

---

© Романова В.О.

УДК: 616.13-002:616.12-005.4-08

**Романова В.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ОЦІНЦІ ПРОГНОЗУ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

**Резюме.** *Оцінено прогностичну цінність біомаркерів запалення у хворих зі стабільним і нестабільним перебігом ІХС та можливість використання їх для оцінки дестабілізації процесу.*

**Ключові слова:** *ішемічна хвороба серця, системне запалення, тумор-некротичний фактор- $\alpha$ , С-реактивний протеїн.*

### **Вступ**

Згідно з дослідженнями останніх років, в основі ішемії міокарда і пошкодження при ній кардіоміоцитів

лежить ряд процесів: запалення, тромбоз або спазм коронарних артерій, дисфункція судинного ендотелію,

порушення мікроциркуляторного русла міокарда, однак найбільш частою причиною ішемічної хвороби серця (ІХС) залишається атеросклероз вінцевих артерій [4]. Значна роль у розвитку атеросклерозу в останні роки відводиться хронічному латентному неспецифічному судинному запаленню [1, 3, 5, 8]. Особливе значення надається активації запалення в процесі дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча ознаки запалення виявляють в бляшках у хворих як з гострим коронарним синдромом (ГКС), так і зі стабільною ІХС [2, 6, 11]. Причини, що призводять до розвитку хронічного запалення при атеросклерозі і підвищення рівня маркерів запалення у хворих на ІХС, до кінця не з'ясовані.

Загальновідомі фактори ризику та їх поєднання, які використовуються в стратифікаційних шкалах, не дозволяють повністю проаналізувати ступінь ризику, оскільки не враховують ряд біомаркерів, які беруть участь в процесах атерогенезу. Одним зі способів виявлення ризику розвитку гострих коронарних ускладнень є виявлення ознак ушкодження бляшки, у зв'язку з чим досліджуються біомаркери запалення. Найбільш вивченим критерієм запального процесу є С-реактивний протеїн (СРП). Наявність прямого зв'язку між вмістом СРП і ознаками атеросклеротичного ураження встановлено в ряді досліджень [7, 13, 14]. W. Koenig [10] запропонував критерії стратифікації ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) виходячи з рівня СРП в плазмі крові: при концентрації менше 1 мг/л ризик розвитку ІХС невеликий; середня величина ризику ІХС відповідає концентраціям 1-3 мг/л; ризик вважається високим при стійкому підвищенні рівня СРП більше 3 мг/л. Показано, що показник ТІМ сонної артерії зростає пропорційно збільшенню вмісту СРП в плазмі [12].

У більшості досліджень, присвячених вивченню зв'язку маркерів запалення з прогнозом хворих на ІХС, аналізували окремі маркери, в основному СРП, переважно у хворих з ГКС, і значно рідше - у хворих зі стабільною формою ІХС. Відповідно до Європейських рекомендацій [4] в якості критеріїв субклінічного судинного запалення у хворих на атеросклероз та ІХС можуть бути використані рівні СРП і фібриногену. У той же час є дослідження, що підтверджують значення рівня тумор-некротичного фактора- $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ) у діагностиці латентного запалення [9]. Природно припускати, що одночасне визначення концентрацій декількох біомаркерів дозволить поліпшити стратифікацію серцево-судинного ризику [12].

*Мета* дослідження - оцінити прогностичну цінність біомаркерів запалення у хворих зі стабільним і нестабільним перебігом ІХС та можливість використання їх для оцінки дестабілізації процесу.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 173 хворих на ІХС (124 чоловіки та 49 жінок, середній вік -  $57,24 \pm 5,12$  років), з яких були сформовані 2 клінічні групи - 92

пацієнти зі стабільною ІХС, у тому числі 45 з II функціональним класом (ФК) і 47 - з III ФК; та 81 хворий, що поступили в стаціонар з ГКС (43 хворих з нестабільною (прогресуючою) стенокардією та 38 - з гострим інфарктом міокарда (ІМ)). Діагноз стабільної ІХС і варіантів гострого коронарного синдрому встановлювали відповідно до Європейських Рекомендацій Європейської асоціації кардіологів. Обтяжений анамнез за рахунок куріння мали 66,7% і АГ - 50,8% хворих. Терапія  $\beta$ -блокаторами проводилася у 95,2% пацієнтів, ІАПФ - у 82,5%, нітратами - у 58,7%. Дезагрегантна терапія АСК і клопидогрелем на стаціонарному етапі проводилася всім пацієнтам, сатини отримували 86,1% хворих.

