

Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца

О.В.Орлова

ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова,
лаборатория клинической и экспериментальной биохимии, Москва
(зав. лабораторией – проф. О.П.Шевченко)

Неоптерин (НП) – птеридин, секретируемый активированными моноцитами/макрофагами. Повышенные концентрации НП обнаруживаются в различных биологических жидкостях пациентов с заболеваниями, сопровождающимися активацией клеточного иммунитета, такими как сердечная недостаточность (СН), отторжение аллотрансплантата, инфекции. В настоящем исследовании изучали уровни НП в плазме крови больных сердечной недостаточностью (161 пациент) и пациентов после трансплантации сердца (70 реципиентов). Показано, что уровень НП в плазме крови коррелирует с тяжестью СН. У реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации уровень НП не только коррелирует с морфологическими признаками острого клеточного отторжения трансплантата, но и является предиктором развития отторжения. Снижение уровня НП опережало положительную динамику морфологической картины при успешной иммуносупрессивной терапии острого клеточного отторжения. Измерение уровня НП в плазме крови реципиентов сердца может использоваться как дополнительный неинвазивный метод мониторинга острого клеточного отторжения трансплантата.

Ключевые слова: неоптерин, сердечная недостаточность, трансплантация сердца, острое отторжение, инфекция

Neopterin in patients with heart failure and heart transplant recipients

O.V.Orlova

Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after V.I.Shumakov,
Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry, Moscow
(Head of the Laboratory – Prof. O.P.Shevchenko)

Neopterin (NP) is a pteridin derivative produced by activated monocytes/macrophages. Increased NP concentrations in body fluids are observed in patients with the diseases accompanied with activated cellular immune response such as heart failure, allograft rejection, infections. The study was aimed to investigate NP plasma levels in patients with heart failure and patients after heart transplantation (HT). There were examined 161 patients with heart failure and 70 heart transplant recipients. The results showed that NP plasma levels correlated with severity of heart failure. In heart transplant recipients plasma level of NP not only correlated, but predicted development of morphological sings of acute cellular rejection in all periods after HT. With successful immunosuppressive treatment decreased NP level predicted the regression of morphological sings of acute cellular rejection. Plasma level of NP may be used as addictive noninvasive method for the monitoring of acute cellular rejection in patients after HT.

Key words: neopterin, heart failure, heart transplantation, acute rejection, infection

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания, приводящие к развитию сердечной недостаточности (СН), остаются главной причиной заболеваемости и смертности среди трудоспособного населения. Исследования последних лет существенно расширили понимание патогенеза СН. Появились новые данные о роли воспаления в развитии и прогрессировании СН. Обнаружено увеличение уровней маркеров воспаления в

плазме крови, в первую очередь С-реактивного белка и неоптерина, и получены данные о прогностическом значении этих маркеров в развитии СН [1, 2].

В настоящее время наиболее эффективным способом лечения пациентов в терминальной стадии СН является трансплантация сердца (ТС). Среди основных причин, ограничивающих выживаемость реципиентов в первый год после ТС, значительное место занимают острое отторжение трансплантата и инфекции, развивающиеся на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и возникающего вторичного иммунодефицита [3, 4].

Проблема выбора специфичных и информативных лабораторных тестов для мониторинга осложнений у больных с пересаженным сердцем остается актуальной, несмотря на интенсивные исследования в этой области. На сегодняшний день наиболее значимым лабораторным маркером в мони-

Для корреспонденции:

Орлова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова

Адрес: 123182, Москва, ул. Шуйкина, 1

Телефон: (499) 190-5341

E-mail: orlovaolgav@mail.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 09.12.2009 г.

торинге острого отторжения и инфекций у реципиентов пересаженного сердца является неоптерин (НП).

Впервые определение концентрации НП в сыворотке/плазме крови в качестве маркера острого отторжения пересаженного сердца было предложено в 1983 г. R.Margreiter и соавт. [5].

Анализ содержания НП в плазме крови после трансплантации органов показал, что во всех случаях повышение уровня НП связано с основными клиническими проблемами, возникающими после пересадки органов, такими как острое отторжение трансплантата, инфекционные осложнения, вызванные различными возбудителями бактериальной и вирусной природы [6–8]. Мониторинг динамики НП у этих больных позволяет не только констатировать, но в большинстве случаев и прогнозировать развитие иммунопатологических осложнений [9, 10].

