

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И НЕОПТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ф.Н. Палеев, И.С. Белокопытова, О.В. Москалец, Б.И. Минченко

*ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)*

Освещены современные представления о роли неспецифических маркеров воспалительного процесса С-реактивного белка и неоптерина у больных с ишемической болезнью сердца. Приведены данные, указывающие, что повышение содержания С-реактивного белка и неоптерина в плазме (сыворотке) крови свидетельствует о дестабилизации течения ишемической болезни сердца. Это позволяет использовать данные неспецифические маркеры в качестве диагностических тестов для оценки вероятности прогрессирования заболевания у пациентов с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, неспецифические маркеры воспаления, С-реактивный белок, неоптерин.

INFORMATORY SIGNIFICANCE OF C-PROTEIN AND NEOPTERIN DETERMINATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

F.N. Paleyev, I.S. Belokopytova, O.V. Moskalets, B.I. Minchenko

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The modern insight into contribution of non-specific inflammatory markers to the diagnosis of ischemic heart disease was presented. A particular attention was given to changes in C-reactive protein and neopterin levels in patients with ischemic heart disease. The data of the authors demonstrates plasmatic and serum both C-reactive protein and neopterin levels elevation which is indicative of destabilization of the course of ischemic heart disease. It allows using these non-specific markers as diagnostic tests in patients with acute coronary syndrome and acute myocardial infarction.

Key words: ischemic heart disease, stenocardia, non-specific inflammatory markers, C-reactive protein, neopterin.

Среди многочисленных факторов, влияющих на продолжительность жизни человека, заболевания сердечно-сосудистой системы и в настоящее время занимают первое место. Одна из ведущих позиций принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ее региональных организаций, заболеваемость ИБС является важнейшей причиной смертности населения как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Согласно материалам ВОЗ за 2005 г., от кардиоваскулярных заболеваний ежегодно погибает 17 млн человек [20].

В последние годы рассматривается роль воспаления при атеросклерозе, которая подтверждается тем, что в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего ИБС, обнаруживается повышенная концентрация маркеров воспалительного ответа,

из которых наиболее изучены С-реактивный белок и неоптерин [7]. Клинико-патологические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что артериальная стенка при атеросклерозе повреждается с участием иммунных механизмов. Высокая активность хронического воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке определяет ее дестабилизацию.

С-реактивный белок (СРБ) принадлежит к эволюционно древнему семейству белков-пентраксинов и состоит из пяти одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. СРБ – это мультифункциональный белок острой фазы, играющий важную роль при воспалениях, защите от чужеродных агентов и в аутоиммунных процессах.

С-реактивный белок – один из основных участников острой фазы воспаления: при воспалительном

процессе его концентрация в крови увеличивается в 10-100 раз. При определении СРБ методом радиоиммунного анализа его содержание в сыворотке крови здорового человека составляет от 68 до 8200 мкг/л [4].

Классическими методами определения концентрации СРБ в плазме (сыворотке) крови являются радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия. Повышенная концентрация СРБ, которая определяется при патологии, находится в интервале 5-500 мг/л и более, т.е. лежит в пределах диапазона концентраций, определяемых указанными методами. Нижняя граница области определения СРБ при использовании высокочувствительной (hs – high sensitive) иммунотурбидиметрии с латексным усилением составляет примерно 0,5 мг/л. В лабораторной практике получили применение наборы, позволяющие определять концентрации СРБ, которые раньше считались нормальными. Сейчас такие концентрации называют базовыми. Базовая концентрация СРБ – уровень, который стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы hsСРБ.

В сыворотке крови больных с ИБС уровень СРБ характеризует интенсивность воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке и не отражает выраженности стеноза коронарных артерий. При интерпретации результатов определения hsСРБ следует придерживаться следующих рекомендаций Американской ассоциации кардиологов: при hsСРБ менее 1 мг/л риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) низкий, при hsСРБ от 1 до 3 мг/л – средний, при hsСРБ более 3 мг/л – высокий. Если уровень hsСРБ составляет более 10 мг/л, измерение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний.

В острой стадии инфаркта миокарда реакция на СРБ резко положительная. Она определяется через 18-36 часов после начала заболевания. Затем постепенно содержание этого белка снижается к концу второй недели, и к 18-20-му дню (реже к 30-40-му) реакция на СРБ становится отрицательной [5]. При рецидиве инфаркта миокарда содержание СРБ снова повышается. По данным T. Sano, A. Tanaka, N. Namba, у значительно-го числа больных инфаркт миокарда развивается при уровне коронарного стеноза 50% и менее, но на фоне максимальных показателей СРБ [11]. В целом, hsСРБ – это независимый предиктор острого инфаркта миокарда у больных ИБС. Таким образом, базовый уровень hsСРБ несет прогностическую информацию и существенно дополняет традиционные факторы риска ИБС.

