

## ПРОНАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД КАК МАРКЕР ИСХОДА ОКС И РОЛЬ МЕКСИКОРА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Михин В.П., Алименко Ю.Н.

*Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), Julia-Alimenko@yandex.ru*

**Актуальность.** Уровень натрийуретического пептида в крови в первые сутки острого коронарного синдрома может служить прогностическим маркером исхода ОКС. **Цель:** изучить роль натрийуретического пептида как прогностического маркера течения и исхода ОКС на фоне комплексной терапии мексикором. **Материалы и методы.** В исследование включали больных с острым коронарным синдромом в первые сутки от момента появления болей. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии при ОКС получали мексикор (400 мг/сут) в течение 10 дней парентерально с последующим переходом на пероральный прием капсул в дозе 300 мг/сут в течение 14 дней, пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию при ОКС без тромболитика и ангиопластики. **Результат.** Установлено, что у больных ОКС в первые сутки заболевания наблюдается существенное увеличение концентрации NT-proBNP в крови, уровень которого зависит от последующего исхода ОКС и находится в корреляционной связи с содержанием ТнТ и КФК МВ в первые сутки и БТШ на 14-е сутки. Включение мексикора в состав комплексной терапии ОКС приводит к более выраженному в отличие от группы сравнения снижению концентрации NT-proBNP.

**Ключевые слова:** мозговой натрийуретический пептид, белки теплового шока, острый коронарный синдром, мексикор.

## NT-PROBNP – MARKER OUTCOME OF ACCUTE CORONARY SYNDROME AND THE ROLE MEXICOR IN A FONE COMPLEX THERAPY

Mikhin V.P., Alimenko J.N.

*Kursk State Medical University, Kursk Russia, 305041, K. Marx str. 3, Julia-Alimenko@yandex.ru*

**Revalence.** The level of natriueretic peptide in blood in the first day of accute coronary disease can be a prognosis marker of an outcome of AKD. **The purpose:** to study a role of natriueretic peptide, as a prognosis marker of current and outcome of accute coronary disease against a background of complex therapy with Mexicor. **Materials and methods.** The investigation includes patients with accute coronary syndrome in the first day from the moment of pain occurence. Patients of main group in addition to standard therapy with ACS were given Mexicor in a dose of 400 mg per a day in a period of 10 days parenteral with the subsequent transition on peroral reception of capsules in a doze of 300 mg per a day in a period of 14 days, ACD patients of control group were given only standard therapy without trombolysis and angioplastics **Result.** It is established, that concentration of NT-proBNP in blood of ACD patients in the first day increased, which level depends on the subsequent outcome of ACD, and inclusion of Mexicor in complex therapy of ACD leads to peptide decrease concentration.

**Keywords:** brain natriueretic peptide, hat shock proteins, accute coronary syndrome, Mexicor.

Проблема своевременной диагностики, профилактики и лечения острой коронарной патологии является одной из ведущих в современной кардиологии. При этом огромное значение имеет прогностическая оценка исхода ОКС [1], учитывая, что в соответствии с имеющейся на сегодняшний день технической обеспеченностью кардиологической службы чрескожные внутрикоронарные вмешательства проводятся у больных с осложненной формой ОКС и далеко не во всех случаях. Имеющиеся на сегодняшний день стандартные методы диагностики ОКС не позволяют прогнозировать его исход и связанные с ним осложнения [4; 6]. Учитывая, что глубокая ишемия, предшествующая некрозу, сопровождается снижением сократительной функции и последующей дилатацией предсердий, следует ожидать уси-

ление генерации NT-proBNP [5]. В настоящее время уровень NT-proBNP используется как единственный биохимический и достаточно информативный маркер ХСН и степени ее прогрессирования, хотя экспериментальные работы последних лет показали способность предсердий к экспрессии NT-proBNP в ответ на острую перегрузку и растяжение полостей сердца [7]. В этой связи представляется логичным ожидать увеличение пептида при ОКС с исходом в некроз миокарда.

В настоящее время достаточное распространение получили цитопротекторы для коррекции нарушений энергообмена при острой ишемии [2]. В этой связи представляется актуальным применение цитопротекторов, в частности мексикора, в наиболее ранние сроки развития ОКС с целью предотвращения некроза миокарда или уменьшения его глубины.

**Цель исследования** - оценить изменение уровня натрийуретического пептида у больных ОКС и его взаимосвязь с биохимическими маркерами некроза миокарда на фоне комплексной терапии мексикором.

**Материалы и методы исследования.** Проведено исследование 120 пациентов с ОКС. Средний возраст 45-60 лет ( $52,5 \pm 3,11$ ), 82 мужчины и 38 женщин в состоянии менопаузы. Критерии включения пациентов в исследование: женщины (в постменопаузе) и мужчины в возрасте 45-60 лет; наличие ИБС, острого коронарного синдрома (первые сутки от момента появления болей); наличие информированного согласия. Критерии исключения пациентов из исследования: сопутствующая тяжелая артериальная гипертензия (III стадии, более II степени), симптоматическая артериальная гипертензия, ХСН более IIА стадии; врожденные или приобретенные гемодинамически значимые пороки сердца; кардиогенный шок в первые сутки ОКС; гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия (по Лауну), брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени; воспалительные заболевания сердца; заболевания дыхательной системы, сопровождающиеся нарушением дыхательной функции; хроническая почечная, печеночная недостаточность; ожирение любого генеза более II степени; сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения; выраженная анемия ( $Hb < 100$  г/л); наличие в анамнезе нарушений мозгового кровообращения. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы по 40 чел. ОКС без подъема сегмента ST (ОКС бпST), ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС ST) и с зубцом Q на ЭКГ (ОКС ST Q). Критерии рандомизации: пол, возраст пациентов, наличие ХСН и ее выраженность. В каждой из групп было выделено две подгруппы, в зависимости от проводимой терапии. Пациенты первой подгруппы получали стандартную терапию при ОКС без тромболитика и ангиопластики, включающую нитраты (изосорбит мононитрат 1 таб. (10 мг) 3 раза в день), бета-адреноблокаторы (метопролол 100-150 мг в сут), низкомолекулярный гепарин (5 тыс. ЕД 4 раза в сут п/к с последующим уменьшением дозы), ацетилсалициловую кислоту и

при необходимости наркотические анальгетики (морфин) для купирования болевого синдрома. Пациенты второй подгруппы в дополнение к указанной терапии получали Мексикор 400 мг/сут в течение 10 дней парентерально с переходом на пероральный приём капсул 300 мг/сут в течение последующих 14 дней. Уровень NT-proBNP определяли с помощью тест-полосок (Roche) в первые часы развития ОКС, на 5-е и 20-е сутки с момента включения пациента в исследование. Уровень маркеров некроза клеток миокарда - ТнТ и КФК МВ определяли однократно в первые сутки развития ОКС. Содержание в крови БТШ определяли в группах ОКС ST и ОКС ST(Q) на 1-й и 14-й дни болезни, а в группе ОКС бпST только в первые сутки от начала заболевания. Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами параметрической статистики с использованием StatSoft Statistica 6.0 и расчетом критерия Стьюдента.

### Полученные результаты и их обсуждение

При оценке исходного уровня NT-proBNP в крови больных ОКС установлено, что в группе ОКС ST(Q) зарегистрирован высокий уровень NT-proBNP, который был выше 900 пг/мл, у больных ОКС ST значение уровня NT-proBNP находилось в пределах 350-900 пг/мл, а у больных ОКС бпST он был ниже 300 пг/мл (рис. 1). У включенных в исследование больных при анализе содержания маркеров некроза кардиомиоцитов выявлено их повышенное содержание во всех группах, причем наибольшая концентрация была в группе, где в дальнейшем был зафиксирован Q-инфаркт миокарда (рис. 1).

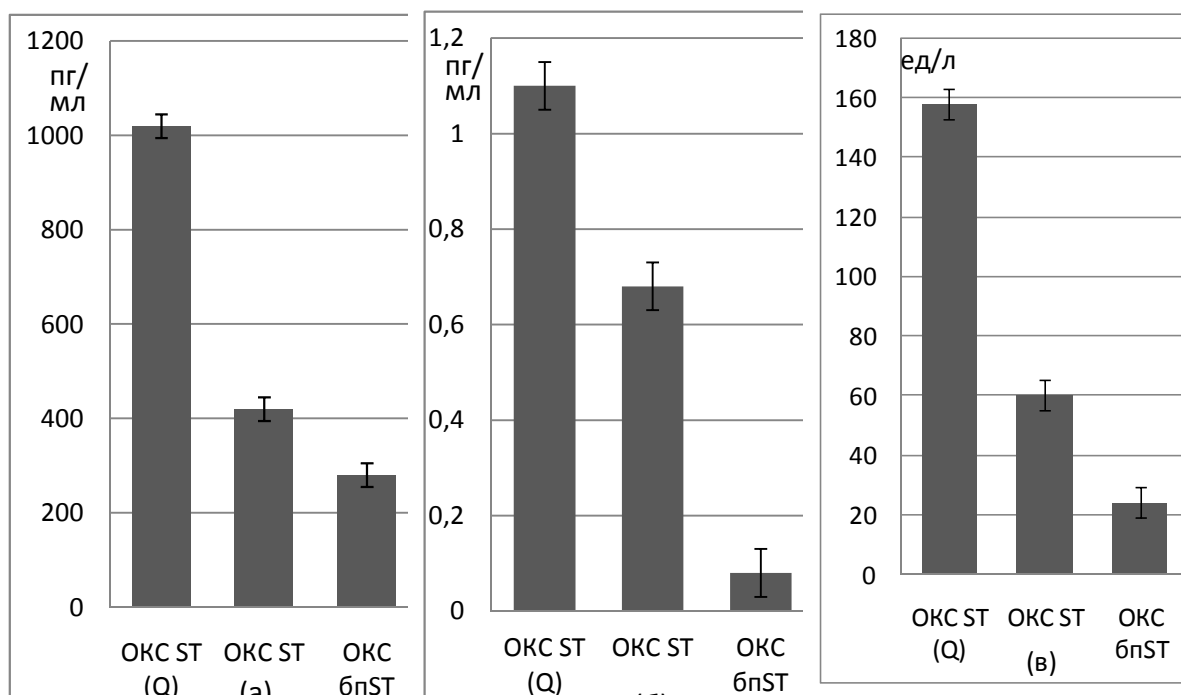


Рис. 1. Концентрация уровня NT-proBNP (а), ТнТ (б), КФК-МВ (в) в крови у больных в первые сутки ОКС.

При оценке исходного уровня БТШ наибольшая его концентрация была выявлена в группе ОКС ST(Q), а несколько меньший его уровень был в группе ОКС ST, что отражает глубину и необратимость повреждения миокарда [8], в группе ОКС бп ST уровень БТШ был незначимым (табл. 1).

Таблица 1. Содержание БТШ (HSP70) в крови у больных ОКС (M±m)

Группа	Подгруппа	Значения БТШ
ОКС бп ST	Контроль	6,3±0,7
	Основная	5,9±0,5
ОКС ST	Контроль	22,7±1,4
	Основная	19,3±1,5
ОКС ST (Q)	Контроль	75,8±3,6
	Основная	84,2±3,9

Включение мексикора в состав комплексной терапии в группе ОКС ST(Q) приводило к снижению уровня NT-proBNP в сравнении с исходной концентрацией пептида: к 5-м сут на 7,9% и к 20-м сут на 14%, в подгруппе сравнения концентрация NT-proBNP возрастала с 5-х суток заболевания на 5,2%, а к 20-му дню на 15%, различия между подгруппами достоверны ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о неблагоприятном прогностическом критерии в данной подгруппе пациентов (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2. Содержание NT-proBNP в крови больных ОКС на фоне лечения мексикором (M±m, пг/мл).