По химической структуре НП – это D-эритро-(1',2',3'-тригидроксипропил)птеридин, промежуточный продукт метаболизма гуанозинтрифосфата в биофермент. Синтез НП в организме человека начинается под влиянием высвобождающегося из Т-лимфоцитов интерферона γ (ИФ γ), который активирует ключевой фермент в цепочке превращения гуанозинтрифосфата в НП. При этом другие цитокины, такие как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО α , ФНО β , либо незначительно, либо только опосредованно влияют на образование НП [11, 12].

Биологическая роль НП до сих пор остается до конца невыясненной, хотя установлено, что метаболиты НП являются антиоксидантами. Известно, что биофермент является кофактором окисления ароматических аминокислот фенилаланина, тирозина, триптофана, а также участвует в синтезе таких нейромедиаторов, как серотонин и допамин. Исследования *in vitro* показали, что совместное действие ФНО α и 7,8-дигидронеоптерина усиливает апоптоз клеток за счет действия активного кислорода. Кроме того, сам НП играет определенную роль в реализации механизма цитотоксического действия активированных макрофагов [13].

Цель работы – изучить уровень неоптерина у пациентов с сердечной недостаточностью и оценить его клиническое значение при отторжении и инфекциях у реципиентов трансплантированного сердца.

Пациенты и методы

Обследован 161 пациент с застойной сердечной недостаточностью, в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст – $48,5 \pm 11,6$ года), 146 мужчин и 15 женщин, из них 111 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и 50 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). У 64 пациентов была выявлена I степень недостаточности кровообращения по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), у 38 пациентов – II степень, у 59 пациентов – III–IV степень.

Также обследовано 70 пациентов, перенесших трансплантацию сердца и наблюдаемых в динамике – от первых дней до 16 лет после операции, в возрасте от 18 до 67 лет ($47,5 \pm 10,1$ года), 62 мужчины и 8 женщин. У 45 реципиентов до трансплантации сердца была ДКМП, у 25 реципиентов – ИБС. В качестве группы сравнения обследованы 25 здоро-

вых лиц, в возрасте от 18 до 54 лет ($44,5 \pm 10,5$ года), 21 мужчина и 4 женщины.

Все пациенты при включении в исследование и в течение периода наблюдения получали необходимую медикаментозную терапию в соответствии с показаниями. Все реципиенты сердца получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Материалом для исследования служила плазма крови, получаемая при плановом клинико-лабораторном обследовании пациентов. Степень клеточного отторжения пересаженного сердца оценивали по стандартной универсальной классификации (Стенфорд, 1990 г.) на основании результатов морфологического исследования эндомикардиального биоптата (ЭМБ), проводимого в лаборатории клинической патологии ФНЦ ТиИО им. акад. В.И.Шумакова.

Концентрацию НП определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «IBL» (Германия). Уровень СРБ определяли методом иммунотурбидиметрии (Aptec Diagnostics nv, Бельгия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий количественных параметров определялась по t-критерию Стьюдента. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмана.

Результаты исследования и их обсуждение

Неоптерин при сердечной недостаточности

Средний уровень НП ($13,9 \pm 4,3$, от 6,2 до 48,3 нмоль/л) у пациентов с СН был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у здоровых лиц ($5,9 \pm 1,3$, от 4,2 до 8,2 нмоль/л).

Уровни НП коррелировали с функциональным классом (ФК) СН и были достоверно выше у пациентов со II ($14,8 \pm 3,7$, от 7,7 до 30,4 нмоль/л, $p < 0,01$) и III–IV ФК СН ($20,1 \pm 4,0$, от 6,8 до 48,3 нмоль/л, $p < 0,01$), чем у пациентов с I ФК СН ($7,9 \pm 2,0$, от 6,2 до 12,4 нмоль/л) (рис. 1).

