

УДК: 616.127-005.8-037

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*Н. П. Копица, Н. В. Титаренко, Н. В. Белая, А. Л. Опарин*

Институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков, Украина

---

Целью исследования было изучение прогностической ценности N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (НТпроМНП), других биохимических и клинических маркеров и построение многофакторной модели риска развития летального исхода, нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, инсульта, необходимости в реваскуляризации через год после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Для анализа были взяты параметры, имевшие достоверные различия у пациентов с осложнениями и без них: возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень гемоглобина и НТ-проМНП в первые сутки. Были построены кривые чувствительности и специфичности методом ROC анализа и выбраны пороговые значения для каждого параметра. Была дана бальная оценка каждому параметру относительно порогового значения и была предложена шкала для расчета суммарного диагностического коэффициента (ДК) по методу Гублера. Многофакторная модель, включавшая уровни НТ-проМНП и гемоглобина, ЧСС и возраст пациента и расчет ДК позволяет прогнозировать осложнения у тех пациентов с ОКС на протяжении 1 года, у которых значение диагностического коэффициента было ниже 0 (чувствительность 87,5 % и специфичность 75,6 %).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, острый коронарный синдром, прогноз

## ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

*М. П. Копиця, Н. В. Титаренко, Н. В. Біла, О. Л. Опарін*

Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, м. Харків, Україна

---

Метою дослідження було вивчення прогностичної цінності N-термінального фрагменту промозкового натрийуретичного пептиду (НТ-проМНП), інших біохімічних та клінічних маркерів та побудова багатофакторної моделі ризику розвитку летального результату, нестабільної стенокардії, повторного інфаркту міокарду, інсульту, необхідності в реваскуляризації через рік після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС). Для аналізу були взяті параметри які мали достовірну різницю у хворих з ускладненнями та без них: вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні гемоглобіну і НТ-проМНП в першу добу. Було побудовано криві чутливості і специфічності методом ROC аналізу та обрані порогові значення для кожного параметра. Була дана бальна оцінка кожному параметру щодо граничного значення та була запропонована шкала для розрахунку сумарного діагностичного коефіцієнта (ДК) за методом Гублера. Багатофакторна модель, що включала рівні НТ-проМНП і гемоглобіну, ЧСС та вік пацієнта і розрахунок ДК дозволяє прогнозувати ускладнення результат у тих пацієнтів з ГКС протягом 1 року, у яких значення діагностичного коефіцієнта було нижче 0 (чутливість 87,5 % і специфічність 75,6 %).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** N-термінальний фрагмент промозкового натрийуретичного пептиду, гострий коронарний синдром, прогноз

## PROGNOSTIC MODEL TO DETECT COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

*M. P. Kopytsya, N. V. Tytarenko, N. V. Bila, O. L. Oparin*

Institute of therapy named after L. T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

---

The aim of this study was to define the utility of the measurement N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) and other clinical and biochemical markers to predict adverse events (death, stroke, unstable

angina, re-infarction, or necessity of revascularization at 1 year in patients with acute coronary syndrome (ACS). Parameters with significant differences in patients with and without complications were taken for analysis: age, heart rate (HR) at admission, levels of hemoglobin and NTproBNP. Curves of sensitivity and specificity were used based on the method of ROC analysis and cut-off values were chosen for each variable. Ball scoring was performed for each parameter regard to the cut-off value and a scale for calculating the summarized diagnostic coefficient (DC) by the method of Gubler was offered. A multimarker approach included on NTproBNP, hemoglobin, HR at admission and age and the summation of balls based on offered scale and calculating DC provides information in terms of ACS prognosis at 1 year, with a worse outcome for those with diagnostic coefficient has negative value (sensitivity 87,5 % and specificity 75,6 %).

