

СЫВОРОТОЧНЫЙ НЕОПТЕРИН И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

О.В. Дегтярёва, О.В. Петюнина

ГУ «Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: острый коронарный синдром, неоптерин, С-реактивный белок.

Представление об атеросклерозе как о хроническом вялотекущем воспалительном заболевании окончательно сформировалось еще в прошлом веке [2]. Динамика воспалительного процесса независимо от вызывающих его причин всегда достаточно стандартна, то есть воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [19]. В последние годы появились новые данные о связи выявляемых в крови маркеров вялотекущего воспалительного процесса с риском возникновения осложнений атеросклероза [24]. У здоровых лиц и пациентов со стабильной стенокардией установлена достоверная взаимосвязь между неблагоприятным прогнозом и лабораторными признаками активной воспалительной реакции [4]. Большое количество медиаторов воспаления изучено в качестве индикаторов атеросклероза или предикторов его осложнений [16, 21, 22, 23].

Повышение концентрации неоптерина (НП) обнаруживается у больных с атеросклерозом, а его уровень коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена и мочевой кислоты. Так, в исследовании E. Zouridakis [27] показано, что при уровне НП > 7,5 нмоль/л риск ускоренного развития ИБС возрастает в 5 раз. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) до лечения показатель НП значительно выше, чем при хронической ИБС, а также у здоровых лиц [7]. В течение первых 72 ч острого инфаркта миокарда (ИМ) происходят значительные изменения концентрации НП: минимальные уровни обнаруживаются через 4 ч от начала ИМ, наибольшие достигаются через 72 ч [15]. Гиперпродукция НП особенно характерна для застойной сердечной недостаточности.

Цель работы — изучение динамики уровня НП и его взаимосвязи с развитием и тяжестью течения различных форм ОКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 122 пациента, среди которых 102 с ОКС: 36 (29,5%) — с нестабильной стенокардией, 31 (25,4%) — с ОКС без подъема ST, 35 (28,7%) — с

ОКС с подъемом ST. У 33 больных (59,3%) наблюдалась передняя локализация поражения, у 23 (40,7%) — заднедиафрагмальная (нижний ИМ). Среди обследованных было 92 мужчины (75,2%) и 30 женщин (24,8%), средний возраст которых составлял $(65,9 \pm 5,4)$ года. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от клинического течения заболевания, проведен анализ с точки зрения наличия осложнений течения острых коронарных синдромов (ранняя постинфарктная стенокардия, сердечная недостаточность и острая левожелудочковая недостаточность). Контрольную группу составили 20 пациентов со стабильной стенокардией, средний возраст которых $(55,9 \pm 2,4)$ года, 15 мужчин и 5 женщин.

Исследованы следующие лабораторные показатели крови на 1-е, 7-е и 28-е сутки заболевания: количественное содержание НП в сыворотке крови иммуноферментным методом (с помощью наборов реактивов фирмы IBL, Германия) и уровень С-реактивного белка (С-РБ) — твердофазовым ферментно-связанным иммуносорбентным методом (Eucardio, USA.). Распределение полученных результатов НП у пациентов с ОКС значительно отличалось от нормального, поэтому для статистического анализа были использованы методы непараметрической статистики: парный критерий Вилкоксона для зависимых величин и тест Манна—Уитни — для независимых.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что у пациентов с ОКС в первые сутки заболевания значение сывороточного уровня НП было увеличено в 4,5 раза в сравнении с группой контроля. В течение всего периода наблюдения показатель НП достоверно отличался от такового в группе контроля у больных с ОКС в целом и в выбранных подгруппах ($P < 0,05$). Отмеченное нами увеличение уровня НП в 1-е сутки ОКС описано в литературе [7, 15, 27], однако в 1-е сутки заболевания авторы отмечают широкую вариабельность значений НП.

В дальнейшем на 7-е сутки ИМ наблюдалось нарастание плазменного уровня НП, которое достигло статистической достоверности к 28—30-м суткам ОКС в группе с ОКС с подъемом ST ($P < 0,05$) в сравнении со значением при поступлении. Динамика уровня исследуемого НП у разных пациентов представлена в табл. 1. Результаты приведены в виде $M \pm m$.

Как было показано [8], снижение уровня НП к значениям, близким к таковым до с ОКС с подъемом ST, у пациентов с неосложненным течением происходит приблизительно через 3—6 мес от развития заболевания.

Значения НП у женщин были достоверно выше, чем у мужчин. С 7-х суток ОКС отмечается тенденция к повышению НП ($P > 0,01$), а к 28-м суткам достоверное повышение ($P > 0,05$) [12, 13].