Величины ударного объема (УО) и фракции изгнания (ФИ) левого желудочка находились в обратной связи с кон-

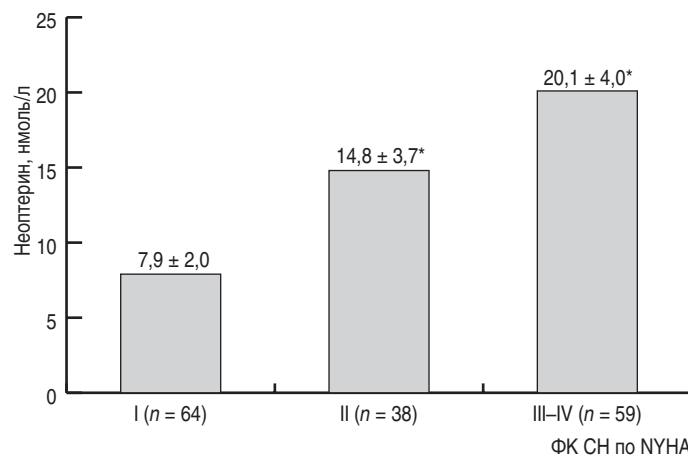


Рис. 1. Уровни неоптерина у пациентов с сердечной недостаточностью различного функционального класса.

* $p < 0,01$ в сравнении с уровнем у пациентов с I ФК СН.

центрацией НП в плазме крови ($r = -0,5$, $p < 0,01$; $r = -0,6$, $p < 0,01$ соответственно). Выявлена достоверная положительная сильная связь уровня НП и концентрации СРБ в плазме крови пациентов с СН ($r = 0,75$, $p < 0,01$). Кроме того, уровень НП коррелировал с концентрациями биохимических маркеров напряжения сердечной мышцы – мозгового (BNP) ($n = 25$) и предсердного (ANP) ($n = 20$) натрийуретических пептидов ($r = 0,6$, $p < 0,01$; $r = 0,5$, $p < 0,01$ соответственно).

Известно, что гиперпродукция НП особенно характерна для СН, являющейся исходом сердечно-сосудистых заболеваний воспалительной (миокардит, ДКМП) и невоспалительной природы (ИБС, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия). При СН имеет место корреляция уровня НП с тяжестью СН, ФИ, синтезом альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента, выраженностью патологии миокарда и уровнями других маркеров активации системы иммунитета (β_2 -микроглобулином, экспрессией рецепторов для интерлейкина-2 на лимфоцитах) [14].

При ДКМП наиболее высокие уровни НП выявлены у больных с неблагоприятным прогнозом: молодой возраст, наличие в анамнезе перенесенного вирусного миокардита, тяжелые нарушения сердечного ритма, тромбоэмболические осложнения. Наиболее выраженное повышение уровня НП наблюдается у больных с морфологическими признаками активного миокардита. Повышенные уровни НП характерны и для больных ИБС, острым инфарктом миокарда, атеросклерозом аорты и периферических артерий. Уровень НП у этих больных коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, мочевой кислоты, фибриногена, ИЛ-6 в сыворотке крови, синтезом ИФ γ , растворимых форм рецепторов к ФНО α и ИЛ-2, альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента [15].

Нами получены аналогичные данные о том, что уровни НП связаны с тяжестью СН: выявлена прямая корреляция с ФК СН и обратная – с показателями функции миокарда левого желудочка (величинами УО и ФИ левого желудочка). Кроме того, нами выявлена положительная связь уровня НП с концентрациями маркера воспаления – СРБ и биохимическими маркерами напряжения сердечной мышцы (BNP и ANP) в плазме крови.

Неоптерин при остром клеточном отторжении у реципиентов сердца

При анализе клинического значения определения НП при отторжении пересаженного сердца все обследованные пациенты на момент исследования не имели признаков воспаления и/или инфекции. Критерием исключения явилось наличие двух или более клинико-лабораторных признаков воспаления (повышенное, более 5 мг/л, содержание СРБ в плазме крови, лейкоцитоз или палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, субфебрильная или фебрильная температура тела, наличие других клинических проявлений и/или позитивных данных бактериологического исследования). Исключение составили реципиенты в первые 10 сут после ТС, у которых повышение уровня СРБ и другие признаки воспаления расценивались как проявление системного воспалительного ответа на операцию.