**KEY WORDS:** N-terminal proB-type natriuretic peptide, acute coronary syndrome, prognosis

Несмотря на прогресс, достигнутый в последние годы в области терапии острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему является основной причиной инвалидизации и смертности населения в развитых странах мира. Ежегодно в Европе регистрируется около 22 миллионов госпитализаций по поводу ОКС [1]. При этом 30–40 % всех больных с ОКС приходятся на инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST и 60–70 % — на нестабильную стенокардию (НС) и ИМ без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с ОКС представляют гетерогенную по прогнозу заболевания группу: у одних он может быть благоприятным, а у других показатели смертности в течение полугода могут достигать 19,2 %, при кардиогенном шоке внутригоспитальная летальность составляет 57 % [2]. В связи с этим большое значение имеет стратификация риска у данной категории больных. Общеизвестным предикторами неблагоприятного прогноза у таких больных 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 служат уровни биохимических маркеров. В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли мозгового натрийуретического пептида (МНП) в определении прогноза у больных с ОКС. МНП — единственный нейрогормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на нагрузку объемом и давлением и может служить диагностическим маркером сердечной недостаточности, а так-

же 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 [3]. В связи с чем, 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.

**Целью** нашего исследования было изучение прогностической ценности N-терминального фрагмента проМНП (НТ-проМНП), других биохимических и клинических маркеров и построение многофакторной модели риска развития летального исхода, нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, инсульта, необходимости в реваскуляризации через год после перенесенного ОКС.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 114 пациентов с ОКС, без предшествующего инфаркта миокарда и систолической дисфункции в анамнезе, поступивших в первые сутки заболевания, 84 мужчины и 30 женщин, средний возраст  $62,5 \pm 4,7$  года. По данным клинической картины, изменений на ЭКГ и уровню тропонина I среди пациентов с ОКС у 34 пациентов (29,8 %) была диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 26 пациентов (22,8 %) — инфаркт миокарда без зубца Q (не-Q-ИМ), у 54 пациентов (47,4 %) — инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ). Всем больным в первые сутки проведено определение уровня НТ-проМНП иммуноферментным методом (Biomedica, Словакия). Наблюдательный период составил 1 год после перенесенного ОКС.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6,0 и MedCalc 8,0. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение НТ-проМНП в целом по группе составило  $494,92 \pm 761,2$  пг/мл, в группе пациентов с НС —  $(210,82 \pm \pm 260,20)$  пг/мл, у пациентов с Q-ИМ  $938,17 \pm \pm 1132,225$  пг/мл, у больных с не-Q-ИМ —  $425,49 \pm 279,31$  пг/мл. Также были оценены другие два показателя, интегрально отражающие прогноз пациентов с ОКС — уровень тропонина при поступлении и показатель сократительной функции — ФВЛЖ.

Уровень тропонина у больных ОКС в первые сутки составил  $8,45 \pm 12,77$  нг/мл, в группе Q-ИМ  $15,54 \pm 15,37$  нг/мл, в группе больных с не-Q-ИМ —  $2,96 \pm 4,59$  нг/мл. В группе пациентов с Q-ИМ отмечены самый высокий уровень тропонина, что связано с большим объемом некроза миокарда.

Показатель сократительной способности — ФВЛЖ отличался у пациентов с различными формами ОКС —  $50,16 \pm 8,5$  % у пациентов в среднем по группе,  $52,37 \pm \pm 9,4$  % у пациентов с НС,  $46,46 \pm 7,17$  % — у пациентов с Q-ИМ и  $51,83 \pm 7,22$  % в группе

пациентов с не-Q-ИМ. Самые низкие значения ФВ ЛЖ отмечены в группе пациентов с Q-ИМ, что обусловлено объемом некроза миокарда, значения ФВ ЛЖ при НС и не-Q-ИМ достоверно не отличались.

Значения НТ-проМНП не отличались достоверно у мужчин и у женщин,  $409,2 \pm \pm 66,0$  пг/мл и  $672,0 \pm 245,4$  соответственно ( $p = 0,16$ ).

