

## ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЗГОВОГО НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Усольцева Е. Н., Тавлуева Е. В., Барбараш О. Л.

**Цель.** Определить изменения уровня мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от пола и возраста.

**Материал и методы.** В исследование включено 223 пациента с острым ИМпST, из них 167 (74,88%) мужчин и 56 (25,11%) женщин. Средний возраст женщин составил 61,80 (57; 68) года, мужчин — 57,15 (51; 63) года; ( $p=0,0003$ ). Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение госпитального периода инфаркта миокарда (ИМ) и через 12 месяцев амбулаторного лечения. Через 12 месяцев наблюдения оценивалось наличие у пациента "конечных точек". Концентрацию NT-proBNP определяли на 10–14-е дни от момента развития ИМ в образцах человеческой сыворотки с помощью иммуноферментного анализа с использованием специализированной тест-системы фирмы "BIOMEDICA GRUPPE".

**Результаты.** У женщин в старшей возрастной группе концентрация NT-proBNP превышала соответствующий показатель молодых пациентов на 38%, у мужчин различия этих значений составили 57,31%. У мужчин с неблагоприятным прогнозом уровень NT-proBNP достоверно выше (96,34 (44,09; 128,50) фмоль/мл) по сравнению с мужчинами с благоприятным прогнозом (63,80 (24,20; 79,24) фмоль/мл),  $p=0,0108$ . У женщин подобных различий выявлено не было.

**Заключение.** Достоверные различия в концентрации изучаемого биомаркера у мужчин и женщин отсутствуют, вместе с тем, как у мужчин, так и у женщин в возрасте 65 лет и старше имеют место более высокие значения NT-proBNP, нежели в младшей возрастной группе. Кроме того, мужчины с неблагоприятным прогнозом в старшей возрастной группе имеют самый высокий уровень NT-proBNP в плазме крови.

Российский кардиологический журнал 2014, 7 (111): 81–86

**Ключевые слова:** гендерные различия, возраст, мозговой натрий-уретический пептид.

ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово, Россия.

Усольцева Е. Н.\* — к.м.н., сотр. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Тавлуева Е. В. — д.м.н., вед.н.сотр. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор института.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): usen84@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ККТ — комбинированная конечная точка, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — миоглобиновая фракция креатинфосфокиназы, ОКС — острый коронарный синдром, ПИКС — постинфарктный коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BNP — мозговой натрий-уретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрий-уретического пептида.

Рукопись получена 17.09.2013

Рецензия получена 21.10.2013

Принята к публикации 28.10.2013

## GENDER AND AGE DIFFERENCES OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE CONCENTRATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Usoltseva E. N., Tavluueva E. V., Barbarash O. L.

**Aim.** To measure the changes in brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) according to the age and gender.

**Material and methods.** Totally 223 patients with STEMI included, of those 167 (74,88%) were men and 56 (25,11%) women. Average age of women was 61,80 (57;68) years, of men — 57,15 (51;63) years ( $p=0,0003$ ). The follow-up period starting during hospitalization included 12 months of outpatient treatment. After 12 months the endpoints were assessed. The NT-proBNP concentration was measured on 10–14th day after infarction using serum by testing system "BIOMEDICA GRUPPE".

**Results.** In women from older group NT-proBNP concentration was higher than in younger patients by 38%, in men — by 57,31%. In men with poor prognosis level of NT-proBNP was significantly higher (96,35 fM/ml) comparing to those with benign prognosis (63,8),  $p=0,0108$ . There were no such differences in women.

**Conclusion.** Trustworthy differences of the biomarker studied between men and women do not exist, however in men and in women either of older group (more than 65) there are higher levels of NT-proBNP, than in younger group. Also men with poor prognosis in higher age group do have the highest NT-proBNP level.

Russ J Cardiol 2014, 7 (111): 81–86

**Key words:** gender differences, age, brain natriuretic peptide.

FSBI SII of Complex Cardiovascular Diseases of the Siberian Dept of RAMS, Kemerovo, Russia.

