

Прогностическое значение нейрогуморальных медиаторов у больных инфарктом миокарда

С. Ю. Волкова, В. А. Балина, С. В. Шалаев

Институт терапии Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАН, Кардиологический диспансер Тюменской областной клинической больницы, Тюменская государственная медицинская академия

Резюме

Цель. Изучить значение определения плазменного уровня нейрогуморальных медиаторов (НМ) на 10-14 день инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q у больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) для оценки исходов заболевания и прогноза изменений ФВЛЖ.

Материалы и методы. В проспективное наблюдение были включены 80 больных ИМ с зубцом Q и ФВЛЖ > 40%. На 10-14 день ИМ проводилось определение плазменного уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-про BNP) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (реактивы Biomedica и BioSource).

Результаты. Средний срок наблюдения за пациентами составил $12,3 \pm 4$ месяца. При проведении контрольной ЭХОКГ повышение ФВ выявлено у 54,5% пациентов, снижение — у 45,5%. Наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на снижение ФВЛЖ в динамике, являлись ИМ в анамнезе, АГ, глубина некроза при данном ИМ, а также уровень ФНО- α больше медианы (3,0 нг/мл). При сочетании NT-про BNP более 1000 нг/мл и ФНО- α выше медианы вероятность снижения ФВЛЖ в процессе наблюдения составляла 100% ($p=0,018$). Уровень NT-про BNP более 1000 нг/мл являлся предиктором развития СН (ОР=20,0 (2,4-165,1), $p=0,017$), как и уровень ФНО- α более медианы (ОР=20,0 (2,4-165,1), $p=0,017$). Уровень NT-проBNP выше 350 нг/мл и ФНО- α более 3,0 нг/мл повышал риск экстренной госпитализации в период наблюдения (ОР=3,3 (1,8-6,3), $p=0,016$), в то время как уровень ИЛ-6 в пределах нормальных показателей являлся предиктором неосложненного течения заболевания.

Выводы. Результаты проведенного анализа показали, что плазменные уровни ряда НМ, определенных в подостром периоде ИМ с зубцом Q у больных с сохранной ФВЛЖ, являются предикторами снижения ФВЛЖ и достоверными прогностическими факторами, указывающим на риск развития СН и необходимость экстренных госпитализаций в течение года после ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, NT-проBNP, ФНО- α .

Введение

Актуальность проблемы обусловлена высоким распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре смертности населения Российской Федерации (более 50%) [1]. В последние годы основной вклад в летальность у таких больных вносит развитие сердечной

недостаточности (СН) [2]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной СН в 90% случаев, причем большинство больных ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ). В связи с тем, что СН оказывает значительное влияние на исход заболевания, ее прогнозирование у больных, перенесших ИМ, становится самостоятельной клинической задачей [3]. В определенной мере можно прогнозировать развитие СН на основе различных клинико — инструментальных данных. Последние исследования показывают, что формирование дисфункции левого желудочка с трансформацией в выраженную хроническую сердечную недостаточность (ХСН) после ИМ происходит вследствие рефлексорной активации нейрогуморальных систем, таких как системы натрийуретических пептидов и провоспалительных цитокинов [4, 5, 6, 7, 8]. На сегодня взаимосвязь между уровнем нейрогуморальных медиаторов (НМ) в ран-

С. В. Шалаев — д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, начальник кардиологического диспансера Тюменской областной клинической больницы, зав. кафедрой кардиологии факультета последипломного образования Тюменской государственной медицинской академии, главный кардиолог Тюменской области и г. Тюмени;

С. Ю. Волкова — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия;

В. А. Балина — врач-кардиолог ГЛПУ «Тюменская областная клиническая больница», аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия.

ние сроки после ИМ и развитием СН окончательно не установлена.

Материалы и методы

Набор материала проводили в Институте терапии Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАМН и в кардиологическом диспансере Тюменской областной клинической больницы в период 2004-2005 г.г. При включении больных в открытое проспективное исследование руководствовались следующими критериями: острый период ИМ с зубцом Q; возраст пациентов 18-75 лет. Критериями исключения являлись систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) в анамнезе или в 1-10 сутки ИМ, по данным ЭХОКГ (ФВ менее 40%); перенесенный ИМ давностью менее 4 месяцев, соматическая патология, сопровождающаяся воспалительными явлениями (онкопатология, инфекционные заболевания в острой стадии). Диагноз ИМ выставлялся по ЭКГ критериям и уровню показателей некроза миокарда.