При сравнении уровня НТ-проМНП в различных группах оказалось, что его уровень достоверно отличался в группе больных с НС и не-Q-ИМ  $-210,82 \pm 260,20$  пг/мл и  $425,49 \pm \pm 279,31$  пг/мл ( $p = 0,03$ ), соответственно. У пациентов с Q-ИМ уровень НТ-проМНП был достоверно выше —  $938,17 \pm 1132,225$  пг/мл, чем в группе пациентов с НС —  $210,82 \pm \pm 260,20$  пг/мл ( $p = 0,01$ ). В группах пациентов с Q-ИМ —  $938,17 \pm 1132,225$  пг/мл и не-Q-ИМ —  $425,49 \pm 279,31$  пг/мл уровень НТ-проМНП достоверно не отличался, ( $p > 0,05$ ).

Среди всех исследуемых показателей и уровня НТ-проМНП значимая отрицательная корреляционная связь установлена только для ФВЛЖ  $-0,34$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Корреляционные связи уровня НТ-проМНП с другими исследуемыми показателями

	ТPI (n=34)	ФВ (n=43)	ТМЖП (n=42)	ТМЖП (n=42)	ТЗСЛЖ (n=42)
NTproBNP	0,10	-0,34*	0,02	0,02	0,07

Примечание:

\* —  $p < 0,05$ ;

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, см;

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, см.

Для выявления связи уровня НТ-проМНП в первые сутки и прогнозом осложнений через 1 год после ОКС была построена характеристическая кривая (ROC кривая) и определена чувствительность и специфичность НТ-проМНП в прогнозе развития осложнений. В качестве порогового значения по данным ROC кривой было получено значение НТ-проМНП  $> 1270,3$  пг/мл, которое в первые сутки с чувствительностью — 25 % и максимальной специфичностью 97,6% позволяет прогнозировать осложнения через 1 год после ОКС. Чувствительность НТ-проМНП в нашей выборке пациентов с ОКС оказалась недостаточной для выявления пациентов, который имеют высокий риск осложнений через 1 год после ОКС (рис. 1).

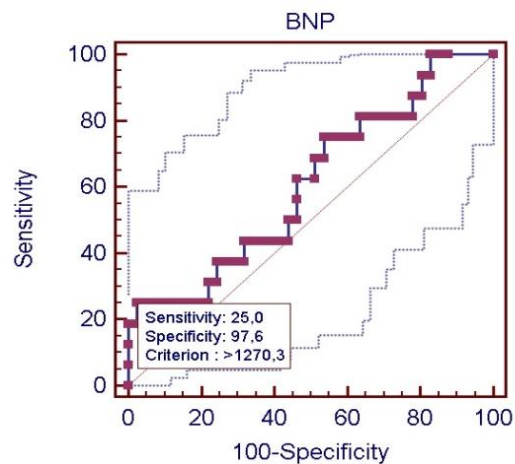


Рис. 1. Чувствительность и специфичность НТ-проМНП в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение  $> 1270,3$  пг/мл)

Однако, в связи с недостаточной чувствительностью НТ-проМНП (25 %) в предсказании осложнений была проведена попытка выявить другие чувствительные маркеры неблагоприятного прогноза или возможно, их сумму и построение математической модели, позволяющей в первые сутки производить прогноз неблагоприятного исхода ОКС. Для прогнозирования осложнений использовали клинико-инструментальные и биохимические показатели, имеющие достоверные статистические различия в группах пациентов с осложнениями и без за годичный период наблюдения. Так, например, в группе пациентов, у которых в течение года наступили летальный исход, повторный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, или была необходимость в проведении реваскуляризационных процедур в течение 1 года, уровень НТ-проМНП в первые сутки заболевания был в 2,8 раза выше, чем у пациентов без осложнений ( $p < 0,05$ ).

Выделение группы повышенного риска приносили с помощью линейного дискриминантного анализа и последовательного анализа Вальда [4].

