

Н.В.Титаренко, М.П.Копиця, Ю.В.Родіонова, Л.Л.Петеньова, О.І.Опарін
 ДУ «Національний інститут геронії ім. Л.Г.Малої Національної академії медичних наук
 України», відділ профілактики та лікування невідкладних станів, м. Харків

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

E-mail: julia.rodionova26@gmail.com

Вивчено прогностичну цінність N-термінального фрагмента про-мозкового натрійуретичного пептиду (НТ-проМНП), інших біохімічних і клінічних маркерів і їх суми у відношенні розвитку летального результату через півроку після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС).

Обстежено 57 пацієнтів з ГКС, що надійшли в першу добу захворювання, 42 чоловіки і 15 жінок, середній вік $62,5 \pm 4,7$ року. Усім хворим у першу добу проведено визначення рівня НТ-проМНП імуоферментним методом (Віктор-Бест, Росія). Для виявлення зв'язку рівня НТ-проМНП в першу добу і прогнозом летального результату через 6 місяців після ГКС було побудовано характеристичну криву (ROC крива) та визначено чутливість та специфічність НТ-проМНП в прогнозі розвитку летального результату. В якості порогового значення за даними ROC кривої було отримано значення НТ-проМНП $>1270,3$ пг/мл, яке в першу добу з чутливістю – 44,4% й максимальною специфічністю 97,9% дозволяє прогнозувати летальний результат через 6 місяців після ГКС. Побудова математичної моделі з урахуванням суми ознак - рівня НТ-проМНП, віку, рівня гемоглобіну при вступі, і частоти серцевих скорочень при надходженні хворого в стаціонар дозволяє прогнозувати летальний результат у хворих на ГКС з чутливістю 78% і специфічністю 96%.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, мозковий натрійуретичний пептид, прогностична цінність, летальний результат, частота серцевих скорочень.

Дослідження виконувалося в рамках НДР: «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» № держ. реєстр 0117U003028.

Гострий коронарний синдром (ГКС) займає одно з вагомих місць в структурі смертності не тільки в нашій країні, але і в усьому світі, особливо в розвинутих країнах. В Україні реєструється близька 50 тисяч випадків інфаркту міокарда в рік. Висока смертність при цьому захворюванні актуалізує пошук маркерів, які могли спрогнозувати розвиток летального виходу у хворих на ГКС. Розробка шкал стратифікації ризику та пошук нових показників, пов'язаних з несприятливим виходом, ведеться давно, та на сьогоднішній час відомо, що показники скорочувальної функції серця: фракція викиду лівого шлуночку, показники розмірів та об'ємів серця; клінічні показники: стать, вік, локалізація та поширеність інфаркту міокарда, наявність серцевої недостатності та інфарктів в анамнезі, наявність гострої аневризми, життєзагрозливих аритмій, повнота реваскуляризації [6,8], прийом ліків відповідно діючих рекомендацій впливає на прогноз цих хворих.

Але увагу вчених привертають біохімічні маркери, які реагують можливо раніше, ніж показники геометрії серця, тому визначення зміни їх рівнів може бути більш корисним методом для визначення несприятливого виходу. Загально відомим маркером є рівень специфічного білка-тропоніну, що відображає рівень некрозу міокарда, його підвищення пропорційне площі ураження міокарду [9].

Також в даний час у світі спостерігається підвищений інтерес до вивчення нейрогормональної активації і ролі мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) у визначенні прогнозу у хворих з ГКС, з серцевою недостатністю. Визначення рівню МНП долучено до європейських стандартів діагностики серцевої недостатності. МНП – єдиний нейрогормон, який продукується кардіоміоцитами шлуночків серця у відповідь на навантаження об'ємом і тиском і може служити, на думку деяких вчених, – маркером поширеності ішемії, яка призводить до порушення рухливості міокарда та підвищення напруги стінки міокарда, що викликає у свою чергу, швидко, протягом декількох годин, активацію гена МНП.

