

# Прогностический потенциал маркеров провоспалительной активации у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты проспективного 1-годичного исследования

А.Е. Березин<sup>1</sup>, Т.А. Самура<sup>1</sup>, Т.А. Березина<sup>2</sup>, С.А. Чуприна<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>ООО «Витацентр», Запорожье

<sup>3</sup>КП «7-я Городская больница», Запорожье

Обследовано 85 больных обоего пола с подтвержденной методом ангиографии ишемической болезнью сердца. На протяжении 1 года наблюдения в качестве твердых клинических конечных точек учитывались все фатальные и нефатальные атеротромботические события, потребность в проведении ангиопластики, стентирования, все случаи сердечной недостаточности и госпитализации в связи с этой причиной. Анализ полученных данных показал, что превышение концентрации в плазме крови остеоопонтина >161 пг/мл и остеопротегерина >5302 пг/мл позитивно ассоциируется с увеличением риска 1-годичной смертности в этой когорте пациентов. Позитивная прогностическая ценность комбинации остеоопонтина и остеопротегерина при превышении точек разделения 161 и 5302 пг/мл соответственно достигает 64% (прогностическая чувствительность — 86%, специфичность — 82%). В то же время элевация уровня циркулирующего С-реактивного протеина ≤9,2 мг/л не обладает прогностическим потенциалом при 1-годичном наблюдении в этой когорте пациентов.

**Ключевые слова:** провоспалительные цитокины, остеоопонтин, остеопротегерин, ишемическая болезнь сердца, клинические исходы, прогноз.

## Введение

Традиционно у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) провоспалительная активация рассматривается в качестве независимого предиктора ряда кардиоваскулярных событий, таких как внезапная смерть, атеротромбоз различной локализации, впервые выявленная сердечная недостаточность (СН) и др. (White H.D. et al., 1987; Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990). При этом многие исследователи столкнулись с различными и весьма существенными ограничениями при попытках оценки интенсивности провоспалительной активации с помощью биологических маркеров. Оказалось, что пре- и постаналитические ошибки, высокая биологическая вариабельность, не всегда достижимая приемлемая точность измерения, существующие ассоциации между уровнем циркулирующих маркеров, в основном цитокинов, и гендерными/возрастными/этническими характеристиками и прочие факторы могут оказывать негативное влияние на клиническую интерпретацию полученных данных, особенно в том, что касается возможной ассоциации с частотой возникновения твердых и суррогатных клинических точек. Все это инициировало поиск оптимальных биологических критериев интенсивности провоспалительной активации, позволяющих индивидуализировать оценку ближайшего и отдаленного прогноза в популяции лиц с установленной ИБС.

Результатами многочисленных клинических исследований показано, что С-реактивный протеин (СРП) является независимым фактором высокого риска возникновения остро коронарного синдрома (ОКС)/инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и внезапной сердечной смерти (Ridker P.M., 2003; Pai J.K. et al., 2004). Установлено, что СРП активно вовлекается в процессы атеротромбоза, включая дисрегуляцию фибринолиза посредством увеличения экспрессии и активности циркулирующего ингибитора активатора плазминогена (Calabró P. et al., 2003; Devaraj S. et al., 2003), а также принимает участие в развитии дисфункции эндотелия артерий (Singh P. et al., 2007). В связи с этим предполагается, что мониторинг плазменного пула СРП с помощью высокочувствительного аналитического метода может принести существенную клиническую пользу (Melin J. et al., 2010). В настоящее время Центры по контролю и предупреждению заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) и Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association) настоятельно рекомендуют рутинно использовать уровень СРП в качестве маркера индивидуального кардиоваскулярного риска, особенно у пациентов, не имеющих клинических признаков кардиоваскулярных заболеваний или с рассчитанной промежуточной величиной риска (Pearson T.A. et al., 2003). При этом в клинической прак-

тике концентрация СРП в плазме крови <1 мг/л рассматривается как показатель низкого риска, а >3 мг/л — как показатель высокого риска. Вместе с тем линейная взаимосвязь между кардиоваскулярным риском и концентрацией СРП в плазме крови возникает только при достаточно высоких уровнях последней (>10 мг/л), что предполагает проведение дополнительных исследований в отношении возможной контаминации образцов или наличия инфекционного процесса (Pasceri V. et al., 2000).