Натрий-уретические пептиды относятся к группе гормонов, секретируемых миокардом. Эти пептиды выполняют важные функции, которые включают в себя регуляцию роста миоцитов, угнетение пролиферации фибробластов, цитопротективный антиишемический эффект, оказывают влияние на эндотелий коронарных сосудов, а также сократимость кардиомиоцитов. Классическими эффектами натрий-уретических пептидов являются вазодилатация, повышение натрий-уреза,

угнетение активности симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [1].

При острой ишемии мозговой натрий-уретический пептид (BNP) быстро выделяется из миокарда желудочков, принимая участие в срочной регуляции инотропной функции миокарда и коронарного сосудистого тонуса. В условиях эксперимента экспозиция эпикардиальных сосудов с фармакологическими концентрациями пептидов вызывает вазорелаксацию, механизм

которой до конца не ясен, хотя и предполагается участие эндотелий-зависимых компонентов. При ишемии миокарда доказан кардиопротективный дозозависимый профилактический эффект воздействия BNP [2].

В ответ на повышение нагрузки на стенки желудочка BNP синтезируется в виде неактивной молекулы, которая затем превращается в предшественника мозгового натрий-уретического пептида и высвобождается из кардиомиоцитов. Концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) отличается высокой стабильностью в крови, поэтому именно он представляет наибольшую клинико-диагностическую значимость. BNP имеет период полураспада около 20 мин, тогда как NT-proBNP — более длительный, примерно от одного до двух часов, что приводит к повышению уровня циркулирующего NT-proBNP и более медленным его колебаниям по сравнению с BNP. Содержание в крови обоих пептидов зависит от функций почек, но этот эффект больше выражен для NT-proBNP [3].

Исследование натрий-уретических пептидов все больше входит в клиническую практику при сердечно-сосудистых заболеваниях, главным образом при сердечной недостаточности (СН). Однако, помимо патологии сердечной мышцы, на его концентрацию могут влиять и другие факторы. По результатам различных исследований, повышение уровня NT-proBNP ассоциируется с возрастом, полом, наличием гипертонической болезни, сахарного диабета, СН в прошлом и нарушением функций почек [4]. В то же время все эти факторы связаны с неблагоприятным прогнозом, а значит NT-proBNP может использоваться в качестве прогностического параметра [5].

Известно, что эстрогены обладают различными степенями антиоксидантной активности. Эстрадиол и эстрон могут ингибировать перекисное окисление метилинолата и макросомальных фосфолипидов [6]. Метаболиты эстрадиола и эстрогена ингибируют перекисное окисление липидов и могут восстанавливать  $\alpha$ -токоферол из его окисленных форм. Эстрадиол снижает окислительные превращения ЛПНП у женщин в постменопаузе [7]. Таким образом, эстрогены оказывают действие на процесс вазодилатации, а также противостоят развитию атеросклероза [8–10]. Таким образом, даже в условиях здорового организма у женщин и мужчин есть предпосылки к различиям реакций системы кровообращения на патологический процесс.

Предполагается, что течение атеросклеротического процесса у женщин несколько иное, чем у мужчин. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты эпидемиологических данных о более высоком содержании С — реактивного белка у женщин, чем у мужчин, в случае развития ИБС [11]. Вместе с тем, если для мужчин высокий уровень С — реактивного белка может выступать в качестве критерия высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, то для женщин этот факт оспаривается [12, 13].

В литературе практически отсутствуют данные о связи других факторов воспаления, включая NT-proBNP и ишемическую болезнь сердца, с гендерными особенностями пациента.

Цель исследования состояла в оценке уровня N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от пола и возраста.

### Материал и методы

В течение 2008г в Кемеровском кардиологическом диспансере функционировал электронный регистр ОКС с подъемом сегмента ST. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол открытого проспективного исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

В данное исследование были включены 223 больных острым ИМпST, из них 167 (74,88%) мужчин и 56 (25,11%) женщин. Средний возраст женщин составил 61,80 (57; 68) года, мужчин — 57,15 (51; 63) года, ( $p=0,0003$ ). Все женщины находились в менопаузе, из них у 25 (44,64%) менопауза имела ятрогенный характер.

