

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-03

УДК: 616.12-005.4:616.24-037

ПРОГНОСТИЧНІ БІОМАРКЕРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Лілевська А.А., Сєркова В.К., Савицька О.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: Lilevska.anastasiia@gmail.com

Статтю отримано 8 серпня 2019 р.; прийнято до друку 10 вересня 2019 р.

Анотація. У даний час проблема асоційованої патології бронхолегеневої і серцево-судинної систем розглядається не тільки як поєднання різних захворювань, але і як взаємообтяжуючий стан із загальними патогенетичними ланками. Цей факт все частіше сприймається в контексті "серцево-легеневого континууму". Мета дослідження - визначити значущість біомаркерів, що характеризують роль ліпідних порушень і процеси деструкції атеросклеротичної бляшки для ранньої діагностики ІХС у хворих на ХОЗЛ. Обстежено 197 чоловіків, з яких 153 особи - з діагнозом ХОЗЛ та 44 пацієнта зі стабільною ішемічною хворобою серця II, III ФК (середній вік $56,4 \pm 3,8$ років). Рівень ЛП (а) та РАРР-А визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм "Statistica" v. 10.0 і "Microsoft Office Excel 2010". Виявлено відмінності в ліпідному спектрі крові хворих з ізольованою легеневою патологією та при поєднанні ХОЗЛ з ІХС. Середній рівень ЛП (а) у групі хворих на ізольоване ХОЗЛ становив $18,53 \pm 3,73$ мг/дл ($p > 0,05$), у хворих на ІХС - $46,27 \pm 2,78$ мг/дл ($p < 0,05$), у пацієнтів з коморбідною патологією - $49,43 \pm 3,11$ мг/дл ($p < 0,05$), що дозволило виділити рівень ЛП (а) більше 17 мг/дл в якості можливого предиктора розвитку ІХС. Методом бінарної логістичної регресії встановлено високо достовірний вплив наявності ІХС на рівень РАРР-А у хворих з поєднаною патологією: $ВШ=14,516$, $ДІ=6,627-31,798$; у той час як вплив ХОЗЛ на частоту підвищення рівня РАРР-А був не суттєвим. Підтверджена значущість введення в практику визначення біомаркерів ризику виникнення і прогресування ІХС у хворих на ХОЗЛ, а саме рівень ЛП (а) і РАРР-А. Існує необхідність у проведенні епідеміологічних досліджень, щоб краще зрозуміти механізми, діагностичне і прогностичне значення РАРР-А та ЛП (а) у безсимптомних суб'єктів і у суб'єктів з добре документованою ІХС при наявності кардіореспіраторної патології.

Ключові слова: коморбідність ХОЗЛ та стабільної ІХС, ліпопротеїн (а), асоційований з вагітністю протеїн плазми А (РАРР-А).

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень про взаємозв'язок ХОЗЛ з кардіоваскулярною патологією, можна зробити висновок про те, що ризик серцево-судинних ускладнень при наявності ХОЗЛ значно вище, ніж без нього [9, 17]. В останні роки все ширше обговорюються системні ефекти ХОЗЛ, які зумовлені хронічною інфекцією, сенсibiliзацією, змінами газового складу крові, порушеннями мікроциркуляції, наявністю оксидантного стресу, постійною дією факторів ризику виникнення захворювання [16]. За даними дослідження ECLIPSE, в якому було проведено багатостороннє вивчення ХОЗЛ, показано, що у пацієнтів з ХОЗЛ статистично достовірно підвищена поширеність патології серцево-судинної системи, інфаркту міокарда, інсульту, аритмій, остеопорозу, діабету. Можна припустити, що асоціація ХОЗЛ та ІХС пов'язана з загальними факторами ризику (стать, вік, куріння, низький рівень соціально-економічного становища) та аналогічними патогенетичними механізмами [5]. Поєднання ХОЗЛ і ІХС призводить до зміни клінічної картини і утруднення діагностики ІХС, відповідно зростає ризик смерті, що обумовлює необхідність використання додаткових інструментів ранньої діагностики [1]. Істотною роль в розвитку коронарного атеросклерозу як морфологічної основи ІХС відіграє дисліпопротеїнемія. Епідеміологічні дослідження, проведені на великих гру-

