

© В.И.Старостина, В.В.Сперанский, Д.А.Валишин, Р.М.Зарипова, В.П.Головин, 2009
УДК 616.61-002.151-092:577.156.2

*В.И. Старостина¹, В.В. Сперанский², Д.А. Валишин¹, Р.М. Зарипова²,
В.П. Головин²*

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ АТРИАЛЬНЫХ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

V.I. Starostina, V.V. Speranskiy, D.A. Valishin, R.M. Zaripova, V.P. Golovin

THE VALUES OF THE SYSTEM OF ARTERIAL NATRIURETIC PEPTIDES IN PATHOGENESIS OF HEMORRAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

¹Кафедра инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Института последипломного образования, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение роли показателей системы атриальных натрийуретических пептидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследуемую группу были включены 32 пациента мужского пола в возрасте от 16 до 56 лет с тяжёлым и среднетяжёлым течением ГЛПС без сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Контрольная группа состояла из 12 человек и соответствовала группе наблюдения по полу, возрасту и данным анамнеза. Концентрацию атриального натрийуретического пептида 1-28 (АНП 1-28) в плазме крови определяли иммуноферментным методом при помощи тест-системы фирмы Peninsula (USA) после предварительной экстракции. Для определения количества N-терминального атриального натрийуретического пропептида 1-98 (NT-проАНП 1-98) в плазме крови использовали иммуноферментный набор EIA for NT-proANP 1-98 фирмы Biomedica (Австрия). Статистическую обработку проводили при помощи стандартного пакета программ Statistica 7.0. Применяли медиану, перцентили, максимальные и минимальные значения показателей, метод Манна – Уитни, метод ранговой корреляции Спирмена. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В течение олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов у пациентов с тяжёлой формой ГЛПС наблюдается статистически достоверное снижение концентрации АНП 1-28 по сравнению с контрольной группой. У больных со среднетяжёлым течением ГЛПС в полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах заболевания концентрация этого пептида достоверно ниже, чем в контрольной группе. Минимальные показатели АНП 1-28 зарегистрированы в полиурическом периоде болезни. У пациентов с тяжёлой формой ГЛПС в течение олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов имеет место статистически достоверное повышение концентрации NT-проАНП 1-98 по сравнению с контрольной группой. У больных со среднетяжёлым течением ГЛПС отмечается достоверное повышение уровня прогормона в плазме только в полиурическом периоде. Максимальные значения NT-проАНП 1-98 зарегистрированы в полиурическом периоде заболевания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных ГЛПС имеет место снижение концентрации АНП 1-28 в крови, наиболее выраженное в полиурическом периоде заболевания, и повышение уровня NT-проАНП 1-98 с максимумом в полиурическом периоде ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, атриальный натрийуретический пептид 1-28, N-терминальный атриальный натрийуретический пропептид 1-98.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation to evaluate the role of the system of arterial natriuretic peptides in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). **PATIENTS AND METHODS.** The investigated group included 32 male patients of the age of 16 to 56 years old with severe and moderately severe flow of HFRS without concomitant renal pathology, cardiac and endocrine system. The control group included 12 patients and correlated with the observed group by gender, age and medical history. The concentration of natriuretic peptide 1-28 (ANP 1-28) in blood was determined by immunoferment method with the Peninsula (USA) test system after previous extraction. For the determination of the amount of N-terminal arterial natriuretic propeptide 1-98 (NT-proASP 1-98) in blood we used immunoferment kit EIA for NT-proANP Biomedica (Austria). The statistic evaluation was made with the use of the standard kit of programs Statistica 7,0. We used median, percentile, maximal and minimal values of the data, Mann –Whitney method, the Spearman rank correlation method. **RESULTS.** During oliguremic, polyuremic and early reconvalescent period in patients with severe form of HFRS was noticed a statistically significant decrease in the concentration of ANP 1-28 in comparison with the control group. In patients with moderate flow of HFRS in polyuremic and early reconvalescent period the concentration for this peptide is significantly lower than in control group. The minimal values of ANP 1-28 was registered in polyuremic period of the disease. In patients with the moderately severe form of the HFRS is noted statistically significant increase of the prohormone level in plasma only in polyuremic period. The maximal values of NT-proANP 1-98 were