*Критериями включения были следующие:*

1. Установленный диагноз ИМпST.
2. Отсутствие психических заболеваний в анамнезе.
3. При наличии сопутствующих хронических заболеваний — фаза ремиссии.
4. Подписанное пациентом информированное согласие.
5. Проведение коронароангиографии (КАГ).
6. Атеротромботический генез инфаркта миокарда (ИМ).

*Критерии исключения:*

1. Наличие клинически значимой сопутствующей патологии, способной изменять концентрацию маркеров (хронической или острой почечной, печеночной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бактериальной или вирусной инфекции, аутоиммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы, надпочечников).
2. Наличие признаков декомпенсации сопутствующей патологии за последние шесть месяцев до развития ИМ.
3. ОКС, возникший как осложнение чрескожного коронарного вмешательства или операции аортокоронарного шунтирования.

При поступлении в стационар пациентам была проведена экстренная КАГ для оценки характера поражения коронарного русла и выявления инфарктзависимой артерии. КАГ выполнялась по стандартной методике Джайдинса. Исследования проводились на ангиографи-

Таблица 1

## Различия основных клинико-anamнестических характеристик у пациентов с ИМпСТ в зависимости от пола

Показатели	Женщины n=56 (100%)	Мужчины n=167 (100%)	p
Наследственность по сердечно-сосудистой патологии	6 (10,71)	28 (16,76)	0,0781
Курение	5 (8,92)	93 (55,68)	0,0000*
СД 2 типа в анамнезе	18 (32,14)	16 (9,58)	0,0000*
Индекс массы тела >25 кг/м <sup>2</sup>	44 (78,57)	102 (61,07)	0,1643
АГ в анамнезе	53 (94,64)	142 (85,02)	0,0197*
Дислипидемия в анамнезе	8 (14,28)	20 (11,97)	0,6759
Стенокардия в анамнезе	40 (71,42)	77 (46,10)	0,0001*
ПИКС	17 (30,35)	41 (24,55)	0,7121
ХСН в анамнезе	7 (12,5)	10 (5,98)	0,0261*
Инсульт в анамнезе	5 (8,92)	17 (10,17)	0,1855
Почечная дисфункция (клиренс креатинина <60 мл/мин)	29 (51,78)	39 (23,35)	0,0000*
ЧКВ в анамнезе	3 (5,35)	15 (8,98)	0,4326
АКШ в анамнезе	1 (1,78)	2 (1,19)	0,5643
Стенозы КА ≥50% в анамнезе	5 (8,92)	15 (8,98)	0,9981
Ранее выявленные стенозы ≥50% периферических артерий	2 (3,57)	11 (6,58)	0,4321
Наличие ХОБЛ	3 (5,35)	19 (11,37)	0,0351*
Язвенная болезнь	4 (7,14)	31 (18,56)	0,0108*

Примечание: \* — p<0,05.

ческих установках Coroscor фирмы Siemens (ФРГ) и Innova-3100 фирмы GE (США). Коронарный кровоток оценивался по классификации ТИМІ. При выявлении инфаркт-зависимого поражения по результатам установочной КАГ и наличии технической возможности выполнялось коронарное вмешательство. Так, 130 (58,29%) пациентам проведена ангиопластика со стентированием инфарктзависимой артерии, 22 (9,86%) больным — интракоронарный тромболитический стрептокиназой.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Концентрацию NT-proBNP определяли на 10–14-е дни от момента развития ИМ (n=223) ввиду того, что только к концу госпитального периода имелась возможность исключить влияние остроты и площади некроза миокарда, медикаментозной терапии и метода реперфузии на процессы субклинического воспаления. Предполагалось также, что остаточный, следовой провоспалительный патенциал в подостром периоде ИМ в большей степени влияет на его отдаленные исходы, чем острофазовый ответ, регистрируемый на первой неделе заболевания. Данный биомаркер определяли в образцах сыворотки с помощью иммуноферментного анализа с использованием специализированной тест-системы фирмы “BIOMEDICA GRUPPE”. Референтные значения (норма) — 4,8 фмоль/мл.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста: <65 лет и ≥65 лет. Через 12 месяцев наблюдения оценивалось наличие у пациента “конечных точек”, включая смерть (кардиальную и некардиальную); госпитализации по поводу повторных ИМ, нестабильной стенокардии и жизнеугрожающих нарушений ритма, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового крово-

обращения, а также наличие комбинированной конечной точки (ККТ).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA версии 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc (США, серийный номер STA862D175437Q). При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2003 версии 11.6355.6360 корпорации Майкрософт (Номер продукта 73931–640–0000106–57382).