пах населення в різних країнах показали, що підвищення рівня холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ІХС, тоді як при збільшенні вмісту ЛПВЩ відзначена більш низька захворюваність ІХС. У той же час в клінічній практиці досить часто зустрічаються хворі з важкими формами ІХС, у яких показники спектру ліпідів плазми крові знаходяться в межах норми [5]. В сучасних дослідженнях виявлено, що ліпопротеїн (а) бере активну участь у формуванні та зростанні атеросклеротичної бляшки. Він стимулює рух моноцитів, окислення ЛПНЩ і захоплення окислених ЛПНЩ макрофагами, а також сприяє розростанню гладком'язових клітин. Тому пацієнти з підвищеною концентрацією ЛП (а) знаходяться в групі ризику по розвитку раннього атеросклерозу та його клінічних проявів - ІХС та цереброваскулярної хвороби [5, 13]. Вивченню ліпідного профілю у хворих на ІХС та ХОЗЛ присвячено достатня кількість робіт, проте дослідження його при поєднанні ХОЗЛ і ІХС поодинокі і неоднозначні, а робіт з оцінки рівня ЛП (а) при коморбідності ІХС та ХОЗЛ нами не виявлено.

Аналіз активності запальної реакції при ХОЗЛ, вираженість якої невинно зростає з прогресуванням хвороби, тобто з посиленням бронхообструкції, збільшує ризик розвитку фатальних та нефатальних кардіоваску-

лярних подій [16]. За інфекційного характеру запалення при ХОЗЛ під дією ендотоксину (грамнегативна інфекція) або тейхоєвих кислот (грампозитивна мікрофлора), які потрапили в системний кровотік, на моноцити та макрофаги, що циркулюють в крові, відбувається продукція ключових маркерів системного запалення - ФНП- α та ІФН- γ завдяки механізмам позитивного зворотного зв'язку. В подальшому запускається каскад вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ейкозаноїди), які спричинюють клінічні прояви системного запалення [3, 8]. Передбачається, що посилення локального та системного запалення, а саме судинне запалення сприяє виникненню і прогресуванню атеросклерозу, що викликано деструкцією атерому. Маркером деструкції може бути pregnancy-associated plasma protein A - PAPP-A. PAPP-A - цинків'язуюча протеїназа, що продукується різними типами клітин, у тому числі активованими макрофагами в атеросклеротичній бляшці, та циркулює як активний гомодимер ковалентно зв'язаний з головним основним протеїном еозинофілів. PAPP-A знижує протеїн, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBPs) -4 та -5, таким чином, інсуліноподібний фактор росту IGF-1 зв'язується з рецепторами IGF 1 типу на поверхні клітин. Протеолітичну деградацію IGFBPs розглядають як механізм, відповідальний за випуск біологічно активного IGF-1. IGF-1 стимулює клітинну проліферацію та диференціацію і може, таким чином, призводити до швидкого зростання бляшки. В низці досліджень показано, що збільшення рівня PAPP-A корелює з наявністю нестабільної стенокардії, ступеню стенозу та прогнозує наслідки гострого коронарного синдрому [6]. Дані про дослідження PAPP-A у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ІХС нами не виявлено.

Мета дослідження - визначити значущість біомаркерів, що характеризують роль ліпідних порушень і процеси деструкції атеросклеротичної бляшки для ранньої діагностики ІХС у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі пульмонологічного та кардіологічного відділень Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова. За темою дослідження обстежено 197 чоловіків, в тому числі 153 особи з діагнозом хронічне обструктивне захворювання легень та 44 пацієнта зі стабільною ішемічною хворобою серця II, III функціональний клас, середній вік чоловіків $56,4 \pm 3,8$ років. Групу контролю становили 50 практично здорових чоловіків, середній вік $42,8 \pm 4,1$ років. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ХОЗЛ був верифікований відповідно до наказу МОЗ України №555 від 27.06.2013р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень" та положеннями, сформульованими в документі GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017). Діаг-

ноз ІХС стабільна стенокардія напруги, встановлений відповідно до наказу МОЗ України №152 від 02.03.2016р. на основі клініки, велоергометрії, ЕКГ, коронарографії.