По данным В.В. Кухарчука и соавт. [6], у больных со стабильной стенокардией динамики маркеров вос-

паления в течение трех недель зарегистрировано не было. Однако имеются противоречивые данные о том, что уровень СРБ при стенокардии II функционального класса (ФК) находится в пределах нормы и значительно возрастает при повышении ФК, а максимальные параметры СРБ выявлены при стенокардии IV ФК. Его значения существенно превышают уровень СРБ у больных стенокардией III и IV ФК [2, 3].

По нашим данным, при исследовании 162 пациентов с ИБС по мере возрастания ФК стенокардии происходило и увеличение концентрации СРБ (от $2,4 \pm 1,2$ до $6,0 \pm 1,3$ мг/л). Концентрация СРБ при одностороннем поражении коронарных артерий не превышала $2,88 \pm 0,03$ мг/л. При атеросклеротическом поражении двух и более коронарных артерий содержание СРБ в плазме крови, определенного с помощью высокочувствительного теста, было выше 3 мг/л [1, 11].

При остром коронарном синдроме повышенный базовый уровень hsСРБ встречается значительно чаще, чем при стенокардии напряжения. Исследования концентрации СРБ у больных с острым коронарным синдромом [6] показали, что через 20 дней от начала заболевания уровень СРБ снижается и его значение приближается к таковому у больных со стабильной стенокардией [12].

Нестабильное течение стенокардии сопровождается выраженным (реже умеренным) увеличением концентрации СРБ в сыворотке крови. У больных с ангиографически доказанной вазоспастической стенокардией уровень СРБ находится в пределах нормальных значений, несмотря на частые эпизоды ишемии миокарда.

С-реактивный белок обнаруживается как при инфекционном, так и при ревматическом поражении сердца, поэтому определение этого протеина не может быть использовано для дифференциации этих двух заболеваний. Определяя СРБ с диагностической целью у больных с подозрением на инфаркт миокарда, ревматизм, бактериальный эндокардит, нужно помнить, что положительная реакция может быть обусловлена самыми разнообразными сопутствующими воспалительными процессами: холециститом, пневмонией, хроническим тонзиллитом [8].

Маркером активации клеточного иммунитета и еще одним из неспецифических маркеров воспаления является неоптерин. Отмечено, что при повышении концентрации СРБ возрастает и уровень неоптерина [5, 6, 13]. По своей структуре неоптерин представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, состоящее из двух частей – пиримидиновой и пиазиновой [15]. Основным источником неоптерина являются клетки крови (моноциты и макрофаги).

Физиологическая концентрация неоптерина и его восстановленных форм в организме невысока. В сыворотке крови взрослых здоровых людей она в среднем

составляет 5,2 нмоль/л. При патологических состояниях, связанных с активацией иммунной системы, концентрация неоптерина и 7,8-дигидронеоптерина может значительно увеличиваться.

Первоначально полагали, что ответственными за увеличение концентрации неоптерина в организме являются Т-клетки, однако позже было доказано, что главным его источником следует считать моноциты (макрофаги). Синтез неоптерина в организме человека начинается под влиянием высвобождающегося из Т-лимфоцитов интерферона гамма, который активирует ключевой фермент в цепочке превращения гуанозинтрифосфата в неоптерин.

Для определения неоптерина обычно используются радиоиммунный и иммуноферментный анализ, а также высокоэффективная жидкостная хроматография. В настоящее время в клинической практике применяется измерение уровня неоптерина в различных биологических жидкостях, чаще всего исследуется плазма или сыворотка крови и моча. Нормальным содержанием неоптерина в плазме (сыворотке) крови, по данным разных авторов, считается концентрация не более 9 нмоль/л (или до 11 нмоль/л). Увеличение концентрации неоптерина в организме человека обнаруживается при вирусных и бактериальных инфекциях, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваниях, у больных с атеросклерозом аорты, сонных, коронарных и периферических артерий [17]. Уровень неоптерина коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена, ИЛ-6 в сыворотке крови [8].

При остром коронарном синдроме при участии цитокинов происходит активация клеточного иммунитета. У таких пациентов до лечения уровень неоптерина значительно выше, чем у больных с хронической ИБС, а также у здоровых [16, 18].

По данным В.В. Кухарчука и соавт., у больных с острым коронарным синдромом уровень неоптерина был достоверно выше на 3-й и 21-й дни наблюдения по сравнению с уровнем данного маркера у больных со стабильной стенокардией [6]. После 21-го дня заболевания уровень неоптерина снижается и его значения приближаются к данным, которые наблюдаются у больных со стенокардией напряжения. У пациентов со стабильной стенокардией динамики концентрации неоптерина в течение трех недель не зарегистрировано.

Регулярное определение концентрации неоптерина в плазме крови в течение первых 72-х часов после инфаркта миокарда показало, что за это время происходят значительные изменения его уровня. Минимальный уровень неоптерина обнаруживается через четыре часа после инфаркта миокарда, наибольший – через 72 часа [19].

По данным наших исследований, у пациентов с ИБС увеличение концентрации неоптерина наблюдалось при стенокардии как II, так и IV ФК [1, 11].