registered in polyuremic period of the disease. *CONCLUSION.* In patients with HFHS in noted the decrease in concentration of ANP 1-28 in blood, with the most expression in polyuremic period of the disease, and the increase of the level of NT-proANP 1-98 with the maximal values in polyuremic period of HFHS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, arterial natriuretic peptide 1-28, N-terminal arterial sodiumuremic propeptide 1-98.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) характеризуется широким распространением, высоким уровнем заболеваемости в природных очагах, нередко протекает в тяжёлой форме.

Атриальный натрийуретический пептид 1-28 (АНП 1-28) состоит из 28 аминокислот, имеет молекулярную массу 3080,46 и является одной из основных циркулирующих форм семейства натрийуретических пептидов [1,2]. АНП 1-28 проявляет мощное натрийуретическое и сосудорасширяющее действия, является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2]. Синтезируется этот гормон в основном миоэндокринными клетками предсердий и в небольших количествах клетками желудочков сердца из прогормона, состоящего из 126 аминокислот (проАНП 1-126), из которого под действием эндопептидаз образуются собственно АНП 1-28 и N-терминальный атриальный натрийуретический пропептид 1-98 (NT-проАНП 1-98) в эквимолярных количествах. NT-проАНП 1-98 метаболизируется медленнее, чем АНП 1-28, и его концентрация в плазме в 10-50 раз выше, чем концентрация АНП 1-28 [3,4].

АНП 1-28 оказывает значительное влияние на функционирование почек и сердечно-сосудистой системы, патология которых выступает на первый план у больных ГЛПС.

Целью настоящей работы явилось изучение роли системы атриальных натрийуретических пептидов в патогенезе ГЛПС путём определения концентрации АНП 1-28 и NT-проАНП 1-98 в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС и проведения корреляционного анализа с клиническими и лабораторными показателями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу были включены 32 пациента мужского пола в возрасте от 16 до 56 лет с тяжёлым и среднетяжёлым течением ГЛПС без сопутствующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Верификацию диагноза осуществляли при помощи метода флюоресцирующих антител. У всех больных наблюдалось четырёхкратное и более нарастание титра антихантавирусных антител. Наблюдения проводили в течение трёх периодов заболевания – оли-

гурического, полиурического и раннего реконвалесцентного.

Контрольная группа состояла из 12 человек и соответствовала группе наблюдения по полу, возрасту и данным анамнеза.

Концентрацию атриального натрийуретического пептида 1-28 (АНП 1-28) в плазме крови определяли иммуноферментным методом при помощи тест-системы Enzymimmunoassay for ANP alpha 1-28 (human) Peninsula Laboratories Inc. фирмы Peninsula (USA) после предварительной экстракции. Для определения количества NT-проАНП 1-98 в плазме использовали иммуноферментный набор Enzymimmunoassay for NT-proANP 1-98 фирмы Biomedica (Австрия).

Статистическую обработку проводили при помощи стандартного пакета программ Statistica 7.0. В качестве показателей описательной статистики применяли медиану, перцентили, максимальные и минимальные значения показателей. Для определения достоверности различий использовали метод Манна – Уитни, для характеристики корреляционных связей – метод ранговой корреляции Спирмена. При проведении корреляционного анализа показатели пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением ГЛПС рассматривались совместно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов у больных тяжёлой формой ГЛПС наблюдается статистически достоверное снижение концентрации АНП 1-28 по сравнению с контрольной группой (значения всех показателей представлены в табл. 1, коэффициенты достоверности различий между величинами – в табл. 2). У пациентов со среднетяжёлым течением ГЛПС в полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах концентрация этого пептида достоверно ниже, чем в контрольной группе. Минимальные показатели АНП 1-28 зарегистрированы в полиурическом периоде, причём при тяжёлой форме показатель достоверно ниже, чем при среднетяжёлой форме ($U=27,0$; $Z=1,97$; $p=0,049$). Обращает на себя внимание значительный размах значений АНП 1-28, наиболее выраженный в олигурическом периоде болезни (рис. 1).

Отсутствует корреляционная связь между АНП 1-28 и суточным количеством мочи во все

Показатели АНП 1-28 и NT-проАНП 1-98 у больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания

Показатели		Контрольная группа	Олигурический период		Полиурический период		Период ранней реconvalesценции	
			Средне-тяжёлая форма	Тяжёлая форма	Средне-тяжёлая форма	Тяжёлая форма	Средне-тяжёлая форма	Тяжёлая форма
АНП 1-28, нг/мл	Me	85,4 (n=12)	83,6(n=11)	55,1(n=13)	57,8(n=10)*	33,0(n=11)*	68,2(n=11)	52,8(n=9)
	P25	79,0	37,1	36,4	42,0	25,9	52,7	49,4
	P75	94,3	113,3	75,7	77,6	49,4	74,9	54,5
	min	74,7	17,4	8,8	16,9	23,8	44,4	45,1
	max	103,2	208,6	225,5	108,1	65,0	114,3	72,3
NT-проАНП1-98, нмоль/л	Me	1,2 (n=12)	2,5(n=12)	3,0(n=17)	4,9(n=11)	7,6(n=13)	2,0(n=12)	2,0(n=9)
	P25	0,8	1,0	1,9	3,3	2,9	1,1	1,6
	P75	1,5	4,2	7,1	6,7	8,2	3,1	3,2
	min	0,5	0,2	0,1	1,0	0,1	0,3	1,2
	max	2,1	10,1	12,3	7,3	9,6	4,8	5,1

Значения показателей, достоверно отличающиеся от контрольной группы, выделены жирным шрифтом. Значения показателей, имеющие достоверные различия между величинами у больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением ГЛПС, отмечены звёздочкой. Me – медиана, P25 и P75 – двадцать пятый и семьдесят пятый процентиля, min и max – минимальные и максимальные значения показателей.

периоды ГЛПС и между этим гормоном и артериальным давлением (АД) в олигурическом и раннем реconvalesцентном периодах заболевания. Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы ($r=-0,497$; $p<0,05$) между АНП 1-28 и систолическим АД в полиурическом периоде.

У пациентов с тяжёлой формой ГЛПС в течение олигурического, полиурического и раннего реconvalesцентного периодов имеет место статистически достоверное повышение концентрации NT-проАНП 1-98 по сравнению с контрольной группой. У больных со среднетяжёлым течением ГЛПС отмечается достоверное повышение уровня прогормона в плазме только в полиурическом перио-

де. Максимальные значения NT-проАНП 1-98 зарегистрированы в полиурическом периоде болезни. В течение трёх, рассматриваемых нами, периодов заболевания наблюдается чрезвычайно большой диапазон величин этого пептида в плазме крови (рис. 2).

В периоде олигурии значение NT-проАНП 1-98 коррелирует с уровнем креатинина ($r=0,54$; $p<0,05$). В полиурическом и раннем реconvalesцентном периодах ГЛПС не выявлены корреляционные связи между значениями данного прогормона и клиническими показателями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятно, причиной своеобразной динамики АНП 1-28 у больных ГЛПС и особенностей корреляционных связей этого гормона с клиническими показателями служат кровоизлияния в области предсердий, сопровождающиеся повышением высвобождения АНП 1-28 с последующим снижением резервных компенсаторно-адаптационных возможностей синтеза и секреции гормона. В пользу этого предположения свидетельствуют литературные данные, где упоминается наличие геморрагий в области предсердий при ГЛПС, выявленное на аутопсии [5,6]. Ха-