Первичному скринингу было подвергнуто 150 пациентов с клиникой ИМ (рис. 1). Из них было отобрано 80 больных ИМ с зубцом Q (60 мужчин и 20 женщин в возрасте от 30 до 75 лет), соответствовавшим критериям включения и исключения, из которых 50 пациентам дополнительно проводили специальные методы исследования. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице.

Проспективное наблюдение за пациентами велось в течение 12 месяцев. По истечении срока наблюдения проводился заключительный осмотр с опросом пациентов для определения

приверженности к выполнению рекомендаций лечащего врача, в том числе по изменению образа жизни, соблюдению подобранной лекарственной терапии. Оценивался объективный статус, определялись параметры систолической функции ЛЖ по данным ЭХОКГ.

На повторное обследование явилось 66 больных, и достоверно известно о летальных исходах у 3 пациентов. Таким образом, протокол исследования был выполнен у 69 больных.

Контрольной группой (по методам специальных исследований) послужили 22 пациента со стабильной ИБС, с ФВЛЖ более 40%. Группа наблюдения и контрольная группа были сопоставимы по полу и возрасту, анамнестическим данным, факторам риска, сопутствующей патологии, лабораторным показателям, данным оценки сократительной функции миокарда и базисной терапии.

Специальными методами исследования являлось определение уровней НМ: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP), интерлейкина-6 (ИЛ-6) конкурентным иммуноферментным методом (ELISA) на спектрофотометре Multiskan (ThermoLabSystems, Германия). Анализ плазменного уровня НМ проводили на 10-14 день ОИМ. Для определения концентрации NT-proBNP в плазме крови использовали набор реактивов фирмы Biomedica; ФНО- α и ИЛ-6 -BioSource.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA (версия 6.0). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестировали параметры

Рисунок 1. Протокол исследования

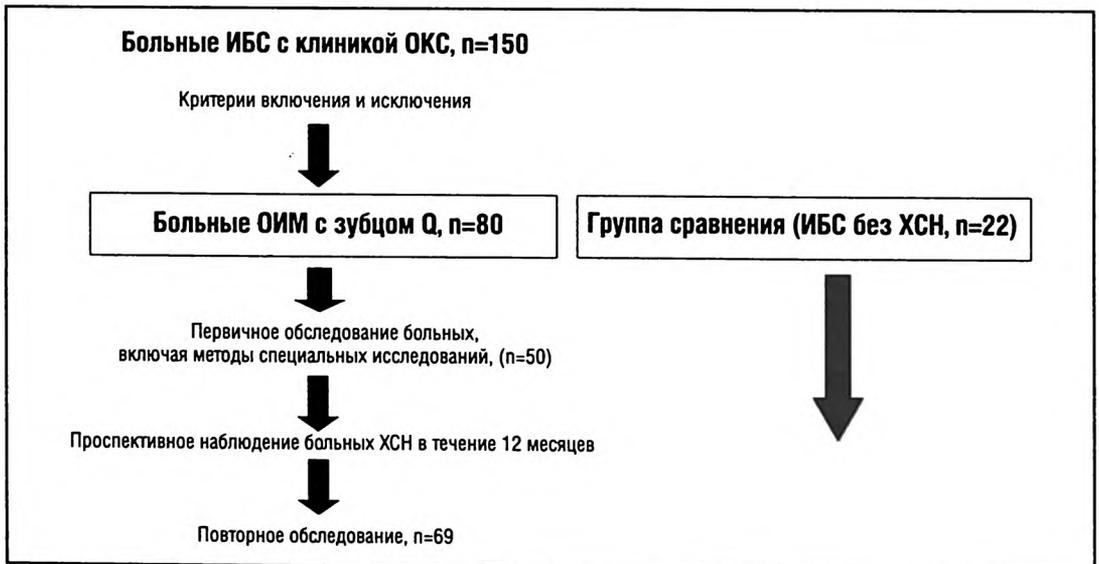
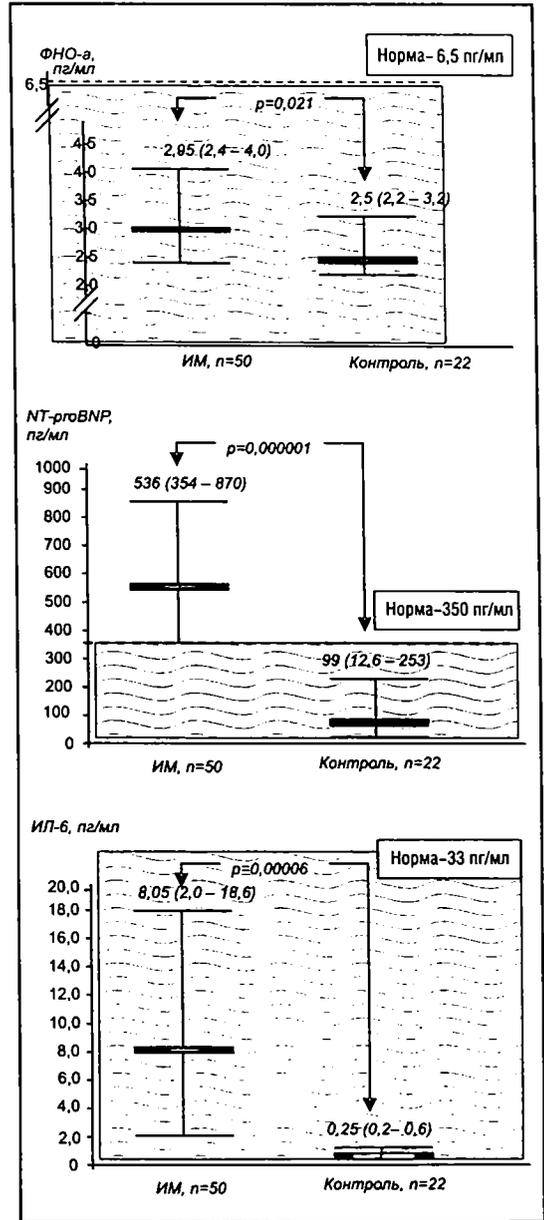


