

УДК 616.127-005.8:616.61-005.4-036.11

## Клиническое значение определения N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек

Бранковская Е. Ю.<sup>1,2</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1</sup>, Ходосовская Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В настоящее время большое внимание уделяется поиску наиболее значимых предикторов неблагоприятного исхода у различных категорий пациентов с острым инфарктом миокарда (далее — ИМ). Одним из перспективных в данном направлении лабораторных маркеров является N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (далее — NT-proBNP). В статье представлен сравнительный анализ уровня NT-proBNP у пациентов с острым крупноочаговым ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек и у пациентов с ИМ и нормальной функцией почек. Выявлены взаимосвязи уровня NT-proBNP с клиническими и инструментальными показателями, обладающими потенциально неблагоприятной прогностической значимостью. Определена прогностическая ценность данного маркера в отношении неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение 12 месяцев после госпитализации у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, острое повреждение почек, предикторы неблагоприятного исхода, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP.

**Введение.** Острый ИМ с подъемом сегмента ST по-прежнему является одним из самых опасных для жизни заболеваний в мире. Снижение смертности и инвалидизации населения от ИМ представляет собой одну из наиболее актуальных задач современной кардиологии. В связи с этим в настоящее время активно ведется поиск клинико-инструментальных и лабораторных маркеров неблагоприятного течения и исхода ИМ у пациентов с различной коморбидной патологией.

О том, что сердцу присуща эндокринная функция, ученые подозревали еще более 50 лет назад. Предпосылками для этого было выявление стимуляции натрийуреза в ответ на дилатацию предсердий. В то же время Kisch с помощью электронной микроскопии обнаружил в предсердии морских свинок гранулы, аналогичные по структуре гранулам, содержащимся в клетках гормонов, секретирующих пептиды. В 1981 г. deBold [et al.] в эксперименте установили, что при введении экстрактов из предсердных миоцитов крысам происходил быстрый натрийурез и диурез, а также снижение артериального давления, тем самым они окончательно доказали предшествующие предположения об эндокринной активности клеток сердца. Это привело к открытию предсердного натрийуретического пептида (ANP). И в 1988 г. Sudoh [et al.] обнаружили ANP-подобный натрийуретический пептид при изучении мозга свиньи, который соответственно был назван мозговым натрийуретическим пептидом (BNP). Однако, в последствии было доказано, что основным источником BNP являются кардиомиоциты желудочков и предсердий. Спустя два года той же группой исследователей в клетках свиного мозга был выявлен еще один, схожий по структуре с BNP-пептид, названный CNP. Данный пептид синтезируется клетками мозга и эндотелия. Секреция CNP эндотелиальными клетками увеличивается под влиянием различных цитокинов и факторов роста [1].

Для всех натрийуретических пептидов характерна кольцевидная структура, состоящая из 17 аминокислотных остатков, образованная внутримолекулярным дисульфидным мостиком между двумя остатками цистеина. Концевые хвосты амино- и карбоксильных групп варьируют между разными пептидами, что в итоге приводит к образованию полипептидов, состоящих из 28 аминокислот (ANP), 32 аминокислот (BNP), 53 аминокислоты (CNP).

Натрийуретические пептиды имеют свои специфические рецепторы. Посредством связи с этими рецепторами они оказывают свои физиологические эффекты: усиление диуреза, вазодилатацию, снижение активности симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, систем цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, тем самым снижая гемодинамическую нагрузку на миокард.

Согласно данным нескольких экспериментальных работ, было выявлено развитие мультифокального фиброза миокарда желудочков у мышей с дефицитом BNP, в отсутствие системной гипертензии или гипертрофии. На основании этого можно предположить, что BNP играет роль местного фактора регуляции фибробластов в сердце, оказывая влияние не процессы ремоделирования желудочков [2].

Одним из важнейших маркеров нейрогормональной активации в сердце является NT-proBNP, принадлежащий к семейству натрийуретических пептидов. NT-proBNP образуется вместе с мозговым натрийуретическим пептидом (BNP) при расщеплении протеолитическим ферментом фурином синтезируемого кардиомиоцитами прогормона proBNP, состоящего из 108 аминокислотных остатков. Непрерывное базальное высвобождение BNP из миокарда обеспечивает присутствие пептидов в плазме в низких концентрациях. Повышенная продукция кардиомиоцитами прогормона proBNP происходит в основном в ответ на увеличение давления в левом желудочке (ЛЖ) и, соответственно, на повышение напряжения его стенок.