Для относительных величин значения представлены в виде процентного соотношения, для количественных — в виде медианы, 95% доверительного интервала или среднеквадратического отклонения. Использовались непараметрические критерии сравнения непараметрических распределенных сопряженных выборок (критерии знаков и Вилкоксона). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался менее 0,05.

### Результаты исследования

В настоящем исследовании достоверные различия в концентрации изучаемого биомаркера у женщин и мужчин отсутствовали. Вместе с тем, анализ различий в концентрации NT-proBNP у пациентов с ИМпСТ в зависимости от пола и возраста продемонстрировал, что с увеличением возраста повышаются значения данного маркера как у женщин, так и у мужчин. У женщин в старшей возрастной группе концентрация NT-proBNP превышала соответствующий показатель молодых пациентов на 38%, у мужчин различия этих значений составили 57,31% (табл. 2).

Анализ корреляционных связей между концентрацией NT-proBNP и сократительной способностью мио-

**Таблица 2**  
**Средние значения уровня NT-proBNP (фмоль/мл)**  
**у женщин и мужчин с ИМпСТ на 10–14-е дни заболевания**  
**в зависимости от возраста, Me (25%; 75%)**

Возраст	Женщины	Мужчины	p
<65, лет	39,95 [19,96; 66,11] n=35	36,47 [20,72; 80,15] n=133	0,1063
≥65, лет	68,96 [46,30; 87,46] n=21	95,97 [59,24; 128,25] n=34	0,1236
P	0,0477*	0,0004*	
Все	52,73 [31,44; 71,51] n=56	50,75 [24,33; 101,25] n=167	0,1063

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

карда показал, что по мере снижения фракции выброса левого желудочка, оцененной на 10–14-е сутки ИМ, повышается концентрация изучаемого маркера у мужчин вне зависимости от прогноза ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,0074$ ). У женщин подобных взаимосвязей выявлено не было.

Сопоставление различий в значениях NT-proBNP и маркеров некроза (КФК, КФК-МВ) миокарда показало, что у мужчин в старшей возрастной группе более высокие концентрации NT-proBNP соответствуют и более высокой концентрации маркеров некроза. Вместе с тем, у мужчин и женщин во всех возрастных группах не выявлено достоверных корреляционных связей между маркерами некроза миокарда и NT-proBNP (табл. 3).

При анализе уровня NT-proBNP у пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета гендерных различий выявлено не было. Концентрация NT-proBNP у женщин с сахарным диабетом составила 73,02 (23,87; 124,10) фмоль/мл, у мужчин — 67,85 (31,76; 88,99) фмоль/мл,  $p = 0,6695$ . У пациентов без сахарного диабета уровень NT-proBNP составил, соответственно, 57,63 (31,44; 69,16) фмоль/мл и 73,24 (24,20; 102) фмоль/мл,  $p = 0,6736$ .

ККТ оценивалась через 12 месяцев у 51 женщины и 142 мужчин. При оценке ККТ установлено, что достоверно чаще сосудистые события возникали у женщин и составили 24 (47,05%) случая, в то время как у мужчин только 47 (33,09%),  $p = 0,001$ . При распределении пациентов по возрастным группам оказалось, что в группе 65

лет и старше количество сосудистых событий за год наблюдения у женщин и мужчин не различалось и составило 14 (45,16%,  $n = 31$ ) и 24 (45,28%,  $n = 53$ ), соответственно,  $p = 0,755$ . В то же время у женщин в возрасте до 65 лет сосудистые события возникали чаще, чем у мужчин в этом возрасте: 10 (50%,  $n = 20$ ) и 23 (25,84%,  $n = 89$ ), соответственно,  $p = 0,005$ .