Таблица Клиническая характеристика обследованных больных

Анализируемый показатель	Общая группа	
	п=80	%
Мужской пол	60	75
Средний возраст	58,3±11,6	
ИБС в анамнезе	40	50
Наличие ПИКС	19	23,75
Артериальная гипертензия	66	82,5
I степени	5	6,25
II степени	19	23,75
III степени	42	52,5
Нарушения ритма и проводимости	3	3,75
Сахарный диабет	13	16,25
ХСН	0	0
САД при поступлении (мм. рт. ст.)	136,7±24,3	
ДАД при поступлении (мм. рт. ст.)	84,5±16,8	
ЧСС при поступлении, мин.	78±18	
Среднее значение ФВ	51%±7,9%	
Локализация ИМ		
- передний распространенный	37	46,25
- передне-верхушечный	7	8,75
- задний диафрагмальный	33	41,25
- задне-боковой	3	3,75
Глубина некроза		
- трансмуральный	33	41,25
- крупноочаговый	47	58,75
Осложнения ИМ		
- нарушения ритма и проводимости	15	12,8
Проводимая терапия		
Антиагреганты (аспирин)	80	100
Гепарин	80	100
Тромболизис	18	22,5
Бета-адреноблокаторы	72	90
ИАПФ	67	83,7
нитраты	72	90
Антагонисты кальция	20	25
Диуретики	22	27,5
Статины	5	6,3

Рисунок 2. Уровень нейрогуморальных медиаторов в плазме крови пациентов на 10-14 день ИМ с зубцом Q



распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены, в виде Me (25-75%) (медиана, 25 и 75 перцентиль). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для оценки динамических изменений внутри групп применяли непарметри-

ческий критерий Вилкоксона (Wilcoxon) для парных величин. При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу (Yates corrected Chi-squared), двухсторонний точный критерий Фишера (Fisher exact test). Также определяли относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Плазменный уровень нейрогуморальных медиаторов на 10-14 день ИМ с зубцом Q

Проведенное нами исследование показало, что плазменные уровни НМ на 10-14 день ИМ являются следующими: NT-proBNP — 536,0 (354,0-870,0) пг/мл (норма до 350 пг/мл), ФНО- α — 2,95 (2,4-4,0) пг/мл (норма до 6,5 пг/мл), ИЛ-6 — 8,05 (2,0-18,6) пг/мл (норма до 33 пг/мл). Подавляющее большинство пациентов в нашем исследовании имели уровень ИЛ-6 и ФНО- α в пределах нормальных показателей. Уровень NT-proBNP, превышающий норму, обнаружен у 76 % больных общей группы. Плазменные уровни НМ достоверно превышали уровни соответствующих НМ в контрольной группе больных ИБС. В группе контроля превышение нормы не было отмечено (рис. 2).