В модель вошли следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении в стационар, уровень НТ-проМНП в первые сутки ОКС, уровень гемоглобина в крови (Hb) при поступлении.

Пошаговый дискриминантный анализ, отсеял как незначимое влияние возраста на развитие осложнений. Дискриминантное уравнение имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{«Исход»} &= 0,037 * \text{ЧСС} - 0,044 * \\ &* \text{Hb} + 0,001 * \text{НТ-проМНП} - 1,705 \end{aligned}$$

При положительном значении переменной «Исход» с вероятностью 50 % прогнозируется летальный исход, в случае значение переменной ниже нуля предполагают отсутствие осложнений пациента с вероятностью 95 %.

Эффективность модели оценивается статистическими критериями, представленными в табл. 2.

Следует учесть, что используемый дискриминантный анализ учитывает только линейную часть взаимосвязи показателей с исходом. Увеличить эффективность прогноза (его чувствительность и специфичность) можно, оценив вероятность исходов на различных интервалах изменения исследуемых показателей. В простейшем случае разбивают диапазон изменения показателей на 2 интервала.

Таблица 2

**Характеристика эффективности предсказательной математической модели летального исхода у больных ОКС**

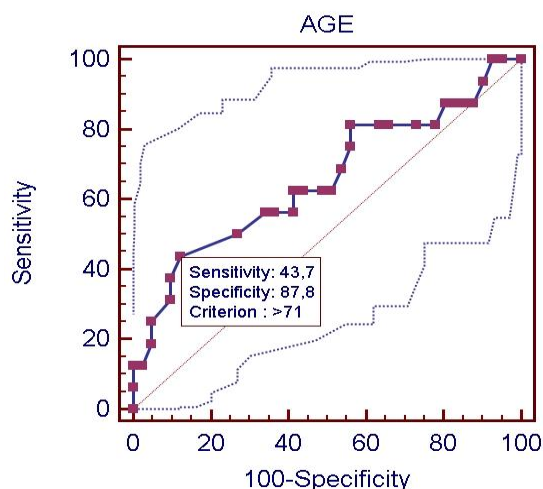
Чувствительность	0,5
Специфичность	0,951
Прогностическая ценность положительного результата	0,80
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,83

*Примечание:*

Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) — вероятность осложнений при результате теста выше 0.

Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value) — вероятность отсутствия летального исхода при результате теста ниже 0.

Наиболее эффективным порогом подразделения на интервалы может служить значение показателей в точке, где сумма чувствительности и специфичности данного показателя по отношению к исходу максимальна. Найти такую точку позволяет метод ROC анализа (характеристическая кривая). Оптимальную точку деления выбирали при помощи ROC анализа, проводимого в пакете «MedCalc 8.0». Из суммы клинических, биохимических маркеров были выбраны наиболее значимые — возраст, частота сердечных сокращений при поступлении, уровень гемоглобина и НТ-проМНП в первые сутки заболевания. Характеристические ROC кривые для исследуемых показателей и их статистические оценки приведены на следующих графиках (рис. 2, 3, 4).



**Рис. 2. Чувствительность и специфичность показателя возраста в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 71)**

Таблица 3  
Характеристика эффективности показателя  
возраст в предсказании осложнений  
у больных ОКС

Чувствительность	0,438
Специфичность	0,878
Прогностическая ценность положительного результата	0,58
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,80
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,655

Кривая чувствительности и специфичности НТ-проМНП в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС приведена на рис. 1.

