

УДК 616.9:616.61-002.151-06:616.1/.2-07

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ДИСФУНКЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Казихинуров А.А.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Уфа, Россия, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

Проведено исследование современных биомаркеров (альвеомуцин, мозговой натрийуретический пропептид) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в зависимости от формы и периода заболевания. Установлено, что поражение легких при данном заболевании сопровождается повышением содержания альвеомуцина в сыворотке крови. У больных ГЛПС повышенный уровень NT-proBNP можно использовать как дополнительный неинвазивный метод диагностики легочной гипертензии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, кардиореспираторная система, дисфункция.

THE USING OF NEW BIOMARKERS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Mukhetdinova GA, Fazlyeva RM, Kazikhinurov AA.

GBOU Bashkir State Medical University of the Health Ministry of Russia, Ufa, Russia, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

The study of new biomarkers (alveomutsin, brain natriuretic propeptide) in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), depending on the form and period of the disease. It is established that the lung damage in this disease was associated with increase of alveomutsin in serum. In patients with HFRS elevated levels of NT-proBNP can be used as an additional noninvasive diagnostic method of pulmonary hypertension.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, cardiorespiratory system, dysfunction.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу тубулоинтерстициального нефрита. Более 95% случаев заражения ГЛПС в России происходит в европейской части, особенно высокие показатели отмечены в Республике Башкортостан [1; 6].

Ведущими клиническими синдромами, определяющими ближайший и отдаленный прогноз заболевания, являются острая почечная недостаточность (ОПН) и ДВС-синдром.

Вместе с тем имеются достоверные сведения о полиорганном характере патологических процессов при ГЛПС, в том числе немногочисленные данные, свидетельствующие о поражении сердечно-сосудистой и дыхательной систем [4; 7; 9; 10]. Проведение различных манипуляций, транспортировка больного – нередкая причина неблагоприятных исходов при ГЛПС. Строгий постельный режим в начальном и олигоурическом периодах заболевания [2; 8] ограничивает применение инструментальных методов диагностики, в связи с чем особую актуальность приобретает использование современных методов оценки поражения органов и систем с применением сывороточных биомаркеров.

Цель исследования – изучить содержание мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и альвеомуцина (AM) у больных ГЛПС в зависимости от формы, периода заболевания, наличия клинико-рентгенологических признаков поражения легких и определить их диагностическую значимость.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 96 больных с диагнозом ГЛПС. Критерии включения в основную группу: подтвержденный серологическими исследованиями диагноз ГЛПС, серотип Пуумала; возраст пациентов от 18 до 60 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании. В исследование не включали больных с хроническими заболеваниями органов дыхания и почек, хронической левожелудочковой сердечной недостаточностью. В соответствии с классификацией по форме заболевания [8] пациенты (74 мужчины и 22 женщины, средний возраст $36,1 \pm 3,7$ лет) распределились следующим образом: 1-я группа (n=24) – больные ГЛПС легкой формы, 2-я группа (n=47) – больные ГЛПС среднетяжелой формой заболевания, 3-я группа (n=25) – больные ГЛПС с тяжелой формой заболевания. В зависимости от наличия клинико-рентгенологических признаков поражения легких в начальном периоде заболевания 2-ю группу разделили на 2 подгруппы: 2а группа (n=24) – больные ГЛПС без признаков поражения легких; 2б группа (n=23) – больные ГЛПС с признаками поражения легких.

Контролем послужили 25 практически здоровых лиц при отсутствии ГЛПС в анамнезе, сопоставимые по возрасту и полу с больными основных групп.

