

Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы)

А.М. Алиева^{✉1}, Т.В. Пинчук¹, К.В. Воронкова^{1,5-7}, Л.М. Шнахова², О.А. Эттингер¹, М.Ф. Ахмедова³, Р.К. Валиев⁴, М.Р. Калова¹, Э.Т. Гасанова¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Многопрофильный медицинский центр «AKFA Medline», Ташкент, Узбекистан;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, Москва, Россия;

⁶НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», Москва, Россия;

⁷АНО «Центр изучения проблем падающего пациента в медицине», Москва, Россия

Аннотация

Воспаление играет определенную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Маркером воспаления, активации иммунной системы и важным участником сердечно-сосудистых заболеваний является неоптерин (НП) – птеридин, синтезируемый в основном активированными макрофагами. Измерение уровня НП может помочь проследить эволюцию конкретных воспалительных состояний. Кроме того, НП связан с сердечной дисфункцией после кардиохирургического вмешательства и способствует повышению точности прогнозирования риска послеоперационной сердечной дисфункции. В обзоре мы представляем современные аспекты изучения НП и его связи с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, неоптерин, биомаркер, левый желудочек, фракция выброса

Для цитирования: Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Эттингер О.А., Ахмедова М.Ф., Валиев Р.К., Калова М.Р., Гасанова Э.Т., Никитин И.Г. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы). *Consilium Medicum*. 2021;23 (10): 756–759. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113

REVIEW

Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature)

Amina M. Alieva^{✉1}, Tatiana V. Pinchuk¹, Kira V. Voronkova^{1,5-7}, Lidiia M. Shnakhova², Olga A. Ettinger¹, Madina F. Akhmedova³, Ramiz K. Valiev⁴, Marina R. Kalova¹, Elvina T. Gasanova¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Multipurpose Medical Center “AKFA Medline”, Tashkent, Uzbekistan;

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

⁶Association of Epileptologists and Patients, Moscow, Russia;

⁷Center for the Study of Problems of a Falling Patient in Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Inflammation plays a role in the pathogenesis of heart failure. Neopterin, pteridine, synthesized mainly by activated macrophages, is a marker of inflammation, activation of the immune system, and an active participant in cardiovascular disease. Measuring neopterin levels can help track the

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-эпилептолог ФГБНУ ЦКБ РАН, вице-президент НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», президент АНО «Центр изучения проблем падающего пациента в медицине». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Association of Epileptologists and Patients, Center for the Study of Problems of a Falling Patient in Medicine. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru

Lidiia M. Shnakhova – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

evolution of specific inflammatory conditions. In addition, neopterin was associated with cardiac dysfunction after cardiac surgery and improved the accuracy of predicting the risk of postoperative cardiac dysfunction. In this review, we provide current insights into neopterin and its relationship to heart failure.

Keywords: chronic heart failure, neopterin, biomarker, left ventricle, ejection fraction

For citation: Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, Shnakhova LM, Ettinger OA, Akhmedova MF, Valiev RK, Kalova MR, Gasanova ET, Nikitin IG. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 756–759. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113

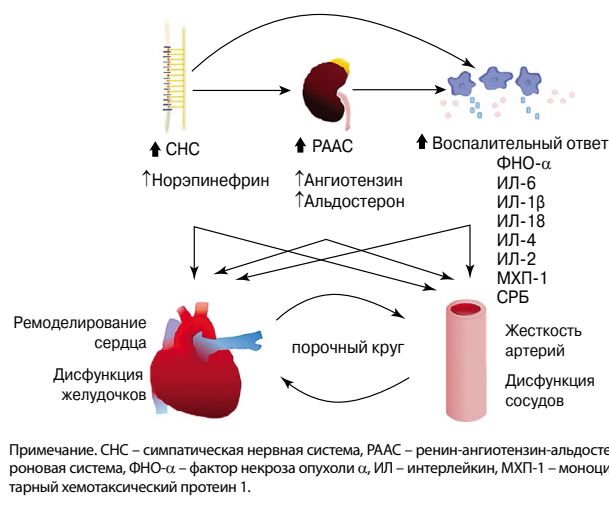
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – весьма актуальная проблема общественного здравоохранения. В настоящее время ХСН является наиболее частой причиной первичных и повторных госпитализаций среди пациентов 65 лет и старше [1]. В целом около 2% взрослого населения земного шара страдают сердечной недостаточностью (СН), а у лиц старше 65 лет этот показатель увеличивается до 6–10% [1, 2]. До 30% пациентов с декомпенсированной ХСН после выписки из стационара умирают в течение 12 мес, а выживаемость больных в течение 60 мес при умеренной выраженности клинических симптомов застойной недостаточности кровоснабжения (ЗНК) составляет порядка 50%. ХСН является причиной инвалидизации и смертности среди трудоспособной когорты населения [3]. Все это обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость изучения патогенетических аспектов развития и прогрессирования ХСН.