Несмотря на то, что BNP и NT-proBNP получены из общего предшественника, они отличаются во многих отношениях, что отражается на их применении в клинической деятельности. NT-proBNP имеет более высокую молекулярную массу, чем BNP (76 и 32 аминокислотных остатка, соответственно), что обуславливает более высокую концентрацию в крови и наиболее раннее детектирование повышения его уровня при незначительной миокардиальной дисфункции. Период полураспада BNP составляет всего 18–20 мин, NT-proBNP — 60–120 мин, в связи с этим последний дольше сохраняется в крови, что упрощает его определение. NT-proBNP в отличие от BNP является биологически инертной молекулой, что определяет большую стабильность его уровня в крови.

На настоящий момент в клинической практике все более широко используются количественные иммуноферментные исследования уровня NT-proBNP в плазме крови. Нормальный уровень NT-proBNP в крови для лиц младше 75 лет должен быть не более 125 пг/мл, а у людей старше этого возраста — не более 450 пг/мл. При уровнях NT-proBNP ниже указанных значений следует искать другую причину возникшей у пациента симптоматики, так как наличие сердечной недостаточности и нарушения функции сердца являются маловероятными. На сегодняшний день доказано, что определение данного лабораторного показателя позволяет диагностировать дисфункцию ЛЖ на ранних стадиях, а также определить степень выраженности сердечной недостаточности и оценить эффективность проводимой терапии [3].

Согласно данным клинических исследований, NT-proBNP обладает независимой прогностической значимостью в отношении развития летальных исходов у пациентов с острым ИМ [4]. Однако категория пациентов с ИМ, у которых развилось острое повреждение почек, нередко попадала под критерии исключения из клинических исследований, что подчеркивает актуальность изучения прогностической значимости NT-proBNP у данных пациентов.

**Цель работы** — оценка уровня NT-proBNP и его прогностического значения у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

**Материалы и методы.** Обследовано 173 пациента в возрасте от 31 до 75 лет, поступивших с диагнозом острый крупноочаговый ИМ в реанимационное отделение УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. У включенных в исследование пациентов течение ИМ осложнилось гемодинамическими нарушениями (развитием острой левожелудочковой недостаточности и/или гипотензии). Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов. В данные критерии входила типичная динамика повышения и снижения концентрации биохимических маркеров некроза миокарда (тропонин I, МВ-фракция креатинфосфокиназы), в сочетании с клинической картиной острой ишемии миокарда, что сопровождалось формированием патологических зубцов Q на ЭКГ исходно, либо в динамике.

Группы исследования формировались на основании анализа функционального состояния почек на момент поступления в стационар. Пациенты, у которых течение ИМ осложнилось острым ишемическим повреждением почек, составили основную группу ( $n = 111$ ). Пациенты с острым ИМ и нормальной функцией почек вошли в группу сравнения ( $n = 62$ ).

Под острым ишемическим повреждением почек понималось повышение уровня креатинина у пациентов с острым крупноочаговым ИМ на момент поступления в стационар до  $\geq 1,5$  раз по сравнению с исходным уровнем до госпитализации, при условии отсутствия у них хронической болезни почек (ХБП) и заболеваний мочевыделительной системы в анамнезе [5]. Согласно клиническим практическим рекомендациям *KDIGO (The Kidney Disease Improving Global Outcomes)*, под ХБП подразумевается снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, персистирующее более трех месяцев, либо наличие структурного поражения почек. Из исследования были исключены пациенты с отсутствием данных о функциональном состоянии почек на амбулаторном этапе и, следовательно, отсутствием возможности сравнения с данными при поступлении в стационар для верификации острого ишемического поражения почек.

Забор крови для определения уровня креатинина проводился непосредственно при поступлении в стационар, чтобы дифференцировать острое повреждение почек ишемического генеза от контраст-индуцированной нефропатии. В связи с отсутствием у большинства включенных в исследование лиц показаний для катеризации мочевого пузыря и в то же время повышением риска инфекций мочевыводящих путей, диагностика острого повреждения почек на основании подсчета почасового диуреза была затруднена. Использовались клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Образцы крови для измерения уровня NT-proBNP были набраны в первые сутки заболевания. Концентрация NT-proBNP измерялась методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор БЕСТ» (Новосибирск, РФ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ *Statistica 10.0, Excel*. Для сравнения двух исследуемых групп по количественному признаку в случае нормального распределения признака использовали критерий *t*-Стьюдента, при несоответствии значений закону нормального распределения — критерий Манна – Уитни. Критерий  $\chi^2$  использовался для сравнения групп по качественному признаку. Определение взаимосвязи двух признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа (методы Пирсона и Спирмена). Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Возраст включенных в исследование пациентов был от 31 до 75 лет. Проведен межгрупповой анализ традиционных факторов кардиоваскулярного риска, включающий в себя определение распространенности курения, артериальной гипертензии (АГ), семейного анамнеза ранней ишемической болезни сердца (ИБС), измерение индекса массы тела (ИМТ). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп

Показатель*	Пациенты с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ( $n = 111$ )	Пациенты с ИМ и нормальной функцией почек ( $n = 62$ )
Возраст, лет, $M \pm m$	60,7 $\pm$ 0,87	60,0 $\pm$ 1,16
Мужской пол, % ( $n$ )	71,7 (83)	77,4 (48)
Курение, % ( $n$ )	27,9 (31)	25,8 (16)
АГ, % ( $n$ )	93,7 (103)	95,2 (59)
Семейный анамнез ранней ИБС, % ( $n$ )	18,9 (21)	17,7 (11)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (25%;75%)	27,5 (25,3-29,7)	27,8 (25,2-30,9)

\*достоверных различий не установлено.

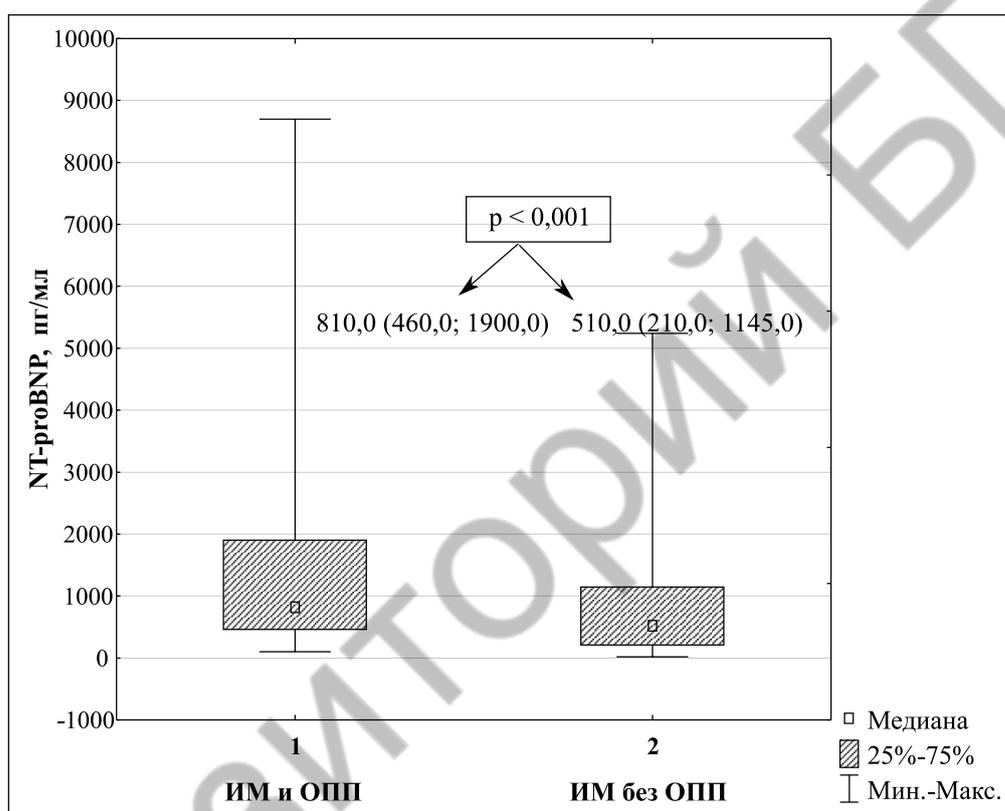
Из представленных выше данных видно, что исследуемые группы статистически значимо не различались по наличию традиционных факторов кардиоваскулярного риска, а также возрастному и половому составу.

Статистически значимых различий в принимаемой амбулаторно лекарственной терапии между исследуемыми группами выявлено не было.

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые более высокие значения NT-proBNP у пациентов, у которых на фоне ИМ развилось острое ишемическое повреждение почек, по сравнению с пациентами с ИМ и нормальной функцией почек — 810,0 нг/мл (460,0; 1900,0) против 510,0 нг/мл (210,0; 1145,0), соответственно,  $p < 0,001$  (рисунок 1).

Данные межгрупповые различия в показателях NT-proBNP говорят о более выраженной миокардиальной дисфункции у пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек по сравнению с пациентами с ИМ и сохранной функцией почек.

