



Оригинальная статья

Остеопонтин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Суворова Н.А.^{1,2} • Гордеев И.Г.¹ • Лучинкина Е.Е.¹

Актуальность. Белок остеопонтин экспрессируется в различных типах клеток – эндотелиальных и эпителиальных, остеокластах, гепатоцитах, гладкомышечных клетках, активированных макрофагах и Т-клетках. Кардиомиоциты, фибробласты сердца, эндотелиальные клетки коронарных артерий экспрессируют остеопонтин в ответ на гипоксию, воспаление, воздействие токсинов, механическое растяжение и другие факторы.

Цель – изучить уровень остеопонтина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС), определить наличие взаимосвязи уровня остеопонтина со степенью тяжести ХОБЛ и с показателями функции легких.

Материал и методы. В рамках открытого проспективного сравнительного нерандомизированного исследования в параллельных группах обследованы 99 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ А–D по шкале GOLD, из которых 49 пациентов имели подтвержденную стабильную ИБС. Уровень остеопонтина в сыворотке крови определяли иммуноферментным

методом с использованием реактивов Human Osteopontin Platinum ELISA (Bender MedSystems, Австрия). Данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q1; Q3]). Всем пациентам проведена спирометрия с пробой с бронхолитатором, 6-минутный тест ходьбы, определение индекса BODE, заполнение опросников CAT и mMRC.

Результаты. Уровень остеопонтина в группе пациентов с ХОБЛ и ИБС был статистически значимо более высоким, чем в группе с ХОБЛ без ИБС, и составил 85,55 [46,86; 110,91] и 55,43 [20,76; 89,64] нг/мл соответственно ($p=0,027$). При анализе по степени тяжести ХОБЛ во всех группах пациентов с ИБС уровень остеопонтина был выше, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС, но достигал статистически значимых различий только у пациентов со стадией В по шкале GOLD (91,28 [73,04; 110,91] и 37,81 [22,54; 82,95] нг/мл соответственно, $p=0,028$) и стадией D по шкале GOLD (80,79 [34,65; 111,11] и 37,46 [13,32; 109,5] нг/мл соответственно, $p=0,027$).

Заключение. Нами впервые показано значимое увеличение уровня остеопонтина у пациентов

с коморбидной патологией – ХОБЛ в сочетании со стабильной ИБС. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения порогового уровня остеопонтина, при котором будет повышаться риск обострения ХОБЛ или развиваться сердечно-сосудистое событие. Это позволит совершенствовать подходы к фармакологической терапии пациентов с ХОБЛ, а также выделять группы риска.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопонтин, системное воспаление, предиктор, стабильная ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Суворова НА, Гордеев ИГ, Лучинкина ЕЕ. Остеопонтин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Альманах клинической медицины. 2023;51(1):53–58. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-002.

Поступила 20.12.2022; доработана 21.02.2023; принята к публикации 02.03.2023; опубликована онлайн 07.03.2023

Сердечно-сосудистые заболевания, и среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают первое место в структуре преждевременной смертности взрослого населения [1]. В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вышла на третье место в структуре заболеваемости и смертности [2]. Одна из ведущих причин летальности у пациентов с ХОБЛ – сердечно-сосудистые осложнения [3]. ИБС и ХОБЛ объединены такими общими патогенетическими факторами, как эндотелиальная дисфункция, изменения липидного профиля, коагуляционные нарушения, развитие нейрогуморальных расстройств

[4–6]. В настоящее время ведется активный поиск маркеров эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ [7–9]. Среди таких маркеров рассматривается белок остеопонтин [10]. В ряде исследований была предпринята попытка определить роль остеопонтина в развитии атеросклероза и изучить влияние его уровня на тяжесть атеросклероза [11]. Повышенный уровень остеопонтина в плазме связан с развитием сердечно-сосудистой патологии [12–14].

Некоторое количество работ посвящено изучению остеопонтина у пациентов с ХОБЛ. Было показано, что уровень остеопонтина в образцах



мокроты больных ХОБЛ значительно выше, чем у здоровых людей [15]. Кроме того, у пациентов с обострением ХОБЛ уровни остеопонтина в плазме повышенные по сравнению с таковыми у больных со стабильной ХОБЛ и у здоровых добровольцев [16]. В литературе отсутствуют данные об изменениях уровня остеопонтина при наличии коморбидности ИБС и ХОБЛ.