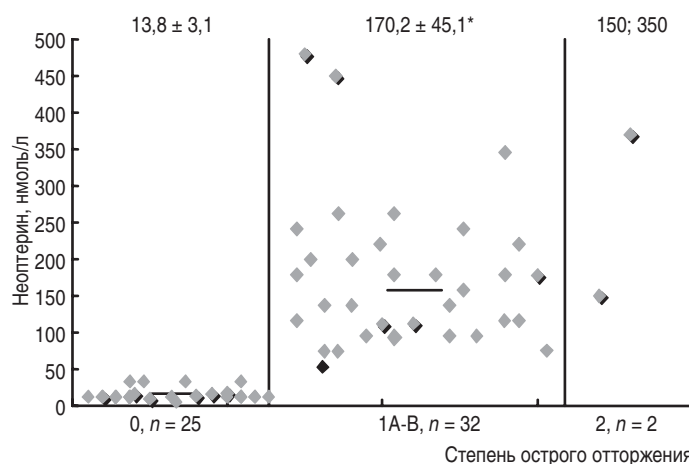


Рис. 2. Концентрация неоптерина и степень острого отторжения пересаженного сердца в первые 10 сут после трансплантации. * $p < 0,01$ в сравнении с пациентами без морфологических признаков острого отторжения. Линией отмечен средний уровень НП в группе.

В первые 10 сут после ТС у реципиентов без признаков острого клеточного отторжения уровень НП варьировал от 9,0 до 17,0 нмоль/л и в среднем составил $13,8 \pm 3,1$ нмоль/л ($n = 25$). При морфологических признаках острого отторжения степени 1А-В содержание НП было достоверно выше – $170,2 \pm 45,1$ нмоль/л ($n = 32$). Острое отторжение пересаженного сердца (2 балла по результатам исследования ЭМБ) было зафиксировано у одного пациента, уровень НП составил более 111,0 нмоль/л и 350,0 нмоль/л на первые и 5-е сутки после трансплантации соответственно (рис. 2). Более тяжелого острого отторжения у реципиентов в условиях используемой иммуносупрессивной терапии не наблюдалось.

Концентрация СРБ была повышена у всех пациентов, отражала типичную послеоперационную динамику и не коррелировала со степенью выраженности острого клеточного отторжения.

Важно, что определение уровня НП позволяет не только констатировать наличие морфологических признаков острого отторжения пересаженного сердца, но и прогнози-

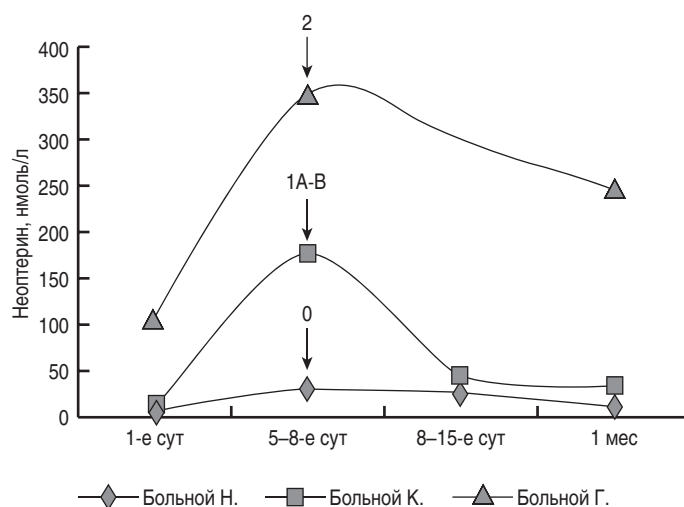


Рис. 3. Динамика неоптерина после трансплантации сердца у пациентов с различной степенью острого отторжения пересаженного сердца (0, 1А-В и 2 соответственно).

ровать их развитие. У трех из обследованных больных в первые 10 сут после ТС повышение концентрации НП в плазме крови опережало на 3–5 сут появление гистологической картины острого отторжения. На рис. 3 представлены примеры динамики уровня НП в первые 10 сут после ТС у трех реципиентов с различной степенью острого отторжения по данным эндомикардиальной биопсии. Первая ЭМБ выполняется на 5–7-е сутки после операции. У больного Г. с острым клеточным отторжением пересаженного сердца при первой биопсии 2 балла уже в первые сутки после ТС наблюдалось значительное (более 100 нмоль/л) повышение уровня НП в плазме крови. У больного К. при уровне НП в первые сутки после ТС 25 нмоль/л установлено наличие легкого клеточного отторжения степени 1А-В. Минимальное повышение концентрации НП в первые сутки (13 нмоль/л) было у пациента Н. без признаков острого отторжения пересаженного сердца при первой биопсии после ТС. Таким образом, у одного из трех описанных выше пациентов значительное повышение уровня НП в плазме крови было обнаружено за несколько суток до первой биопсии и предшествовало развитию морфологической картины острого отторжения 2 балла. Менее значительное повышение уровня НП в плазме крови также было выявлено за несколько суток до выявления легкого отторжения трансплантата степени 1А-В.