Важная роль воспаления в патогенезе СН отмечена во многих российских и иностранных исследованиях (рис. 1) [4–6]. Но, несмотря на полученные данные о механизмах воспалительных процессов и весомую доказательную базу, свидетельствующую о прогностической ценности многих биологических маркеров воспаления, в настоящее время остается много спорных и до конца не изученных вопросов, касающихся роли воспаления в патогенетических звеньях ЗНК [7].

К биологическим маркерам воспаления, привлекающим внимание исследователей, относится неоптерин (НП), являющийся неспецифическим и высокочувствительным фактором активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и усиленной выработки активных субстанций кислорода при различных патологических состояниях [8].

По химической группе НП – D-эритро-(1,2,3'-тригидроксипропил)-птеридин, который вырабатывается макрофагами при стимуляции цитокинами. Данный биомаркер идентифицирован как промежуточный продукт метаболизма гуанозинтрифосфата в биооптерин. К высвобождению НП приводит действие интерферона γ , активирующего основной фермент цепочки трансформации гуанозинтрифосфата в НП. Другие цитокины незначи-

Рис. 1. Порочный круг влияния симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и медиаторов воспаления на ремоделирование сердца и сосудистую дисфункцию.



тельно или лишь опосредованно оказывают влияние на образование НП. Биологическая функция НП к настоящему времени остается до конца не выясненной, несмотря на то что антиоксидантная функция его метаболитов доказана [9].

Физиологическая концентрация НП в сыворотке крови невысока – в среднем 5,2 нмоль/л [10]. Для оценки уровня маркера используют иммуноферментные наборы для количественного определения НП в плазме, сыворотке крови и моче.

Определение уровня данного биологического маркера можно рассматривать как метод оценки активности ряда патологий сердечно-сосудистой системы и использовать в качестве инструмента для прогнозирования их прогрессирования и исхода [11].

Эттингер Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

Ахмедова Мадина Фатхуллаевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отд-ния взрослой кардиохирургии многопрофильной клиники «AKFA Medline». E-mail: drmadina@yandex.ru; ORCID: 0000-000206184-6742

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

Калова Марина Ризуановна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Гасанова Эльвина Тофиковна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Olga A. Ettinger – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

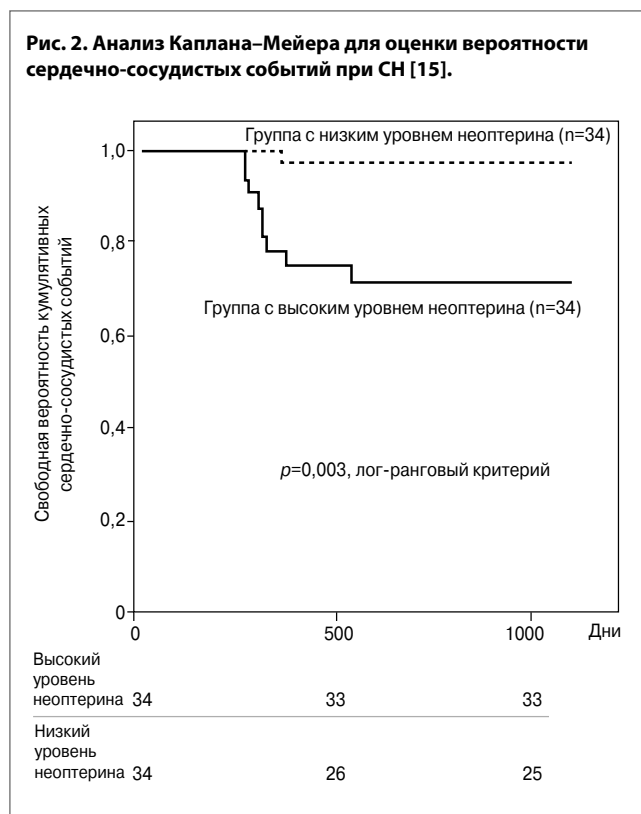
Madina F. Akhmedova – Cand. Sci. (Med), AKFA Medline. E-mail: drmadina@yandex.ru; ORCID: 0000-000206184-6742

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: Radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

Marina R. Kalova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: marina717717@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8949-4523

