

Т. Н. Габісонія

НЕОПТЕРИН ЯК МАРКЕР ПРОГРЕСУВАННЯ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ СТАБІЛЬНИХ ФОРМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет, Україна, Харків

УДК 616.127-005.4.056.52-092:612.017

Т. Н. Габісонія

НЕОПТЕРИН КАК МАРКЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СТАБИЛЬНЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Целью данного исследования было определить динамику неоптерина у больных со стабильной стенокардией и ожирением в зависимости от степени стеноза коронарных сосудов на основе данных коронарографии. По мере нарастания функционального класса стабильной стенокардии было установлено значительное увеличение уровня неоптерина, что свидетельствует об активации клеточного иммунного ответа и позволяет рассматривать неоптерин в качестве маркера развития и прогрессирования стабильной стенокардии вследствие активации иммунного воспаления. При увеличении стеноза за счет атеросклеротической бляшки, установленно по данным коронарографии, наблюдалось значительное повышение уровня неоптерина, что указывает на взаимосвязь степени выраженности и распространенности атеросклеротического поражения сосудов с уровнем неоптерина. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать нарастание уровня неоптерина как маркер риска развития осложненных стабильных форм ишемической болезни сердца, о чем свидетельствуют полученные показатели корреляции.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ожирение, неоптерин, коронарография.

UDC 616.127-005.4.056.52-092:612.017

T. N. Gabisoniya

NEOPTERIN AS A MARKER OF PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF ISCHEMIC HEART DISEASE STABLE FORMS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT OBESITY

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Today cardiovascular pathology remains the leading cause of morbidity and mortality of population of Ukraine.

The **aim** of the study was to determine the dynamics of neopterin in patients with stable angina and obesity depending on the degree of stenosis of coronary vessels on the basis of the coronarography.

Material and methods. We examined 110 patients with stable angina of II–III functional class. All the patients with stable angina were divided into 2 groups: the first group comprised patients with stable angina with concomitant obesity (n=80), the second group included patients with stable angina without obesity (n=30). Obesity was determined by IDF classification. Neopterin level was assessed by immunoenzyme methods using immunoenzyme analyzer "LabLine-90". 39 patients with diagnosed stable angina and concomitant obesity were performed coronarography.

Conclusion. As the growth of stable angina functional class was noted a significant increase of neopterin, indicating the activation of cellular immune responses and can be regarded neopterin as a marker of development and progression of stable angina, due to the development of immune inflammation. Increasing stenosis due to atherosclerotic plaque installed according to coronary angiography, there was a significant increase of neopterin, indicating the degree of correlation of expression and prevalence of atherosclerotic vascular lesions and neopterin levels, which in turn allows us to consider increased neopterin as a marker of risk factor of coronary artery disease complications development, as evidenced by the obtained correlation.

Key words: stable angina, obesity, neopterin, coronarography.

У структурі смертності населення від ССЗ перше місце посідає ішемічна хвороба серця (ІХС). За статистичними даними різних країн, її клінічні форми реєструються у 15–20 % дорослого населення. У нашій країні саме ІХС на 66,8 % (у

містах — 63,9 %, у селах — 71,1 %) визначає рівень смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) усього населення і на 53,8 % — його працездатної частини [1].

Найбільш розповсюдженою формою ІХС є стабільна стено-

кардія напруження. Частота її коливається в різних регіонах від 1,8 до 6,5 %.

На думку багатьох авторів, провідною патогенетичною ланкою розвитку атеросклеротичних змін у хворих на стабільну стенокардію є запалення [2].



Серед численних факторів запалення, які беруть участь у розвитку атеросклерозу, особливу увагу слід приділити неоптерину — високоспецифічному та високочутливому маркеру активації макрофагів, що відіграють важливу роль на всіх етапах формування та розвитку атеросклеротичної бляшки.

Неоптерин синтезується з гуанозинтрифосфату. Фермент GTP СН-1 класу каталізує утворення 7,8-Д-дигідронеоптеринтрифосфату з GTP. Відщеплення фосфорних залишків клітинними фосфатазами призводить до утворення 7,8-дигідронеоптерину, при неферментативному окисненні якого й утворюється неоптерин [3]. Неодноразово у літературі згадувалася роль неоптерину у розвитку гострих форм ІХС, однак досі не вивчалася значення цього показника у розвитку атеросклеротичних змін у хворих на стабільну стенокардію із супровідним ожирінням [4].

Одним із найважливіших факторів, що сприяють прогресуванню ІХС, є ожиріння. У 1997 р. ВООЗ було опубліковано повідомлення, в якому наголошується, що розповсюдженість ожиріння стрімко прогресує та має несприятливі наслідки, що дає можливість експертам говорити про «епідемію ожиріння» ("globesity"). Міжнародна організація з проблем запобігання ожирінню та його лікування (National Task Force on Treatment of obesity) повідомила, що сьогодні 1,1 млрд дорослих мають надмірну масу тіла, а з них 312 млн — ожиріння [5].

Про взаємозв'язок неоптерину та прогресування стабільної стенокардії у хворих зі супровідним ожирінням досі точаться дискусії [6].

Виходячи з вищенаведеного, **метою** нашого дослідження було визначити динаміку неоптерину у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння залежно від ступеня стено-

зу коронарних судин на підставі даних мультиспіральної комп'ютерної коронарографії (МСКТ).

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 110 хворих на стабільну стенокардію II–III функціонального класу (ФК) із супровідним аліментарним ожирінням. Усі хворі на стабільну стенокардію були поділені на дві групи: 1-ша (n=80) — хворі на стабільну стенокардію із супровідним ожирінням, 2-га (n=30) — хворі на стабільну стенокардію без ожиріння. Середній вік хворих 1-ї групи становив ($65,45 \pm 1,09$) року, а 2-ї групи — ($65,87 \pm 1,98$) року. Залежно від ступеня ожиріння у хворих 1-ї групи склалася така клінічна характеристика: підвищену масу тіла мали 16 (20 %) осіб, ожиріння 1-го ступеня — 34 (42,5 %) особи, ожиріння 2-го ступеня — 16 (20 %) осіб, ожиріння 3-го ступеня — 14 (17,5 %) осіб. Було обстежено 65 (60,75 %) чоловіків і 45 (39,25 %) жінок. До 1-ї групи увійшли 42 (52,5 %) чоловіки і 38 (47,5 %) жінок; до 2-ї групи — 23 (76,7 %) чоловіки і 7 (23,3 %) жінок. Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб.

У дослідження не включалися хворі на стабільну стенокардію з гострими або хронічними запальними хворобами, нирковою недостатністю, гострими формами ІХС, психоневрологічними захворюваннями, захворюваннями печінки, онкологічними захворюваннями та цукровим діабетом 1 типу.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження згідно з наказом № 436 МОЗ України «Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС — стабільною стенокардією» [7].

Антропометричні вимірювання включали визначення зросту, маси тіла, окружності талії та окружності стегон.

Для характеристики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), розрахунок якого проводився за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст}^2 (\text{м}^2)} \quad [8].$$

Рівень неоптерину визначали імуноферментними методами на імуноферментному аналізаторі "LabLine-90" (Австрія), концентрацію неоптерину — з використанням набору фірми "IBL international Neopterin ELISA" (Німеччина).

Пацієнтам групи високого ризику проводили МСКТ серця та коронарного русла на комп'ютерному томографі "Light Speed-16" ("General Electric Company", Японія) з обробкою даних на кардіологічній робочій станції "Advantage Workstation 4.2" ("General Electric Company", США) [9; 10].

Статистична обробка результатів проведена за допомогою програмного пакета "Statistica" (StaSoftInc, США). Розраховували: середнє значення (M), дисперсію, стандартне відхилення, медіану (m), імовірність і рівень значущості (p). Використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, σ , імовірності та рівня достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами нашого дослідження, рівень неоптерину в 1-й групі на 49,2 % був вищим, ніж у контрольній групі, а у 2-й групі становив ($11,10 \pm 0,43$) нмоль/л, що було достовірно вищим, ніж у групі контролю, на 53,2 %. Це може свідчити про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію незалежно від наявності ожиріння.

Для визначення ролі неоптерину у прогресуванні ста-



більшої стенокардії при ожирінні хворі були розподілені на підгрупи залежно від ФК стабільної стенокардії: 1-ша (n=67) — хворі на стабільну стенокардію II ФК із супровідним ожирінням; 2-га (n=13) — хворі на стабільну стенокардію III ФК із супровідним ожирінням.

Нами отримані такі дані: у хворих 1-ї підгрупи рівень неоптерину становив $(9,90 \pm 0,15)$ нмоль/л, тимчасом як у хворих 2-ї підгрупи цей показник сягнув $(12,40 \pm 0,34)$ нмоль/л, що на 20,1 % вище, ніж у 1-й підгрупі ($p < 0,05$). Також встановлено достовірне підвищення рівня неоптерину в обох підгрупах — $(9,90 \pm 0,15)$ і $(12,40 \pm 0,34)$ нмоль/л відповідно порівняно з контрольною групою — $(5,20 \pm 0,13)$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 1). Отже, на тлі зростання ФК стабільної стенокардії відбувалося достовірне збільшення рівня неоптерину, тобто активація імунного запалення. Отримані нами дані дозволяють розцінювати неоптерин як маркер розвитку та прогресування стабільної стенокардії внаслідок розвитку імунного запалення.

Для проведення оцінки якості отриманих результатів ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжованому вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того, більшим або меншим є його значення, ніж точка поділу (cut-off value), — величина, при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість — специфічність. Площа під такою кривою є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора. У результаті проведеного нами ROC-аналізу встановлено, що чутливість методу сягає 100 %, а специфічність — 69 %, що, в

свою чергу, підтвердило достовірність отриманих вище результатів (див. рис. 1).

Для вивчення анатомічних особливостей судин коронарного русла та виявлення атеросклеротичних змін і гемодинамічно значущих звужень у вінцевих судинах 39 хворим зі встановленим діагнозом стабільної стенокардії та супровідним ожирінням була проведена МСКТ коронарографія [10]. Серед обстежених хворих було 9 (30 %) жінок і 30 (70 %) чоловіків, середній вік хворих становив $(59,0 \pm 1,3)$ року.

МСКТ-обстеження хворих зі встановленим клінічним діагнозом ІХС показало наявність звуження просвіту артерій різного ступеня в усіх 39 осіб. Із них у 1 (2,5 %) пацієнта було виявлено гемодинамічно незначущі стенози, які мали звуження просвіту судин менше 50 %. У 38 (97,4 %) пацієнтів встановлено звуження просвіту судин понад 50 %. У хворих із гемодинамічно значущими стенозами виявлено такі звуження просвіту вінцевих судин: у 13 (34,2 %) осіб — на 51–75 % у 10 сегментах та у 18 (47,3 %) хворих — на 75–95 % у 64 сегментах. Субтотальні/тотальні стенози й оклюзії у 8 сегментах встановлено у 7 (18,4 %) хворих. Результати проведення кількісного аналізу наявності стенозів у вінцевих артеріях дозволили об'єктивно виявити ознаки коронарного атеросклерозу.

Нас зацікавила динаміка рівня неоптерину залежно від ступеня гемодинамічно значущого стенозу коронарних судин, у зв'язку з чим хворі були розподілені на такі підгрупи залежно від ступеня стенозу: 1-шу підгрупу (n=13) утворили хворі на стабільну стенокардію та ожиріння зі стенозом коронарних судин від 50 до 75 %; 2-гу підгрупу (n=18) — хворі на стабільну стенокардію та ожиріння із субтотальним стенозом коронарних судин від 75

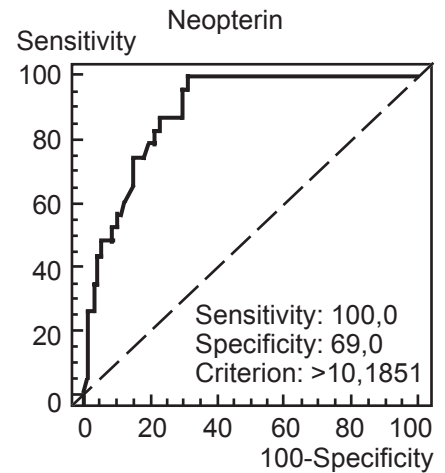


Рис. 1. Взаємозв'язок неоптерину з функціональним класом стабільної стенокардії ($p < 0,0001$)

до 95 %; 3-тю підгрупу (n=7) — хворі на стабільну стенокардію та ожиріння з тотальним стенозом коронарних судин від 95 до 100 % (табл. 1).

При аналізі отриманих результатів виявлено, що зі збільшенням стенозу за рахунок атеросклеротичної бляшки відбувалося достовірне підвищення неоптерину на 12,2 % у хворих 2-ї підгрупи та на 51,2 % — у хворих 3-ї підгрупи порівняно з 1-ю підгрупою, що вказує на взаємозв'язок ступеня виразності та розповсюдженості атеросклеротичного ураження судин і рівня неоптерину. У свою чергу, це дозволяє розглядати підвищення рівня неоптерину як маркер ризику розвитку ускладнень стабільних форм ІХС. Ці результати підтверджуються позитивним достовірним кореляційним зв'язком між неоптерином і ступенем стенозу ($r = 0,68$; $p < 0,01$) (рис. 2).

Таблиця 1
Рівень неоптерину залежно від ступеня стенозу коронарних судин

Підгрупа	Ступінь стенозу, %	Неоптерин, нмоль/л, $M \pm m$
1-ша, n=13	50–75	$10,90 \pm 0,22^*$
2-га, n=18	75–95	$12,50 \pm 0,28^*$
3-тя, n=7	95–100	$13,20 \pm 0,21^*$

Примітка. * — $p < 0,05$.