Разделив пациентов в зависимости от годового прогноза, выяснили, что только у мужчин с неблагоприятным прогнозом уровень NT-proBNP на 33,77% выше, по сравнению с мужчинами с благоприятным прогнозом,  $p = 0,0108$ . У женщин подобных различий выявлено не было (рис. 1).

Установлено, что наибольший уровень NT-proBNP был в группе мужчин с неблагоприятным прогнозом в возрасте 65 лет и старше. Данные представлены в таблице 4.

При сравнительном анализе взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и баллами по шкале TIMI была выявлена положительная корреляционная связь у мужчин с неблагоприятным прогнозом ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,0385$ ).

Подобная взаимосвязь была также выявлена у мужчин с неблагоприятным прогнозом между уровнем NT-proBNP и степенью выраженности острой СН при ИМ по шкале Killip ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,0171$ ).

### Обсуждение

Успехи в понимании патогенеза и последствий острого коронарного синдрома стимулировали работы по анализу провоспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции при этой патологии [14]. Поиски новых биомаркеров создали возможность для расширения их спектра, для использования в стратификации риска и индивидуализации лечения. Накапливается все больше свидетельств того, что использование большего числа маркеров, имеющих разную патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у больных с острым коронарным синдромом [15]. Вместе с тем в настоящее время исследование, посвященные гендерным особенностям воспалительной реакции

**Таблица 3**  
**Концентрация NT-proBNP в плазме крови у больных с ИМпСТ на 10–14-е дни заболевания и пиковые значения**  
**маркеров некроза миокарда в зависимости от пола и возраста, Me (25%; 75%)**

Показатели	Мужчины		Женщины		p
	1 <65, лет n=133	2 ≥65, лет n=34	3 <65, лет n=35	4 ≥65, лет n=21	
NT-proBNP, фмоль/мл	38,68 [21,26; 4,32]	88,35 [58,26; 28,40]	39,95 [19,96; 66,11]	68,95 [46,30; 87,46]	$_{1-2} = 0,0012$ $_{3-4} = 0,0412$
КФК (max), ед/л	437 [180; 1493]	529 [219; 707]	308,50 [129; 861]	258,41 [99; 766]	>0,05
КФК-МВ (max), ед/л	49,15 [25,71; 117,25]	39,12 [21,80; 66,64]	54,11 [32,04; 85,45]	61,39 [23,95; 75,51]	>0,05

и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом, единичны.

Проведены исследования по изучению гендерных и возрастных особенностей уровня NT-proBNP в общей популяции, авторы включали пациентов до 82 лет [16]. Данные представлены в таблице 5.

У женщин показатели NT-proBNP были больше, чем у мужчин, причем различия уменьшались при исключении лиц с нарушением функций почек, отклонениями в гликемическом профиле и умеренным повышением артериального давления. У женщин средние значения NT-proBNP были в 1,4 раза больше [17].

В другом исследовании у 600 испытуемых с одышкой [18] и подозрением на СН отсутствовали гендерные различия в способности NT-proBNP выявлять СН как причину одышки.

Авторы, изучающие уровень NT-proBNP у пациентов в амбулаторной практике, выявили, что он больше у женщин [19], но разница была незначительной, и поэтому предложено использовать одинаковые пороговые величины у представителей обоих полов.

При определении нормального уровня в общей популяции NT-proBNP Galasko et al. [20] выделили 397 бессимптомных среди 734 лиц в возрасте более 45 лет без СН в анамнезе, а также не имеющих в прошлом поражений коронарных или периферических артерий, инсульта, сахарного диабета, гипертонической болезни. Были исключены лица, не контролируемые артериальное давление, имеющие хронические заболевания почек, какие-либо изменения на электрокардиограмме или употребляющие петлевые диуретики. Полученные