Гиперпродукция неоптерина особенно характерна для застойной сердечной недостаточности, являющейся исходом сердечно-сосудистых заболеваний воспалительной (миокардит) и невоспалительной природы (ИБС). При сердечной недостаточности уровень неоптерина коррелирует с тяжестью заболевания, фракцией выброса и уровнями других маркеров активации системы иммунитета (β_2 -микроглобулином, пролактинном и др.) [10].

Подробно изучены содержание и динамика неоптерина у больных с дилатационной кардиомиопатией. У них отмечаются признаки активации системы иммунитета: повышение концентрации в сыворотке неоптерина, β_2 -микроглобулина, ряда цитокинов [21].

При дилатационной кардиомиопатии наиболее высокие цифры исходного уровня концентрации неоптерина, а также его рост при динамическом наблюдении описаны у больных с неблагоприятным прогнозом: молодой возраст, начало после простудного заболевания, наличие в анамнезе перенесенного миокардита, выраженные явления сердечной недостаточности, тяжелые нарушения сердечного ритма, тромбоэмболические осложнения [9, 14]. Выраженное повышение уровня неоптерина наблюдается у больных с морфологическими признаками активного миокардита [16].

Определение СРБ и неоптерина в плазме (сыворотке) крови у больных с ИБС имеет важную прогностическую ценность. Вероятность прогрессирования ИБС зависит от выраженности воспалительного процесса в атеросклеротических бляшках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокопытова И.С., Москалец О.В. Информативность определения неоптерина при ишемической болезни сердца // Общество, государство и медицина для пожилых / Материалы VI Всерос. науч.-практ. конф. М., 2009. С.11.
2. Вельков В.В. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии // Лабор. мед. 2006. №8. С.3-15.
3. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М. и др. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца // Рацион. фармакотер. в кардиол. 2007. №2. С.16-19.
4. Клиническая оценка лабораторных тестов / пер. с англ. под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 480 с.
5. Коровкин Б.Ф., Комаров Ф.И. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней. М.: Мед-пресс, 1999. 420 с.
6. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокар-

- дий. Биохимические и иммунологические аспекты // Кардиол. вестн. 2007. №2. С.5-13.
7. *Маянский А.Н.* Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. 1995. №4. С.8-14.
 8. *Медведев В.В., Волчек Ю.З.* Клиническая лабораторная диагностика. СПб., 2006. 360 с.
 9. *Насонов Е.Л.* Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Тер. арх. 2001. №8. С.43-46.
 10. *Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю.* Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности // Серд. недостаточность. 2000, №4. С.1-6.
 11. *Палеев Ф.Н., Москалец О.В., Яздовский В.В. и др.* Неспецифические маркеры воспалительного процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца / Материалы III Рос. конгр. и XII Моск. междунар. курса по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010. №3 (приложение). С.92-93.
 12. *Пищухина А.М.* Острофазовые белки сыворотки крови и хламидийной инфекции при остром коронарном синдроме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2007.
 13. *Поляков А.Е., Шишкин В.В.* С-реактивный белок как прогностический фактор у больных ишемической болезнью сердца // Украинский кардиол. журн. 2005. №4. С.14-18.
 14. *Самсонов М.Ю., Насонов Е.Л., Масенко В.П. и др.* Клиническое значение определения в динамике уровня сывороточного неоптерина у больных дилатационной кардиомиопатией // Тер. арх. 1991. №9. С.133-136.
 15. *Свиридов Е.А., Телегина Т.А.* Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи биол. химии. 2005. Т.45. С.355-390.
 16. *Takamoto T., Hori Y. et al.* Lymphocyte subsets in patients with dilated cardiomyopathy and perimyocarditis // J. Clin. Labor. Immunol. 1986. V.19. P.113-116.
 17. *Tatzber F., Rabl H. et al.* Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis // Atherosclerosis. 1991. V.89. P.203-208.
 18. *Shumacher M., Halwach G. et al.* Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes // J. Cardiol. 1997. V.30. P.703-707.
 19. *Wachter H., Fuchs D.* Heart disease and immune system activation // Eur. J. Med. 1993. V.4. P.267-280.
 20. WHO Statistics annual, 1987. WHO, Geneva CVD risk factors, 1994.
 21. *Yamakawa K., Fukuta S. et al.* Study on lymphocyte subsets and NK cell function in patients with dilated cardiomyopathy // Circulation. 1987. V.51. P.665-675.

МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРИИ

А.Н. Пужалин

ЗАО «Лакхем Интернэшнл», Москва

В статье освещены вопросы использования современных методов биохимических исследований и применения лабораторного оборудования для улучшения точности диагностики пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: национальный проект «Здоровье», аполипопротеин В, аполипопротеин А1, С-реактивный белок.

MARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES: NEW OPPORTUNITY OF MODERN LABORATORY

A.N. Puzhalin

JSC Lachema International, Moscow

Application of modern methods in biochemical researches as well as laboratory equipment to improve the accuracy of cardiovascular diseases diagnostics.

Key words: National project "Health care", apolipoprotein B, apolipoprotein A1, C-reactive protein.