Таблица 4  
Характеристика эффективности показателя  
НТ-проМНП в предсказании осложнений  
исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,250
Специфичность	0,976
Прогностическая ценность положительного результата	0,80
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,77
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,608

Таблица 5  
Характеристика эффективности показателя  
ЧСС в предсказании летального исхода у  
больных ОКС

Чувствительность	0,438
Специфичность	0,878
Прогностическая ценность положительного результата	0,58
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,80
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,665

Таблица 6  
Характеристика эффективности показателя  
гемоглобин в предсказании осложнений  
у больных ОКС

Чувствительность	0,625
Специфичность	0,805
Прогностическая ценность положительного результата	0,56
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,85
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,662

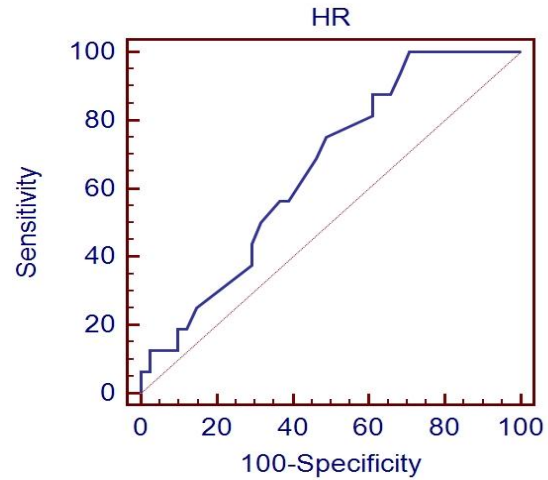


Рис. 3. Чувствительность и специфичность показателя ЧСС в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 65 в 1 мин)

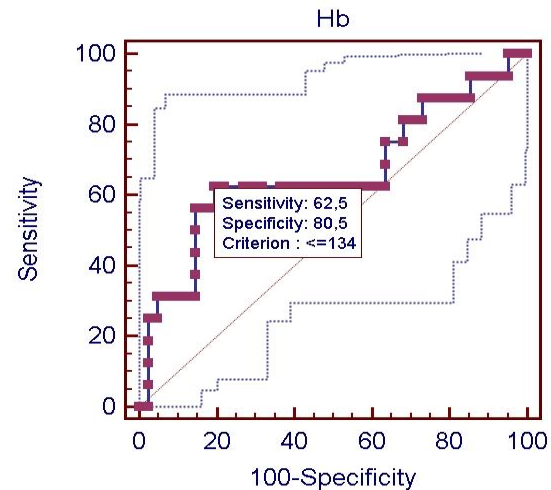


Рис. 4. Чувствительность и специфичность показателя уровня гемоглобина в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 134 г/л)

Следующим шагом было вычисление диагностических коэффициентов (ДК) на каждом интервале изменения показателей по формуле согласно [5]:

$$ДК = 100 \log (P^A/P^B), \text{ где}$$

$P^A$  — частота (вероятность) попадания наблюдений в данный диапазон взятого признака при состоянии А (осложнения);

$P^B$  — то же для состояния В (отсутствие осложнений).

Значения диагностических коэффициентов для исследуемых нами параметров приведены в табл. 7.

Таблица 7  
Значения диагностических коэффициентов и присвоенные им баллы

	Баллы
ЧСС > 65 в 1 мин	14
ЧСС ≤ 65 в 1 мин	-71
НЬ < 134 г/л	51
НЬ ≥ 134 г/л	-33
НТ проМНП > 1270 пг/мл	101
НТ проМНП ≤ 1270 пг/мл	-11
Возраст > 71	55
Возраст ≤ 71	-19

Работа алгоритма классификации происходит следующим образом. Для каждого пациента определяем диагностические коэффициенты (баллы) по всем показателям, входящим в модель в зависимости от их попадания в соответствующий диапазон и суммируем их. Суммарный диагностический коэффициент (в баллах), характеризует прогноз пациента. Пациенты высокого риска имеют положительное значение ДК.

Таблица 8  
Риск осложнений пациента с ОКС в зависимости от значения ДК

Значение ДК	Риск осложнений
ДК > 0	Есть осложнения
ДК < 0	Нет осложнений

Рассматривая вычисленные значения ДК как самостоятельный интегральный коэффициент можно оценить его прогностические возможности. О высокой эффективности прогноза свидетельствует форма ROC кривой для ДК и площадь под кривой.