Elvina T. Gasanova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

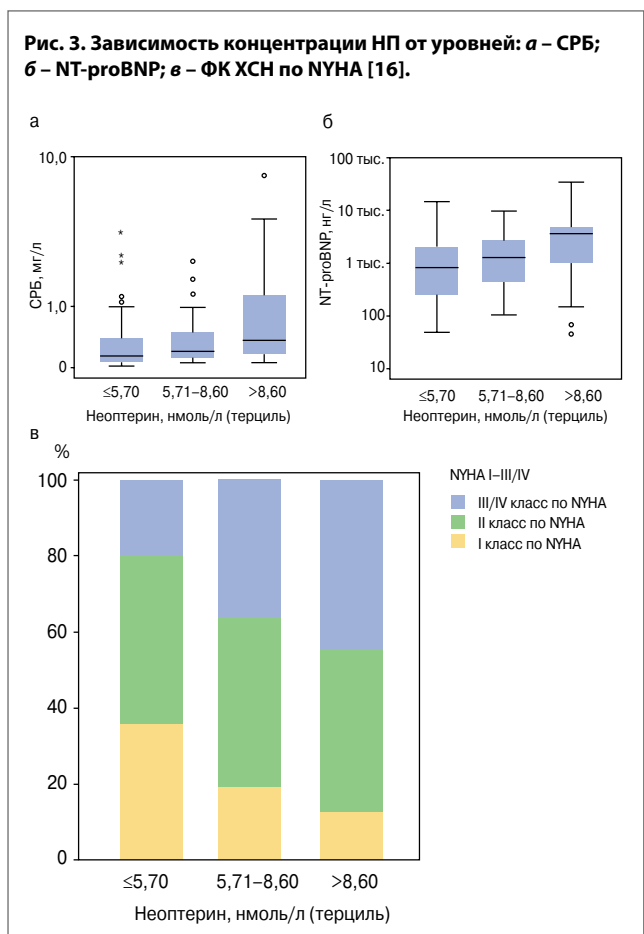


В доступной нам литературе изучению уровня НП у пациентов с СН посвящено небольшое количество работ [11].

При анализе уровня НП в плазме крови больных с ХСН (Е.А. Озерова и соавт.; R. Caruso и соавт.) выявлена статистически достоверная связь уровня биомаркера с параметрами прогрессирования нарушения структуры и функции сердца [12, 13].

Исследование Z. Shao и соавт. направлено на изучение изменения уровня НП в моче пациентов с ХСН: 53 пациентам с СН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$ проведены эхокардиографическое исследование и оценка максимального потребления кислорода и соотношения вентиляции/выработки углекислого газа (VE/VCO₂). Уровни НП в моче количественно определены с помощью жидкостной хроматографии тандемным масс-спектрометрическим анализом. Получены следующие данные: отрицательная корреляционная связь уровня НП с ФВ ЛЖ ($r = -0,33, p = 0,017$), положительная корреляция со значением индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ ($r = 0,31, p = 0,029$), индексированного конечно-систолического объема ЛЖ ($r = 0,32, p = 0,024$) и отношения E/e' на септальной части митрального кольца ($r = 0,28, p = 0,041$). Достоверной связи между концентрацией НП в моче и максимальным потреблением кислорода не получено (пик VO₂: $r = -0,25, p = 0,07$), однако отмечена статистически достоверная корреляция между уровнем биомаркера в моче и максимальным соотношением вентиляции/выработки углекислого газа (VE/VCO₂max: $r = 0,38, p = 0,005$). Исследователи установили, что увеличение уровня маркера в моче связано с тяжестью заболевания у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ [14].

В 2016 г. японские исследователи обнаружили статистически достоверное увеличение концентрации НП у больных с ХСН по мере утяжеления функционального класса (ФК) заболевания, а также наличие положительной корреляционной связи маркера с параметрами диастолической функции ЛЖ [15]. Кроме того, анализ Каплана–Мейера показал, что в группе с высоким содержанием НП вероятность сердечно-сосудистых событий выше, чем в группе с низким содержанием биомаркера (рис. 2).



В 2018 г. российскими учеными проведено исследование по изучению уровня фракталкина и НП у пациентов с ХСН. Авторы пришли к выводу, что увеличение концентрации биологических маркеров у больных с СН по сравнению с контрольной группой свидетельствует о роли системной воспалительной реакции в патогенезе ЗНК и дает возможность оценки уровня биомаркеров для расчета риска утяжеления ХСН и использования в качестве терапевтической мишени для предотвращения прогрессирования заболевания, особенно у больных с низкой ФВ ЛЖ [11].