Группы пациентов		Срок наблюдения, сут.		
		1	5	20
ОКС бп ST	Мексикор	238,5±18,1	183,3±9,7	140,4±9,6*
	Контроль	249,1±12,3	219,2 ±10,1	175,4±9,6
ОКС ST (без Q)	Мексикор	418,4±17,4	384,6±16,2	321,6±13,1*
	Контроль	406,6±19,4	394,8 ±18,2	344,6±16,8
ОКС ST (Q)	Мексикор	1078,4±56,2	992,4 ±34,2	927,1±37,8*
	Контроль	1217,8±62,1	1282,3 ±57,4	1402,3 ±65,2

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением

В группе ОКС ST положительная динамика уровня пептида отмечалась в обеих подгруппах. Однако на фоне терапии мексикором уровень NT-proBNP приближался к норме значительно быстрее: к 5-му дню на 8%, к 20-му дню уже на 23%, в подгруппе контроля - снижение отмечалось лишь к 20-му дню на 15,2% ( $p < 0,05$ , табл. 2, рис. 2). В группе ОКС бпST концентрация NT-proBNP под влиянием мексикора снижалась более выражено на 23% к 5-м суткам, на 41% к 20-м суткам, в то время как в подгруппе сравнения уровень NT-proBNP понизился на 10,5% лишь к 20-м суткам ( $p < 0,05$  табл. 2, рис. 2).

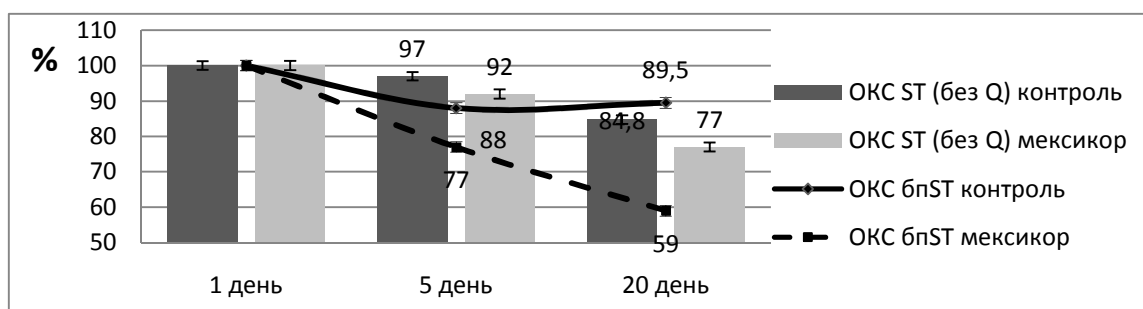


Рис. 2. Динамика изменения NT-proBNP в группах ОКС бп ST и ОКС ST на фоне терапии мексикором

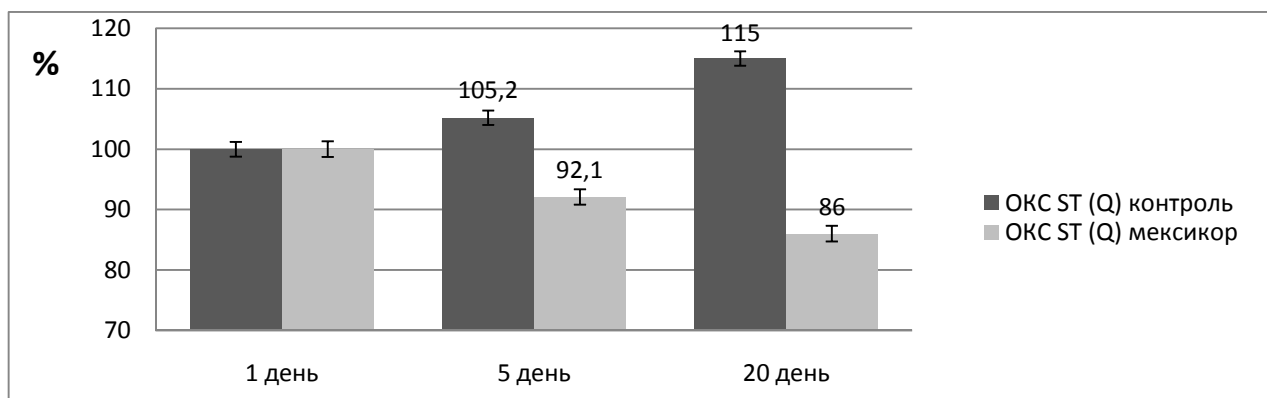


Рис. 3. Динамика изменения NT-proBNP в группе ОКС ST (Q) на фоне терапии мексикором