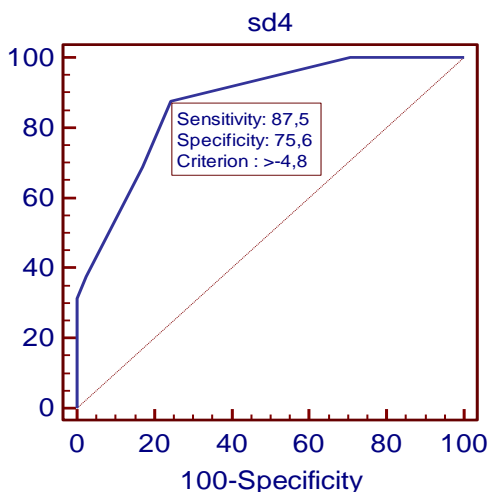


Рис. 5. Чувствительность и специфичность ДК в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС

Прогностическая значимость показателя ДК следующая табл. 9.

Таблица 9  
Характеристика эффективности показателя ДК в предсказании осложнений у больных ОКС

Чувствительность	0,875
Специфичность	0,756
Прогностическая ценность положительного результата	0,58
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,94
Площадь под кривой	0,87

Таким образом, прогностические возможности второй модели превышают дискриминантную модель, в первую очередь, по чувствительности. В модели правильно распознаются около 90 процентов летального исхода (87,5 %) с сохранением специфичности прогноза — 75,6 %, с незначительными ошибками гипердиагностики у пациентов без осложнений.

Целесообразность использования биохимических маркеров некроза кардиомиоцитов — тропонина Т (ТнТ) и I (ТнI), маркеров воспаления — С-реактивного протеина с целью стратификации риска у больных с ОКС была убедительно доказана во многих крупных рандомизированных исследованиях [6–7]. В последние годы время на основании ряда исследований для стратификации риска больных с ОКС предложен маркер нейрогормональной активации — мозговой натрийуретический пептид. Его роль хорошо изучена в патогенезе развития сердечной недостаточности. В настоящее время определение уровня МНП входит в качестве стандартной методики при выявлении больных с сердечной недостаточностью.

В ходе целого ряда исследований также удалось подтвердить первоначальные предположения о роли НТ-проМНП в качестве независимого прогностического признака в отношении выживаемости и вероятности развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [8–9].

Первые результаты о роли МНП как прогностического маркера были получены в исследовании FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain, n = 407) [10]. Критериями включения были острая ангинозная боль и отсутствие подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). В ходе исследования

удалось установить, что повышение НТ-проМНП явилось независимым предиктором низкой выживаемости больных, как в ближайший, так и в долгосрочный периоды наблюдения. Сравнение групп с различным содержанием НТ-проМНП выявило, что при повышении его уровня выше 1654 нг/л, риск смерти пациентов возрастал на 95 %.

De Lemos и соавторы продемонстрировали в исследовании, целью которого было выяснение того, насколько определение циркулирующего уровня МНП позволяет прогнозировать исход у пациентов с ОКС, не сопровождающимся подъемом сегмента ST [11]. У 1698 участников испытания OPUS-TIMI-16 спустя  $40 \pm 20$  ч с момента начала ОКС определялось содержание МНП плазмы. Было показано, что исходный уровень МНП коррелировал с риском летального исхода, развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда как через 30 дней, так и спустя 10 мес. после ОКС. Более того, связь между отсроченным риском смерти и уровнем МНП не зависела от изменений, выявляемых на ЭКГ, а также от таких факторов, как уровень ТнТ, функционирование почек и наличие клинических признаков застойной сердечной недостаточности.

Omland и соавторы в исследовании TIMI II В 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 смертности наряду с классом сердечной недостаточности по Киллипу, возрастом пациента, ФВЛЖ, в том числе и у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью.