В 2019 г. L. Lanser и соавт. провели исследование уровня НП у пациентов с СН неишемического генеза. Концентрация НП имела прямую корреляционную связь с уровнем предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ) и классом ХСН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA (ФК I – 5,60 нмоль/л, ФК II – 6,90 нмоль/л, ФК III/IV – 7,80 нмоль/л, $p = 0,033$); рис. 3. Более высокие уровни биомаркера явились предиктором неблагоприятного исхода (смерть или госпитализация из-за декомпенсации СН) независимо от возраста и пола, а также от установленных предикторов ХСН, таких как ФК по NYHA, концентрация NT-proBNP, расчетная скорость клубочковой фильтрации и ФВ ЛЖ [16].

Весьма интересны данные K. Verg и соавт. по оценке уровня биомаркера у 1018 пациентов с планируемыми кардиохирургическими операциями. Согласно полученным результатам определение концентрации НП повышает точность прогнозирования риска послеоперационной сердечной дисфункции [17].

Таким образом, повышенная продукция НП характерна для пациентов с ХСН, что подтверждает патогенетическое значение активации клеточного иммунитета в развитии ЗНК. Полученные данные позволяют использовать этот биомаркер в качестве диагностического и прогностического лабораторного инструмента. Изучение системной

воспалительной реакции в патогенезе СН представляется перспективным и требует проведения проспективных исследований для более детального анализа роли НП в патогенезе ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (номер госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).

The study was carried out as a part of the state assignment of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" (state registration number NIRAAA-A18-118040390145-2).

Литература/References

1. Baman JR, Ahmad FS. Heart Failure. *JAMA*. 2020;324(10):1015. DOI:10.1001/jama.2020.13310
2. Desai RJ, Mahesri M, Chin K, et al. Epidemiologic characterization of heart failure with reduced or preserved ejection fraction populations identified using Medicare claims. *Am J Med*. 2021;134(4):241-51. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.09.038
3. Checa C, Medina-Perucha L, Munõs M-A, et al. Living with advanced heart failure: A qualitative study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243974. DOI:10.1371/journal.pone.0243974
4. Castillo EC, Vázquez-Garza E, Yee-Trejo D, et al. What is the role of the inflammation in the pathogenesis of heart failure? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):1-15. DOI:10.1007/s11886-020-01382-2
5. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair. *Cells*. 2021;10(1):51. DOI:10.3390/cells10010051
6. Ciutac AM, Dawson D. The role of inflammation in stress cardiomyopathy. *Trends in cardiovascular medicine*. 2021;31(4):225-30. DOI:10.1016/j.tcm.2020.03.005
7. Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, et al. Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(5):685-701. DOI:10.1007/s10741-019-09860-8
8. Demir Ş, Ede H, Kaplan M, et al. Neopterin as a novel marker; well correlated with mortality and morbidity in patients with advanced systolic heart failure. *Acta Cardiol*. 2019;74(3):216-21. DOI:10.1080/00015385.2018.1478266
9. Орлова О.В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010;1:48-53 [Orlova OV. Neopterin u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju i recipientov serdca. *Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2010;1:48-53 (in Russian)].
10. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem*. 1989;27:81-141. DOI:10.1016/s0065-2423(08)60182-1
11. Полунина Е.А. Клинико-патогенетические фенотипы хронической сердечной недостаточности и прогнозирование их течения. Дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2019 [Polunina EA. Kliniko-patogeneticheskie fenotipy khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i prognozirovanie ikh techeniya. Dis. ... d-ra med. nauk. Astrakhan', 2019 (in Russian)].
12. Озерова Е.А., Князева Л.И., Горьянов И.И., и др. Динамика содержания ФНО-α и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения. *Фундаментальные исследования*. 2005;6:99 [Ozerova EA, Kniازهva LI, Goriainov II, et al. Dinamika sodержaniya FNO-α i neopterina u bol'nyh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu na fone lecheniya. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2005;6:99 (in Russian)].
13. Caruso R, De Chiara B, Campolo J, et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clin Biochem*. 2013;46(1-2):94-8. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2012.10.022
14. Shao Z, Zhang R, Shrestha K, et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1839-43. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.03.016
15. Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2016;3(1):53-9. DOI:10.1002/ehf2.12070
16. Lanser L, Pölzl G, Fuchs D, et al. Neopterin is associated with disease severity and outcome in patients with non-ischaemic heart failure. *J Clin Med*. 2019;8(12):2230. DOI:10.3390/jcm8122230
17. Berg KS, Stenseth R, Pleym H, et al. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(5):598-603. DOI:10.1093/icvts/ivv219

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU