

высокой антипиретической активностью по сравнению с таковыми на кондитерском жире на 10–35%.

Заключение

Изучено жаропонижающее действие НПВС на модели пирогенальной лихорадки у крыс при внутривенном и ректальном введении. Показано постепенное снижение температуры тела экспериментальных животных после введения всех использованных лекарственных средств. Наибольшую жаропонижающую активность проявили препараты ортофена и напроксена к 2 часам с момента их введения. Антипиретическая активность суппозиторий аналгина, парацетамола, ортофена и напроксена была равноценной или более выраженной по сравнению с таковой при внутривенном введении данных субстанций. Показана существенная роль суппозиторной основы (витепсол Н-15) в реализации антипиретического эффекта аналгина, парацетамола, ортофена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заплатников А. Л. Жаропонижающие препараты в практике врача-педиатра: тактика выбора и рациональная терапия лихорадки у детей / А. Л. Заплатников, И. Н. Захарова, Е. М. Овсянникова // РМЖ. – 2000. – Т. 8. № 13–14. – С. 576.
2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / Под ред. Ю. Д. Игнатова, В. Г. Кукеса, В. И. Мазурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с.
3. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. Р. У. Хабриева. – М., 2005. – 832 с.

Поступила 11.02.2012

**О. В. ПЕТРОВА, А. П. МОТРЕВА, Т. Г. ЕГОРОВА,
Г. Р. ШАБАНОВА, А. В. КАДЫКОВА**

ЗНАЧЕНИЕ АМИНОТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации (г. Астрахань),
Россия, 414011, г. Астрахань ул. Покровская роща, 4,
тел. 8 (8512) 311138. E-mail: students_asma@mail.ru*

На дооперационном этапе изучены корреляции между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС и клинико-функциональными данными. Выявлено, что уровень данного пептида коррелировал с функциональным классом, фракцией изгнания и конечно-диастолическим объемом левого желудочка. В послеоперационном периоде изучена динамика NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС. Показано, что NT-proBNP может быть использован для диагностики повреждений миокарда. Полученные результаты позволяют рассматривать NT-proBNP в качестве маркера для определения тяжести состояния, оценки диастолической дисфункции миокарда и течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, аминокотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В.

O. V. PETROVA, A. P. MOTREVA, T. G. EGOROVA, G. R. SHABANOVA, A. V. KADYKOVA

IMPORTANCE N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDES B-TYPE PATIENTS A ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY BRIDGING

*Federal state budgetary establishment «Federal centre cardiovascular surgery» (Astrakhan),
Russia, 414011, Astrakhan, street Pokrovsk grove, 4,
tel. 8 (8512) 311138. E-mail: students_asma@mail.ru*

Correlations between level NT-proBNP in blood serum of ischemic heart disease patients and the clinico-functional data are studied. It is taped that level of the yielded peptide correlated with the NYHA functional class, left ventricular ejection fraction and end-diastolic volume. Dynamics NT-proBNP in blood serum of ischemic heart disease patients is studied. It is shown that NT-proBNP can be used for diagnostics of damages of a myocardium. The received results allow surveying NT-proBNP as a marker for definition of gravity of a state, an evaluation of diastolic dysfunction of a myocardium and of flow of the postoperative season.

Key word: ischemic heart disease, coronary bridging, N-terminal pro-brain natriuretic peptides B-type.

Введение

В настоящее время активно изучается аминотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в качестве маркера дисфункции сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2, 3, 12].

NT-proBNP – пептид, состоящий из 76 аминокислот, образуется в результате протеолиза натрийуретического пептида типа В, который, в свою очередь, синтезируется в кардиомиоцитах. Предполагается, что стимулом для синтеза и секреции NT-proBNP являются повышение давления в камерах сердца, ишемия, аритмия, сердечная гипертрофия, дисфункция эндотелия сосудов. Показано значение NT-proBNP как предиктора осложнений и смертности у больных ИБС [1, 2, 3, 12].

Однако данные о диагностической и прогностической роли NT-proBNP у кардиохирургических больных ИБС немногочисленны и неоднородны. Варьируются данные о предоперационном уровне NT-proBNP у больных ИБС, а также противоречивы данные о корреляции между содержанием NT-proBNP в крови и фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) и интегральным показателем тяжести состояния больного – функциональным классом Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [2, 3, 5, 8, 9].

Цель исследования – изучить клинико-диагностическое значение NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов с ИБС после планового коронарного шунтирования на работающем сердце.