Прогностическое значение МНП также было продемонстрировано в исследовании GUSTO-IV с участием 6800 пациентов, у которых определялся уровень МНП в среднем через 9 ч от начала ангинозного приступа [9]. Высокий уровень НТ-проМНП оказался предиктором высокой смертности, развития клинически значимой сердечной недостаточности в течение 1 года наблюдения, и в меньшей степени, чем тропонин, ассоциировался с рецидивами ОКС в ближайшие 30 дней.

T. Sun и соавт. изучали прогностическую ценность повышения МНП у 106 больных с ОКС [12]. В ходе многофакторного анализа,

в котором учитывались возраст, пол, длительность артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, ФВЛЖ, уровень тропонина и МНП, авторы показали, что последний является наиболее значимым прогностическим фактором внезапной сердечной смерти.

В ряде небольших исследований было показано, что уровень НТ-проМНП выше у пациентов с НС, нежели у больных со стабильным течением ИБС и у здоровых людей [13]. В одном из этих исследований величина подъема концентрации НТ-проМНП коррелировала с эхокардиографическими данными о наличии локальных нарушений сократимости. После медикаментозной стабилизации нарушения подвижности стенки левого желудочка регрессировали, а уровень НТ-проМНП существенно снизился. Показано, что связанное с ишемией нарушение подвижности и повышение напряжения стенки миокарда приводит к быстрой, в течение нескольких часов, активации гена МНП, а также повышению уровня интерлейкина-6 и ТнI [3].

Все эти данные говорят о том, что ишемия миокарда повышает синтез и высвобождение НТ-проМНП, даже в отсутствии 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 НТ-проМНП [14].

В недавнем исследовании Ogawa A. сравнивали прогностическую значимость НТ-проМНП и тропонина у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и без элевации сегмента [15]. Пациентов с сердечной недостаточностью выше II ФК по классификации Killip не включали в исследование, чтобы оценить влияние ишемии миокарда на высвобождение кардиальных маркеров. Биомаркеры измеряли при поступлении в стационар и анализировали в зависимости от времени поступления. Традиционный цитозольный маркер МВ-КФК и миофибрильный маркер тропонин Т были выше у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, в то время как НТ-проМНП был выше у пациентов без элевации сегмента ST, особенно через 3 ч от начала симптомов, подтверждая наличие большой ишемической зоны, несмотря на небольшой объем некроза у этих пациентов. Кроме того, не зафиксировано значительной корреляции между уровнем НТ-проМНП и ФВЛЖ при проведении

эхокардиографии в ранние часы. Таким образом, исследователи сделали вывод, что НТ-проМНП является ранним чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки инфаркта миокарда.

Jernberg и соавторы в исследовании FRISC II с участием 2019 пациентов сравнивали инвазивную и неинвазивную тактики лечения больных с ОКС. В исследовании изучались такие прогностические факторы, как повышение уровня ТнТ, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина, а также ФВЛЖ. В результате было показано, что НТ-проМНП является независимым предиктором смертности пациентов в кратковременный и долгосрочный периоды наблюдения. В ходе этих исследований обозначилась перспектива практического использования НТ-проМНП для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода; авторам удалось также показать преимущества ранней антитромбоцитарной терапии (GUSTO IV), а также инвазивной стратегии перед традиционной медикаментозной в исследовании FRISC II [16–18].

На основании анализа вышеприведенных исследований можно сделать вывод о том, что мозговой натрийуретический пептид может служить не только маркером для диагностики сердечной недостаточности у боль-

ных ОКС (как систолического, так и диастолического ее варианта), но и маркером распространенности ишемии, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом ОКС в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и сердечной недостаточности.

В нашем исследовании чувствительность изолированного определения уровня НТ-проМНП оказалась недостаточной для выявления пациентов с высоким риском летального исхода, ишемических осложнений, инсульта через 1 год после ОКС, что связано, вероятно, с небольшим количеством пациентов в исследовании, однако построение модели, учитывающей несложные клинико-биохимические показатели, кроме НТ-проМНП, — возраст, уровень гемоглобина в первые сутки и ЧСС при поступлении, позволило достоверно выявить пациентов с риском неблагоприятного исхода.