Рівень ЛП (а) визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) - набір реактивів Cormay, Diagnostic Automation, Inc, Польща. Вміст PAPP-A в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою IBL-INTERNATIONAL PAPP-A US (ultrasensitive) Enzyme Immunoassay Kit (Germany).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм "Statistica" v. 10.0 і "Microsoft Office Excel 2010". Достовірність результатів оцінювали за допомогою критерію Стюдента, достовірними вважалися розбіжності при $p < 0,05$. Взаємозв'язок ознак визначали за допомогою коефіцієнтів кореляції (r) Пірсона і Спірмана. Для порівняння середніх у двох незалежних групах використовували тест Манна-Уїтні. Ступінь вираженості асоціації визначали шляхом розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) та його довірчого інтервалу (ДІ).

Результати. Обговорення

Характеристика хворих на ізолюване ХОЗЛ, стабільну ІХС та поєднану патологію представлена в таблиці 1.

Аналіз рівня ЛП (а) в контрольній групі визначив коливання в значному діапазоні - від 6,78 до 20,4 мг/дл, склавши в середньому $14,37 \pm 2,19$ мг/дл. За точку відсічення від нормативів був прийнятий рівень ЛП (а) - 17,12 мг/дл. У пацієнтів з ХОЗЛ рівень ЛП (а) був незначно підвищений у 5 з 36 хворих (13,9%) і становив в середньому $18,53 \pm 3,73$ мг/дл ($p > 0,05$). У той же час суттєве підвищення рівня ЛП (а) мало місце як в групі хворих на ІХС (у 21 з 38 хворих - 55,3%), так і в групі з коморбідною патологією (у 26 з 48 пацієнтів - 60,53%, $p < 0,05$). Середній рівень ЛП (а) був підвищений як у групі хворих на ІХС ($46,27 \pm 2,78$ мг/дл, $p < 0,05$), так у пацієнтів з кардіореспіраторною патологією ($49,43 \pm 3,11$ мг/дл) без наявності істотних відмінностей між цими групами ($p > 0,05$). Аналіз вивченого показника дозволив відзначити, що ступінь зміни рівня ЛП (а) ($\Delta\%$) був найбільшим у хворих з поєднанням ХОЗЛ та ІХС. Ступінь зміни рівня ЛП (а) у всіх групах обстежених на ХОЗЛ не залежав від ступеня тяжкості обмеження повітряного потоку. У хворих з III ФК стенокардії рівень ЛП (а) був достовірно вище, ніж у пацієнтів з II ФК як при монопатології ІХС, так і при поєднанні ІХС та ХОЗЛ (відповідно $52,71 \pm 2,86$ проти $39,84 \pm 3,12$ мг/дл у пацієнтів з ІХС та $55,65 \pm 3,72$ проти $43,15 \pm 4,13$ мг/дл у хворих з поєднанням ХОЗЛ та ІХС). Ймовірно, більш високий вміст ЛП (а) асоціюється зі збільшенням ступеня тяжкості ІХС.

Підвищений рівень ЛП (а) може збільшувати кардіоваскулярний ризик за рахунок потенціювання атерогенезу в результаті накопичення ЛП (а) в інтимі та тромботичних ефектів апобліка Апо (а), який має структурну подібність молекулі плазміногену але не має при

Таблиця 1. Характеристика хворих на ХОЗЛ та ІХС (М±m).

Показник	ІХС (n=44)	ХОЗЛ (n=76)	ХОЗЛ+ІХС (n=77)	p1	p2
Вік, років	54,74±3,18	53,54±2,18	55,85±2,25	>0,05	>0,05
Тривалість ХОЗЛ, років	-	12,07±1,04	13,27±1,04	-	>0,05
Тривалість ІХС, років	7,03±0,74	-	6,78±0,82	>0,05	-
Обтяжений сімейний анамнез по ІХС, n/%	19 (43,11)	16 (20,75)	46 (59,74)	>0,05	<0,05
Куріння, n/%	30 (68,18)	64 (84,21)	66 (85,71)	<0,05	>0,05
Індекс пачко/років	8,72±0,87	12,46±1,12	14,43±1,23	<0,05	>0,05
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	23,13±2,14	21,46±1,87	24,71±1,85	>0,05	>0,05

Примітки: p1 - достовірність відмінностей між основною групою і групою хворих на ІХС; p2 - достовірність відмінностей між основною групою і групою хворих на ХОЗЛ.