Критеріями виключення були хронічна серцева недостатність (ХСН) III-IV ФК; злоякісні новоутворення; гострі запальні захворювання або загострення хронічних захворювань на момент обстеження; виражені порушення функції печінки і нирок; ожиріння 3-4 ступеня; декомпенсований цукровий діабет.

Хворі в порівнюваних групах були співставні за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), поширеністю АГ, гіперліпідемії, куріння, частотою операцій з реваскуляризації міокарда в анамнезі, постійним прийомом статинів до госпіталізації. Всім хворим в першу добу госпіталізації проводили стандартне обстеження і визначали біомаркери запалення (СРП, ФНП- $\alpha$ , фібриноген, кількість лейкоцитів і швидкість осідання еритроцитів). Рівні СРП і ТНФ- $\alpha$  в плазмі крові досліджували імуноферментним (ІФА) методом за допомогою наборів реактивів "hsCRP ELISA" (США) і "TNF- $\alpha$  ELISA test kit" ("Diaclone", Франція). Рівень фібриногену визначали за методикою Клауса на автоматичному коагулометрі STA-compart фірми "Roche" (Швейцарія). Для встановлення референсних значень обстежено 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Тривалість спостереження склала 12 місяців або до першої несприятливої події. З 5 пацієнтами (2,9%) були втрачені контакти і їх дані виключені з подальшого аналізу. За період спостереження відзначено 30 небажаних серцево-судинних подій у 27 з 168 пацієнтів (16,1%). Троє хворих були госпіталізовані повторно: у двох хворих настала смерть, в одного, який переніс ІМ, була проведена відстрочена на 2 місяці реваскуляризація. Смерть від серцево-судинної патології наступила у 7 пацієнтів, нефатальний інфаркт міокарда розвинувся у 6 з 168, 6 пацієнтам була проведена реваскуляризація, 4 хворих були госпіталізовані з приводу нестабільної стенокардії (проводилося консервативне лікування) і 4 пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ХСН.

За результатами річного спостереження всі пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 27 пацієнтів з несприятливим результатом, в другу - 141 пацієнт без розвитку ускладнень. Відомості про пацієнтів отримували в ході безпосереднього контакту з лікарями і пацієнтами, при аналізі амбулаторних

**Таблиця 1.** Клініко-інструментальні та лабораторні показники у хворих з ускладненим і неускладненим перебігом ІХС.

Показник	Ускладнений перебіг (n=27)	Неускладнений перебіг (n=141)	P
Вік, роки	57,64±4,62	56,17±5,18	>0,05
Стать чоловіча, n - %	20 - 74,07%	101 - 71,63%	>0,05
Частота АГ, n - %	13 - 48,15%	68 - 48,22%	>0,05
Куріння, n - %	18 - 66,67%	72 - 51,06%	<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,11±0,18	25,82±0,22	>0,05
Інфаркт міокарда до дослідження, n - %	16 - 59,26%	71 - 50,35%	<0,05
Реваскуляризація до дослідження, n - %	9 - 33,33%	42 - 29,79%	>0,05
Стабільний перебіг, n - %	9 - 33,33%	80 - 56,74%	<0,05
Нестабільний перебіг, n - %	18 - 66,67%	61 - 43,26%	<0,05
Частота ГЛШ, n - %	15 - 55,56%	72 - 51,06%	>0,05
ФВ вихідна, %	46,23±1,25	51,24±1,08	<0,01
ШОЕ, мм/год.	14,43±0,64	12,31±0,56	>0,05
Лейкоцити крові, x10 <sup>9</sup>	7,23±0,32	6,45±0,44	>0,05
Фібриноген крові, г/л	3,98±0,42	3,74±0,39	>0,05
СРП, мг/л	5,49±0,23	3,18±0,25	<0,01
ТНФ-α, пг/мл	5,18±0,19	2,94±0,22	<0,01
ХС загальний, ммоль/л	6,02±0,31	5,76±0,22	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,38±0,19	3,94±0,15	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,03	1,27±0,03	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,14±0,02	1,23±0,02	>0,05
Індекс атерогенності, од.	3,97 ±0,48	3,61±0,32	>0,05