Таблица 2
Достоверность различий между значениями АНП 1-28, NT-проАНП 1-98 у больных ГЛПС и показателями контрольной группы (по Манну – Уитни)

Пациенты		Контрольная группа					
		АНП 1-28			NT-проАНП 1-98		
		U	Z	p	U	Z	p
ОП СФ	АНП 1-28	59,0	0,4	0,667			
	NT-проАНП 1-98				45,5	1,5	0,13
ТФ	АНП 1-28	30,0	2,6	0,0090			
	NT-проАНП 1-98				38,5	2,8	0,0049
ПП СФ	АНП 1-28	24,0	2,4	0,018			
	NT-проАНП 1-98				7,0	3,6	0,00028
ТФ	АНП 1-28	0,0	4,1	0,000049			
	NT-проАНП 1-98				35,5	2,3	0,021
РР СФ	АНП 1-28	16,0	3,1	0,0021			
	NT-проАНП 1-98				42,0	1,7	0,083
ТФ	АНП 1-28	0,0	3,8	0,00012			
	NT-проАНП 1-98				14,5	2,8	0,005

ОП – олигурический период; ПП – полиурический период; РР – период ранней реconvalesценции; СФ – среднетяжёлая форма ГЛПС; ТФ – тяжёлая форма ГЛПС. Значения показателей, достоверно отличающиеся от контрольной группы, выделены жирным шрифтом.

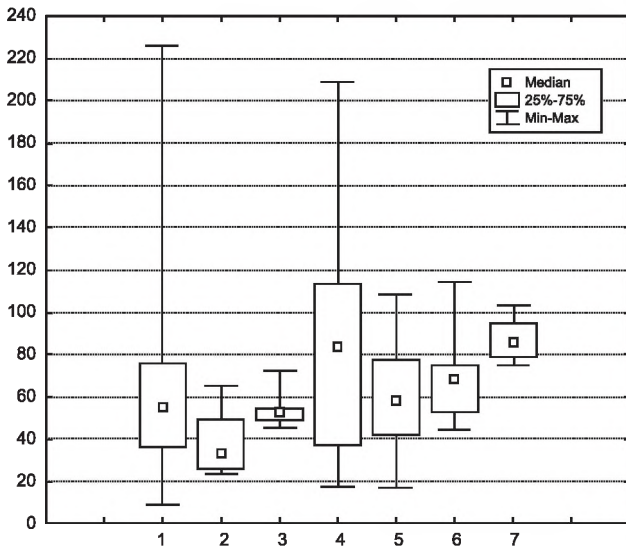


Рис. 1. Показатели АНП 1-28 у больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания. По вертикали – значения концентрации АНП 1-28 (нг/мл), по горизонтали – номера групп. 1, 2, 3 – графическое изображение показателей у пациентов с тяжёлой формой ГЛПС, олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов соответственно. 4, 5, 6 – графическое изображение показателей у пациентов со среднетяжёлой формой ГЛПС, олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов, соответственно. 7 – графическое изображение показателей АНП 1-28 в контрольной группе.

рактерной чертой ГЛПС И. Цончев назвал кровоизлияния в стенку правого предсердия [6], которое является самой значимой областью выработки АНП 1-28 [2,7]. Следует учесть и тот факт, что миоэндокринных клеток, являющихся продуцентами АНП 1-28, в 1,5 – 3 раза больше в правом предсердии, чем в левом [2,7].

Повышение уровня NT-проАНП 1-98 во все периоды заболевания, его динамика с максимумом в полиурическом периоде связаны с микроповреждениями в области предсердий, сопровождающимися повышением высвобождения NT-проАНП 1-98 и повреждением и/или гемодинамическим блокированием структур, отвечающих за его метаболические превращения. Нарушение почечной гемодинамики протекает по типу «бледная кора, тёмно-красные пирамиды» [5,6], а в клетках дистальных почечных канальцев, расположенных в коре почек, из NT-проАНП 1-98 образуется уродилатин [2].