Материалы и методы исследования

Изучены данные 50 пациентов (мужчин) с ИБС, средний возраст составил $57,3 \pm 0,94$ года. Клиническая тяжесть состояния пациентов соответствовала I–III ($2,57 \pm 0,085$) функциональным классам NYHA. Большинство пациентов (64%) страдали стенокардией напряжения III–IV функциональных классов, 17 пациентов (36%) – стенокардией напряжения II функционального класса. У пациентов диагностировали I–III ($1,62 \pm 0,063$) стадии недостаточности кровообращения (НК) по классификации И. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, гипертоническую болезнь (ГБ) I–III ($2,67 \pm 0,11$) стадий. В 29 (41,4%) наблюдениях регистрировали ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза, аневризму левого желудочка – у 9 (1,8%) пациентов.

Эхокардиографическая фракция выброса (изгнания) левого желудочка (ФВЛЖ) составила 30–60% ($44 \pm 1,94$), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) составил 100–409 ($205,79 \pm 21,58$) мл, конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ) составил 50–179 ($101,28 \pm 11,72$) мл.

Коронарографическое исследование выявило у 46 (92%) пациентов многососудистое поражение коронарных артерий, у 4 (8%) пациентов – двухсосудистое поражение.

Всем пациентам было выполнено плановое коронарное шунтирование на работающем сердце, количество шунтированных коронарных артерий составило $2,94 \pm 0,053$, длительность операции – $269,5 \pm 34,6$ мин.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (доноры) в возрасте от 45 до 60 лет.

Объектом лабораторного исследования явились образцы крови больных ИБС. Кровь для приготовления сыворотки получали пункцией кубитальной вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин

в первые 2 часа после взятия крови, консервировали 1%-ным раствором азидата натрия и хранили до исследования при температуре -18°C .

Динамику NT-proBNP изучили при поступлении, на 1-е, 3-и, 6-е, 9-е, 15-е сутки после оперативного вмешательства. Исследование NT-proBNP (референтные пределы 0–125 пг/мл) выполняли на электрохемилюминесцентном анализаторе «ElecSys 2010» с использованием стандартных наборов («Roche Diagnostics», Германия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Все данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы «Microsoft Excel» с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (σ), степень частоты признаков (p) и ошибки средних (m). Вычисляли коэффициенты парной линейной корреляции (r). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: 0,7 и более – выраженная; 0,4–0,69 – умеренная; 0,39 и менее – слабая. Достоверность отличий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$), r считали значимым при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

На первых этапах исследования мы провели корреляционный анализ между концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС и клинико-функциональными данными. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

Проведенный корреляционный анализ выявил связи (табл. 1) между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA (умеренная, $r = 0,41$), стадией НК по И. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (слабая, $r = 0,27$), ФИЛЖ (умеренная, $r = -0,63$), КДОЛЖ (слабая, $r = 0,36$). Не выявлено взаимосвязей между уровнем NT-proBNP в крови и КСОЛЖ ($r = 0,05$), ЭКГ-признаками постинфарктного кардиосклероза ($r = 0,034$), стадией ГБ ($r = 0,01$).

Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС при поступлении варьировала от 42,0 до 1494 пг/мл и составила $468,08 \pm 64,12$ пг/мл (табл. 2 и рисунок), что в 6,79 раза выше значений контрольной группы ($p < 0,001$) (табл. 2 и рисунок).

Ранний послеоперационный период у пациентов с ИБС протекал без осложнений; в послеоперационном периоде получали стандартное лечение, пребывание в реанимационном отделении пациентов продолжалось в среднем $21,33 \pm 3,46$ часа, инотропная поддержка не потребовалась. Пациенты были выписаны на $16,79 \pm 0,42$ сутки.

В 1-е сутки после оперативного вмешательства концентрация NT-proBNP (табл. 2 и рисунок) в сыворотке крови больных повышается в 2,48 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). На 3-и сутки наблюдения концентрация NT-proBNP (табл. 2 и рисунок) увеличивается в 2,98 раза по сравнению с 1-ми сутками ($p < 0,01$). К 6-м суткам (табл. 2 и рисунок) отмечается снижение концентрации NT-proBNP в 2,08 раза по сравнению с 3-ми сутками ($p < 0,05$). На 9-е сутки сохраняется тенденция к снижению уровня NT-proBNP (табл. 2 и рисунок) в сыворотке крови больных в 2,37 раза по сравнению с 6-ми сутками ($p < 0,001$). На 15-е сутки уровень NT-proBNP (табл. 2 и рисунок) в сыворотке крови больных снижается в 2,38 раза по сравнению с 9-ми сутками ($p < 0,001$) и в 1,59 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-функциональным обследованием больных ИБС