цьому фібринолітичної активності. Відомо, що ЛП (а) перешкоджає фібринолізу і пригнічує трансформуючий фактор росту β , що сприяє дестабілізації атеросклеротичної бляшки і збільшує ризик гострого тромбозу, незалежно від рівня холестерину [4]. Дослідження рівня ЛП (а) може бути використано для оцінки ризику розвитку ранніх та тяжких форм ІХС, в тому числі і при її асоціації з ХОЗЛ, а також в якості предиктора її ускладнень - інфаркту міокарда чи нестабільної стенокардії. Ця обставина дозволяє вважати ЛП (а) маркером ранніх та тяжких форм ІХС, причому незалежним від інших факторів ризику [11, 13]. Поєднання підвищеної концентрації ЛП (а) та інших несприятливих факторів ризику (паління, ожиріння, гіподинамія) або супутніх захворювань, в тому числі і ХОЗЛ, ще більшою мірою збільшує ризик ІХС [10]. Можна вважати, що наявність ІХС у пацієнтів з ХОЗЛ є визначальним в гіперпродукції ЛП (а) при коморбідній патології, причому поєднання ХОЗЛ та ІХС більш несприятливо щодо розвитку і вираженості проатерогенних порушень ліпідного метаболізму.

У крові всіх досліджених осіб визначали рівень PAPP-A. У контрольній групі рівень PAPP-A становив 3,12±0,42 мМО/л. У хворих зі стабільною ІХС рівень PAPP-A помірно, але достовірно перевищував показники контрольної групи (5,61±0,23 мМО/л, $p<0,05$). У хворих на ХОЗЛ ступінь зміни рівня PAPP-A був недостовірним (4,03±0,32 мМО/л, $p>0,05$). При поєднанні ІХС та ХОЗЛ відзначено дещо більший ступінь збільшення PAPP-A в порівнянні з групою хворих на ІХС без ХОЗЛ (6,34±0,26 мМО/л, $p<0,05$). Граничні величини PAPP-A склали для групи хворих на ХОЗЛ - 3,67 мМО/л, для хворих на ІХС - 4,56 мМО/л, для пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ІХС - 4,89 мМО/л. Методом бінарної логістичної регресії встановлено високо достовірний вплив наявності ІХС на рівень PAPP-A у хворих з поєднаною патологією: ВШ=14,516; ДІ- 6,627-31,798; в той час як вплив ХОЗЛ на частоту підвищення рівня PAPP-A був не суттєвим. Відзначено тенденцію до підвищення рівня PAPP-A в міру збільшення функціонального класу стенокардії як у хворих на ІХС без ХОЗЛ, так і при коморбідній патології. Так, в групі хворих на ІХС без ХОЗЛ у пацієнтів з II ФК вміст у крові PAPP-A дорівнювало 4,98±0,28 мМО/л, з III

ФК - 6,28±0,21 мМО/л ($p<0,05$). При поєднанні ІХС з ХОЗЛ асоціація рівня PAPP-A зі ступенем тяжкості ІХС була більш вираженою: у пацієнтів з II ФК рівень PAPP-A становив 5,38±0,19 мМО/л, з III ФК - 6,91±0,21 мМО/л ($p<0,01$).

Можна припустити, що посилення локального запалення в бронхах і легеневій паренхімі чинить системну дію і сприяє не тільки прогресуванню ХОЗЛ, але і активзації системного судинного запалення, розвитку і прогресуванню атеросклерозу та серцевої патології з подальшою дестабілізацією атеросклеротичної бляшки [7]. Про це може свідчити визначена нами наявність кореляції між вмістом PAPP-A та рівнем hsCRP в крові, у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ІХС ($r=0,41$, $p<0,05$). Не виявлено переконливого кореляційного зв'язку рівня PAPP-A з віком пацієнтів ($r=0,18$), індексом маси тіла ($r=0,17$), рівнем ХС ЛПНЩ ($r=0,20$, $p>0,05$), величиною артеріального тиску ($r=0,22$, $p>0,05$). Отже, підвищення рівня PAPP-A в плазмі крові хворих на ІХС і з поєднанням ХОЗЛ та ІХС не асоціюється з наявними у пацієнтів загальноприйнятими факторами ризику ІХС, але достовірно корелює з концентрацією в плазмі крові hsCRP і рівнем ЛП (а), що може свідчити про зв'язок запалення і деструкції при атеросклерозі, його прогресуванні і про можливий розвиток ускладнень [6, 15]. Отримані дані дають підставу розцінювати підвищення плазматичного рівня PAPP-A більше 5 мМО/л у хворих на ІХС та ХОЗЛ у поєднанні з ІХС як індикатор пошкодження атеросклеротичної бляшки, потенційний біомаркер її нестабільності, а отже, і як предиктор розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Поєднання ХОЗЛ та ІХС характеризується більш вираженими змінами рівня PAPP-A, що демонструє взаємообтяжливий вплив цих захворювань.