Наличие положительной связи средней силы между концентрацией NT-проАНП 1-98 и уровнем креатинина можно объяснить следующим образом: чем более выражено поражение почек, тем выше уровень креатинина, тем меньше метаболизируется NT-проАНП 1-98, и тем выше его концентрация в крови.

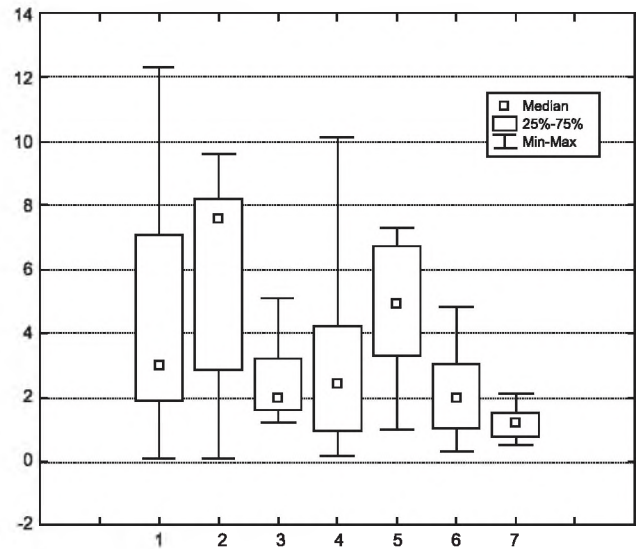


Рис. 2. Показатели NT-проАНП 1-98 у больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания. По вертикали – значения концентрации NT-проАНП 1-98 (нмоль/л), по горизонтали – номера групп. 1, 2, 3 – графическое изображение показателей у пациентов с тяжёлой формой ГЛПС, олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов соответственно. 4, 5, 6 – графическое изображение показателей у пациентов со среднетяжёлой формой ГЛПС, олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов, соответственно. 7 – графическое изображение показателей NT-проАНП 1-98 в контрольной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ГЛПС имеет место снижение концентрации АНП 1-28 в крови, наиболее выраженное в полиурическом периоде заболевания.
2. Наблюдается повышение уровня NT-проАНП 1-98 с максимумом в полиурическом периоде ГЛПС.
3. Отсутствие корреляционных связей между АНП 1-28 и суточным количеством мочи, а также показателями АД в олигурическом и полиурическом периодах ГЛПС, вероятно, свидетельствует о поражении тех почечных и сосудистых структур, на которые оказывает влияние этот гормон.
4. Отсутствие многих физиологических корреляционных связей в периоде ранней реконвалесценции свидетельствует о сохраняющейся незавершенности патологического процесса.
5. Показатели АНП 1-28 и NT-проАНП 1-98 не могут служить критериями для разграничения периодов и степеней тяжести ГЛПС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of a-human atrial natriuretic peptide (a-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118 (1): 131-139
2. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic peptide family. *Lancet* 1997; 349 (9061): 1307-1310
3. Clerico A, Iervasi G, Del Ry S, Giannessi D. Immunoassay

methods for the measurement of natriuretic cardiac hormones (ANP, BNP, and related peptides) in humans. *J Clin Ligand Assay* 1999; 22 (4): 194-204

4. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A Review. *Clin Chem* 2004; 50 (1): 33-50

5. Зеленский АИ, Ковальский ГС, Константинов АА. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР. Хабаровск, 1979; 30-31

6. Цончев Ив. Поражения почек при некоторых инфекционных заболеваниях. В: *Болезни почек*. Г. Маждраков, Н. Попов, ред. Медицина и физкультура 1976; 725-728

7. Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22 (1): 49-53

Поступила в редакцию 29.09.2008 г.

Принята в печать 10.02.2009 г.