Метою роботи було вивчення прогностичної цінності N-термінального фрагмента про-МНП (НТ-проМНП), інших біохімічних і клінічних маркерів і їх суми у відношенні розвитку летального результату через півроку після перенесеного ГКС.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 57 пацієнтів з ГКС, що надійшли в першу добу захворювання, 42 чоловіки і 15 жінок, середній вік $62,5 \pm 4,7$ року. За даними клінічної картини, змін на ЕКГ і рівня тропоніну I серед пацієнтів з ГКС у 17 пацієнтів була діагностована

нестабільна стенокардія (НС), у 13 пацієнтів - інфаркт міокарда без зубця Q (не-Q-ІМ), у 27 пацієнта - інфаркт міокарда з зубцем Q (Q-ІМ). Усім хворим у першу добу проведено визначення рівня НТ-проМНП імуноферментним методом (Віктор-Бест, Росія). Вивчено розвиток летального виходу через півроку від початку розвитку захворювання. Статистична обробка проводилася за допомогою програми Statistica 6,0 і MedCalc. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$.

Результати дослідження та їх обговорення. Середнє значення НТ-проМНП в цілому по групі склало $(494,92 \pm 761,2)$ пг / мл, в групі пацієнтів з нестабільною стенокардією - $(210,82 \pm 260,20)$ пг / мл, у пацієнтів з Q-ІМ $(938,17 \pm 1132,225)$ пг / мл, у хворих з не-Q-ІМ - $(425,49 \pm 279,31)$ пг / мл.

Також були оцінені інші два показники, інтегрально відображають прогноз пацієнтів з ГКС - рівень тропоніну при надходженні і показник скоротливої функції - фракція викиду лівого шлуночка. Рівень тропоніну у хворих на ГКС у першу добу склав $(8,45 \pm 12,77)$ нг/мл, у хворих з нестабільною стенокардією $2,43 \pm 7,04$ нг / мл, в групі Q-ІМ $(15,54 \pm 15,37)$ нг / мл, в групі хворих з не-Q-ІМ $(2,96 \pm 4,59)$ нг / мл. У групі пацієнтів з Q-ІМ відзначені найвищий рівень тропоніну, що пов'язано з великим обсягом некрозу міокарда.

Показник скорочувальної здатності - фракція викиду лівого шлуночка відрізнявся у пацієнтів з різними формами ГКС - $(50,16 \pm 8,5)\%$ у пацієнтів у середньому по групі, $(52,37 \pm 9,4)\%$ у пацієнтів з НС, $(46,46 \pm 7,17)\%$ - у пацієнтів з Q-ІМ і $(51,83 \pm 7,22)\%$ у групі пацієнтів з не-Q-ІМ. Найнижчі значення ФВ ЛШ відзначені в групі пацієнтів з Q-ІМ, що відображає обсяг некрозу міокарда і більше зниження скоротливої функції міокарда при трансмуральному його поразку, значення ФВ ЛШ при НС і не-Q-ІМ достовірно не відрізнялися.

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки рівня НТ-проМНП з іншими досліджуваними показниками

	ТР I, (n=34)	ФВ, (n=43)	ТМШП (n=42)	ТМШП (n=42)	ТЗСЛШ, (n=42)
NTproBNP	0,10	-0,34*	0,02	0,02	0,07

* $P < 0.05$. ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки, см. ТЗСЛШ- товщина задньої стінки лівого шлуночка, см

Значення НТ-проМНП не відрізнялися достовірно у чоловіків і у жінок $(409,2 \pm 66,0)$ пг / мл і $(672,0 \pm 245,4)$, відповідно ($p = 0,16$). При порівнянні рівня НТ-проМНП в різних групах виявилось, що його рівень достовірно відрізнявся в групі хворих з нестабільною стенокардією та не-Q-ІМ - $(210,82 \pm 260,20)$ пг / мл і $(425,49 \pm 279,31)$ пг / мл ($p = 0,03$), відповідно. У пацієнтів Q-ІМ рівень НТ-проМНП був достовірно вище - $(938,17 \pm 1132,225)$ пг / мл, ніж у групі пацієнтів з нестабільною стенокардією - $(210,82 \pm 260,20)$ пг / мл ($p = 0,01$). У групах пацієнтів з Q-ІМ - $(938,17 \pm 1132,225)$ пг / мл і не-Q-ІМ - $(425,49 \pm 279,31)$ рівень НТ-проМНП достовірно не відрізнявся, ($p > 0.05$). Серед усіх досліджуваних показників і рівня НТ-проМНП значуща негативна кореляційна зв'язок встановлено тільки для фракції викиду лівого шлуночка $-0,34$ ($p < 0.05$).