Слід зазначити, що не у всіх пацієнтів спостерігався паралелізм змін виділених інформативних показників. Звідси слідує, що визначення лише одного з біомаркерів ліпідотранспортної системи крові та запалення не завжди може з високою часткою ймовірності свідчити про можливість розвитку ІХС у хворих на ХОЗЛ. Напевно, для розпізнавання можливості виникнення ІХС або діагностики її ранніх проявів у хворих на ХОЗЛ більш переконливо буде оцінка цінності асоціації найбільш інфор-

мативних показників. У результаті множинного регресійного аналізу виділених критеріїв, що володіють високою інформативністю, визначені наступні асоціації: рівень ЛП (а) більше 17 мг/дл і PAPP-A більше 5мМО/л (чутливість - 88%, специфічність - 82%, передбачувана цінність позитивного результату - 79%, передбачувана цінність негативного результату - 96%); рівень ЛП (а) більше 17 мг/дл і hsCRP більше 4,5 мг/л (чутливість - 85%, специфічність - 78%, передбачувана цінність позитивного результату - 76%, передбачувана цінність негативного результату - 93%) та рівень PAPP-A більш 5мМО/л і hsCRP більше 4,5 мг/л (чутливість - 81%, специфічність - 78%, передбачувана цінність позитивного результату - 75%, передбачувана цінність негативного результату - 93%).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Підвищення рівня ЛП (а) більше 17 мг/дл може бути розцінений у хворих на ХОЗЛ як можливий предиктор розвитку ІХС. При стабільному перебігу ІХС, як у групі з ізольованою патологією, так і в поєднанні з ХОЗЛ, підвищений рівень ЛП (а) асоціюється з більш важкими формами ІХС. Підвищення рівня ЛП (а) має найбільше прогностичне значення для пацієнтів з коморбідною

кардіореспіраторною патологією, вказуючи про спадкову схильність до раннього розвитку атеросклерозу.

2. Підвищення рівня PAPP-A у крові є новим незалежним чинником ризику виникнення та прогресування ІХС у хворих на ХОЗЛ. Збільшення концентрації PAPP-A у плазмі крові хворих на ХОЗЛ більше 5 мМО/л асоціюється з ризиком збільшення частоти виникнення ІХС у хворих на ХОЗЛ в 14,5 рази.

3. Виявлення підвищеного (понад 5 мМО/л) рівня PAPP-A у плазмі крові хворих на ХОЗЛ дає можливість виділяти групи ризику по ІХС навіть при відсутності її виражених клінічних проявів та слугуватиме додатковим діагностичним інструментом при веденні пацієнтів із ХОЗЛ, адже своєчасне виявлення ІХС буде сприяти оптимізації лікувально-профілактичних заходів у цієї категорії хворих.

Проведене дослідження підтвердило значущість введення в практику методики визначення нових незалежних факторів ризику виникнення і прогресування ІХС у хворих на ХОЗЛ, а саме рівень ЛП (а) і PAPP-A. Існує необхідність у проведенні епідеміологічних досліджень, щоб краще зрозуміти механізми, діагностичне і прогностичне значення PAPP-A та ЛП (а) у безсимптомних суб'єктів і у суб'єктів з добре документованою ІХС при наявності кардіореспіраторної патології.