Таблица 3. Содержание БТШ (HSP 70) в крови больных ОКС на фоне лечения мексикором (M±m)

Показатель	Группа	Подгруппа	Срок наблюдения	
			1 сут	14 сут
БТШ (HSP70) пг/л	ОКС бп ST	Контроль	6,3±0,7	-
		Основная	5,9±0,5	-
	ОКС ST	Контроль	22,7±1,4*	24,8±1,1

		Основная	19,3±0,9*	17,2±0,7
	ОКС ST (Q)	Контроль	75,8±3,6* <sup>У</sup>	83,9±3,9* <sup>У</sup>
		Основная	84,2±3,9*	88,4±4,0*

Примечание: \* p<0,05 при сравнении с группой ОКС бп ST, <sup>У</sup> p<0,05 при сравнении с исходным значением.

Терапия мексикором у больных ОКС ST(Q) способствует ограничению зоны необратимого некроза, что подтверждалось отсутствием увеличения концентрации БТШ, в то время как в подгруппе сравнения уровень БТШ возрастал на 11% к 14-му дню. У больных с ОКС ST достоверного изменения концентрации БТШ не наблюдалось. Уровень NT-proBNP в 1-е и 5-е сутки у больных ОКС ST и ОКС ST(Q) находятся в прямой корреляционной связи с концентрацией ТнТ (0,72±0,04; 0,74±0,03) и активностью КФК МВ (0,76±0,04; 0,70±0,05), содержанием БТШ в подгруппах сравнения к 14-м суткам (0,69±0,05). Значимой корреляции уровня NT-proBNP в 1-сут ОКС с БТШ в подгруппах, получавших мексикор, не получено (0,51±0,07), что обусловлено кардиоцитопротективным действием мексикора [3], способствующего предотвращению некроза миокарда или уменьшению его площади.

### **Заключение**

Результаты исследования позволяют рассматривать уровень NT-proBNP в первые сутки ОКС как достаточно информативного прогностического параметра, определяющего исход ОКС. Включение мексикора в состав комплексной терапии ОКС улучшает функциональное состояние миокарда ЛЖ, что подтверждается снижением уровня NT-proBNP в отличие от подгрупп сравнения.

### **Выводы**

1. Уровень NT-proBNP у больных ОКС в первые сутки заболевания может служить значимым прогностическим маркером исхода ОКС.
2. Концентрация NT-proBNP в крови в первые сутки ОКС коррелирует с величиной БТШ к 14-м суткам, а также с уровнем КФК МВ и ТнТ в первые сутки болезни.
3. Включение мексикора в состав комплексной терапии ОКС приводит к снижению уровня NT-proBNP, что свидетельствует об улучшении энергообменных процессов в миокарде и восстановлении его сократительной функции.

### **Список литературы**

1. Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. – М. : Медицина, 2001.

2. Кардиопротектор Мексикор – новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / под ред. В.П. Михина. – М., 2008. – 52 с.
3. Клиническое изучение терапевтической эффективности препарата «Мексикор» (mexicorum) в качестве противоишемического средства у больных острым инфарктом миокарда (отчет) / М.М. Абакумов; НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – М., 2002. – 38 с.
4. Короткова А.А. Прогностическая роль кардиального тропонина Т у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / А.А. Короткова, В.Н. Титов, И.И. Староверов // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 19-22.
5. Сапрыгин Д.Б. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP при кардиоваскулярной патологии / Д.Б. Сапрыгин, В.А. Мошина // Лаб. медицина. – 2003. – № 8. – С. 1-8.
6. Тифонов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 53-62.
7. Bassan R. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 234-240.
8. Tsan M. Cytokine function of heart shock proteins / M. Tsan, B. Gao // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. 739-744.

**Рецензенты:**

Будневский А.В., д.м.н., профессор, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж.

Хлебодаров Ф.Е., д.м.н., начальник лечебно-профилактического отделения лечебно-профилактического и организационно-методического отдела ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Курской области», г. Курск.