## **ВЫВОДЫ**

Таким образом, построение математической модели с учетом суммы признаков — уровня НТ-проМНП и гемоглобина в первые сутки, возраста, и частоты сердечных сокращений при поступлении больного в стационар позволяет прогнозировать осложнения у больных ОКС в течение года с чувствительностью 87,59 % и специфичностью 75,6 %.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Improving Survival Rate In Patients With An Acute Coronary Syndrome. European Society of Cardiology [Электронный ресурс] / Celine Colas // European Society of Cardiology. — 18 Oct 2010. — Режим доступа до ресурсу : <http://www.medicalnewstoday.com/articles/204886.php>.
2. Ruiz-Bailén M. Cardiogenic shock in acute coronary syndrome / M. Ruiz-Bailén, L. Rucabado-Aguilar, M. Expósito-Ruiz [et al.] // Med Sci Monit. — 2009. — Vol. 15, № 3 — P. 57—66.
3. Hama N. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / N. Hama, H. Itoh, G. Shirakami [et al.] // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 1558—1564.
4. Вальд А. Последовательный анализ / А. Вальд. — М. : Физматгиз, 1960. — 132 с.
5. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — М. : Медицина, 1978. — 242 с.
6. Brügger-Andersen T. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study / T. Brügger-Andersen, V. Pönitz, H. Staines [et al.] // BMC. — Cardiovasc Disord. — 2008. — Vol. 25, № 8. — P. 34.
7. Верткин А. Л. Мозговой натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [Электронный ресурс] / А. Л. Верткин, Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина // Артериальная гипертензия. — 2005. — Том 11, № 2. — Режим доступа к журналу : <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/11286>
8. Джаиани Н. А. Мозговой натрийуретический пептид у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST прогностическое значение / [Н. А. Джаиани, А. Г. Кочетов, И. В. Косицына, А. В. Голубев, Т. М. Ускач, С. Н. Терещенко] // Терапевтический архив. — 2006. — № 4. — С. 21—26.



9. James S. K. 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 / S. K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 275—281.
10. De Lemos J. A. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / [J. A. De Lemos, D. A. Morrow, J. H. Bentley, T. Omland, M. S. Sabatine, C. H. McCabe, C. Hall, C. P. Cannon, E. Braunwald] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 4, № 345 (14). — P. 1014—1021.
11. Omland T. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / T. Omland, A. Aakvaag, V. Bonarjee [et al.] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 11 (93). — P. 1963—1969.
12. Sun T. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome / T. Sun, L. Wang, Y. Zhang // *Arch Med Res*. — 2006. — Vol. 37. — P. 502—505.
13. Godkar D. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP: role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders / D. Godkar, K. Bachu, B. Dave [et al.] // *Am J Ther*. — 2008. — Vol. 15. — P. 150—156.
14. Sarullo F. M. Usefulness of NT-pro-BNP in predicting residual myocardial ischemia in patients with ST elevation acute myocardial infarction / F. M. Sarullo, T. Gristina, I. Brusca [et al.] // *Minerva Cardioangiol*. — 2007. — Vol. 55. — P. 149—155.
15. Ogawa A. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome / A. Ogawa, Y. Seino, T. Yamashita [et al.] // *Circ J*. — 2006. — Vol. 70. — P. 1372—1378.
16. Jernberg T. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / [T. Jernberg, S. James, B. Lindahl, M. Stridsberg, P. Venge, L. Wallentin] // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2004. — Vol. 15, № 6 (3). — P. 319—325.
17. Benamer H. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris / H. Benamer, P. G. Steg, J. Benessiano [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 1, № 82 (7). — P. 845—850.
18. Jernberg T. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation / [T. Jernberg, M. Stridsberg, P. Venge, B. Lindahl] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 7, № 40 (3). — P. 437—445.