Целью нашего исследования было изучение уровня остеопонтина у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия ИБС и определение наличия взаимосвязи уровня остеопонтина со степенью тяжести ХОБЛ и с показателями функции легких.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование в параллельных группах.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом ХОБЛ в сочетании со стабильной ИБС и без ИБС; подписанное информированное согласие до начала исследования.

Критерии исключения: наличие острого нарушения мозгового кровообращения (в настоящую госпитализацию и сроком до 3 месяцев); острый инфаркт миокарда (в настоящую госпитализацию и сроком до 1 месяца); злокачественное заболевание в активной форме или другое состояние, в том числе основное заболевание, которое ограничивает ожидаемую продолжительность жизни до срока менее 12 месяцев; известное значимое заболевание печени (острый и хронический активный гепатит, цирроз печени); аутоиммунная патология.

Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) [2, 17]. По результатам опроса, заполнения опросников по влиянию ХОБЛ на жизнь пациентов (COPD Assessment Test, CAT) и оценке одышки по шкале (modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale), а также проведения спирометрии пациенты были разделены на 4 группы согласно действующим рекомендациям GOLD.

Диагноз ИБС у всех пациентов был установлен ранее согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [18].

Исследование проведено на кафедре госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на базе ГБУЗ

Суворова Наталья Александровна – ассистент кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета¹; врач-терапевт²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-6759>
✉ 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация. E-mail: natalia-suvorova@inbox.ru

Гордеев Иван Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-9679>. E-mail: cardio-15@yandex.ru

Лучинкина Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9541-995X>. E-mail: eluchinkina@gmail.com

«ГКБ № 15 ДЗМ» (г. Москва). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 156 от 27.06.2016).

Исследование включало следующие этапы: 1-й – проведение скрининга, 2-й – распределение пациентов по группам. Всем пациентам выполнен сбор жалоб и анамнеза, оценка статуса курения с подсчетом индекса курения (ИК) (данный индекс рассчитывали по следующей формуле: $ИК = (\text{число выкуренных сигарет (в сутки)} \times \text{стаж курения (годы)}) / 20$), объективный осмотр, оценка медикаментозной терапии, лабораторное и инструментальное обследование. Определение уровня остеопонтина в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов Human Osteopontin Platinum ELISA (Bender MedSystems, Австрия) согласно инструкции фирмы-производителя. Концентрацию остеопонтина рассчитывали путем построения калибровочной кривой с использованием компьютерной программы и выражали в нг/мл (референсные значения 2–32 нг/мл). Инструментальное обследование включало в себя спирометрию с пробой с бронходилататором. Всем пациентам проведен 6-минутный тест ходьбы, заполнение опросников CAT и mMRC, определение индекса BODE, с помощью которого прогнозируется 4-летняя выживаемость больных ХОБЛ (0–2 балла – 80% выживаемость, 3–4 балла – 70% выживаемость, 5–6 баллов – 60% выживаемость, 7–10 баллов – 20% выживаемость) [2], а также оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (англ. Systematic COronary Risk Evaluation).

Статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v.25 (разработчик – IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовали критерий Шапиро – Уилка (так как количество исследуемых было менее 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывали медиану (Me) и квартили [Q1; Q3]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих распределение, отличное от нормального,

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ»; 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, 23, Российская Федерация



между 3 и более группами оценивалась при помощи анализа Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе. Статистически значимыми считали значения p менее 0,05. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты

В исследование были включены 99 пациентов мужского и женского пола старше 18 лет с установленным диагнозом ХОБЛ A–D по шкале GOLD, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 49 человек, имевших ХОБЛ в сочетании с ИБС, 2-ю – 50 пациентов с изолированной ХОБЛ. У 33 пациентов были указания о перенесенном ранее остром инфаркте миокарда; 16 пациентов имели клинические и анамнестические критерии ИБС, а также данные проведенной коронарографии.

Как видно из табл. 1, группы обследованных не различались по полу, индексу массы тела и индексу курения, однако группа пациентов с ХОБЛ и ИБС была старше и в ней была выше доля больных с сахарным диабетом, гипертонической болезнью, фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью.

Уровень объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) в исследуемых группах статистически значимо различался ($p=0,028$), составив 52,0% [43,0; 67,0] в группе больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и 46,0% [34,0; 56,0] в группе пациентов с ХОБЛ без ИБС. Различия в структуре распределения пациентов по тяжести ХОБЛ по шкале GOLD между группами не были статистически значимы ($p=0,683$) (рис. 1).

При проведении расчета интегративного индекса BODE статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,560$) (рис. 2).

Уровень остеопонтинина в группе пациентов с ИБС и ХОБЛ был статистически значимо более высоким, чем в группе больных изолированной ХОБЛ, и составил 85,55 [46,86; 110,91] и 55,43 [20,76; 89,64] нг/мл соответственно ($p=0,027$). При распределении пациентов в исследуемых группах на подгруппы по тяжести ХОБЛ (шкала GOLD) уровень остеопонтинина не имел статистически значимых различий (в группе ХОБЛ и ИБС $p=0,476$, в группе изолированной ХОБЛ $p=0,990$). При проведении сравнительного анализа в группах обследованных в зависимости от степени тяжести ХОБЛ выявлено, что при любой

степени тяжести ХОБЛ в группе ХОБЛ в сочетании с ИБС уровень остеопонтинина был выше, чем в группе ХОБЛ без ИБС, но различия достигали статистической значимости только в подгруппах GOLD B и GOLD D (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа между уровнем остеопонтинина и показателями тяжести ХОБЛ в общей группе пациентов не было выявлено взаимосвязей с уровнем ОФВ₁ ($\rho=0,1$, $p=0,323$), индексом BODE ($\rho=0,042$, $p=0,68$), значением шкалы CAT ($\rho=0,038$, $p=0,711$), значением шкалы mMRC ($\rho=0,112$, $p=0,268$), а также с возрастом ($\rho=0,167$, $p=0,098$). Что касается корреляционных взаимосвязей между индексом BODE и различными показателями, установлена слабая, но статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между индексом BODE и возрастом ($\rho=0,278$, $p=0,006$). Кроме того, выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между показателем шкалы GOLD и индексом BODE ($\rho=0,775$, $p<0,001$), сильная отрицательная взаимосвязь с уровнем ОФВ₁ ($\rho=-0,705$, $p<0,001$), заметная прямая корреляционная взаимосвязь с показателем шкалы CAT ($\rho=0,612$, $p<0,001$) и сильная прямая корреляционная взаимосвязь с показателем шкалы mMRC ($\rho=0,748$, $p<0,001$). Определены следующие тенденции: прямые слабые корреляционные взаимосвязи уровня остеопонтинина с индексом BODE, значением шкалы CAT, шкалы mMRC как в группе ХОБЛ и ИБС, так и в группе ХОБЛ без ИБС (взаимосвязи были статистически не значимы, необходим более значительный объем выборки).

Таблица 1. Основные клиничко-анамнестические показатели

Показатель	Группа ИБС + ХОБЛ (n=49)	Группа ХОБЛ (n=50)	Значение p
Возраст, годы*	73,0 [67,0; 81,0]	65,0 [54,0; 71,0]	< 0,001
Мужской пол, абс. (%)	32 (65,3)	34 (68,0)	0,776
Индекс курения, пачка/лет*	30,0 [0,0; 40,0]	30,0 [18,0; 45,0]	0,266
Индекс массы тела (кг/м ²)*	27,6 [26,1; 30,2]	28,0 [26,6; 30,0]	0,804
Сахарный диабет, абс. (%)	16 (32,7)	7 (14,0)	0,028
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	20 (40,8)	2 (4,0)	< 0,001
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	49 (100)	32 (64,0)	< 0,001
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	31 (63,3)	4 (8,0)	< 0,001

* Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

Таблица 2. Сравнение уровня остеопонтина в группах исследования в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких по шкале GOLD

Степень тяжести ХОБЛ	Уровень остеопонтина, Ме [Q1; Q3], нг/мл				Значение <i>p</i>
	n	ИБС + ХОБЛ (n=49)	n	ХОБЛ (n=50)	
GOLD A	8	56,31 [22,7; 100,19]	8	51,4 [17,7; 81,84]	0,753
GOLD B	18	91,28 [73,04; 110,91]	13	37,81 [22,54; 82,95]	0,028
GOLD C	5	85,55 [37,22; 93,83]	6	61,49 [33,07; 89,23]	0,584
GOLD D	18	80,79 [34,65; 111,11]	23	37,46 [13,32; 109,5]	0,027

n – число пациентов в подгруппе, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

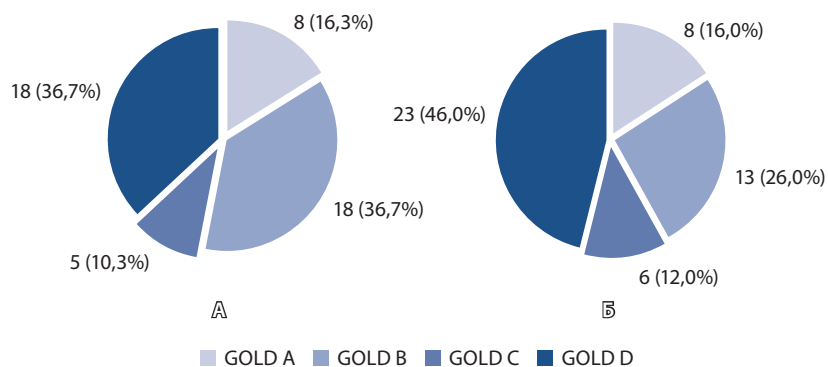


Рис. 1. Распределение пациентов в группах исследования по тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по шкале GOLD: **А** – ишемическая болезнь сердца (ИБС) + ХОБЛ, **Б** – ХОБЛ

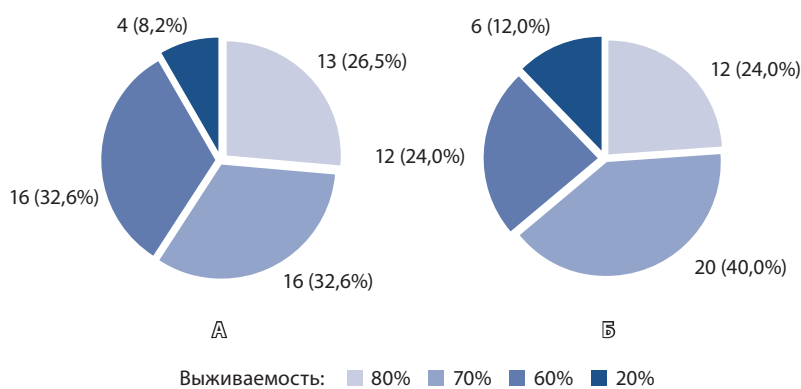


Рис. 2. Распределение пациентов в группах исследования по индексу BODE: **А** – ишемическая болезнь сердца (ИБС) + хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), **Б** – ХОБЛ

Обсуждение

В нашем исследовании установлены статистически значимые более высокие уровни остеопонтина у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ, в частности у пациентов с ИБС и ХОБЛ GOLD B и D, по

сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ GOLD B и D. Возможной причиной отсутствия статистически значимых различий между подгруппами ИБС и ХОБЛ GOLD A и изолированной ХОБЛ GOLD A, а также ИБС и ХОБЛ GOLD C и изолированной ХОБЛ GOLD C может быть небольшой объем выборки. С учетом полученных данных можно предположить, что остеопонтин способен отражать выраженность симптомов, коррелировать с риском обострений ХОБЛ у коморбидных пациентов в группах GOLD B и D. Кроме того, можно предположить повышение частоты сердечно-сосудистых событий у данных подгрупп больных. Показано, что остеопонтин может выступать потенциально ценным биомаркером для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов [19]. В исследовании SAPIRE выявлена независимая связь между остеопонтином и ИБС в подгруппе пациентов с низким риском сердечно-сосудистых событий [20]. Для оценки связи остеопонтина с риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ необходимо дальнейшее изучение возможной взаимосвязи уровня остеопонтина с изменениями в липидном профиле и функциональной активностью тромбоцитов.