Остеопротегерин (ОПГ) является представителем суперсемейства факторов некроза опухоли (ФНО), относящимся к классу ингибиторов остеокластогенеза. ОПГ экспрессируется *in vivo* на остеобластах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках меди артерий и вен и представляет собой специфический рецептор для активации рецепторного лиганда ядерного фактора транскрипции каппа-бета (receptor for receptor activator of nuclear factor κB ligand — RANKL) и ФНО-альфа-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand — TRAIL). Основными индукторами синтеза последнего являются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-6, МСР-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1), продуцирующиеся преимущественно мононуклеарными фагоцитами.

В связи с этим ОПГ часто рассматривают как индикатор провоспалительной активации. Полагают, что во многом именно благодаря ОПГ определяется тесная взаимосвязь между интенсивностью системной и локальной провоспалительной активации, атеросклерозом и метаболическими коморбидными состояниями (Venugaju S.M. et al., 2010). Выявлена тесная ассоциация между концентрацией ОПГ, риском возникновения ишемического инсульта, ИБС, функциональным классом (ФК) стабильной стенокардии напряжения, а также тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцениваемой по суммарной величине стеноза последних (Jono S. et al., 2002). Кроме того, ОПГ, вероятно, обладает приемлемой прогностической ценностью в отношении наступления смертельного исхода при долгосрочном наблюдении пациентов с ОКС/ИМ, ишемическим инсультом, а также у больных со стенокардией напряжения (Hofbauer L.C., Schoppet M., 2004; Pedersen E.R. et al., 2010).

Остеопонтин (ОП) является многофункциональным секреторным сиалопротеином, участвующим не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимает важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток (Cho H.J. et al., 2009), в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляет про- и противовоспалительные качества (Ashkar S. et al., 2000). В ряде исследований показано, что ОП способен связываться с интегринами  $\alpha v \beta 1$ ,  $\alpha v \beta 3$  и  $\alpha v \beta 5$ , а также активировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем привлечения ряда цитокинов (ИЛ-2, MCP-1) и факторов роста (трансформирующий фактор роста- $\beta$ , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста) по механизму *up-regulation* (de Borst M.H. et al., 2009; Yan Y.P. et al., 2009). Кроме того, установлена ассоциация между содержанием ОП, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы — с другой (Kerr P.G., Guerin A.P., 2007). По данным P. Klusonová и соавторов (2009), содержание ОП позитивно коррелирует с экспрессией мРНК циклооксигеназы-2 и провоспалительными цитокинами. Предполагается, что ОП может играть ключевую аутокринную роль в регулировании процессов клеточной миграции (Jalvy S. et al., 2007). Необходимо отметить, что уникальной чертой ОП является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период (Cho H.J. et al., 2009). В экспериментальных условиях показано, что восстановление его продукции возможно только как ответ на повреждение или митотическую стимуляцию (Graf K. et al., 1997). В исследованиях на модели ИМ установлено, что ОП накапливается практически исключительно в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций ко 2–3-м суткам постинфарктного

периода (Rocha R. et al., 2002). В целом, по мнению многих исследователей, ОП представляется одним из наиболее весомых кандидатов на роль маркера патологического кардиоваскулярного ремоделирования (Zahradka P., 2008; Szalay G. et al., 2009). Вместе с тем сопоставление прогностического значения циркулирующих концентраций СРП, ОП и ОПГ у пациентов с ангиографически верифицированной ИБС ранее не проводилось.

Цель настоящего исследования — изучение прогностического потенциала СРП, ОП и ОПГ у пациентов с документированной ИБС в постинфарктный период при 1-годичном наблюдении.

### Объект и методы исследования

В исследование было включено 85 пациентов обоего пола с подтвержденной методом коронарографии ИБС. Критериями включения явились подтвержденная методом коронарографии ИБС со стенотическим поражением хотя бы одной коронарной артерии  $>50\%$ , наличие патологического зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ) в  $\geq 2$  подтверждающих друг друга отведениях, возраст  $>18$  лет, синусовый ритм, подписанное информированное согласие об участии в исследовании. В качестве критериев исключения использовались Q-ИМ или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование; стенокардия напряжения IV ФК; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); СН III–IV ФК; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $<39\%$ ; декомпенсированный сахарный диабет; тяжелые заболевания печени и почек, способные оказать самостоятельно влияние на клинические исходы; онкологические заболевания; симптоматическая АГ; индекс массы тела (ИМТ)  $>30$  кг/м<sup>2</sup> или  $<15$  кг/м<sup>2</sup>; инфекционное заболевание в течение 3 нед до момента скринингования пациента; перенесенный геморрагический инсульт; черепно-мозговая травма в течение 3 мес до включения в исследование; вероятность выживания  $<1$  года; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) или ангиопластики; уровень креатинина плазмы крови  $>440$  мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<35$  мл/мин/м<sup>2</sup>.

Дизайн исследования: открытое когортное контролируемое испытание. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография (эхоКГ), взяты образцы крови в день верификации диагноза ИБС, а также через 1 год наблюдения.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека, Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики, Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоин-

ства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательства Украины.

В качестве твердых клинических конечных точек учитывались все фатальные и нефатальные атеротромботические события, включая повторный ИМ и внезапную сердечную смерть, потребность в проведении ургентной ангиопластики, стентирования/АКШ, все случаи СН и госпитализации в связи с этой причиной, зарегистрированные в течение 1 года после подписания информированного согласия.

Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхоКГ по общепринятому методу (Asmi M.H., Walsh M.J., 1995) на аппарате Vivid 3 expert («General Electric», США) в В-режиме эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда — методом цилиндров (Asmi M.H., Walsh M.J., 1995). ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (wall motion index — WMI) оценивали в соответствии с требованиями Американского эхокардиографического общества (American Society of Echocardiography) (Asmi M.H., Walsh M.J., 1995).

Образцы крови для последующего определения уровней СРП, ОП и ОПГ отбирались непосредственно после верификации диагноза в утренние часы (7:00–8:00), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. об./мин в течение 3 мин. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре не более  $-35$  °C. Содержание СРП, ОП и ОПГ измеряли с помощью техники ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) с использованием наборов фирмы «R&D Systems».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6.0». Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от типа их распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни. При проведении парных сравнений

уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для проверки гипотезы об идентичности распределений показателей в динамике использовали критерий Фридмана. Множественные сравнения значений параметров в динамике проводили методом Ньюмена — Кейлса. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного и корреляционного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, то использовали коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в течение 1 года наблюдения первичная конечная точка зарегистрирована у 17 пациентов, составивших подгруппу 1. Все остальные выжившие пациенты включены в подгруппу 2 для последующей обработки данных (табл. 1). При анализе данных анамнеза установлено, что в подгруппе умерших пациентов достоверно чаще отмечали ИМ, стенокардию напряжения, хроническую СН, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемию, приверженность к курению и отягощенный по преждевременной ИБС семейный анамнез. Кроме того, когорта умерших пациентов представлена в основном мужчинами. В то же время частота выявляемости АГ в обеих подгруппах существенно не различалась.

Пациенты обеих подгрупп получали лечение в соответствии с действующими клиническими соглашениями (табл. 2). При этом частота назначения основных лекарственных средств, способных оказать самостоятельное влияние на краткосрочный и отдаленный прогноз, а также их среднесуточные дозы существенно не различались.

Основными причинами смертельного исхода стали повторный фатальный ИМ и внезапная сердечная смерть — 82,4 и 17,6% соответственно (табл. 3). Кроме того, в этой подгруппе отмечены в 11,8% случаев впервые возникшая СН, в 23,5% — госпитализация вследствие прогрессирования хронической СН, а также в 17,6% — нефатальный повторный ИМ.

Анализ содержания биологических маркеров провоспалительной активации показал, что между подгруппами пациентов с ИБС отсутствовали существенные различия в отношении циркулирующего уровня СРП, измеренного высокочувствительным методом (табл. 4). Вместе с тем содержание ОП и ОПГ в крови больных, достигших твердой клинической конечной точки, было достоверно выше, чем у выживших пациентов.

При проведении корреляционного анализа не удалось установить существование тесной ассоциации между концентрацией ОП и ОПГ в плазме крови, с одной стороны, и величиной офисного АД, содержанием СРП, общего холестерина (ХС),

ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), концентрацией креатинина в плазме крови, СКФ, возрастом, гендерной принадлежностью пациентов и приверженностью к курению — с другой. Напротив, уровень ОП и ОПГ плазмы крови негативно коррелировал с величиной ФВ ЛЖ ( $r=-0,52$ ;  $p<0,02$  и  $r=-0,56$ ;  $p<0,05$  соответственно) и позитивно — с WMI ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$  и  $r=0,446$ ;  $p<0,05$  соответственно), ФК СН ( $r=0,50$ ;  $p<0,05$  и  $r=0,53$ ;  $p<0,05$  соответственно). Выраженная ассоциация ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ) между частотой выявления твердой клинической конечной точки и уровнем циркулирующего ОП получена только для 3-го (138–160 пг/мл) и 4-го (161–180 пг/мл) квартилей последнего. Для более низких концентраций ОП у пациентов с ИБС не выявлено взаимосвязи с неблагоприятными клиническими исходами, предусмотренными протоколом исследования ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ). Близкие данные получены и для ОПГ. Так, в когорте пациентов с ИБС, включенных в исследование, уровень ОПГ в пределах 3-го (3738–5301 пг/мл) и 4-го (5302–6865 пг/мл) квартилей позитивно ассоциировался с частотой отмечаемости клинической конечной точки ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,446$ ;  $p<0,05$  соответственно).

При использовании в качестве точек разделения нижних границ 3-го и 4-го квартилей для циркулирующих ОП и ОПГ в когорте больных с подтвержденной методом ангиографии ИБС получены данные, свидетельствующие о существовании прогностического потенциала этих биологических маркеров в отношении смертельного исхода при 1-годичном наблюдении независимо от содержания СРП (табл. 5). Так, при повышении уровня ОП в плазме крови  $>138$  пг/мл чувствительность и специфичность составляют 58 и 68,6% соответственно. Для точки разделения 161 пг/мл средние значения этих показателей имеют тенденцию к повышению и достигают 67,2 и 70,5% соответственно при позитивной прогностической ценности 36%. Использование точек разделения, превышающих 3738 пг/мл и 5302 пг/мл для ОПГ, сопровождается повышением чувствительности и специфичности с 70,5 и 75% соответственно до 76,3 и 78% соответственно при относительно стабильной величине позитивной прогностической ценности, колеблющейся в пределах 41–44%. Вместе с тем, дополнительная оценка концентрации обоих биологических маркеров  $>161$  пг/мл и  $>5302$  пг/мл соответственно способству-

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, п (%)

Характеристика	Вся группа больных (n=85)	Подгруппы больных	
		1 (n=17)	2 (n=68)
<b>Демографические данные</b>			
Возраст, лет	56,89±9,29	59,10±2,35	55,0±5,11; $p>0,1$
Мужской пол	47 (55,3)	14 (82,4)	33 (48,5); $p<0,001$
<b>Анамнестические данные</b>			
ИМ	15 (17,6)	9 (52,9)	6 (8,8); $p<0,001$
Стенокардия напряжения II–III ФК	18 (21,2)	8 (47,1)	10 (14,7); $p<0,001$
Хроническая СН I–II ФК NYHA*	4 (4,7)	2 (11,8)	2 (2,9); $p<0,001$
АГ	52 (61,2)	10 (58,8)	42 (61,8); $p>0,1$
Сахарный диабет 2-го типа	8 (9,4)	3 (17,7)	5 (7,4); $p<0,05$
Гиперлипидемия	28 (32,9)	15 (88,2)	13 (19,1); $p<0,05$
Отягощенный по ранней ИБС семейный анамнез	6 (7,1)	4 (23,5)	2 (2,9); $p<0,001$
Приверженность к курению	14 (16,5)	8 (47,1)	6 (8,8); $p<0,001$

\*NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2 Медикаментозная терапия у пациентов, принявших участие в исследовании, п (%)

Лекарственное средство	Вся группа больных (n=85)	Подгруппа больных	
		1 (n=17)	2 (n=68)
Ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут	82 (96,5)	17 (100)	65 (95,6); $p>0,1$
ИАПФ*/АРА**	77 (90,6)	14 (82,4)	63 (92,7); $p>0,05$
(рамприлл 8,5 мг/сут, кандесартан 23,5 мг/сут)			
Блокаторы $\beta$ -АР*** (бизопролол 7,85 мг/сут)	68 (80)	14 (82,4)	54 (79,4); $p>0,1$
Антиагреганты (клопидогрел 75 мг/сут)	76 (89,4)	13 (76,5)	63 (92,7); $p<0,05$
Статины (аторвастатин 28,5 мг/сут)	71 (83,5)	15 (88,2)	56 (82,4); $p>0,1$
Диуретики (спиронолактон 35 мг/сут)	17 (20)	4 (23,5)	13 (19,1); $p>0,5$

\*Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; \*\*антагонист рецепторов к ангиотензину-2;

\*\*\* $\beta$ -адренорецепторы.

Таблица 3 Основные причины наступления твердых клинических конечных точек, п (%)

Клиническая точка	Вся группа больных (n=85)	Подгруппа больных	
		1 (n=17)	2 (n=68)
Фатальный повторный ИМ	14 (16,5)	14 (82,4)	—
Нефатальный повторный ИМ	10 (11,8)	3 (17,7)	7 (10,3); $p<0,05$
Внезапная сердечная смерть	3 (3,5)	3 (17,7)	—
Впервые зарегистрированная СН	7 (8,2)	2 (11,8)	5 (7,4); $p<0,05$
Госпитализация вследствие прогрессирования СН	8 (9,4)	4 (23,5)	4 (5,9); $p<0,001$

Таблица 4 Содержание биологических маркеров провоспалительной активации

Биологический маркер	Вся группа больных (n=85)	Подгруппа больных	
		1 (n=17)	2 (n=68)
СРП, мг/л (95% ДИ*)	5,42 (0,5–9,20)	7,2 (1,6–9,0)	3,5 (0,8–8,3); $p>0,5$
ОП, пг/мл (95% ДИ*)	137 (92–180)	142 (121–177)	101 (94–124); $p<0,05$
ОПГ, пг/мл (95% ДИ*)	3258 (610–6865)	5581 (3975–6280)	2880 (ДИ 745–3740); $p<0,01$

\*Доверительный интервал.

ет повышению их суммарного прогностического потенциала (позитивная прогностическая ценность — 64%, прогностические чувствительность и специфичность 86 и 82% соответственно).

При проведении унивариантного анализа оказалось, что из изучаемых биологических маркеров наибольшую прогностическую ценность в отношении твердых клинических конечных точек имеют уровень ОП (относительный риск (ОР) 2,44; 95% ДИ 1,12–3,12;  $p < 0,05$ ) и ОПГ в плазме крови (ОР 2,67; 95% ДИ 1,19–3,50;  $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ (ОР 2,60; 95% ДИ 1,50–3,30;  $p < 0,001$ ), ФК СН (ОР 1,12; 95% ДИ 1,00–2,90) и мужской пол (ОР 2,02; 95% ДИ 1,55–2,80;  $p < 0,05$ ) (табл. В). Для содержания СРП величина ОР соответствовала 1,00 (95% ДИ 0,76–1,40). Более того, величины ОР не изменялись даже в случае ранжирования последних в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, наличия ИМ в анамнезе, ФК стенокардии напряжения и ФК СН, а также возраста и гендерной принадлежности пациентов.

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось установить существование прогностического потенциала элевации ОП и ОПГ у пациентов с подтвержденной методом коронарографии ИБС. При этом прогностическая ценность последних существенно возрастает при использовании комбинации этих биологических маркеров. В то же время элевация циркулирующего уровня СРП  $\leq 9,2$  мг/л не обладает прогностическим потенциалом в этой когорте пациентов при 1-годичном наблюдении.

В результате настоящего исследования мы не смогли подтвердить существование прогностической ценности умеренного повышения плазменной концентрации СРП для пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС при 1-годичном наблюдении. Маркеры провоспалительной активации, такие как ОП и ОПГ, в когорте умерших пациентов существенно превы-

шали таковые у выживших лиц. При этом прогностической ценностью в отношении риска возникновения клинических конечных точек обладали только концентрации ОП и ОПГ в пределах двух верхних квартилей. Кроме того, мы также не выявили существенной корреляции между содержанием ОП и ОПГ, с одной стороны, и концентрацией креатинина, величиной СКФ, а также выраженностью стенотических изменений в коронарных артериях — с другой.

Вероятно, эти результаты связаны с естественными ограничениями нашего исследования вследствие критериев исключения. В частности, в группу обследованных лиц не входили пациенты с хроническим заболеванием почек; критическими стенозами/окклюзиями уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии, требующими немедленного проведения АКШ или ангиопластики; с уровнем креатинина плазмы крови  $> 440$  мкмоль/л; СКФ  $< 35$  мл/мин/м<sup>2</sup>.

С другой стороны, прямая ассоциация между выраженностью стенотического процесса в коронарных артериях и клиническими эквивалентами последнего также подтверждается не всегда и чаще отсутствует (Ambrose J.A. et al., 1988). В ранее проведенных исследованиях выявлена взаимосвязь между содержанием ОП и ОПГ, с одной стороны, и тяжестью коронарного атеросклероза, уровнем креатинина плазмы крови — с другой (Jono S. et al., 2002; Pedersen E.R. et al., 2010; Venuraju S.M. et al., 2010).

Аналогичные данные имеются и в отношении пациентов с хроническим заболеванием почек, в том числе получающих заместительную терапию (Kerr P.G., Guerin A.P., 2007). Тем не менее, по результатам нашего исследования установлено, что наиболее высокий прогностический потенциал ОП и ОПГ реализуется при элевации циркулирующего уровня последних в пределах 4-го квартиля. Более того, со-

четанное применение обоих маркеров благоприятно отражается на позитивной прогностической ценности. При этом уровень СРП, выраженность коронарного атеросклероза, наличие ИМ в анамнезе, ФК СН и ФК стенокардии напряжения существенного значения не имеют. Сходные данные получены и другими исследователями (Hofbauer L.C., Schoppet M., 2004; Cho H.J. et al., 2009). Это подтверждает предположение о том, что высокие концентрации ОП и ОПГ могут рассматриваться как независимые предикторы кардиоваскулярного риска в когорте пациентов с уровнем циркулирующего СРП  $< 10$  мг/л. С другой стороны, для более корректного сопоставления позитивного и негативного прогностического потенциала концентраций ОП и ОПГ в плазме крови, вероятно, требуется проведение исследования с большей статистической мощностью.

## Выводы

1. Превышение концентрации ОП в плазме крови  $> 161$  пг/мл и ОПГ  $> 5302$  пг/мл позитивно ассоциируется с повышением риска 1-годичной смертности в когорте пациентов с подтвержденной методом ангиографии ИБС.

2. Позитивная прогностическая ценность комбинации ОП и ОПГ при превышении точек разделения 161 пг/мл и 5302 пг/мл соответственно достигает 64% (прогностические чувствительность — 86% и специфичность — 82%).

3. Элевация циркулирующего уровня СРП  $\leq 9,2$  мг/л не обладает прогностическим потенциалом при 1-годичном наблюдении в этой когорте пациентов.

Конфликт интересов: не декларируется.

## Список использованной литературы

- Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. et al. (1988) Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 12(1): 56–62.
- Ashkar S., Weber G.F., Panoutsakopoulou V. et al. (2000) Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science*, 287(5454): 860–864.
- Asmi M.H., Walsh M.J. (1995) A practical guide to echocardiography. Chapman & Hall Medical, London, 260 p.
- Calabró P., Willerson J.T., Yeh E.T. (2003) Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 108(16): 1930–1932.
- Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. (2009) Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 11(3): 206–213.
- de Borst M.H., Prakash J., Sandovici M. et al. (2009) c-Jun NH2-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 331(3): 896–905.
- Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. (2003) C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, 107(3): 398–404.
- Graf K., Do Y.S., Ashizawa N. et al. (1997) Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 96(9): 3063–3071.
- Hofbauer L.C., Schoppet M. (2004) Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK

**Таблица 5** Чувствительность, специфичность и позитивная прогностическая ценность различных концентраций ОП, ОПГ в отношении частоты возникновения клинических конечных точек у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС при 1-годичном наблюдении (результаты ROC (receiver operating characteristic)-анализа)

ROC-характеристика	Биологические маркеры			
	Остеопонтин, пг/мл	ОПГ, пг/мл	Остеопротегерин, пг/мл	ОПГ, пг/мл
Точка разделения	$> 138$	$> 161$	$> 3738$	$> 5302$
AUC*	$0,72 \pm 0,041$	$0,78 \pm 0,035$	$0,75 \pm 0,034$	$0,82 \pm 0,039$
Чувствительность, %	58	67,2	70,5	76,3
Специфичность, %	68,6	70,5	75	78
Позитивная прогностическая ценность, %	31	36	41	44

\*Площадь под кривой (area under curve).

**Таблица 6** Относительный риск (ОР) возникновения клинической конечной точки у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС при 1-годичном наблюдении (результаты унивариантного анализа)

Показатель	ОР	95% ДИ
СРП	1,00	0,76–1,40
WMI	1,04	0,88–1,26
ХС ЛПНП	1,05	0,96–1,30
Приверженность к курению	1,05	0,80–1,40
Концентрация креатинина в плазме крови	1,10	0,98–2,15
Величина офисного среднего АД	1,12	1,02–2,37
ФК СН $\geq$ II NYHA	1,12	1,00–2,90
Мужской пол	2,02	1,55–2,80
ОП $> 161$ пг/мл	2,44	1,12–3,12
ФВ ЛЖ 39–49%	2,60	1,50–3,30
ОПГ $> 5302$ пг/мл	2,67	1,19–3,50

system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 292(4): 490–495.

**Jalvy S., Renault M.A., Leen L.L. et al.** (2007) Autocrine expression of osteopontin contributes to PDGF-mediated arterial smooth muscle cell migration. *Cardiovasc. Res.*, 75(4): 738–747.

**Jono S., Ikari Y., Shioi A. et al.** (2002) Serum osteopontin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*, 106(10): 1192–1194.

**Kerr P.G., Guerin A.P.** (2007) Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 34(7): 683–687.

**Klusonová P., Reháková L., Borchert G. et al.** (2009) Chronic intermittent hypoxia induces 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart. *Endocrinology*, 150(9): 4270–4277.

**Melin J., Rundström G., Peterson C. et al.** (2011) A multiplexed point-of-care assay for C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Anal Biochem.*, 409(1): 7–13.

**Pai J.K., Pischon T., Ma J. et al.** (2004) Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N. Engl. J. Med.*, 351(25): 2599–2610.

**Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.** (2000) Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102(18): 2165–2168.

**Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al.** (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3): 499–511.

**Pedersen E.R., Ueland T., Seifert R. et al.** (2010) Serum osteopontin levels and long-term prognosis in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*, 212(2): 644–649.

**Pfeffer M.A., Braunwald E.** (1990) Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 81(4): 1161–1172.

**Ridker P.M.** (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107(3): 363–369.

**Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al.** (2002) Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 283(5): H1802–H 1810.

**Singh P., Hoffmann M., Wolk R. et al.** (2007) Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(9): e302–e307.

**Szalay G., Sauter M., Haberland M. et al.** (2009) Osteopontin: a fibrosis-related marker mol-

ecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ. Res.*, 104(7): 851–859.

**Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A.** (2010) Osteopontin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55(19): 2049–2061.

**White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al.** (1987) Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*, 76(1): 44–51.

**Yan Y.P., Lang B.T., Vemuganti R., Dempsey R.J.** (2009) Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage. *J. Neurochem.*, 109(6): 1624–1635.

**Zahradka P.** (2008) Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis. *Circ. Res.*, 102(3): 270–272.

## Прогностичний потенціал маркерів прозапальної активації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця: результати проспективного 1-річного дослідження

**О.Є. Березін, Т.О. Самура, Т.О. Березіна, С.О. Чуприна**

**Резюме.** Обстежено 85 хворих (жінок та чоловіків) із підтвердженою методом ангіографії ішемічною хворобою серця. Впродовж 1 року спостереження як тверді клінічні й нефатальні атеротромботичні події, потреба у проведенні ангіопластики, стентування, всі випадки серцевої недостатності та госпіталізації у зв'язку з цією причиною. Аналіз отриманих даних показав, що перевищення концентрації в плазмі крові остеопонтину >161 пг/мл і остеопротегерину >5302 пг/мл позитивно асоціюється з підвищенням ризику 1-річної смертності в цій когорті пацієнтів. Позитивна прогностична цінність комбінації остеопонтину і остеопротегерину при перевищенні точок поділу 161 пг/мл і 5302 пг/мл відповідно досягає 64% (прогностичні чутливість — 86%, специфічність — 82%). Водночас елевация рівня

циркулюючого С-реактивного протеїну  $\leq 9,2$  мг/л не має прогностичного потенціалу при 1-річному спостереженні в цій когорті пацієнтів.

**Ключові слова:** прозапальні цитокіни, остеопонтин, остеопротегерин, ішемічна хвороба серця, клінічні наслідки, прогноз.

## Prognostic value of proinflammatory markers in patients with documented coronary artery disease: results of 1-year prospective study

**A.E. Berezin, T.A. Samura, T.A. Berezina, S.O. Chuprina**

**Summary.** A total of 85 patients (male and female), with angiographic documented coronary artery disease were observed during 1 year after hospitalization. All fatal and non-fatal atherothrombotic events, the need for angioplasty, stenting, all cases of heart failure and hospitalization due to this cause were hard clinical endpoints. Analysis of obtained outcomes showed that the plasma concentration of osteopontin >161 pg/ml and osteoprotegerin >5302 pg/ml were positively associated with increased risk of a one-year mortality in this cohort of patients. Positive prognostic value of osteopontin and osteoprotegerin combinations over cut-off points mentioned above reaches up 64% prognostic sensitivity and specificity are 86% and 82% respectively. At the same time, circulating C-RP level  $\leq 9.2$  mg/l does not have any prognostic potential for this patient's cohort during 1 year.

**Key words:** proinflammatory cytokines, osteopontin, osteoprotegerin, coronary artery disease, clinical outcomes, prognosis.

### Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2

## Реферативна інформація

### Попкорн содержит больше полифенолов, чем фрукты и овощи

На 243-м Общенациональном собрании американского химического общества (American Chemical Society — ACS), которое состоялось 25 марта 2012 г. в Сан-Диего, США, доктор Джо Винсон (Joe Vinson) из Университета Скрэнтона (University of Scranton) доложил о пользе попкорна и назвал его одной из самых здоровых закусок.

Воздушная кукуруза содержит большое количество пищевых волокон. Это абсолютно цельнозерновой продукт, в отличие от хлопьев, которые принято считать цельнозерновыми, но являющимися такими лишь на 51%.

Д. Винсон с коллегами подсчитали, что одна порция попкорна содержит в среднем 300 мг полифенолов (13% суточной потребности), в то время как одна порция фруктов — только 160 мг. Наибольшее их количество находится в жесткой оболочке зерна.

Ученые предупреждают, что имеет значение то, каким способом готовят воздушную кукурузу. Наиболее полезным и низкокалорийным (среднее содержание жира <28%) считается попкорн, приготовленный на горячем воздухе. Блюдо, приготовленное в микроволновой печи, содержит в 2 раза больше калорий, содержание жира в нем составляет 43%. Попкорн, предлагаемый в кинотеатрах, обычно богат маслом, сахаром и солью и не может считаться полезным продуктом.

Исследователи обращают внимание на то, что, несмотря на полученные данные, попкорн не может заменить свежих фруктов и овощей, которые, помимо полифенолов и пищевых волокон, содержат витамины и микроэлементы, необходимые для здоровья, но отсутствующие в воздушной кукурузе.

**American Chemical Society (ACS)** (2012) Popcorn: The snack with even higher antioxidants levels than fruits and vegetables. *ScienceDaily*, March, 25 ([www.sciencedaily.com/releases/2012/03/120325173008.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/03/120325173008.htm)).

*Юлия Котикович*