Известно, что глубина проникновения ИМ имеет значимое влияние на выраженность иммуновоспалительных реакций [4, 8]. В группе больных с ОКС с подъемом ST отмечено более существенное повышение концентрации НП, начиная с первых суток, которое достигло уровня статистической достоверности при последующих определениях по сравнению с группой больных с ИМ без зубца Q ($P = 0,01$). Многие авторы подобное различие в динамике НП у больных с ОКС с подъемом ST и ИМ

с ОКС без подъема ST обосновывают повышенным выбросом НП, который больше при трансмуральном и крупноочаговом его поражении [15].

В то же время при анализе динамики НП в зависимости от локализации поражения нами была получена достоверная разница в уровне НП у больных с передним и задним ИМ на всем протяжении периода наблюдения ($P > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа найдены положительные корреляционные зависимости НП и С-реактивного белка (С-РБ) ($r_1 = 0,77$; $r_2 = 0,75$) (табл. 2). В исследовании CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment) (1999) [9, 10] С-реактивный белок являлся предвестником рецидива острого коронарного синдрома в течение ближайших 6 мес. Исходя из этого, С-РБ можно рассматривать в качестве самостоятельного предиктора рецидивов обострений ИБС [18, 19, 20]. А Juan Carlos Kaski et al. (2004) рассматривали уровни НП и С-РБ как предвестники осложнений и выявили следующую закономерность: если уровень НП превышает 7,5 нмоль/л в 5 раз и уровень С-РБ > 3 мг/л, в 3 раза возрастает риск развития осложнений ОКС [11, 25, 26].

Уровень сывороточного неоптерина в группе с неосложненным течением оказался в пределах

Таблица 1. Динамика содержания неоптерина у больных с ОКС, нмоль/л

| Группа больных | 1-е сутки | 7-е сутки | 28-е сутки |
|-----------------------------|------------------|--------------------|---------------------|
| В целом | 14,34 \pm 0,98 | 37,37 \pm 1,15* | 17,69 \pm 1,5** |
| Женщины | 7,09 \pm 1,4 | 19,77 \pm 4,02*§ | 10,26 \pm 4,74*§# |
| Мужчины | 5,34 \pm 1,03 | 16,74 \pm 0,81 | 7,1 \pm 0,8 |
| ОКС с подъемом сегмента ST | 8,32 \pm 1,18 | 25,16 \pm 1,5* | 9,49 \pm 1,8*# |
| ОКС без подъема сегмента ST | 6,51 \pm 1,71 | 11,54 \pm 1,5 | 7,95 \pm 0,82*# |
| НС | 8,18 \pm 1,5 | 8,23 \pm 0,56* | 7,5 \pm 2,01*# |
| Передний ИМ | 14,7 \pm 1,18 | 17,1 \pm 1,52* | 7,98 \pm 1,08# |
| Задний ИМ | 10,9 \pm 0,86* | 6,16 \pm 1,79 | 4,93 \pm 2,77*# |
| Контроль | | 5,9 \pm 5,8 | |

Примечание. # $P < 0,05$ в сравнении со значением при поступлении;

* $P < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

§ $P < 0,05$ различия между группами.

Таблица 2. Корреляционная зависимость неоптерина и С-РБ в сыворотке крови больных с ОКС на 1-е, 7-е и 28-е сутки наблюдения ($M \pm m$)

| Показатель | 1-е сутки | 7-е сутки | 28-е сутки |
|------------|-------------------|------------------|------------------|
| Неоптерин | 14,34 \pm 0,98 | 37,37 \pm 1,15 | 17,69 \pm 1,1 |
| | $r_1 = 0,77$ | | $r_2 = 0,75$ |
| С-РБ | 60,14 \pm 13,32 | 38,3 \pm 11,2 | 10,17 \pm 2,05 |

Примечание. r — коэффициент корреляции;

r_1 — $P < 0,05$ в сравнении со значениями при поступлении;

r_2 — $P < 0,05$ в сравнении со значениями на 28-е сутки наблюдения.

Таблиця 3. Сравнительная характеристика уровней неоптерина и С-РБ у пациентов с ОКС в зависимости от течения заболевания

| Группа наблюдения | Неоптерин, нмоль/л | С-РБ, пг/мл |
|-----------------------|--------------------|------------------|
| Неосложненное течение | 12,6 ± 1,01 | 103,24 ± 13,15 |
| Осложненное течение | 24,36 ± 0,46*# | 173,36 ± 12,99*# |

Примечание. * Достоверность отличий относительно контроля при $P < 0,05$;

достоверность отличий относительно групп с неосложненным течением.

нормы, при осложнениях превышал норму в 2,5 раза. Отмечалась положительная корреляция между показателями НП и С-РБ и развитием осложненной у пациентов с ОКС ($r = 0,11$; $P < 0,05$).

Уровень С-РБ достоверно повышался в группе с осложненным течением относительно контроля и групп с неосложненным течением (табл. 3.)

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым коронарным синдромом выраженная активация секреции неоптерина в первые часы от начала является благоприятным признаком течения заболевания.

2. Неоптерин и С-реактивный белок участвуют в развитии защитных реакций организма в ответ на повреждение миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом, и их уровни связаны с развитием осложнений у этой категории больных.