При проведении корреляционного анализа статистически значимых взаимосвязей между уровнем остеопонтина и показателями тяжести ХОБЛ выявлено не было. Однако были определены статистически значимые корреляционные взаимосвязи индекса BODE с возрастом, показателем шкалы GOLD и индексами тяжести ХОБЛ (ОФВ1, CAT, mMRC). Индекс BODE считается четким предиктором выживаемости у пациентов с ХОБЛ, а также лучше отражает тяжесть ХОБЛ, чем другие оценочные индексы [21, 22]. Применение многокомпонентных индексов, включающих несколько показателей тяжести ХОБЛ, может предоставить инструмент для оценки и мониторинга тяжести заболевания. Толерантность к физическим нагрузкам, оцениваемая при подсчете индекса BODE, считается серьезным фактором тяжести заболевания и смертности [21]. Принимая во внимание хроническое персистирующее воспаление при ХОБЛ и различные системные эффекты, применение биомаркеров, отражающих тяжесть заболевания или являющихся универсальными предикторами обострения, в сочетании с многокомпонентными функциональными индексами помогло бы предотвратить усугубление ХОБЛ, улучшить качество оказываемой медицинской помощи и состояние пациентов.



Заключение

В нашем исследовании впервые было установлено, что коморбидные пациенты с ИБС и ХОБЛ имеют статистически значимо более высокий уровень остеопонтинина, чем пациенты с изолированной ХОБЛ. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения порогового

уровня данного маркера, при котором будет увеличиваться риск обострения ХОБЛ или развития сердечно-сосудистого события, что позволит оптимизировать подходы к фармакологической терапии пациентов с ХОБЛ, своевременно выделять группы повышенного кардиоваскулярного риска. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы (специальность 3.1.18. Внутренние болезни). Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.А. Суворова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; И.Г. Гордеев и Е.Е. Лучинкина – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Katz D, Gavin MC. Stable Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):ITC17–ITC32. doi: 10.7326/AITC201908060.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention – A Guide for Health Care Professionals. 2017 edition. [Internet]. 2017. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.
- Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, Barrio I, Aburto M, García-Loizaga A, Uranga A, Zabala T, Quintana JM, Esteban C. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:605–613. doi: 10.2147/COPD.S184695.
- Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):593–595. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00279-9.
- Григорьева НЮ, Майорова МВ, Королёва МЕ, Самолюк МО. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):43–47. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000027. [Grigoryeva NY, Maiorova MV, Korolyova ME, Samolyuk MO. [Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases]. *Therapeutic Archive.* 2019;91(1):43–47. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000027.]
- Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):73–83. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.
- Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis: common mechanisms and novel therapeutics. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(6):405–423. doi: 10.1042/CS20210835.
- Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013;162(4):237–251. doi: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. doi: 10.1183/09031936.00128008.
- Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17–24. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003.
- Golüke NMS, Schoffelmeer MA, De Jonghe A, Emmelot-Vonk MH, De Jong PA, Koek HL. Serum biomarkers for arterial calcification in humans: A systematic review. *Bone Rep.* 2022;17:101599. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101599.
- Zhu Z, He Y, Shi M, Guo D, Zhang K, Ren L, Peng Y, Yang P, Chen J, Zang Y, Wang A, Xu T, Li Q, Ju Z, Geng D, Zhang Y, He J. Plasma osteopontin levels and adverse clinical outcomes after ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2021;332:33–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.010.
- Wolak T. Osteopontin – a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;236(2):327–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.004.
- AbdAlrhim AD, Marroush TS, Austin EE, Gersh BJ, Solak N, Rizvi SA, Bailey KR, Kullo IJ. Plasma Osteopontin Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in the PEACE Trial. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156965. doi: 10.1371/journal.pone.0156965.
- Papaportofriou A, Loukides S, Kostikas K, Simoes DCM, Papatheodorou G, Konstantelou E, Hillas G, Papisir S, Koulouris N, Bakakos P. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant in patients with COPD. *Chest.* 2014;146(4):951–958. doi: 10.1378/chest.13-2440.
- Lee SJ, Kim SH, Kim W, Lim S, Lee SH, Kim YE, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, Hwang YS. Increased plasma osteopontin in frequent exacerbator and acute exacerbation of COPD. *Clin Respir J.* 2014;8(3):305–311. doi: 10.1111/crj.12072.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report) [Internet]. 2018. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076.]
- Cheong KI, Leu HB, Wu CC, Yin WH, Wang JH, Lin TH, Tseng WK, Chang KC, Chu SH, Yeh HI, Chen JW, Wu YW; National Taiwan Biosignature Research Investigators. The clinical significance of osteopontin on the cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *J Formos Med Assoc.* 2022;S0929-6646(22)00432-6. doi: 10.1016/j.jfma.2022.11.011.