Список посилань

1. Крахмалова, О. О., Гетман, О. А., & Колеснікова, О. М. (2018). Особливості перебігу ХОЗЛ та ІХС у хворих з частими та нечастими загостреннями ХОЗЛ. *Укр. пульмонологічний журнал*, 2(100), 19-24 DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-19-24.
2. Островський, М. М., & Герич, П. Р. (2011). До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*, 4, 14-16.
3. Перцева, Т. О., & Конопкіна, Л. І. (2018). Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*, 4, 13-15.
4. Целуйко, В. І., & Мишук, Н. Е. (2015). Клиническое и прогностическое значение липопротеина (а). *Ліки України*, 1(186), 32-38.
5. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., ... Michos, E. D. (2019). 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10), e177-e232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
6. Jespersen, K. H. B., Vestergaard, K. R., Schou, M., Teisner, B., Goetze, J. P., & Iversen, K. (2014). Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque. *Biomarkers in medicine*, 8(8), 1033-1047. DOI: 10.2217/bmm.14.53
7. Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European respiratory journal*, 33(5), 1165-1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
8. Brekke, P. H., Omland, T., Smith, P., & Soyseth, V. (2008). Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respiratory medicine*, 102(9), 1243-1247. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.010>.
9. Burney, P., Jarvis, D., & Perez-Padilla, R. (2015). The global burden of chronic respiratory disease in adults. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(1), 10-20. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0446>.
10. Malaguarnera, M., Vacante, M., Russo, C., Malaguarnera, G., Antic, T., Malaguarnera, L., ... & Frigiola, A. (2013). Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *BioMed research international*, ID 650989. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/650989>.
11. Maranhão, R. C., Carvalho, P. O., Strunz, C. C., & Pileggi, F. (2014). Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 103(1), 76-84. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140101>.
12. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*, 35(42), 2950-2959.
13. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Borén, J., Andreotti, F., Watts, G. F., ... Fisher, E. (2014). Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*, 31(23), 2844-2853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.
14. Ridker, P. M. (2016). Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European heart journal*, 37(22), 1720-1722. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>.
15. Romanova, V. (2018). Pregnancy-associated plasma protein a as the criterion of coronary artery disease destabilization. *Atherosclerosis*, 275, e125-e126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.361>.
16. Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., ... Varela, M. V. L. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5). DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
17. Trinkmann, F., Saur, J., Borggrefe, M., & Akin, I. (2019). Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary

Disease (COPD) - current considerations for clinical practice. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 69. doi: 10.3390/jcm8010069.

References

- Krakhmalova, O. O., Hetman, O. A., & Kolesnikova, O. M. (2018). Osoblyvosti perebihu KhOZL ta IKhS u khvorykh z chastymy ta nechastymy zahostrenniamy KhOZL [Specifics of COPD and CHD in patients with frequent and infrequent exacerbations of COPD]. *Ukr. pulmonologichnyi zhurnal*, 2(100), 19-24 DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-19-24.
- Ostrovskiy, M. M., & Herych, P. R. (2011). Do pytannia polimorbidnosti ta komorbidnosti u khvorykh na KhOZL [On the issue of polymorbidity and comorbidity in COPD patients]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 4, 14-16.
- Pertseva, T. O., & Konopkina, L. I. (2018). Cuchasni pohliady na diahnozyku ta likuvannia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen [Contemporary views on the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 4, 13-15.
- Celujko, V. I., & Mishuk, N. E. (2015). Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie lipoproteina (a) [The clinical and prognostic value of lipoprotein (a)]. *Liky Ukrainy*, 1(186), 32-38.
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., ... Michos, E. D. (2019). 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10), e177-e232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
- Jespersen, K. H. B., Vestergaard, K. R., Schou, M., Teisner, B., Goetze, J. P., & Iversen, K. (2014). Pregnancy-associated plasma protein-A and the vulnerable plaque. *Biomarkers in medicine*, 8(8), 1033-1047. DOI: 10.2217/bmm.14.53
- Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European respiratory journal*, 33(5), 1165-1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Brekke, P. H., Omland, T., Smith, P., & Soyseth, V. (2008). Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respiratory medicine*, 102(9), 1243-1247. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.010>.
- Burney, P., Jarvis, D., & Perez-Padilla, R. (2015). The global burden of chronic respiratory disease in adults. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(1), 10-20. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0446>.
- Malaguarnera, M., Vacante, M., Russo, C., Malaguarnera, G., Antic, T., Malaguarnera, L., ... & Frigiola, A. (2013). Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *BioMed research international*, ID 650989. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/650989>.
- Maranhão, R. C., Carvalho, P. O., Strunz, C. C., & Pileggi, F. (2014). Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 103(1), 76-84. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140101>.
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*, 35(42), 2950-2959.
- Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Ray, K., Borén, J., Andreotti, F., Watts, G. F., ... Fisher, E. (2014). Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*, 31(23), 2844-2853. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>.
- Ridker, P. M. (2016). Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European heart journal*, 37(22), 1720-1722. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>.
- Romanova, V. (2018). Pregnancy-associated plasma protein a as the criterion of coronary artery disease destabilization. *Atherosclerosis*, 275, e125-e126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.361>.
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., ... Varela, M. V. L. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5). DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
- Trinkmann, F., Saur, J., Borggreffe, M., & Akin, I. (2019). Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - current considerations for clinical practice. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 69. doi: 10.3390/jcm8010069.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Лилевская А.А., Серкова В.К., Савицкая Е.А.

