

РОЛЬ НЕОПТЕРИНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

*Н.П. Копица, Е.И. Литвин, О.В. Петюнина,
Н.В. Титаренко, Л.Л. Петенева*

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: неоптерин, сердечная недостаточность, прогноз.

Сердечная недостаточность (СН) — исход многих сердечно-сосудистых заболеваний как воспалительной, так и невоспалительной природы, серьезная причина нарушения трудоспособности и уменьшения продолжительности жизни населения развитых стран [1—2]. Несмотря на всю убедительность современной нейрогуморальной теории, согласно которой в основе патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, в последние годы появляется все больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только повышенной активностью нейрогормонов. Наряду с нейрогормонами немаловажную роль в патогенезе заболевания играют еще и другие (в частности иммунные) механизмы, причастность которых к ХСН и обуславливает «неполную компетентность» нейрогуморальной теории.

Все большее внимание в иммунологических исследованиях при сердечной недостаточности в последнее время уделяется такому молекулярному образованию, как неоптерин, роль которого в процессе формирования синдрома ХСН пока окончательно не определена. Неоптерин (D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропилптерин) — низкомолекулярное производное гуанозинтрифосфата, которое продуцируется макрофагами при активации последних интерфероном- γ или фактором некроза опухолей α и может быть обнаружено в моче и плазме (сыворотке) крови человека при различной патологии, связанной с активацией клеточного иммунитета [1—4]. Его определение используется для диагностики и мониторинга широкого спектра заболеваний, связанных с активацией иммунной системы [9, 13, 14, 17].

Как известно, активация эндотелиоцитов и макрофагов играет важную роль в атерогенезе и дестабилизации бляшки, влияя на прогрессирование ИБС. В работах E. Zouridakis, P. Avanzas et al. (2004) описаны случаи больных со стабильной сте-

нокардией напряжения, ожидавшие проведения коронарной ангиопластики в среднем 5—7 мес. Неоптерин ($P < 0,001$), высокочувствительный С-реактивный протеин ($P = 0,017$), матриксная металлопротеиназа ($P = 0,002$), растворимая внутриклеточная молекула адгезии 1 ($P < 0,001$), и предшествующий анамнез нестабильной стенокардии ($P = 0,01$) были независимыми предикторами быстрого прогрессирования ИБС. Ассоциация между быстрым прогрессированием болезни и воспалительными маркерами остается достоверной даже при наличии комплекса повреждений, предложенных в мультивариативной модели [5—7, 16, 19].

Несколько исследований показали, что концентрация циркулирующего неоптерина у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) выше, чем со стабильной стенокардией напряжения и у практически здоровых пациентов. Повышение концентрации неоптерина ассоциируется с нестабильной или поврежденной атеросклеротическими бляшками [10, 15, 16] и представляет собой маркер повышенного риска дальнейших сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС [10—12]. Более того, недавние исследования показали, что повышенный сывороточный неоптерин является предиктором развития больших коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией [18, 19] и у пациентов с гипертензией без обструктивной ИБС [5].

Цель работы — изучить прогностическое и патогенетическое значение неоптерина в развитии сердечной недостаточности у больных с ОКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 72 больных с инфарктом миокарда (ИМ) в среднем возрасте ($68,9 \pm 11,54$) года, из них 46 мужчин (63, %) и 26 женщин (36,1%). Q-ИМ диагностировали в 54 случаях (75%), ИМ без зубца Q — у 18 больных (25%). За время наблюдения 4 пациента умерло. Таким образом, летальность составила 6%.

Клиническое течение анализировалось с точки зрения наличия СН. В остром периоде ИМ во время госпитализации проявления острой СН классифицировались по Killip, для определения функционального класса ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Через 6 мес наблюдения стабильная стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) диагностирована у 6 пациентов (9%), II ФК — у 26 (38%), III—IV ФК — у 8 (11,1%). 22 пациента не жаловались на приступы стенокардии. Контрольную группу составили 20 условно здоровых особ, средней возраст которых был $(49,9 \pm 6,4)$ года, 17 мужчин и 3 женщины без признаков поражения сердца.