3. Увеличение активности неоптерина и С-реактивного белка в сыворотке крови больных с острым коронарным синдромом является независимым предиктором развития осложнений.

Таким образом, изучение уровней неоптерина как независимого предиктора развития осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом является важным прогностическим маркером и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albert C.M., Ma J., Rifai N. et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— P. 2595—2599.
2. Biasucci L.M. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110.— P. 560—567.
3. Chew D.P., Bhatt D.L., Robbins M.A. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein // *Am. J. Cardiol*.— 2001.— Vol. 88.— P. 672—674.
4. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // *BMJ*.— 2000.— Vol. 321.— P. 199—204.
5. Folsom A.R., Aleksic N., Catellier D. et al. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Am. Heart J.*— 2002.— Vol. 144.— P. 233—238.
6. Fords E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.— 2000.— Vol. 20.— P. 1052—1056.
7. Gupta S., Fredericks S., Schwartzman R.A. et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes // *Lancet*.— 1997.— Vol. 349.— P. 1252—1253.
8. Harb T.S., Zareba W., Moss A.J. et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*.— 2002.— Vol. 89.— P. 216—221.
9. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtschere S. et al. CAPTURE Investigators. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain // *JAMA*.— 2004.— Vol. 291.— P. 435—441.
10. Heeschen C., Hamm C.W., Brummer J. et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial // *J. Am. Coll. Cardiol*.— 2000.— Vol. 35.— 1535—1542.
11. James S.K., Armstrong P. et al. GUSTO-IV ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy // *J. Am. Coll. Cardiol*.— 2003.— Vol. 41.— P. 916—924.
12. Jenny N.S., Arnold A.M., Kuller L.H. et al. Serum amyloid P and cardiovascular disease in older men and women. Results from the cardiovascular health study // *Arterioscler Thromb. Vasc Biol*.— 2007.— Vol. 27.— P. 352—358.
13. Johnson B.D., Kip K.E., Marroquin O.C. et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 726—732.
14. Kennon S., Price C.P., Mills P.G. et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina // *J. Am. Coll. Cardiol*.— 2001.— Vol. 37.— P. 1266—1270.
15. Lee K.W.J., Hill J.S., Walley K.R. et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort // *CMAJ*.— 2006.— Vol. 174.— P. 461—466.
16. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay // *Am. J. Clin Pathol*.— 2006.— Vol. 125.— P. 906—913.
17. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V. et al. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease // *Tohoku J. Exp Med*.— 2006.— Vol. 209.— P. 197—206.

18. Muller C., Buettner H.J., Hodson J.M. et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patient // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— P. 1412—1415.
19. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association // *Circulation*.— 2003.— Vol. 107.— P. 499—551.
20. Ridker P.M., Danielson E., Rifai N. et al. Blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the VALMARC trial // *Hypertension*.— 2006.— Vol. 48.— P. 73—79.
21. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N Engl J. Med.*— 2002.— Vol. 347.— P. 1557—1565.
22. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 1813—1818.
23. Rossi E., Biasucci L.M., Citterio F. et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein // *Circulation*.— 2002.— Vol. 105.— P. 800—803.
24. Szodoray P., Timar O. et al. Th₁/Th₂ imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines — immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease // *Scand J. Immunol.*— 2006.— Vol. 64.— P. 336—344.
25. Zebrack J.S., Anderson J.L., Maycock C.A. et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 89.— P. 145—149.
26. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina // *J. Am. Coll Cardiol.*— 2002.— Vol. 39.— P. 632—637.
27. Zouridakis E., Avanzas P. et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris // *Circulation*.— 2004.— Vol. 110.— P. 1747—1753.

СИРОВАТКОВИЙ НЕОПТЕРИН ТА С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК У ХВОРИХ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

О.В. Дегтярьова, О.В. Петюніна

Вивчено динаміку рівня неоптерину та С-реактивного білка у хворих із гострим коронарним синдромом. Обстежено 102 хворих із гострим коронарним синдромом та 20 — зі стабільною стенокардією. В усіх пацієнтів досліджували рівень неоптерину. Комплексне визначення рівня неоптерину та С-реактивного білка дає змогу прогнозувати перебіг гострого коронарного синдрому, а також вчасно прогнозувати розвиток ускладнень та прогресування атеросклеротичного процесу.

SERUM NEOPTERIN AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH VARIOUS CLINICAL VARIANTS OF ACUTE CORONARY SYNDROME

O.V. Degtyarova, O.V. Petyunina

The study has been held for the dynamics of neopterin and C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome (ACS). Investigation included 102 patients with ACS and 20 patients with stable angina. All patients were tested for neopterin level. Complex measurement of the levels of neopterin and C-reactive protein allowed making prognosis for ACS course as well as timely predicting the complications development and progression of atherosclerosis process.