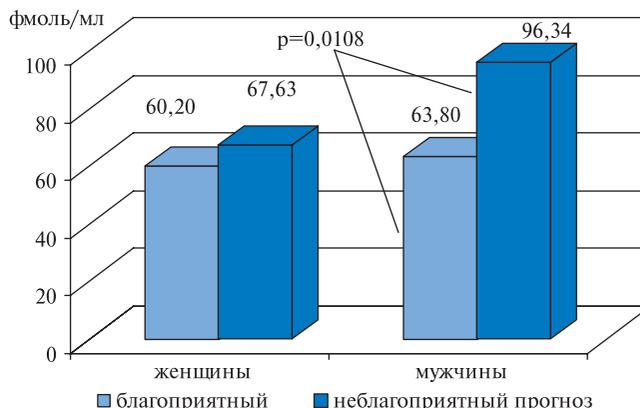


Рис. 1. Показатели NT-proBNP у женщин и мужчин с ИМнСТ на 10–14 дни заболевания в зависимости от прогноза.

нормальные уровни NT-proBNP представлены в таблице 6, причем они такие же, как и в другом исследовании. Пороговый уровень от 100 до 225 пг/мл зависит от пола и возраста, он выше у женщин и повышается с возрастом.

### Заключение

Таким образом, доказано, что пол и возраст также являются важными характеристиками, способными значимо влиять на уровень изучаемого маркера.

Настоящее исследование демонстрирует, что достоверные различия в концентрации изучаемого биомаркера у мужчин и женщин отсутствуют, вместе с тем, как у мужчин, так и у женщин в возрасте 65 лет и старше имеют место более высокие значения NT-proBNP, чем в младшей возрастной группе. Кроме того, мужчины

Таблица 4

Концентрация NT-proBNP (фмоль/мл) у женщин и мужчин с ИМнСТ на 10–14-е дни заболевания, связь с прогнозом и возрастом, Me (25%; 75%)

Прогноз	Женщины		Мужчины		p
	1 <65, лет	2 ≥65, лет	3 <65, лет	4 ≥65, лет	
Благоприятный	43,3 [16,57; 55,99], n=10	82,67 [44,55; 71,51], n=17	60,59 [21,80; 77,85], n=66	86, 51 [29,43; 98,98], n=29	>0,05
Неблагоприятный	64,55 [35,86; 98,54], n=10	75,33 [51,48; 99,19], n=14	77,77 [28; 106], n=23	119,98 [98,27; 140,90], n=24	<sub>3-4</sub> = 0,0264
p	0,1135	0,4404	0,7139	0,0288	

Таблица 5

Демонстрация влияния возраста и пола на концентрацию NT-proBNP. Значения NT-proBNP у здоровых пациентов в возрасте от 40 до 82 лет (Me, 95% ДИ)

Пол	Мужчины			Женщины		
	Me	97,5%	CL	Me	97,5%	CL
40–65	54	184	162–206	79	268	228–314
45–59	20	100	78–173	49	164	150–281
>60	40	172	144–173	78	225	180–254
66–76	79	269	223–306	115	391	339–446
65–75	25	-	-	36	-	-
70–75	85	-	-	93	-	-
75–82	127	-	-	161	-	-

**Таблица 6**  
**Нормальные уровни NT-proBNP в общей популяции**  
**с учетом пола и возраста [27]**

Пол	Мужчины (n=134)	Женщины (n=144)	Мужчины (n=51)	Женщины (n=60)
Возраст (лет)	45–59	45–59	≥60	≥60
NT-proBNP (пг/мл)	20	49	40	78
Mediana	28	61	53	86
Mean	82	145	143	195
97.5 процентиль	100	164	172	225

с неблагоприятным прогнозом в старшей возрастной группе имеют самый высокий уровень NT-proBNP в плазме крови.

В практической кардиологии использование BNP является надежным маркером СН. Помимо растяжения желудочков предполагают существование других стимулирующих выделение NT-proBNP механизмов — ишемии, аритмий, гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия коронарных сосудов [21].

Доказано, что повышенный уровень NT-proBNP с высокой вероятностью предсказывает факт неблагоприятного прогноза исходов хронической и острой СН, включая летальные исходы, повышение тяжести левожелудочковой дисфункции и, как следствие, увеличение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН независимо от других прогностических переменных, в том числе фракции выброса левого желудочка [22].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что у пациентов с острым ИМ концентрация

в плазме крови NT-proBNP определяется классом тяжести СН (класс Killip) в остром периоде заболевания — увеличение класса СН ассоциируется с достоверным повышением данного маркера. Концентрация NT-proBNP также увеличивается пропорционально снижению систолической функции сердца.