Отмечено влияние гендерного фактора на плазменный уровень NT-proBNP, который был выше в женской группе (1122 (696; 1566) пг/мл против 462 (324;822) пг/мл в мужской группе, $p=0,00044$). Влияния возрастного фактора в нашем исследовании выявлено не было.

Проведенный корреляционный анализ показал взаимосвязь между уровнем ряда НМ и некоторыми ЭХОКГ параметрами, что отражало начавшиеся процессы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных с ИМ уже на второй неделе заболевания. Уровень NT-pro BNP прямо коррелировал с количеством зон а/гипокинеза ЛЖ в подостром периоде ИМ ($r=0,3$, $p=0,04$). Отмечалось наличие прямой корреляционной взаимосвязи между ФНО- α и КДР ЛЖ ($r=0,3$, $p=0,049$), и между ФНО- α и размерами левого предсердия ($r=0,34$, $p=0,02$). Установлена сильная корреляционная взаимосвязь между NT-pro BNP и КФК-МВ (максимальный уровень) ($r=0,9$, $p=0,04$). Корреляционные взаимосвязи прослеживались между NT-pro BNP и ИЛ-6 ($r=-0,33$, $p=0,02$), а также между ФНО- α и ИЛ-6 ($r=0,4$, $p=0,0054$). Данные корреляционные взаимосвязи сохранялись как в мужской, так и в женской группах.

Оценка влияния ряда факторов, характеризующих клинику ИМ, на плазменный уровень НМ проводилась как в общей группе, так и в мужской подгруппе с учетом действия гендерного фактора. Так, уровень NT-proBNP был

Рисунок 3. Динамика ФВЛЖ в процессе наблюдения

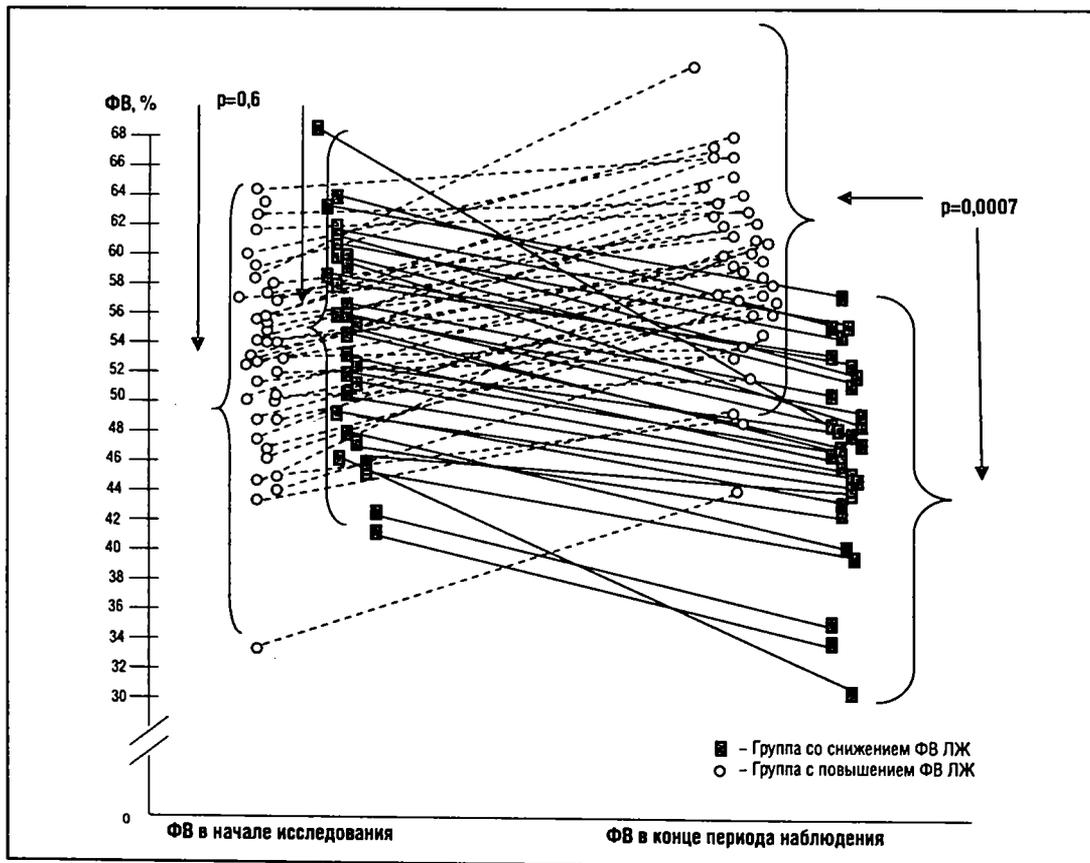
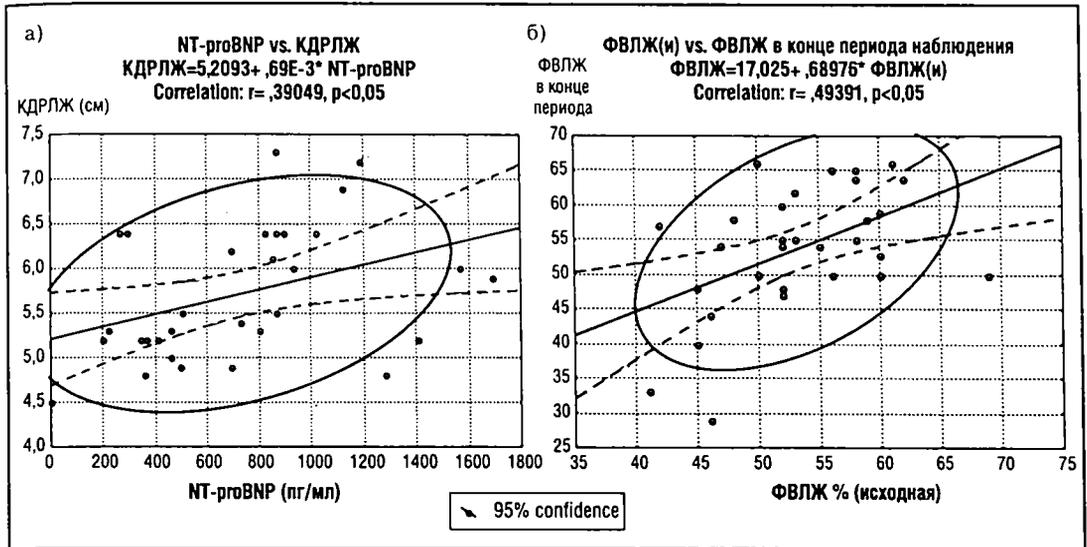


Рисунок 4. Взаимосвязь плазменного уровня NT-proBNP с КДР ЛЖ (а), и исходной ФВЛЖ с ФВЛЖ (б), определяемой по данным ЭХОКГ на конец периода наблюдения



достоверно выше у лиц, перенесших ранее ИМ (660 (366; 864) пг/мл против 504 (342; 930) пг/мл, $p=0,006$), и у мужчин с трансмуральным ИМ (666 (294; 930) пг/мл против 456 (324; 696) пг/мл при крупноочаговом ИМ, $p=0,048$). Отмечена тенденция к повышению NT-proBNP у лиц с передним ИМ (696 (426; 1020) пг/мл против 465 (324; 854) пг/мл при заднем ИМ, $p=0,12$). Плазменный уровень ФНО- α имел тенденцию к повышению у лиц с осложненным течением ИМ (4,1 (2,7; 5,2) пг/мл против 2,9 (2,4; 3,5) пг/мл, $p=0,16$). ИЛ-6 достоверно повышался у лиц с передним ИМ (8,4 (2; 19,6) пг/мл против 8,25 (2,3; 18,6), $p=0,0003$). На уровень ИЛ-6 влияло наличие или отсутствие сахарного диабета (СД) у пациента (1,2 (0,4; 6) пг/мл у лиц с СД против 9,2 (2,5; 20,2) пг/мл, $p=0,054$).