Для оценки клинического течения, эффективности терапии использовались конечные точки — увеличение или уменьшение ФК СН. ФК СН определяли с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Кровь для исследования брали при госпитализации больного, на 7- и 21-е сутки болезни, а также через 6 мес после возникновения ИМ. Забор крови проводили силиконовой иглой в пробирки без консерванта. Неоптерин определяли с использованием соответствующих реагентов фирмы «Neopterin IBL» (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ «Microsoft Excel», «Statistica». Данные представлены в виде $(M \pm m)$. Отличия считали достоверными при $P < 0,05$. Учитывая непараметричность полученных данных, в качестве статистических показателей были использованы медиана и стандартное отклонение. Был проведен корреляционный анализ. По силе корреляции менее 0,4 считалась слабой, 0,49—0,69 — средней и более 0,70 — сильной ($P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку наиболее часто СН развивается у больных, перенесших ИМ, было признано целесообразным провести исследование изменений биохимических показателей именно у этой категории пациентов.

Для полного исследования системы воспалительных маркеров у больных с ИМ был определен уровень неоптерина в динамике. Результаты показаны в табл. 1.

Представленные данные демонстрируют повышение воспалительной активности у больных во время развития ИМ. Содержание неоптерина остается повышенным через 6 мес после перенесенного ИМ, что указывает на протрагированность процесса и возможность появления новых жизнеугрожающих эпизодов.

Анализ содержания неоптерина в зависимости от выраженности СН у больных, перенесших ИМ, представлен в табл. 2.

Таким образом, у больных с СН I ст. уровень неоптерина постепенно снижался к 7-му дню заболевания, при СН II ст. — более медленно. При СН III—IV ст. неоптерин оставался на повышенном уровне в течение 6 мес наблюдения.

Для определения клинической значимости полученных данных был проведен корреляционный анализ полученных показателей (табл. 3).

Полученные результаты демонстрируют высокую корреляционную связь между уровнем неоптерина, определенным на 28-е сутки заболевания и результатами теста с 6-минутной ходьбой и, соответственно, классом СН, что наблюдалось у больных через 6 мес после перенесенного ИМ. Таким образом, уровень неоптерина на 28-е сутки

Таблица 1. Динамика неоптерина у больных с инфарктом миокарда (медиана \pm стандартное отклонение), мг/мл

7-е сутки ИМ	28-е сутки ИМ	6 мес после ИМ	Контроль
4,48 \pm 3,51	4,32 \pm 4,22	3,75 \pm 3,51	1,28 \pm 1,08

Примечание. Достоверность разницы в сравнении с контролем ($P < 0,05$).

Таблица 2. Динамика содержания неоптерина в зависимости от выраженности сердечной недостаточности, мг/мл

Степень СН	Госпитализация	7-е сутки	28-е сутки	6-й месяц
I	5,61 \pm 1,69	4,31 \pm 3,04	1,22	2,6
II	5,96 \pm 3,90	5,43 \pm 2,75	4,61	3,72 \pm 3,03
III—IV	11,53	11,46	8,54	6,11

Примечание. $P_{I-II-III-IV} < 0,05$.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язи досліджуваних показателів

СН по НУНА, 28-е сутки захворювання	Тест с 6-минутной ходьбой, 28-е сутки захворювання	Тест с 6-минутной ходьбой, 6-й місяць захворювання	Срок определения неоптерина
0,47	-0,55	-0,55	7-е сутки
0,76	-0,7	-0,8	28-е сутки
0,84	-0,9	-0,9	6-й місяць

заболевания может быть ранним прогностическим маркером развития СН у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Высокий уровень корреляционной связи сохраняется через 6 мес наблюдения за пациентами и может позволить дополнительно проводить биохимическую диагностику СН.

ВИВОДИ

1. Развитие ИМ сопровождается усилением воспалительных процессов, что на системном уровне

имеет проявление в достоверном увеличении уровня неоптерина.

2. Повышение уровня неоптерина прямо пропорционально степени СН у больных с ИМ и постинфарктным кардиосклерозом.

3. Уровень неоптерина на 28-е сутки заболевания может прогнозировать развитие СН через 6 мес после возникновения ИМ.