Основной причиной развития острого крупноочагового ИМ является окклюзия коронарной артерии, которая приводит к гибели кардиомиоцитов и формированию зоны нежизнеспособного миокарда. Данный патогенетический механизм определяет реперфузию как ключевую стратегию в лечении острого ИМ. Согласно результатам многочисленных исследований, максимально раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии приводит к ограничению распространения зоны некротического поражения, снижению частоты развития осложнений и летальности у пациентов с ИМ [6]. Поэтому сокращение интервала времени от возникновения симптомов ИМ до непосредственно реперфузии является одной из приоритетных задач при лечении ИМ. У пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи умеренной силы между продолжительностью времени от возникновения болевого синдрома до реперфузии и уровнем NT-proBNP ( $r = -0,57, p < 0,05$ ).



**Рисунок 1 — Значения NT-proBNP у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от функционального состояния почек**

В основе развития сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений ритма после перенесенного ИМ лежит ремоделирование миокарда ЛЖ, подразумевающее под собой изменение геометрии ЛЖ, его размеров и функции в ответ на гибель кардиомиоцитов.

В нашем исследовании выполнен анализ взаимосвязей между структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы и уровнями NT-proBNP у пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек. Для значений NT-proBNP установлена прямая, средней силы статистически значимая взаимосвязь с показателями конечно-систолического размера ЛЖ ( $r = 0,52, p < 0,05$ ), индекса локальной сократимости ЛЖ ( $r = 0,63, p < 0,05$ ), а также обратная, средней силы взаимосвязь между рассматриваемым лабораторным показателем и значением фракции выброса ЛЖ ( $r = -0,59, p < 0,05$ ).

Согласно данным масштабного исследования GUSTO IV, в процессе которого было обследовано 6800 пациентов с острым коронарным синдромом, повышенный уровень в крови NT-proBNP в остром периоде имеет высокое предсказательное значение в отношении годовой летальности [7]. В настоящем исследовании для развития неблагоприятных исходов заболевания (смерть от сердечно-сосудис-

тых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение 12 месяцев после госпитализации у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек выявлено наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи со значениями NT-proBNP в первые сутки ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, что более высокие значения NT-proBNP у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ассоциировались с формированием неблагоприятных показателей раннего ремоделирования миокарда ЛЖ по данным ультразвукового исследования сердца.

Удлинение интервала времени от начала болевого синдрома до реперфузии у исследуемых пациентов ассоциировалось с более высокими значениями NT-proBNP.

Развитие неблагоприятных исходов у лиц с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ассоциировалось с более высоким уровнем NT-proBNP, что указывает на его прогностическую значимость у данной категории пациентов. Таким образом, определение данного лабораторного показателя у всех пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек, позволит в максимально ранние сроки выделить лиц наиболее высокого риска неблагоприятного исхода заболевания и своевременно скорректировать тактику их ведения на этапе стационарного лечения и обеспечить их дополнительным мониторингом на амбулаторном этапе.

### Литература

1. Potter, L. R. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications / L. R. Potter // *Handb Exp Pharmacol.* — 2009. — Vol. 191. — P. 341–366.
2. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP / C. Hall // *Eur. J. of Heart. Fail.* — 2004. — № 3. — P. 257–260.
3. Cao, Z. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine / Z. Cao, Y. Jia, B. Zhu // *Int J Mol Sci.* — 2019. — Vol. 20, № 8. — DOI: 10.3390/ijms20081820.
4. Clerico, A. Predictive Value of NT-proBNP in Patients with Acute Myocardial Infarction / A. Clerico, C. Passino // *Clin Chem.* — 2017. — Vol. 63, № 5. — P. 1045–1046.
5. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements.* — 2012. — № 2. — P. 1–138.
6. Митьковская, Н. П. Кардиогенный шок при остром инфаркте миокарда — потери и достижения / Н. П. Митьковская // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* — 2017. — Т. 1, №1. — С. 6–20.
7. 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 [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 3. — P. 275–281.

## Clinical significance of measuring the N-terminal fragment of b-type natriuretic peptide in patients with myocardial infarction and acute ischemic kidney injury

*Brankouskaya A. Y.<sup>1,2</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1</sup>, Hodosovskaya E. V.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Health Care Institution “6th Municipal Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus*

Nowadays much attention is paid to the search for the most significant predictors of adverse outcome in various categories of patients with acute myocardial infarction. One of the most perspective laboratory markers in this area is the N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). The article presents a comparative analysis of the level of the NT-proBNP in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and ischemic acute kidney injury, as well as in patients with STEMI and normal

renal function. The correlations of NT-proBNP level with clinical and instrumental indicators with potential adverse prognostic significance were revealed. Prognostic value of this marker in relation to adverse outcomes in patients with STEMI and acute ischemic kidney injury was determined.

**Keywords:** myocardial infarction, acute kidney injury, predictors of adverse outcome, N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide, NT-proBNP.

*Поступила 30.10.2019*