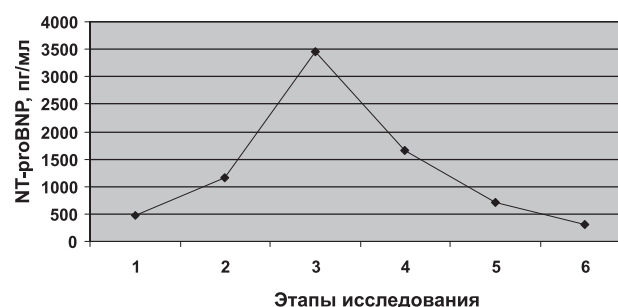
Клинико-функциональный показатель	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
Возраст, лет	0,06	>0,05
Функциональный класс NYHA	0,41	0,002
Стадия НК по И. Д. Стражеско и В. Х. Василенко	0,27	>0,05
ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза	0,034	>0,05
Стадии ГБ	0,01	>0,05
ФИЛЖ, %	-0,63	0,02
КДОЛЖ, мл	0,36	0,02
КСОЛЖ, мл	0,05	>0,05

Обсуждение

Обсуждая взаимосвязи между содержанием NT-proBNP в крови и функциональным классом NYHA у пациентов с ИБС, необходимо отметить, что Д. В. Шумаков с соавторами [5] не обнаружили корреляций между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA. В то же время другие авторы [3, 4, 11] описали ее наличие, однако М. Richards с соавторами [11] указали, что одни и те же концентрации NT-proBNP могут быть выявлены у пациентов разных функциональных классов. И. А. Козлов с соавторами выявили умеренные корреляционные связи между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA [3]. В нашем исследовании выраженность корреляционной связи NT-proBNP и функциональным классом NYHA была умеренная. Исходя из того, что функциональный класс NYHA является интегральным показателем тяжести состояния больного, выявленная корреляция между NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС и функциональным классом NYHA указывает на то, что NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС может быть использован для оценки тяжести состояния [12].

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и эхокардиографическими показателями функции сердца позволил выявить умеренную зависимость между NT-proBNP и ФИЛЖ, слабую – между NT-proBNP и КДОЛЖ, что совпадает с данными других авторов [3, 4, 6, 11]. Отсутствовала зависимость между NT-proBNP и КСОЛЖ. Наличие зависимости между NT-proBNP

и КДОЛЖ и в то же время отсутствие зависимости между NT-proBNP и КСОЛЖ обусловлены тем, что у пациентов с ИБС наблюдается диастолическая дисфункция с нарушением наполнения и расслабления сердца [4]. По мере роста диастолического давления в полости левого желудочка возрастает секреция NT-proBNP. Можно полагать, что уровень NT-proBNP отражает тяжесть имеющихся диастолических расстройств



Динамика NT-proBNP у пациентов с ИБС

Примечание: 1 – при поступлении, 2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства, 3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства, 4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства, 5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства, 6 – 15-е сутки после оперативного вмешательства.

Таблица 2

Динамика NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ИБС

Исследуемый показатель	Этапы исследования						Доноры
	При поступлении	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции	6-е сутки после операции	9-е сутки после операции	15-е сутки после операции	
NT-proBNP, пг/мл	468,08±64,12*	1158,75±264,82**	3447,67±755,03***	1657,82±273,1****	699,81±52,96*****	294,53±24,46*****	68,97±3,65

Примечание: достоверность различий * – по сравнению с донорами ($p < 0,001$); ** – между 1-ми сутками и исходными значениями ($p < 0,05$); *** – между 3-ми и 1-ми сутками ($p < 0,01$); **** – между 6-ми и 3-ми сутками ($p < 0,05$); ***** – между 9-ми и 6-ми сутками ($p < 0,001$); ***** – между 9-ми и 15-ми сутками ($p < 0,001$).

у пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

В нашем исследовании не выявлена связь между уровнем NT-proBNP и ЭКГ-признаками постинфарктного кардиосклероза. Возможно, причиной отсутствия связи между NT-proBNP и ЭКГ-признаками постинфарктного кардиосклероза является то, что данный маркер отражает функциональное состояние сердца, а не наличие рубцовых изменений в миокарде.

Мы не выявили зависимости уровня NT-proBNP от наличия сопутствующей ГБ в отличие от авторов, описавших ее [10]. Вероятно, наличие и стадия ГБ не оказывают влияния на содержание данного пептида в крови. Кроме того, пациенты перед оперативным вмешательством получали гипотензивную терапию.