Для виявлення зв'язку рівня НТ-проМНП в першу добу і прогнозом летального результату через 6 місяців після ГКС було побудовано характеристичну криву (ROC крива) та визначено чутливість та специфічність НТ-проМНП в прогнозі розвитку летального результату. В якості порогового значення за даними ROC кривої було отримано значення НТ-проМНП $> 1270,3$ пг/мл, яке в першу добу з чутливістю – 44,4% и максимальною специфічністю 97,9% дозволяє прогнозувати летальний результат через 6 місяців після ГКС. Чутливість НТ-проМНП в нашій вибірці пацієнтів виявилася недостатньою для виявлення пацієнтів, який мають високий ризик смерті через 6 місяців після ГКС. Наші дані узгоджуються з недавно опублікованою роботою Heesch, які показали на 1791 хворих, що підвищення рівня НТ-про-МНП > 586 пг / мл (більш низький порог) хворих з ГКС без підйому сегмента ST при динамічному визначенні є предиктором високої смертності протягом 6 місяців.

Однак, у зв'язку з недостатньою чутливістю мозкового натрійуретичного пептиду в прогнозуванні летального результату була проведена спроба виявити інші чутливі маркери несприятливого прогнозу або можливо, їх суму і побудувати математичну модель, що дозволяє оцінити прогноз несприятливого результату розвитку гострого інфаркту міокарда. Для прогнозування летального результату використовували показники, що мали достовірні статистичні відмінності в групах, що вижили та померлих за піврічний період спостереження. Так, наприклад, значення НТ-проМНП в першу добу захворювання в групі померлих протягом 6 місяців за будь-якої причини були в 5 разів вище, ніж у пацієнтів, що вижили ($p < 0.001$).

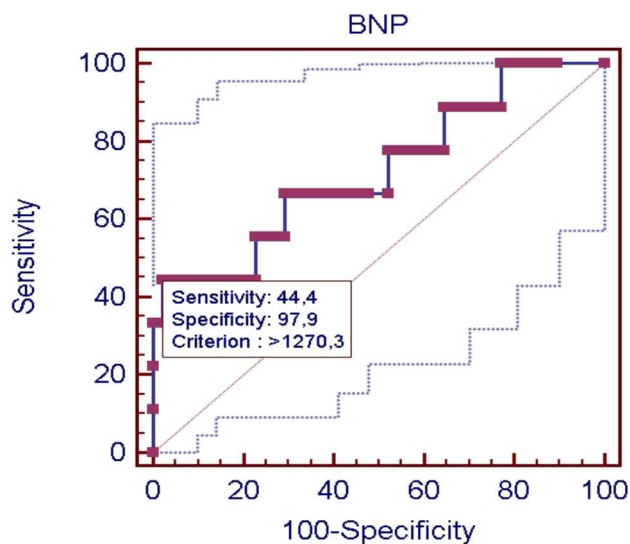


Рис 1. Чутливість і специфічність НТ-проМНП в прогнозі смерті через 6 місяців у пацієнтів з ГКС.

Виділення групи підвищеного ризику проводили за допомогою лінійного дискримінантного аналізу. У модель увійшли наступні показники: вік пацієнтів, частота серцевих скорочень (ЧСС) при надходженні до стаціонару, рівень НТпроМНП у першу добу ГКС, рівень гемоглобіну при надходженні хворого до стаціонару. Покроковий дискримінантний аналіз, відсіяв як незначний, вплив віку на летальний результат. Дискримінантне рівняння має наступний вигляд: «Вихід» = $0,132 * \text{Нб} - 0,124 * \text{ЧСС} - 0,003 * \text{НТпроМНП} - 2,508$. При негативному значенні змінної «Вихід» з імовірністю 78% прогнозується летальний результат, у випадку значення змінної більше нуля припускають виживання пацієнта з імовірністю 96%.