Представлялось интересным проследить влияние проводимой лекарственной терапии на концентрацию НМ в плазме крови. Анализ, проведенный в нашем исследовании, выявил тенденцию к более низкому уровню NT-proBNP у пациентов с проведенным тромболизисом (450 (294; 711) пг/мл против 660 (408; 924) пг/мл в группе, где тромболизис не проводился, $p=0,11$). Влияния других групп препаратов на уровень НМ не отмечалось.

Прогностическое значение изменений плазменного уровня нейрогуморальных медиаторов на 10-14 день ИМ с зубцом Q

Средний срок наблюдения за пациентами составил $12,3 \pm 4$ месяца. Исходы можно было оценить у 69 больных (86,3%), включенных в

исследование. Течение стенокардии было стабильным у 39 наблюдавшихся (56,5%) и не требовало стационарного лечения, еще 6 (8,7%) пациентов со стабильным течением ИБС были направлены на плановую госпитализацию для решения экспертных вопросов или проведения коронароангиографии. У 12 пациентов развилась клиника ХСН (17,4%). Экстренно госпитализированы были 15 наблюдавшихся (21,7%), из них 9 — с нестабильной стенокардией, у 1 пациента был повторный ИМ, остальные — с клиникой СН (7,2%). У 6 (8,7%) была проведена операция реваскуляризации миокарда. У 3 (4,3%) был летальный исход (в одном наблюдении, не связанный с ССЗ).

При проведении контрольной ЭХОКГ из 66 пациентов, пришедших на заключительный осмотр, у 36 человек (54,5%) выявлено повышение ФВ в среднем на $7,0 \pm 3,2\%$ ($p=0,0005$). У 30 человек (45,5%) выявлено уменьшение ФВ в среднем на $5,9 \pm 3,6\%$ ($p=0,002$), при этом первоначальные параметры ЭХОКГ статистически не различались (рис. 3). В группе со снижением ФВЛЖ в 8 наблюдениях отмечено развитие систолической дисфункции ЛЖ (снижение ФВЛЖ по данным ЭХОКГ менее 40%).

Необходимо также отметить корреляцию ряда первоначальных параметров с ЭХОКГ данными в конце периода наблюдения, которые могли быть описаны уравнением однофакторной линейной регрессии (рис. 4).

Результаты многофакторного анализа показали, что значимыми факторами, оказывающими влияние на величину ФВЛЖ в динамике, являлись наличие у пациента перене-

сенного ИМ ($F=5,0$, $p=0,03$), АГ ($F=5,5$, $p=0,023$), глубина некроза при данном ИМ ($F=6,0$, $p=0,018$), исходный уровень ФНО- α более медианы (3,0 пг/мл) ($F=4,4$, $p=0,049$).

Нами был проведен анализ влияния ряда исходных показателей на направление динамики ФВЛЖ. Мы разделили повторно обследованных пациентов на группу со снижением ФВЛЖ за время наблюдения и группу с повышением или отсутствием изменений ФВЛЖ. Более высокий уровень НМ выявлен у тех пациентов, у которых ФВЛЖ снизилась в процессе наблюдения. Достоверными различия были только по ФНО- α (4,1 (3,3; 5,1) пг/мл в группе со снижением ФВЛЖ против 2,9 (2,6; 3,5) пг/мл в группе с повышением ФВЛЖ, $p=0,04$). При проведении анализа влияния исходного уровня НМ на динамику изменения ФВЛЖ в процессе наблюдения было отмечено, что плазменный уровень ФНО- α выше медианы, определенный на 10 день ИМ, являлся достоверным фактором, повышающим риск снижения ФВЛЖ в процессе наблюдения более, чем в 6 раз (ОР (95%ДИ)=6,1 (1,2-31,8), $p=0,033$). По ряду таких показателей, как пол, возраст, перенесенные ранее ИМ, наличие СД, нарушений ритма сердца, глубина и локализация текущего ИМ, исходные ЭХОКГ показатели и получаемая терапии, различий между группами не выявлено.