4. Уровень неоптерина через 6 мес после ИМ может быть дополнительным диагностическим маркером СН.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью.— М.: Инсайт, 1997.— 77 с.
2. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность.— 2000.— Т. 1, N 4.— С. 65—69.
3. Фукс Д., Самсонов М.Ю., Вейс Г. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека // Тер. архив.— 1993.— № 5.— С. 80—87.
4. Шевченко О., Олещенко Г., Орлова О. Неоптерин // Лабораторная медицина.— 2001, № 4.— С. 55—61.
5. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Cosin-Sales J. et al. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease // Am. J. Cardiol.— 2004.— Vol. 93.— P. 627—629.
6. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Quiles J. et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26.— P. 457—463.
7. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Cosin-Sales J. et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. // Heart.— 2004.— Vol. 90.— P. 847—852.
8. Cohn J.N. The management of chronic heart failure // N. Engl. J. Med.— 1996.— Vol. 335.— P. 490—498.
9. Fuchs D., Weiss G., Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions // Int. Arch. Allergy Immunol.— 1993.— Vol. 101.— P. 1—6.
10. Garcia-Moll X., Coccolo F., Cole D. et al. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina // J Am Coll Cardiol.— 2000.— Vol. 35.— P. 956—962.
11. Garcia-Moll X., Cole D., Zouridakis E. et al. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women // Heart.— 2000.— Vol. 83.— P. 346—350.
12. Gupta S., Fredericks S., Schwartzman R.A. et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 1252—1253.
13. Kaski J.C., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R. Neopterin: Still a Forgotten Biomarker // Clin. Chem., October 1.— 2005.— Vol. 51, Suppl. 10.— P. 1902—1903.
14. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // Curr. Drug Metab.— 2002.— Vol. 3.— P. 175—187.
15. Tatzber F. et al. Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis // Atherosclerosis.— 1991.— Vol. 89.— P. 203—208.
16. van Haelst P.L., Liem A., van Boven A.J. et al. Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction // Am. J. Cardiol.— 2003.— Vol. 92.— P. 1201—1203.
17. Vita J.A., Brennan M.L., Gokce N. et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 1134—1139.
18. Walter R.B., Fuchs D., Weiss G. et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with decreased serum neopterin levels in stable coronary artery disease // Clin. Chem. Lab. Med.— 2003.— Vol. 41.— P. 1314—1319.
19. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R. et al. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 1747—1753.

РОЛЬ НЕОПТЕРИНУ В ПРОГНОЗУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА

М.П. Копиця, О.І. Литвин, О.В. Петюніна, Н.В. Титаренко, Л.Л. Петеньова

Вивчено прогностичне та патогенетичне значення неоптерину в розвитку серцевої недостатності у хворих із гострим коронарним синдромом. Обстежено 72 хворих на інфаркт міокарда (ІМ) в середньому віці ($68,9 \pm 11,54$) року, з них 46 чоловіків (63, %) і 26 жінок (36,1%). Q-ІМ діагностовано в 54 випадках (75%), ІМ без зубця Q — у 18 (25%). Рівень неоптерину визначали з використанням відповідних реагентів фірми «Неоптерин IBL» (Німеччина). Збільшення рівня неоптерину прямо пропорційне ступеню СН у хворих на ІМ і післяінфарктний кардіосклероз. Рівень неоптерину через 6 міс після ІМ може бути додатковим діагностичним маркером СН.

THE ROLE OF NEOPTERIN IN PROGNOSING OF HEART FAILURE IN PATIENS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

N.P. Kopitsa, O.I. Lytvyn, O.V. Petyunina, N.V. Tytarenko., L.L. Petenyova

In the article has been reflected prognostic and pathogenetic value of neopterin for heart failure development in patients with acute coronary syndrome. It has been research 72 patients with myocardial infarction (MI) at the average age ($68,9 \pm 11,54$) years old, 46 males (63, %) and 26 females (36,1%). Q-MI diagnosed in 54 patients (75%), MI without Q — in 18 patients (25%). Concentration of serum neopterin determined by reagents «Neopterin IBL» (Germany). It has been found that serum neopterin increase had positive correlation with heart failure stage in patients with after infarction cardiosclerosis. The level of neopterin in 6 month after MI may be additional diagnostic marker of heart failure.