В таблице представлены рекомендации по интерпретации результатов определения уровня НП в первые сутки после ТС.

Умеренное (до 17 нмоль/л) повышение уровня НП в плазме крови реципиентов в первые сутки после ТС свидетельствует о маловероятном развитии иммунологического конфликта. Повышение уровня НП в первые сутки после ТС более 17 нмоль/л связано с высоким риском острого отторжения пересаженного сердца предположительно степени 1А-В. Значительное (более 100 нмоль/л) увеличение уровня НП в плазме крови связано с гиперактивацией клеточного иммунитета и высоким риском острого отторжения пересаженного сердца степени 2 (или выше).

Кроме того, динамика уровня НП отражала эффективность проводимой терапии острого клеточного отторжения. На рис. 4 представлен пример, демонстрирующий изменения концентрации НП в зависимости от степени острого отторжения трансплантированного сердца при эффективном лечении криза отторжения у больного М., наблюдаемого в течение месяца после ТС. Уровень НП в плазме крови на 7-е сутки резко повысился до 480 нмоль/л при нарастании степени острого отторжения трансплантата от 0-1А до 1В. С целью купирования острого отторжения пересаженного сердца этому больному была проведена пульс-терапия внутривенным введением метилпреднизолона. Уровень НП в плазме крови к 11-м суткам после

ТС снизился до 330 нмоль/л, по результатам ЭМБ продолжали выявляться изменения, соответствующие степени 1В. В последующие дни изменения концентрации НП также опережали динамику гистологической картины острого отторжения.

Таким образом, эффективная терапия криза отторжения у больного М. привела к снижению уровня НП в плазме крови. Изменения концентрации НП опережали динамику гистологической картины острого отторжения трансплантата.

Рис. 5 демонстрирует изменения уровня НП при персистирующем остром отторжении пересаженного сердца у больного Г. Увеличение концентрации НП на 2-е сутки после операции ТС предшествовало острому отторжению пересаженного сердца. Купирование криза не привело к значимому снижению уровня НП в плазме крови, что явилось предиктором повторного острого отторжения трансплантата.

В первый год после ТС уровень НП также коррелирует с морфологическими признаками острого отторжения пересаженного сердца. При отсутствии острого отторжения уровень НП в плазме крови составил в среднем $12,1 \pm 3,6$ нмоль/л ($n = 25$), у больных с легким острым отторжением трансплантата (1А-В) содержание НП было достоверно выше –

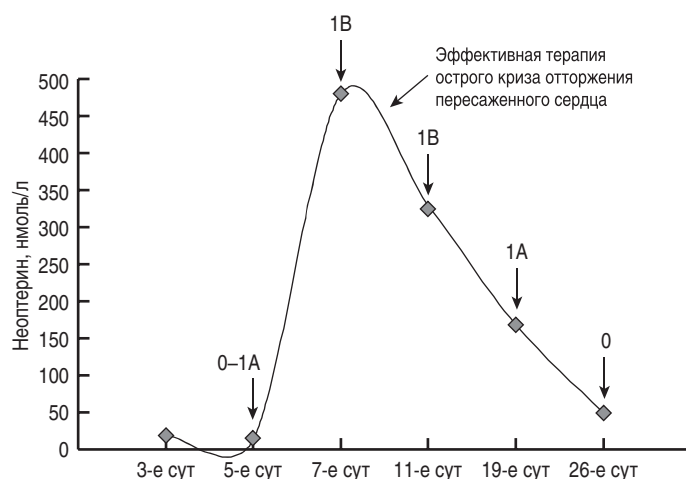


Рис. 4. Динамика неоптерина у больного М. при эффективной терапии острого отторжения пересаженного сердца.



Рис. 5. Динамика неоптерина у больного Г. при неэффективной терапии острого отторжения пересаженного сердца.

Таблица. Уровень неоптерина в первые сутки после ТС и предполагаемая степень выраженности морфологических признаков острого клеточного отторжения при первой биопсии

Уровень НП в плазме крови, нмоль/л	Предполагаемая степень выраженности острого отторжения пересаженного сердца
< 17	0
17–100	1А-В
> 100	≥ 2

51,4 ± 16,8 нмоль/л ($n = 55$, $p < 0,01$). У реципиентов с острым отторжением 3А степени уровень НП во всех случаях был больше 111 нмоль/л, составил в среднем 275,6 ± 36,1 нмоль/л ($n = 5$) и был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у реципиентов с незначительно выраженными признаками острого отторжения трансплантата и без таковых (рис. 6).