20. Carbone F, Meessen J, Magnoni M, Andreini D, Maggioni AP, Latini R, Montecucco F. Osteopontin as Candidate Biomarker of Coronary Disease despite Low Cardiovascular Risk: Insights from CAPIRE Study. *Cells*. 2022;11(4):669. doi: 10.3390/cells11040669.
21. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J; GI COPD – Interest

- Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Rev Port Pneumol* (2006). 2016;22(2):101–111. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.12.001.
22. Jones RC, Price D, Chavannes NH, Lee AJ, Hyland ME, Ställberg B, Lisspers K, Sundh J, van

- der Molen T, Tsiligianni I; UNLOCK Group of the IPCRG. Multi-component assessment of chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation of the ADO and DOSE indices and the global obstructive lung disease categories in international primary care data sets. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16010. doi: 10.1038/nppcr.2016.10.

Osteopontin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease

N.A. Suvorova^{1,2} • I.G. Gordeev¹ • E.E. Luchinkina¹

Background: Osteopontin is a protein expressed by various cell types, such as endothelial and epithelial cells, osteoclasts, hepatocytes, smooth muscle cells, activated macrophages, and T-cells. Cardiomyocytes, heart fibroblasts, endothelial cells of coronary arteries express osteopontin in response to hypoxia, inflammation, toxic factors, mechanical strain, and other stimuli.

Aim: To study osteopontin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on concomitant ischemic heart disease (IHD), to identify an association between osteopontin levels with severity of COPD and functional lung test parameters.

Materials and methods: This open-label, prospective, non-randomized comparative study with parallel groups included 99 patients with COPD grades A–D by GOLD, with 49 of them having confirmed comorbid stable IHD. Serum osteopontin levels were measured by immunoenzyme assay (Human Osteopontin Platinum ELISA; Bender MedSystems, Austria). The data is given as medians and quartiles (Me [Q1; Q3]). In all patients we performed functional lung tests with bronchodilation, a 6-minute walking test, BODE index assessment, as well as CAT and mMRC questionnaires were used.

Results: In the patients with COPD and IHD, the osteopontin levels were higher than in the patients with COPD without IHD (85.55 [46.86; 110.91] vs

55.43 [20.76; 89.64] ng/mL, respectively; $p=0.027$). Osteopontin levels in the patients with all COPD grades and IHD were higher than in those without IHD, but the difference was significant only in GOLD grade B patients (91.28 [73.04; 110.91] vs 37.81 [22.54; 82.95] ng/mL, respectively, $p=0.028$) and GOLD grade D patients (80.79 [34.65; 111.11] vs 37.46 [13.32; 109.5] ng/mL, respectively, $p=0.027$).

Conclusion: A significant increase of osteopontin levels in comorbid patients with COPD and stable IHD found in this study has not been previously known. It is necessary to perform further studies to identify a threshold level of osteopontin predictive of the risk of COPD exacerbations or cardiovascular events. This would help to improve medical treatment of COPD patients, as well as to identify the risk groups.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteopontin, systemic inflammation, predictor, coronary heart disease

For citation: Suvorova NA, Gordeev IG, Luchinkina EE. Osteopontin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(1):53–58. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-002.

Received 20 December 2022; revised 21 February 2023; accepted 2 March 2023; published online 7 March 2023

Natalia A. Suvorova – Assistant Professor, Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine¹; General Physician²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5959-6759>

✉ Ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: natalia-suvorova@inbox.ru

Ivan G. Gordeev – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-9679>. E-mail: cardio-15@yandex.ru

Elena E. Luchinkina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9541-995X>. E-mail: eluchinkina@gmail.com

Funding

The study was performed as a part of the thesis without any sponsorship.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

N.A. Suvorova, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text writing; I.G. Gordeev and E.E. Luchinkina, analysis and interpretation of the results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation

²Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; ul. Veshnyakovskaya 23, Moscow, 111539, Russian Federation