Наряду с общеклиническим обследованием, включавшим выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии, проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и определение сатурации кислорода (SaO_2). У всех больных в сыворотке крови в начальном, олигоурическом и полиурическом периодах методом иммуноферментного анализа определялись показатели NT-proBNP при помощи тест-системы фирмы BIOMEDICA

(Австрия) и альвеомуцина (АМ) с использованием реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, дисперсионного анализа. При сравнении количественных величин в группах использовали критерий Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони (для множественных сравнений). При сравнении качественных признаков пользовались критерием хи-квадрат (χ^2). Для анализа зависимостей проводили расчет коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) с оценкой достоверности связи. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование альвеомуцина у больных ГЛПС при поступлении показало, что средние значения показателей альвеомуцина уже в начальном периоде в группе больных ГЛПС среднетяжелой формы с поражением легких ($50,52 \pm 4,04$ Ед/мл) выше, чем в группе контроля ($30,15 \pm 1,75$ Ед/мл; $p < 0,001$), группе больных ГЛПС легкой формы ($32,67 \pm 2,05$ Ед/мл; $p = 0,001$), а также в подгруппе больных среднетяжелой формы, но без признаков поражения легких ($36,05 \pm 2,07$ Ед/мл; $p = 0,015$). Изменения выявлены и у больных ГЛПС с тяжелой формой заболевания в начальном периоде: несмотря на то что средние значения альвеомуцина ($45,75 \pm 3,99$ Ед/мл) были несколько ниже, чем во 2б группе ($p = 0,257$), они статистически значимо превышали средние величины изучаемого показателя в контрольной ($p < 0,001$), в 1-й ($p < 0,001$) и во 2а ($p < 0,001$) группах. При сравнительном изучении уровня сывороточного альвеомуцина у больных ГЛПС среднетяжелой формой в начальном периоде в зависимости от наличия (2б группа) или отсутствия (2а группа) клинико-рентгенологических признаков поражения легких выявлено, что уровень альвеомуцина более 45,0 Ед/мл наблюдался у 63,2% лиц из 2б группы и у 20% из 2а группы, различия статистически значимы ($\chi^2 = 6,758$; $p = 0,009$).

Изучены корреляционные связи между показателями альвеомуцина и насыщением артериальной крови кислородом (сатурация кислорода, S_aO_2) в начальном периоде заболевания внутри каждой из групп. Выявлена обратная зависимость средней силы между изучаемыми параметрами при среднетяжелой форме ГЛПС как во 2а ($r = - 0,51$; $p = 0,02$), так и во 2б ($r = - 0,64$; $p = 0,017$) группах. В группах больных с легкой и тяжелой формой заболевания связь была слабой и недостоверной ($r = - 0,21$; $p = 0,456$ и $r = - 0,37$; $p = 0,179$, соответственно). Была изучена зависимость показателей альвеомуцина от периода заболевания внутри каждой из групп (рис. 1).