карт та історій хвороби.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів. Для оцінки прогностичної значимості клініко-ехокардіографічних параметрів застосовували критерій  $\chi^2$  і покроковий множинний лінійний регресійний аналіз. Було проаналізовано 21 клінічний, лабораторний та інструментальний показник (табл. 1). З метою встановлення прогностичної значимості досліджуваних параметрів проведена оцінка достовірності і ступеня зв'язку між вивченими показниками і варіантами перебігу ІХС (без розвитку несприятливих серцево-судинних подій або при їх наявності). Вибіркові коефіцієнти і критерій  $\chi^2$  вираховували на підставі частот з таблиць спільного розподілу досліджуваних ознак.

### Результати. Обговорення

Розвиток несприятливих серцево-судинних подій суттєво не залежав від статі хворих ( $\chi^2$  склав 3,57;  $p > 0,05$ ). Разом з тим, виявлено достовірний зв'язок розвитку несприятливих серцево-судинних подій з віком хворих ( $\chi^2=7,6$ ;  $p < 0,01$ ), наявністю інфаркту міокарда в анамнезі ( $\chi^2=6,5$ ;  $p < 0,01$ ), вихідним зниженням ФВ ЛШ ( $\chi^2=8,51$ ;  $p < 0,005$ ), рівнем СРП ( $\chi^2=8,65$ ;  $p < 0,005$ ), ТНФ-α ( $\chi^2=9,23$ ;  $p < 0,005$ ) та в меншій мірі з рівнем фібри-

ногену ( $\chi^2=4,63$ ;  $p < 0,05$ ) і холестерину ЛПНЩ ( $\chi^2=3,96$ ;  $p < 0,05$ ). Відзначена асоціація між характером перебігу ІХС на початку дослідження і частотою розвитку серцево-судинних подій: події спостерігалися частіше в групі пацієнтів з нестабільним варіантом перебігу (нестабільна стенокардія, ІМ), ніж при стабільній ІХС (табл. 1).

Несприятливі серцево-судинні події відзначалися достовірно частіше в групі пацієнтів з ІХС з вихідним підвищеним рівнем біомаркерів (18,75%) в порівнянні з особами, у яких рівень біомаркерів був в межах референсних величин (5,0%). Отримані дані підтверджені при проведенні покрокового множинного лінійного регресійного аналізу (R). Відмічений виразний зв'язок між розвитком несприятливих серцево-судинних подій та віком хворих ( $R^2=0,23$ ;  $p < 0,0001$ ), наявністю інфаркту міокарда в анамнезі ( $R^2=0,28$ ;  $p < 0,0001$ ), вихідними значеннями ФВ ЛШ ( $R^2=0,34$ ;  $p < 0,0001$ ) і біомаркерами запалення - рівнем СРП ( $R^2=0,35$ ;  $p < 0,0001$ ) і ТНФ-α ( $R^2=0,37$ ;  $p < 0,0001$ ). Отже, біомаркери запалення можна розцінювати як незалежні фактори ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих з різними варіантами перебігу ІХС.

Таким чином, за результатами однофакторного аналізу найбільшою цінністю в плані передбачення ймовірності настання несприятливих подій володіє підвищення рівнів ФНП-α і СРП. Окрім цих змінних, "сильними" характеристиками у відношенні настання несприятливих подій володіли вихідне зниження ФВ ЛШ та наявність раніше (до початку дослідження) перенесеного інфаркту міокарда.

За результатами багатофакторного аналізу найбільш сильною прогностично значимою змінною виявилось підвищення ТНФ-α  $> 2,44$  пг/мл. Деяко меншу значимість мали підвищенні рівні СРП  $> 2,57$  мг/л і наявність інфаркту міокарда в анамнезі. Врахування інших показників не приводило до збільшення прогностичної значимості. Значимість моделі дестабілізації ІХС значно збільшувалася при одночасному використанні двох маркерів: СРП  $> 2,57$  мг/л і ФНП-α  $> 2,44$  пг/мл.