При поступлении средняя концентрация NT-proBNP в сыворотке крови больных была выше значений контрольной группы и составила $468,08 \pm 64,12$ пг/мл, что объясняется повышением внутрисердечного давления и перегрузкой объемом [4]. В нашем исследовании мы не выявили взаимосвязи между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови и возрастом больных ИБС в отличие от авторов [13], показавших, что уровень NT-proBNP отчетливо зависит от возраста. Данный факт можно объяснить тем, что исследуемая группа пациентов была однородная, пациенты были практически одного возраста ($57,3 \pm 0,94$ года). Однако нужно отметить, что полученные нами дооперационные средние значения NT-proBNP в сыворотке крови у больных ИБС совпадают с данными других авторов [2, 5]. Авторы указывают [2, 3, 5, 13], что уровень NT-proBNP более 600 пг/мл является предиктором ранней послеоперационной летальности.

На сегодняшний день показано, что NT-proBNP является высокочувствительным показателем ишемического повреждения миокарда, по некоторым данным, по диагностической ценности он превосходит тропонин [4, 7]. В связи с чем мы изучили динамику NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС после планового коронарного шунтирования на работающем сердце. Повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС в 1-е сутки и максимально на 3-и сутки послеоперационного периода, возможно, обусловлено интраоперационным повреждением миокарда. Причинами интраоперационного повреждения миокарда могут быть ишемия и гипоксия. Известно, что ишемия является стимулом для синтеза и секреции NT-proBNP в кардиомиоцитах, гипоксия, в свою очередь, приводит к повреждению мембран кардиомиоцитов с последующим выбросом NT-proBNP в кровь [7]. Снижение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных на 6-е и последующие сутки послеоперационного периода, отсутствие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде и электрокардиографических признаков повреждения миокарда у оперированных пациентов, вероятно, свидетельствуют об обратимом характере повреждений кардиомиоцитов и о благоприятном течении послеоперационного периода. Полученные нами результаты позволяют предположить, что NT-proBNP наряду с тропонином может быть использован для диагностики интраоперационного повреждения миокарда и оценки течения послеоперационного периода.

Таким образом, изучение значения NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС дает основание констатировать, что содержание NT-proBNP связано с традиционными клинико-функциональными показателями. Умеренный или слабый характер всех корреляционных зависимостей указывает на диагностическое значение NT-proBNP для оценки тяжести состояния и диастолической дисфункции миокарда. Предположение, что NT-proBNP наряду с тропонином может быть использован для диагностики интраоперационного повреждения миокарда и оценки течения послеоперационного периода, требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42–46.
2. Мошкин И. К., Шумаков Д. В. Прогностическое и диагностическое значение уровня МНП в плазме при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Лаборатория. – 2005. – № 2. – С. 6–7.
3. Козлов И. А., Харломова И. Е., Кричевский Л. А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 24–28.
4. Сапрыгин Д. Б., Мошина В. А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NT-proBNP, при кардиоваскулярной патологии // Лабораторная медицина. – 2003. – № 8. – С. 1–8.
5. Шумаков Д. В., Шевченко О. П., Орлова О. В. и соавт. Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – № 1. – С. 54–61.
6. Berendes E., Schmidt C., Van Aken N. et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures // Anesth. analg. – 2004. – Vol. 98. № 1. – P. 11–19.
7. Goetze J. P., Chistoffersen C., Perko M. et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia // The faseb j. express article. – 2003. – Vol. 17. № 9. – P. 1105–1107.
8. Hutfless R., Kazanegra R., Madani M. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery // J. ann. coll. cardiol. – 2004. – Vol. 43. № 10. – P. 1873–1879.
9. Morimoto K., Mori T., Ishiguro S. et al. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentration in patients undergoing cardiac surgery // Surg. today. – 1998. – Vol. 28. № 1. – P. 23–29.
10. Pedersen E., Retymond L., Kistorp C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events // J. card. fail. – 2005. – Vol. 11. № 5. – P. 70–75.
11. Richards M., Nicholls M. G., Espiner E. A. et al. Comparison of B-type natriuretic for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease // J. am. coll. cardiol. – 2006. – Vol. 47. № 1. – P. 52–60.
12. Teodorowich N., Kracover R., Vered Z. B-type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? // Isr. med. assoc. j. – 2008. – Vol. 10. № 2. – P. 152–153.
13. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides molecular aspects // Eur. j. heart fail. – 2004. – Vol. 110. № 2. – P. 124–127.

Поступила 10.05.2012