Оценивая частоту развития систолической дисфункции ЛЖ в зависимости от первоначального уровня НМ, мы отметили, что с более высокими величинами плазменного уровня NT-про BNP на 10 день ИМ в сочетании с плазменным уровнем ФНО- α выше медианы ассоциируется снижение ФВЛЖ в процессе долгосрочного наблюдения. При NT-про BNP более 1000 пг/мл такая вероятность составляет 100% ($p=0,018$).

В дальнейшем нами было проанализировано влияние исходного уровня ИМ на исходы в процессе наблюдения у больных ИМ. Оценивались следующие исходы: развитие острого коронарного синдрома (ОКС), СН, операция АКШ, экстренные госпитализации, летальный исход.

Нами выявлена тенденция к более низкому уровню НМ, в частности NT-проBNP, у пациентов, которым была проведена операция АКШ (480 (132; 780) пг/мл против 804 (408; 1020) пг/мл, $p=0,15$). Установлена тенденция к более высокому исходному уровню NT-проBNP у пациентов с обострением СН (1104 (1020; 1188) пг/мл против 696 (348; 882) пг/мл, $p=0,15$). Необходимо отметить, что во всех случаях развития СН плазменный уровень NT-про BNP на 10 день ИМ был более 1000 пг/мл. Отмечалась тенденция к более

высокому плазменному уровню ФНО- α на 10 день ОИМ у пациентов с экстренной госпитализацией (3,3 (3,1; 3,6) пг/мл против 2,8 (2,4; 3,5) пг/мл, $p=0,22$).

Анализ риска развития оцениваемых нами исходов у лиц с различным плазменным содержанием НМ выявил, что плазменный уровень NT-про BNP на 10 день ИМ более 1000 пг/мл является предиктором развития СН в процессе наблюдения (ОР (95%ДИ)= 20,0 (2,4-165,1), $p=0,017$), как и плазменный уровень ФНО- α более медианы (3,0 пг/мл) (ОР(ДИ)= 20,0 (2,4-165,1), $p=0,017$). Уровень NT-проBNP выше верхней границы нормы (350 пг/мл) и ФНО- α более медианных значений, определенные на 10 день ИМ, отражают возможность экстренной госпитализации в период последующего наблюдения (ОР (95%ДИ)=3,3(1,8-6,3), $p=0,016$). Плазменный уровень ИЛ-6 в пределах нормальных показателей (до 33 пг/мл) является показателем неосложненного течения заболевания (ОР (ДИ)=1,6(1,1-2,4), $p=0,0026$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования, показывают, что в течение года примерно у половины пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q, с сохраненной в подостром периоде ФВЛЖ, развивается снижение ФВЛЖ, с выявлением систолической дисфункции ЛЖ (по данным ЭХО-КГ) у 12,1% и развитием клиники СН у 7,2% наблюдавшихся. Величина ФВЛЖ в период наблюдения (в среднем 12 месяцев) после ИМ зависит от наличия у пациента АГ, перенесенного ранее ИМ, глубины некроза при данном ИМ, а также от плазменного уровня NT-про BNP и ФНО- α на 10-й день ИМ, повышенный плазменный уровень которых является предиктором снижения ФВЛЖ за годичный период наблюдения. Прогностическая роль определения NT-про BNP у больных ОКС для оценки развития систолической дисфункции ЛЖ показана в ряде крупных исследований, таких как PRIDE «OPUS-TIMI-16» «GUSTO-IV» и Copenhagen Hospital Heart Failure Study. Наши данные согласуются с рядом исследований, показывающими, что плазменный уровень NT-про BNP является предиктором неблагоприятных исходов, таких как летальность и развитие СН, как в краткосрочный, так и в долгосрочный период после ОКС [9, 10, 11]. Следует отметить, что во всех представленных исследованиях определение уровня NT-проBNP проводилось в первые сутки после ОКС. По данным ряда авторов именно в первые сутки ОКС отмечается повышение НМ с последующим постепенным снижением [12, 13, 14, 15]. В нашем исследовании показано, что и на 10-14 день ИМ с