При комплексному аналізі прогнозування з урахуванням виділення факторів несприятливого прогнозу з застосуванням кореляційного та регресійного аналізів чутливість складала 86%, специфічність - 80%, цінність передбачення позитивного результату - 75%, цінність передбачення негативного результату - 96%.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Предикторами несприятливого перебігу ІХС в термін до 12 місяців як у хворих з ГКС, так і за умови стабільності ІХС, в порядку зменшення інформативності є: рівень ТНФ-α і СРП, наявність раніше перенесеного інфаркту міокарда, зниження фракції викиду лівого шлуночка менше 50%.

2. Ознаки запалення відзначаються як у хворих з ГКС, так і у хворих зі стабільною формою ІХС, проте ступінь

виразності запального процесу у хворих з ГКС вищий, ніж у хворих зі стабільною ІХС.

3. Ступінь підвищення рівня СРП і ТНФ- $\alpha$  та, отже, інтенсивність запального процесу поєднуються з підвищеним ризиком коронарних ускладнень. У хворих з ГКС найсильнішим незалежним чинником прогнозу несприятливих серцево-судинних подій є рівень ТНФ- $\alpha$  > 2,5 пг/мл, при стабільній ІХС найбільш сильним і незалежним прогностичним фактором несприятливих подій виявився рівень плазматичного СРП  $\geq 2,57$  мг/мл.

4. Визначення основних маркерів запалення у хворих на ІХС дозволяє диференційовано підходити до її лікування та створення найбільш раціональної, максимально ефективної сукупності методів індивідуальної профілактики виникнення кардіологічних подій.

Результати дослідження можуть бути використані в майбутньому при плануванні більш масштабних досліджень подібного типу, необхідних для розуміння факторів, що визначають прогноз життя хворих на ІХС, і для вибору оптимальної тактики лікування.

### Список літератури

1. Лутай М. И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк // Український медичний часопис. - 2006. - № 2 (52). - С. 80-83.
2. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е. Г. Пономарь, А. Л. Сыркин, Д. Е. Гусев, Д. А. Андреев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2011. - № 6. - С. 10-15.
3. Рагино Ю. И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений / Ю. И. Рагино // Атеросклероз. - 2012. - № 1 - С. 61-65.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34. - P. 2949-3003.
5. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease / A. Anogeianaki, D. Angelucci, E. Cianchetti [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2011. - Vol. 24, № 4. - P. 817-825.
6. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers / P. A. Mc Cullough, F. W. Peacock, B. O'Neil, J. A. de Lemos // Rev. Cardiovasc. Med. - 2010. - Vol. 11, Suppl. 2. - P. 3-12.
7. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // Lancet. - 2010. - Vol. 375, № 9709. - P. 132-140.
8. Hansson G. K. The immune system in atherosclerosis / G. K. Hansson, A. Hermansson // Nat Immunol. - 2011. - Vol. 12, № 3. - P. 204-12.
9. Kleinbongard P. TNF-alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // Pharmacol Ther. - 2010. - Vol. 127, № 3. - P. 295-314.
10. Koenig W. Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture / W. Koenig, N. Khuseyinova // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2007. - Vol. 27. - P. 15-26.
11. Libby P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. Ridker, G. K. Hansson // Nature. - 2011. - Vol. 473, № 7347. - P. 317-325.
12. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults / N. Rodondi, P. Marques-Vidal, J. Butler [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2010. - Vol. 171, № 5. - P. 540-9.
13. Ridker P. M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin / P. M. Ridker // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37, № 22. - P. 1720-2.
14. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels / N. K. Choudhry, A. R. Patrick, R. J. Glynn, J. Avorn // J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. - Vol. 57. - P. 784-791.

**Романова В.А.**

### РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА

**Резюме.** Оценена прогностическая ценность биомаркеров воспаления у больных со стабильным и нестабильным течением ИБС и возможность использования их для оценки дестабилизации процесса.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, тумор-некротический фактор- $\alpha$ , С-реактивный протеин.

**Romanova V.O.**

### THE ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN ASSESSING THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

**Summary.** We assessed predictive value of inflammation biomarkers in patients with stable and unstable course of coronary heart disease and the possibility of using them for the evaluation of the destabilization process.

**Key words:** coronary heart disease, systemic inflammation, tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Осовська Н.Ю.**

Стаття надійшла до редакції 12.07.2016р.

Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(0432)661198; +38(096)6841239; romanova1270@gmail.com