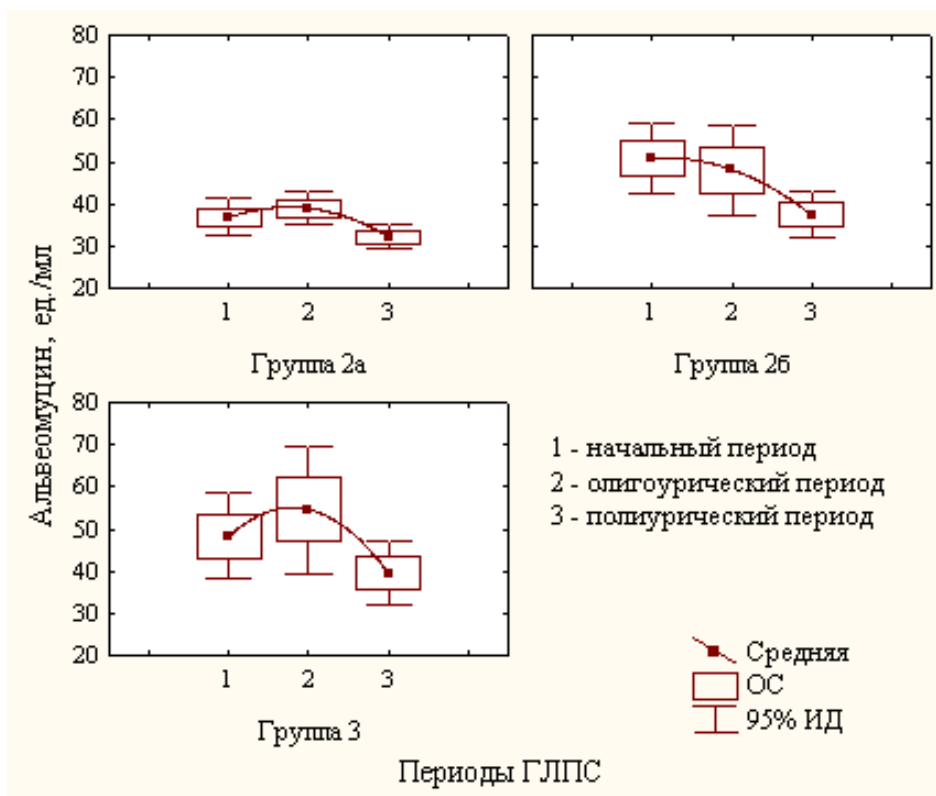


Рис. 1. Зависимость альвеомуцина от периода заболевания в группах больных ГЛПС.

У больных тяжелой формой ГЛПС (3 группа) имеется тенденция к возрастанию альвеомуцина в олигоурическом периоде в сравнении с начальным, в то время как во 2б группе наблюдается обратная тенденция. Однако различия статистически незначимы. Средние значения альвеомуцина во всех группах закономерно снижаются и приближаются к контрольным в полиурическом периоде заболевания.

АМ продуцируется альвеолоцитами 2-го типа и в норме секретруется в бронхоальвеолярный секрет. Повышение его концентрации в сыворотке крови отмечено у больных с интерстициальными заболеваниями легких. Для обнаружения повышенного содержания муцинов в сыворотке крови необходимо выполнение двух условий: повышение их продукции *in situ* и их проникновение в кровоток через альвеолокапиллярную мембрану [3]. Обладая высокой чувствительностью, данный биологический маркер у больных ГЛПС отражает, на наш взгляд, повышение сосудистой проницаемости (ведущий патогенетический механизм при данном заболевании) в легких.

Результаты исследования концентрации NT-proBNP у больных ГЛПС, в зависимости от формы и периода заболевания, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели концентрации NT-proBNP в сыворотке крови больных ГЛПС в фмоль/мл (M±m)

Форма Период	Легкая (n=24)	Среднетяжелая (n=47)	Тяжелая (n=25)
Начальный	14,53±2,94	96,73± 12,56 ^{*/**}	78,08±8,02 ^{*/**}
Олигоурический	21,97±6,95	135,7±19,65 ^{*/**}	155,8±21,73 ^{*/**}
Полиурический	21,69±7,24	78,82±10,71 ^{*/**}	111,1±17,79 ^{*/**}
Контроль	6,47±1,09		

Различия статистически значимы: * – по сравнению с контрольной группой; ** – в сравнении с группой больных легкой формой ГЛПС.

Из полученных данных следует, что при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС наблюдается статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP во все периоды в сравнении как с контрольной группой, так и с группой больных легкой формы. Однако различия между группами среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС недостоверны. Следует отметить повышение концентрации изучаемого показателя в олигоурический период в сравнении с начальным периодом, а затем его снижение в полиурическом периоде. Несмотря на имеющиеся тенденции, статистически значимые различия по периодам отмечены только в группе больных тяжелой формой ГЛПС. Полученные результаты, вероятно, объясняются тем, что основной путь выведения NT-proBNP – почки, функция которых существенно страдает при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС.

При исследовании корреляции между показателями NT-proBNP и систолическим артериальным давлением (АДс) выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы у больных среднетяжелой формой ГЛПС в начальном ($r = -0,66$; $p < 0,05$) и олигоурическом ($r = -0,46$; $p < 0,05$) периодах, а также у больных тяжелой формой в начальном периоде ($r = -0,52$; $p < 0,05$). Учитывая физиологическое предназначение натрийуретических пептидов в регуляции АД, можно предположить о патогенетической роли повышенного уровня NT-proBNP в развитии гипотензии при ГЛПС.