зубцом Q у большинства пациентов отмечается повышение плазменного уровня НМ, в основном NT-proBNP. Полученные нами данные о взаимосвязи плазменного уровня NT-proBNP с размером некроза миокарда соотносятся с результатами исследований S. Talwar и B. Verges, где была продемонстрирована разница между уровнем NT-proBNP у больных с передним и нижним ИМ, с более высокой концентрацией NT-proBNP в плазме при переднем ИМ [16, 17], а также с исследованием GUSTO IV, показавшим более значимое повышение концентрации NT-proBNP среди больных с ИМ в анамнезе [11]. В некоторых исследованиях показано, что уровень NT-proBNP может отражать размер ишемического повреждения миокарда, коррелировавшего с данными ЭХОКГ или скинтиграфии миокарда [18, 19, 20]. Повышенная активность провоспалительных цитокинов выявлена нами у 1/2 больных с ИМ. В многочисленных исследованиях было показано, что повышение провоспалительных цитокинов воспаления типич-

но для больных ИМ и прогрессирующей стенокардией. [21, 22, 23].

Надо отметить, что все эти закономерности выявлены на группе пациентов с сохраненной ФВЛЖ в подостром периоде, т.е. на группе относительно «благополучных» по прогнозу больных. Тем не менее, именно в этой группе было выявлено снижение ФВЛЖ в половине наблюдений с развитием систолической дисфункции ЛЖ у 12%. Результаты проведенного нами исследования позволяют рекомендовать определение плазменного уровня NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-6 на 10-14 день ИМ для прогнозирования риска развития систолической дисфункции ЛЖ, риска возникновения СН, потребности в экстренных госпитализациях за период наблюдения. В группу риска можно выделить лиц с АГ, перенесенным ранее ИМ, трансмуральным ИМ, а также с плазменным уровнем NT-pro BNP и ФНО- α выше медианы, которые нуждаются в более тщательном проведении терапии, направленной на профилактику СН.

Литература

- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. «Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы». «Кардиология», 2000; 40: 6: 4-8
- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и соавт. Первые результаты национального эпидемиологического обследования — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; 4: 3(19): 116-120.
- Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. «Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения». «Журнал сердечная недостаточность», 2004; 5: 1: 4-7.
- Елисеева О. М. «Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний». «Терапевтический архив», 2003; 9: 40-45.
- Карпов Ю. А. «Роль нейрогормональных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности». «Журнал сердечная недостаточность», 2002; 3: 1: 80-82.
- Терещенко С. Н. «Натрийуретический гормон и сердечная недостаточность». «Журнал сердечная недостаточность», 2002; 3: 1: 27-29.
- Гуревич М. А. «Вопросы патогенеза и лечения сердечной недостаточности при инфаркте миокарда». «Клиническая медицина», 2002; 4: 15-20.
- Андреев Д. А., Рыкова М. С. «Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности».
- Annabel A et al. NT-pro BNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy/ Eur Heart J (2006) 27, 839-845).
- Kirk V. et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalized patients with heart failure and NT-proBNP preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study. Eur J. Heart Fail. 2004;6; 335-341).
- James S. K. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation, 2003; 108: 275-81
- Gill D., Seidler T., Troughton R.W. et al. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. Clin. Sci. (Lond) 2004; 106: 135-139).
- Marumoto K., Hamada M., Hiwada K. et al. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Clin. Sci.(Lond) 1995; 88; 551-6.
- Galvani M., Ferrini D., Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Eur. J. Heart Failure. 2004; 6: 327-334.
- Blom J. A., Arnoud W.J., Hentiques J. et al. NT-pro BNP: a marker for successful myocardial reperfusion in AMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention. Eur J Heart Failure: 2004; 6: 749-752.
- Talwar S., Squire I.B. et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction. Eur. Heart J., 2000; 21; 1514-21.
- B. Verges, M. Zeller, J. Desgres et al/ high plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock. Eur Heart J 2005; 26: 1734-1741.
- Criley J. G., Farrer M. Left ventricular remodeling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. Heart 2001; 86; 638-42.
- Lemos J. A., Morrow D. A., Bentley J. H. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndr. N. Eng. J. Med., 2001; 345: 1014-21.
- Cochet A. Et al. The extent of myocardial damage assessed by contrast-enhanced MRI is a major determinant of N-BNP concentration after myocardial infarction. Eur. J. Heart failure;2004; 6; 555-560.
- Мазауров В. И., Столов С. В., Линешкая Н. Е. Изменение продукции некоторых провоспалительных цитокинов у больных различными вариантами ИБС. Мед. Иммунология 1999; 5: 53-65.

Полный список литературы см. на сайте umj.ru