 2010; 4: 74–78).
12. Vasyuk YuA, Kulikov KG, Krikunova OV, et al. Serum brain natriuretic peptide and its role in acute coronary syndrome with different types of mitochondrial dysfunction. Clinical Medicine (Klinicheskaya Meditsina) 2013; 91 (3): 25–27. Russian (Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Крикунова О.В. и др. Мозговой натрийуретический пептид сыворотки крови: его значение у больных с острым коронарным синдромом с разными типами митохондриальной дисфункции. Клиническая медицина 2013; 91 (3): 25–27).
13. Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotroponin I are raised in unstable angina. Heart 2000; 84: 421–424.
14. Lemos JA de, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? Circulation 2002; 106: 2868–2870.
15. Volpe M, Rubattu S, Burnett Jr J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J 2014; 35: 419–425.
16. Dokainish H, Zoghbi WA, Al-Bakshy FA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures. A comparison of tissue doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. Circulation 2004; 109 (20): 2432–2439.
17. Morrow DA, Lemos JA de, Sabatine MS, et al. 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. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1264–1272.
18. Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. Eur Heart J 2000; 21: 1514–21.
19. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Eur J Heart Failure 2004: 6; 327–333.
20. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, et al. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. Hypertension. 2005; 46 (1): 118–123.
21. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation 2004; 109 (5): 594–600.
22. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. Circulation 2005; 112 (14): 2163–2168.
23. Gilyarov MYu, Novikova N. Biochemical markers in acute coronary syndrome. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2009: 2 (5); 12–17. Russian (Гиляров М.Ю., Новикова Н.А. Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009: 2 (5); 12–17).
24. Jaffe AS, Babuin, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1–11.
25. Omland T, deLemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2002; 89: 463–465.
26. Lemos JA de, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345: 1014–1021.
27. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. Circ J 2006; 70: 1372–1378.
28. Godkar D, Bachu K, Dave B, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and pro-BNP: role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders. Am J Ther 2008; 15: 150–156.
29. Sarullo FM, Gristina T, Brusca. et al. Usefulness of NT-pro-BNP in predicting residual myocardial ischemia in patients with ST elevation acute myocardial infarction. Minerva Cardioangiol 2007; 55: 149–155.
30. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (3): 437–445.
31. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) — IV substudy. Circulation 2003; 108: 275–281.
32. Tapanainen JM, Lindgren KS, Mäkikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the b-blocking era. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 757–763.
33. Sun T, Wang L, Zhang Y. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. Arch Med Res 2006; 37: 502–505.