Ефективність моделі оцінювали наступними статистичними критеріями:

Таблиця 2

Характеристика ефективності прогностичної математичної моделі летального результату у хворих на ГКС

Чутливість	0,667
Специфічність	0,958
Прогностична цінність позитивного результату	0,75
Прогностична цінність негативного результату	0,94

Прогностична цінність позитивного результату (positive predictive value) – ймовірність летального результату при результаті тесту нижче 0. Прогностична цінність негативного результату (negative predictive value) - ймовірність відсутності летального результату при результаті тесту вище 0. Дані багатьох вчених свідчать про зв'язок рівня МНП з несприятливим прогнозом (розвитком летального результату) або з показниками, які також самостійно впливають на прогноз цієї категорії хворих. А. Е. Березин, Т. А. Самура у своєму дослідженні [1] показали, що ізольоване вимірювання рівня NT-pro-MNP у першу добу госпіталізації дозволяє досить надійно передбачити ймовірність виникнення прогностично несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання і тенденцію до зниження величини ФВ ЛШ. Hsu J.T., Chung S.M. [6], виявили, що рівень МНП є значним предиктором постінфарктного ремоделювання лівого шлуночку через 6 місяців (збільшення кінцево-діастолічного об'єму).

В.Й. Целуйко, Т.А. Лозова [2] зробили висновок, що маркерами несприятливої течії гострої фази інфаркту міокарда правого шлуночку та віддаленого періоду можуть слугувати рівень мозкового натрійуретичного пептиду та розрахункові індекси ризику TIMI и GRACE.

Kontos M.C., Lanfear D.E., et al. [7] проводили серійний аналіз НТ-проМНП у хворих після гострого інфаркту міокарда та зробили висновок, що збільшення рівня НТ-проМНП, що зберігається через 1 місяць після гострої події, є маркером 2- річної смертності. Radosavljevic-Radovanovic M. Radovanovic N. et al. [8], виявили, що негативна асоціація НТ-про МНП з реперфузійною терапією підтверджувалася довгостроковим сприятливим прогнозом у цих хворих.

Таким чином, наші результати співпадають з даними багатьох досліджень, а використання клінічних маркерів додатково до рівню МНП збільшує точність прогнозу [4, 9].

Висновок

Побудова математичної моделі з урахуванням суми ознак - рівня НТ-проМНП, віку, рівня гемоглобіну при вступі, і частоти серцевих скорочень при надходженні хворого в стаціонар дозволяє прогнозувати летальний результат у хворих на ГКС з чутливістю 78% і специфічністю 96%.

References

1. Berezin AYe, Samura TV. Rol elevatsiyi mozgovogo natriyureticheskogo peptida u patsiyentov, perenesshikh Q infarkt miokarda, kak markera rannego postinfarktneho remodelirovaniya. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 1: 8-13. [in Russian]

2. Tseluyko VI, Lozovaya TA. Klinicheskaya i prognosticheskaya rol urovnya mozgovogo natriureticheskogo peptida u patsiyentov s infarktom miokarda pravogo zheludochka na fone infarkta miokarda s zubsom Q zadney stenki levogo zheludochka pri dlitelnom nablyudenii. *Ukrain'skiy kardiologichnyi zhurnal*. 2015;4:74-79. [in Russian]
3. Abdel-Dayem K, Eweda II, El-Sherbiny A, Marc OD, Nammas W. Cutoff Value of Admission N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Which Predicts Poor Myocardial Perfusion after Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016; 32(6):649-655.
4. Dirk AA, Adiyaman A, Dambrink J-H, Gosselink M, Kedhi E, Roolvink V, et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vascular Health Risk Management*. 2016;12: 471-476.
5. He PC, Duan PC, Liu YH, Wei XB, Lin SG. N-terminal pro-brain natriuretic peptide improves the C-ACS risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016; 16(1): 255-263.
6. Hsu JT, Chung CM, Chu CM, Lin YS, Pan KL, Chang JJ, et al. Predictors of Left Ventricle Remodeling: Combined Plasma B-type Natriuretic Peptide Decreasing Ratio and Peak Creatine Kinase-MB. *International Journal of Medical Sciences*. 2017; 14(1):75-85. Available from <http://www.medsci.org/v14p0075.htm> DOI:10.7150/ijms.17145
7. Kontos MC, Lanfear DE, Gosch K, Daugherty SL, Heidenreich P, Spertus JA. Prognostic Value of Serial N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing in Patients With Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2017; 120(2):181-185.
8. Radosavljevic-Radovanovic M, Radovanovic N, Vasiljevic Z, Marinkovic J, Mitrovic P, Mrdovic I, et al. Usefulness of NT-proBNP in the Follow-Up of Patients after Myocardial Infarction. *Journal of Medical Biochemistry*. 2016; 35(2):158-165.
9. Vogiatzis I, Dapevic I, Datsios A, Koutsambasopoulos K, Gontopoulos A, Grigoriadis SA. Comparison of Prognostic Value of the Levels of ProBNP and Troponin T in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). *Medical Archives*. 2016; 70(4): 269-273.