В настоящем исследовании не выявлена корреляционная связь между величиной некроза миокарда, оцененной уровнем кардиоспецифических маркеров миокарда, и концентрацией в плазме крови NT-proBNP. Данный факт указывает на то, что площадь некроза не является главным фактором, определяющим повышение уровня NT-proBNP в плазме крови, сохраняющееся на 10–14-е сутки заболевания.

Исследование в настоящей работе уровней медиаторов воспаления выявило важную роль в развитии сосудистых осложнений NT-proBNP у мужчин. Уровень NT-proBNP у мужчин в группе неблагоприятного прогноза оказался в 1,5 раза выше, чем у мужчин с благоприятным прогнозом. То есть NT-proBNP является более чувствительным маркером неблагоприятного исхода у мужчин и может быть полезным для оценки риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Таким образом, у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST повышение на 10–14-е сутки заболевания концентрации NT-proBNP ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Как у женщин, так и у мужчин значения NT-proBNP повышаются с увеличением возраста.

## Литература

1. Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without preexisting cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:56–64.
2. Farzi S, Stojakovic T, Marko Th, et al. Role of N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide in Identifying Patients at High Risk for Adverse Outcome After Emergent Non-cardiac Surgery. *Br J Anaesth.* 2013; 110 (4):554–60.
3. Vickers S, Price CR, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46:610–20.
4. McCullough PA, Peacock FW, O'Neil B, et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2010; 11; Suppl. 2:3–12.
5. Drazner MN, de Lemos JA. Unexpected BNP levels in patients with advanced heart failure— a tale of caution and promise. *Am. Heart J.* 2005; 149:187–9.
6. PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199–208.
7. Lindquist P, Bengtsson C, Lissner L, et al. Cholesterol and triglyceride concentration as risk factors for myocardial infarction and death in women, with special reference to influence of age. *J. Intern. Med.* 2002; 251, 6:484–9.
8. Orshal JM. Gender, sex hormones, and vascular tone / Orshal JM, Khalil RA. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 286:233–49.
9. Ramcharan S. The occurrence and course of hypertensive disease in users and nonusers of oral contraceptive drug / Ramcharan S, Pellegrin FA, Hoag EJ. *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: A Prospective Study of the Side Effects of Oral Contraceptives*, vol. 2. U.S. Department of Health, Education, and Welfare Publication no. (NIH) 76–563.— Washington: DC, U.S. Government Printing Office 1976:1–16.
10. Conte MR. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Ital. Heart. J.* 2003; 4:367–70.
11. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory Markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351, 25:599–610.
12. Christopher BA, Timothy RW, Paul MR, et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: results from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *Clin. Cardiol.* 2009; 32, 5:244–50.
13. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 23; 55 (12):1266–73.
14. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Inflammation and Carotid Artery — Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation* 2005; 111:2203–9.
15. Christopher BA, Timothy RW, Paul MR, et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: results from the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *Clin. Cardiol.* 2009; 32, 5:244–50.
16. Alehagen U, Goetze JR, Dahlstrom U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (NT-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta* 2007; 382:8–14.
17. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem* 2004; 37: 210–6.
18. Krauser DG, Chen AA, Tung R, et al. Neither race nor gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: A ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *J Card Fail* 2006; 12: 452–7.
19. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745–51.
20. Galasko G, Lahiri A, Barnes SC, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26 (21): 2269–76.
21. McKie P, Mayo J.B. B-type natriuretic peptide as biomarker beyond heart failure: speculations and opportunities. *Clin. Proc.* 2005; 80, 8:1029–36.
22. Persson H, Erntell T, Eriksson B, et al. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: A randomized study of NT-proBNP guided management of heart failure — SIGNAL-HF (Swedish intervention study — guidelines and NT-proBNP analysis in heart failure). *I Eur J Heart Fail.* 2010; 12 (12):1300–8.