Измерение концентрации НП в плазме крови реципиентов в первый год после ТС также имеет прогностическое значение. У 12 пациентов, наблюдаемых в течение первого года и в более поздние сроки, динамика уровня НП на 2–5 сут опережала появление гистологической картины острого отторжения степени 1В.

Уровень НП в отдаленные сроки после ТС (1–16 лет) также коррелирует с результатами морфологического исследования ЭМБ. У реципиентов без признаков острого отторжения пересаженного сердца концентрация НП в среднем составила 8,6 ± 2,2 нмоль/л ($n = 32$), у реципиентов с выраженностью острого отторжения 1А–В уровень НП был достоверно выше – 14,6 ± 3,5 нмоль/л ($n = 63$) (рис. 7).

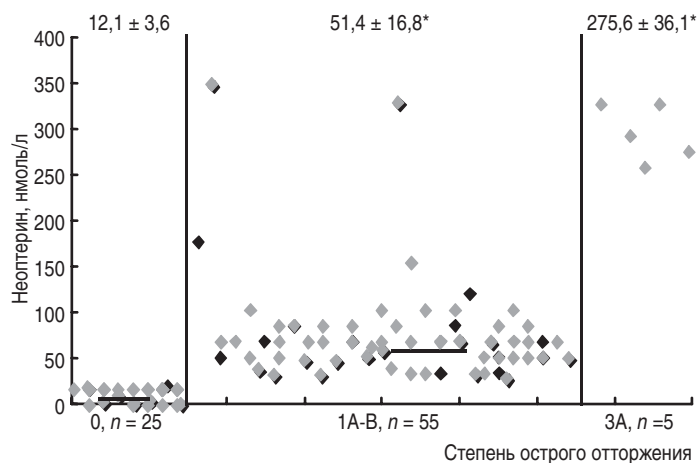


Рис. 6. Концентрация неоптерина и степень острого отторжения пересаженного сердца в первый год после трансплантации.

* $p < 0,01$ в сравнении с пациентами без морфологических признаков острого отторжения. Линией отмечен средний уровень НП в группе.

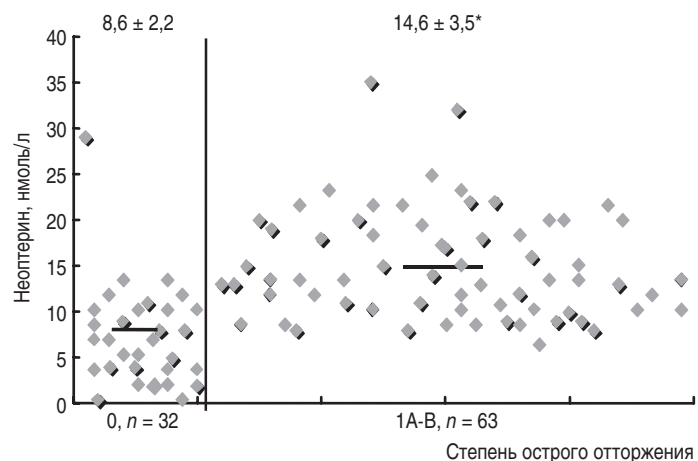


Рис. 7. Концентрация неоптерина и степень острого отторжения пересаженного сердца в отдаленные сроки после трансплантации (1–16 лет).

* $p < 0,05$ в сравнении с пациентами без морфологических признаков острого отторжения трансплантата. Линией отмечен средний уровень НП в группе.

Дифференциальная диагностика острого отторжения пересаженного сердца и инфекционно-воспалительных заболеваний

Инфекционные осложнения у пациентов после ТС развиваются на фоне иммуносупрессивной терапии и возникающего вторичного иммунодефицита. Особую опасность инфекции, вызванные вирусами, бактериями, грибковой флорой, простейшими микроорганизмами, представляют в первые месяцы после операции в силу того, что именно в этот период иммунодепрессанты назначаются в максимальных дозах для профилактики и лечения острого отторжения трансплантата. Особенностью инфекционных осложнений у реципиентов является отсутствие в ряде случаев выраженной клинической симптоматики, но в некоторых случаях инфекции могут приводить к тяжелым воспалительным и гнойным процессам, заканчивающимся сепсисом. Для прогноза у трансплантологических больных значимы как острые инфекции с клиническими проявлениями, так и бессимптомное инфицирование вирусами [16, 17].

Процессы отторжения и воспаления/инфекции сопровождаются активацией защитных систем организма, важным проявлением которой являются острофазный ответ и активация моноцитов/макрофагов. Отражением этих процессов является увеличение синтеза и концентрации в плазме крови НП, продуцируемого активированными макрофагами, и острофазных белков, выделяемых гепатоцитами, стимулированными ИЛ-6 и другими цитокинами. Поэтому особого внимания заслуживает вопрос о клинической интерпретации результатов определения этих параметров.

Известно, что при инфекционных осложнениях концентрация НП повышается значительно, чем при остром отторжении трансплантата. Однако однократное измерение только уровня НП без дополнительных лабораторных тестов не позволяет дифференцировать острое отторжение трансплантата и инфекционные осложнения, поэтому для повышения информативности и чувствительности лабораторных методов мониторинга трансплантологических больных необходимо использовать сочетание тестов [18].

По данным M.Vogl и соавт., у реципиентов с пересаженным сердцем комплексное определение концентрации НП, СРБ и тканевого специфического полипептида в крови позволяет достоверно дифференцировать инфекцию и острое отторжение трансплантата. Предложено также комплексное определение α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, С3 и С4 компонентов комплемента и СРБ. При наблюдении за реципиентами с пересаженным комплексом сердце-легкие было установлено, что повышение уровня растворимых рецепторов к ИЛ-2 и изменение соотношения неоптерин/креатинин характерно для цитомегаловирусной пневмонии, но не сопровождает случаи острого отторжения [19, 20].

Как показали результаты наших исследований, в течение первого года после ТС острое клеточное отторжение пересаженного сердца сопровождается значительным повышением уровня НП (более 100 нмоль/л) при нормальных значениях СРБ. Повышение уровня НП в сочетании с повышенными уровнями СРБ (кроме первых 10 сут после операции) является признаком инфекционных осложнений. В отдаленные сроки после ТС закономерности те же, отличается величина изменения концентраций. При оценке выраженности

воспалительного ответа и острого отторжения у реципиентов сердца следует учитывать, что уровни НП снижаются с течением времени, прошедшего после трансплантации. В отдаленные сроки после ТС абсолютная величина концентрации НП ниже, чем в более ранние сроки. Так, средний уровень НП у пациентов, перенесших ТС менее года назад, составил $71,5 \pm 18,6$ нмоль/л, у пациентов, наблюдавшихся в течение 1–5 лет после ТС, – $29,2 \pm 8,7$ нмоль/л, в более поздние сроки (5–16 лет) – $17,8 \pm 4,3$ нмоль/л [21].

Повышенный уровень НП в плазме крови в первые 10 суток и первый год после ТС отражает большую выраженность активации иммунитета в ранние сроки после операции, а его снижение в отдаленные сроки после ТС является, очевидно, следствием иммуносупрессивной терапии.

Острое клеточное отторжение пересаженного сердца в отдаленные сроки после ТС также сопровождается транзиторным повышением уровня НП при нормальных значениях СРБ, однако даже тяжелое отторжение не сопровождается повышением уровня НП более 35 нмоль/л, что связано с длительной иммуносупрессивной терапией. Кроме того, умеренное повышение НП до 35 нмоль/л наблюдается при инфицировании вирусами, СРБ при этом не превышает 10 мг/л. В отличие от острых инфекционно-воспалительных осложнений или отторжения, при которых изменения имеют транзиторный характер и уровни исследуемых параметров нормализуются или возвращаются к исходным значениям при успешном лечении, изменения, связанные с инфицированием вирусами, стабильны. Особая ситуация – повышение уровня НП более 35 нмоль/л при нормальных значениях СРБ. В данном случае это может быть клеточное отторжение больше 1В степени (среди обследованных нами пациентов такой ситуации не наблюдалось). Кроме того, следует учитывать, что уровень НП повышается еще в инкубационном периоде инфекции, в таких случаях необходимо динамическое определение СРБ.