Реферат

PROGNOSTIC VALUE OF PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Tytarenko N.V., Kopytsya M.P., Rodionova Yu.V., Petenyova L.L., Oparin O.L.

The prognostic value of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide BNP (NT-proBNP) fragment, of other biochemical and clinical markers and their totality concerning the lethal outcome 6 months after the acute coronary syndrome (ACS) in the past medical history has been studied. 57 patients with ACS, who were hospitalized on the first day of the disease, 42 men and 15 women, were examined, the mean age was 62.5 ± 4.7 years. On the first day, all patients were diagnosed with NT-proBNP by means of the immunoenzymatic method (Viktor-Best, Russia). To reveal the correlation between the NT-proBNP level on the first day and the prognosis of the fatal process in 6 months after the ACS, the curve (ROC curve) was enlarged and the sensitivity and specificity of the NT-proBNP in the development of the lethal outcome were determined. As a rule, the value of NT-proBNP > 1270.3 pg / ml, which on the first day has the sensitivity of 44.4% and the maximum specificity of 97.9%, allows to predict the fatal outcome in 6 months after ACS. The mathematical model designing with account of the features totality: the NT-proBNP level, age, hemoglobin level at hospitalization and the level of heart cardiac contractions at hospitalization permits to predict the lethal outcome in ACS-patients with the sensitivity of 78% and the specificity of 96%.

Key words: acute coronary syndrome, cerebral natriuretic peptide, prognostic value, lethal outcome, cardiac contractions.

Стаття надійшла 16.01.18р.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Титаренко Н.В., Копыця М.П., Родионова Ю.В., Петенева Л.Л., Опарин О.Л.

Изучена прогностическая ценность N-терминального фрагмента про мозгового натрийуретического пептида МНП (НТ-проМНП), других биохимических и клинических маркеров и их суммы в отношении развития летального исхода через полгода после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Обследовано 57 пациентов с ОКС, поступивших в первые сутки заболевания, 42 человека и 15 женщин, средний возраст $62,5 \pm 4,7$ года. Всем больным в первые сутки проведено определение уровня НТ-проМНП иммуноферментным методом (Виктор-Бест, Россия). Для определения связи уровня НТ-проМНП в первые сутки с прогнозом летальному исхода через 6 месяцев после ОКС была построена кривая (ROC кривая) и определены чувствительность и специфичность НТ-проМНП в прогнозе развития летального исхода. В качестве порогового значения по данным ROC кривой было получено значение НТ-проМНП > 1270,3 пг/мл, которое в первые сутки с чувствительностью - 44,4% и максимальной специфичностью 97,9% позволяет прогнозировать летальный исход через 6 месяцев после ОКС. Чувствительность НТ-проМНП в нашей выборке пациентов оказалась недостаточной для выявления пациентов, который имеют высокий риск смерти через 6 месяцев после ОКС. Построение математической модели с учетом суммы признаков - уровня НТ-проМНП, возраста, уровня гемоглобина при поступлении и частоты сердечных сокращений при поступлении больного в стационар позволяет прогнозировать летальный исход у больных ОКС с чувствительностью 78% и специфичностью 96%.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мозговой натрийуретический пептид, прогностическая ценность, летальный результат, частота сердечных сокращений.

Рецензент Скрипник І.М.