Аннотация. В настоящее время проблема ассоциированной патологии бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем рассматривается не только как сочетание разных заболеваний, но и как взаимноотягающие состояния с общими патогенетическими звеньями. Этот факт все чаще воспринимается в контексте "сердечно-легочного континуума". Цель исследования - определить значимость биомаркеров, характеризующих роль липидных нарушений и процессы деструкции атеросклеротической бляшки для ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ. По теме исследования обследовано 197 мужчин, из которых 153 человека - с диагнозом ХОБЛ и 44 пациента - со стабильной ИБС II, III ФК (средний возраст 56,4±3,8 лет). Уровень ЛП (а) и PAPP-A определяли с помощью иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ "Statistica" v. 10.0 и "Microsoft Office Excel 2010". Выявлены различия в липидном спектре крови больных с изолированной легочной патологией и при сочетании ХОБЛ с ИБС. Средний уровень ЛП (а) в группе больных с изолированной ХОБЛ составлял 18,53±3,73 мг/дл ($p>0,05$), у больных ИБС 46,27±2,78 мг/дл, ($p<0,05$), у пациентов с коморбидной патологией - 49,43±3,11 мг/дл ($p<0,05$), что позволило выделить уровень ЛП (а) более 17 мг/дл в качестве возможного предиктора развития ИБС. Методом бинарной логистической регрессии установлено достоверное влияние наличия ИБС на уровень PAPP-A у больных с сочетанной патологией: ОШ=14,516; ДИ=6,627-31,798; в то время как влияние ХОБЛ на частоту повышения уровня PAPP-A был не существенным. Подтверждена значимость введения в практику определения биомаркеров риска возникновения и прогрессирования ИБС у больных ХОБЛ, а именно уровень ЛП (а) и PAPP-A. Существует необходимость в проведении эпидемиологических исследований, чтобы лучше понять механизмы, диагностическое и прогностическое значение PAPP-A и ЛП (а) у бессимптомных субъектов и у субъектов с хорошо документированной ИБС при наличии кардиореспираторной патологии.

Ключевые слова: коморбидность ХОБЛ и стабильной ИБС, липопротеин (а), ассоциированный с беременностью протеин плазмы-A (PAPP-A).

PROGNOSTIC BIOMARKERS OF RISK AND PROGRESSION OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Lilevska A.A., Sierkova V.K., Savytska O.O.

Annotation. Currently, the problem of associated pathology of bronchopulmonary and cardiovascular systems will be considered not only as a combination of different diseases, but also as severe condition with common pathogenetic links. This fact is increasingly recognized in the context of "the cardio-pulmonary continuum". The aim of the study is to determine the significance of biomarkers characterizing the role of lipid disorders and the processes of destruction of atherosclerotic plaques for early diagnosis of CHD in patients with COPD. 197 men were examined, including 153 people with COPD and 44 patients with stable CHD II, III FC (mean age of 56,4±3,8 years). The level of LP (a) and PAPP-A were determined using ELISA. Statistical processing of results was performed using software "Statistica" V. 10.0 and "Microsoft Office Excel 2010". There were the differences in the lipid spectrum of blood in patients with isolated pulmonary disease and COPD in combination with CHD. The average level of LP (a) in the group of patients with isolated COPD was 18,53±3,73 mg/dL ($p>0,05$), CHD patients - 46,27±2,78 mg/dL ($p<0,05$), in patients with comorbidity pathology 49,43±3,11 mg/dL ($p<0,05$). This allowed us to identify the level of LP (a) more than 17 mg/dL as a possible predictor of CHD. Method binary logistic regression established a highly significant impact of having CHD on the level of PAPP-A in patients with combined pathology: OR=14,516; CI=6,627-31,798; while the impact of COPD on the rate of increase in the level of PAPP-A was not significant. Confirmed the importance of introducing a definition of biomarkers of risk and progression of CHD in patients with COPD, namely the level of LP (a) and of PAPP-A. There is a need to conduct epidemiological studies to better understand the mechanisms, diagnostic and prognostic value of PAPP-A and LP (a) in asymptomatic subjects and in subjects with well-documented coronary heart disease in the presence of cardiorespiratory pathology.

Keywords: comorbidity COPD and stable CHD, lipoprotein (a), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A).