При изучении корреляции между показателями NT-proBNP и ЧСС была обнаружена положительная корреляционная связь средней силы в начальный период у больных среднетяжелой ($r = 0,49$; $p < 0,05$) и тяжелой ($r = 0,37$; $p < 0,05$) формами заболевания. Отсутствие статистически значимой зависимости в олигоурическом периоде, вероятно, объясняется тем, что в этом периоде характерным симптомом заболевания является брадикардия.

В настоящее время концентрация натрийуретических пептидов может быть использована и для диагностики легочной гипертензии [5]. Проведенное нами обследование больных среднетяжелой формой ГЛПС в зависимости от наличия клинико-рентгенологических признаков поражения легких показало, что в подгруппе больных с поражением легких (2б) уровень NT-proBNP во все периоды заболевания был достоверно выше, чем у больных той же формы ГЛПС, но без поражения легких (2а).

При изучении зависимости содержания NT-proBNP от систолического давления в легочной артерии (СДЛА) была выявлена сильная положительная корреляционная связь между показателями как в подгруппе 2а в начальном ($r = 0,81$; $p < 0,05$) и полиурическом ($r = 0,89$; $p < 0,05$) периодах, так и в подгруппе 2б ($r = 0,81$; $p < 0,05$). Данный факт, по нашему мнению, является еще одним свидетельством возможности использования определения концентрации NT-proBNP для диагностики легочной гипертензии.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что содержание сывороточного альвеомуцина у больных ГЛПС зависит от формы и периода заболевания. Вовлечение легких при ГЛПС сопровождается повышенным содержанием альвеомуцина, уровень которого коррелирует с уровнем сатурации кислорода. Следовательно, определение сывороточного АМ у больных ГЛПС способствует ранней диагностике поражения легких и развития дыхательной недостаточности у данных больных. Повышение концентрации NT-proBNP, преимущественно при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС, по-нашему мнению, является, с одной стороны, отражением нарушения функции почек, но, с другой стороны, способно оказывать патофизиологическое влияние на состояние гемодинамики при данном заболевании. У больных ГЛПС с поражением легких повышенный уровень NT-proBNP можно использовать как дополнительный неинвазивный метод диагностики легочной гипертензии.

Список литературы

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. акад. АН РБ Р.Ш. Магазова. – Уфа : Гилем, 2006. – 240 с.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника. Специфическая лабораторная диагностика. Лечение. Реабилитация. Профилактика) : учебно-методическое пособие / В.Г.Морозов, Е.А.Ткаченко, Т.К.Дзагурова [и др.]. – Москва, 2010. – 20 с.

3. Гликозилированный муцин-антиген ZEG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких / О.Е. Авдеева, Ю.С. Лебедин, С.Н. Авдеев [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 72. – № 3. – С. 22–27.
4. Ибрагимова Л.А. Особенности гемодинамики и реологии крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2003. – 42 с.
5. Клиническое значение определения плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида при интерстициальных болезнях легких с легочной гипертензией / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, Е.Н. Попова [и др.] // Тер. архив. – 2009. – № 3. – С.47–51.
6. Онищенко Г.Г. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, Е.А. Ткаченко // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа, 2006. – С. 4–14.
7. Пименов Л.Т. Клинико-функциональная характеристика состояния сердца при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, С.В. Эшмаков // Клиническая медицина. – 2002. – № 10. – С. 28–31.
8. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 548–561.
9. Acute non-cardiogenic pulmonary edema in a 2003 French Puumala virus case: cautions and corrections / J. Clement, G. van der Groen, Lameire [et al.] // Clin. Nephrol. – 2004. – Vol. 61. – N 5. – P. 364–365.
10. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France / D. Launay, Ch. Thomas, D. Fleury [et al.] // Clin. Nephrol. – 2003. – Vol. 59. – N 4. – P. 297–300.

Рецензенты:

Пушкарев А.М., д.м.н., зав. урологическим отделением Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, г. Уфа.

Магазов Р.Ш., д.м.н., профессор, академик ГНУ «Академия наук» Республики Башкортостан, г. Уфа.

Работа получена 11.10.2011