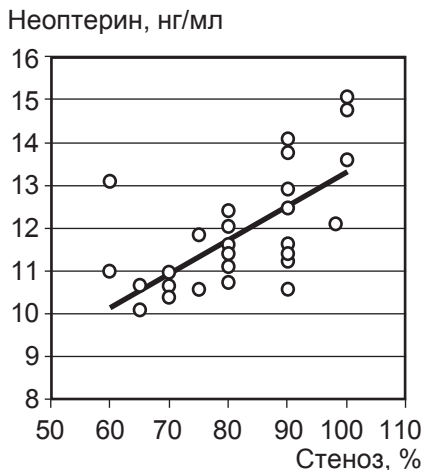


Рис. 2. Взаємозв'язок стенозу коронарних судин і вмісту неоптерину у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння

При аналізі результатів 64-зрізової МСКТ у 39 пацієнтів показники інформативності цього методу при виявленні коронарних стенозів на 64-детекторному МСКТ-апараті становили: чутливість — 94 %; специфічність — 100 %. Тому є обґрунтованим використання сучасних методів томографічної візуалізації, а саме МСКТ, для отримання й оцінки об'єктивних даних про зміни у структурах серця та коронарних судинах для прогнозування розвитку можливих ускладнень стабільних форм ІХС.

Висновки

1. Рівень неоптерину у хворих на стабільну стенокардію із супровідним ожирінням (1-ша група) був на 49,2 % вищим, ніж у контрольній групі, а у 2-й групі становив $(11,10 \pm 0,43)$ нмоль/л, що було достовірно вищим, ніж у групі контролю, на 53,2 %; це може свідчити про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію незалежно від наявності ожиріння.

2. У міру зростання функціонального класу стабільної стенокардії відмічалася достовірно підвищення цього показника, що свідчить про активацію клітинної імунної відповіді та дозволяє розцінювати неоптерин як маркер розвитку і про-

гресування стабільної стенокардії внаслідок розвитку імунного запалення.

3. На тлі збільшення стенозу за рахунок атеросклеротичної бляшки встановлені за даними МСКТ-коронарографії, відбувалося достовірне підвищення неоптерину, що вказує на взаємозв'язок ступеня виразності та розповсюженості атеросклеротичного ураження судин і рівня неоптерину. У свою чергу, це дозволяє розглядати підвищення рівня неоптерину як маркер ризику розвитку ускладнень стабільних форм ІХС, що підтверджується отриманими кореляційними зв'язками.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні неоптерину як маркера ризику розвитку ускладнень стабільних форм ІХС з метою вдосконалення подальшої тактики ведення цієї когорти хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2009. – № 3. – С. 34–35.
2. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina / J. S. Zebrack, J. B. Muhlestein, B. D. Horne [et al.] // J. Am. Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 632–637.
3. Biochemical structures of neopterin / C. Murr, B. Widner, B. Wirleitner, B. Fuchs // Curr. Drug Metabol. – 2002. – Vol. 3. – P. 175–187.
4. Свиридов Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355–390.
5. National Task Force on Treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk // Arch. Intern. Med. – 2000. – N 160. – P. 898–904.
6. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease / N. Frascini, E. B. Bachli, N. Blau [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (16). – P. 95.
7. Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС — стабільною стенокардією: Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 – К., 2006.

8. BMI classification. Global Database on Body Mass Index. – WHO Retrieved, 2012.

9. Коваленко В. М. Застосування мультиспіральної комп'ютерної томографії у діагностиці ішемічної хвороби серця / В. М. Коваленко, С. В. Федьків // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 70–80.

10. Montalescot G. New ESC guidelines on stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem // ESC congress. – Amsterdam, 2013.

REFERENCES

1. Gorbash I.M. Ischemic heart disease: epidemiology and statistic. *Zdorov'ie Ukrainy* 2012.
2. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J. Am. Coll Cardiol.* 2010; 39: 632-637.
3. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs B. Biochemical structures of neopterin. *Curr. Drug Metabol.* 2002; 3: 175-187.
4. Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin and its reduced forms: biological role and involvement in cellular immunity. *Uspehi biologicheskoy khimii*. 2005; 45: 355-390.
5. National Task Force on Treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arch. Intern. Med.* 2010;160: 898-904.
6. Frascini, N., Bachli, E.B., Blau, N., Fischler, M., Walter, R.B., Schaffner A., Schoedon, Yansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J. Med.* 2011; 352 (16): 95.
7. Nakaz № 436 MOZ Ukraine "Protocols of care for patients with coronary artery disease, stable angina", K., 2006.
8. BMI classification. Global Database on Body Mass Index. WHO Retrieved. 2012.
9. Kovalenko V.M., Fedkiv S.V. Application of multispiral computed tomography in the diagnosis of coronary heart disease. *Ukr. cardiolog. journal.* 2007; 1: 70-80.
10. Gilles Montalescot, Udo Sechtem New ESC guidelines on stable coronary artery disease. ESC congress. Amsterdam, 2013.

Надійшла 28.10.2013