Заключение

У больных СН уровень НП в плазме крови достоверно выше, чем у здоровых лиц. Уровень НП коррелирует с тяжестью СН: установлена прямая корреляция с функциональным классом СН и обратная – с показателями функции миокарда левого желудочка (величинами ударного объема и фракции изгнания). Выявлена достоверная связь уровня НП с концентрациями маркера воспаления СРБ и биохимических маркеров напряжения сердечной мышцы – мозгового и предсердного натрийуретических пептидов в плазме крови.

У реципиентов сердца при отсутствии воспаления и/или инфекции уровень НП положительно коррелирует со степенью выраженности морфологических признаков острого клеточного отторжения трансплантата в ранние и отдаленные сроки после ТС. Увеличение концентрации НП предшествует выявлению морфологических признаков острого клеточного отторжения пересаженного сердца, а снижение опережает их регрессию при эффективной иммуносупрессивной терапии. Определение уровня НП позволяет прогнозировать, оценивать риск развития и наблюдать за течением острого клеточного отторжения пересаженного сердца.

Литература

1. Berdowska A., Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis // J. Clin. Pharm. Ther. – 2001. – V.26 (5). – P.319–329.
2. Hasper D., Hummel M., Kleber E. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 1998. – V.19. – P.761–765.
3. Трансплантация сердца / Под редакцией В.И.Шумакова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 400 с.
4. Yancy C.W., Naftel D.C., Foley B.A. et al. Death after heart transplantation: a competing analysis // J. Heart Lung Transplant. – 2000. – V.19. – P.52–54.
5. Margreiter R., Fuchs D., Hausen A. et al. Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. Experience based upon evaluation of 100 consecutive cases // Transplantation. – 1983. – V.36. – P.650–652.
6. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Использование неоптерина для оценки активации клеточного иммунитета // Лаборатория. – 2000. – №4. – С.6–11.
7. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Шевченко О.П. и др. Острое клеточное отторжение пересаженного сердца: корреляция лабораторных и морфологических признаков в различные сроки после трансплантации // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. – 2003. – №2. – С.3–11.
8. Feussner G., Stech C., Dobmeyer J. et al. Serum amyloid A protein (SAA): a marker for liver allograft rejection in humans // Clin. Investig. – 1994. – V.72. – P.1007–1012.
9. Fuchs D., Baier-Bitterlich G., Hausen A. et al. Neopterin as an immunodiagnostic parameter // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1995. – V.120 (16). – P.567–570.
10. Tilz G., Diez-Ruiz A., Baier-Bitterlich G. et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor and neopterin as parameters of cell-mediated immune activation // AC1 Intern. – 1997. – V.9. – P.110–118.
11. Fuchs D., Gruber A., Murr C. et al. Use of neopterin for the monitoring of cell-mediated immune response in vivo. – In: The immune consequences of trauma, shock and sepsis. Mechanisms and therapeutic approaches / Eds. E.Faist, A.E.Bauer, F.W.Schildberg. – Lengerich: Pabst Science Publishers, 1996. – V.2.1. – P.144–150.
12. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // Curr. Drug Metab. – 2002. – V.3 (2). – P.175–187.
13. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г., Фукс Д. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний // Клин. мед. – 2000. – №8. – С.43–46.
14. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Тер. архив. – 2001. – №8. – С.43–46.
15. Kaski J.C. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – V.31 (5). – P.1215–1216.
16. Шевченко О.П., Хубутя М.Ш. Неинвазивный мониторинг больных с пересаженным сердцем // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. – 2002. – №3. – С.31.
17. Шевченко О.П., Хубутя М.Ш., Олефиренко Г.А. и др. Диагностическое значение неоптерина и С-реактивного белка при инфекционных осложнениях у пациентов с пересаженным сердцем // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. – 2003. – №2. – С.31–35.
18. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин // Лаб. мед. – 2001. – №4. – С.55–61.
19. Vogl M., Andert S.E., Muller M. Tissue polypeptide specific antigen, neopterin, and CRP for monitoring heart transplant recipients // Transplantation. – 1995. – V.28. – P.291–295.
20. Vermes E., Kirsch M., Farrokhi T. et al. Serum amyloid A protein: not a relevant marker for recognition of cardiac allograft rejection // Transplantation. – 2004. – V.78. – P.950–951.
21. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническая эффективность неоптерина при скрининге пациентов с пересаженным сердцем, инфицированных вирусами // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. – 2003. – №4. – С.12–16.