

лось параллельное развитие клеточных и аутоиммунных реакций.

3. Иммуный статус больных ХБП V ст.: ХГН в сочетании с микоплазменным инфицированием характеризовался комбинированной иммунной дисфункцией: дисрегуляцией клеточного звена в виде

активации CD4+, угнетения CD3+, CD8+, активацией цитолитического потенциала (CD16+), стимуляцией В-клеточного звена иммунитета, дисглобулинемией, аутоагрессией и активацией системы комплемента на фоне угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бильченко А.В. Хроническая болезнь почек / А.В. Бильченко // Ліки України. – 2008. – № 9. – С. 26-30.
2. Про стан замісної ниркової терапії в Україні у 2006 році / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 4(16). – С. 7-19.
3. Дудар І. Ренопротекція: реальні можливості сьогодення./ І. Дудар, М. Величко // Ліки України. – 2004. – №7-8. – С. 26-32.
4. Шилов Е.М. Нефрология / Е.М. Шилов // М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 683с.
5. Дряньська В.Є. Імунологічні аспекти нефрології / В.Є. Дряньська // Клінічна нефрологія. За ред Л.А. Пиріга // К. : Здоров'я, – 2004. – С. 98-108.
6. Борхсениус С.Н. Взаимодействие микоплазм с иммунной системой животных и человека / С.Н. Борхсениус, О.А. Чернова, В.М. Чернов // Цитология – 2001. – № 43(3). – С. 219-243.
7. Cassel G.H. Mycoplasma infections as models of chronic joint inflammation / G.H. Cassel, B.C. Cole // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 22. – P.1375-1381.
8. Шишкин А.Н. Гломерулонефрит и инфекция / А.Н. Шишкин // Нефрология. – 2000. – Т 4, № 2 – С. 7-13.
9. Cartner S.C. Roles of innate and adaptive immunity in respiratory mycoplasmosis / S.C. Cartner, J.R. Lindsey, J. Gibbs-Erwin // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P. 3485-3491.
10. Зигангирова В.А. Молекулярно-генетические механизмы циркуляции патогенных микоплазм в организме хозяина / В.А. Зигангирова, О.И. Бархатов, А.Л. Гинзбург // Вестник РАМН. – 2003. – № 1. – С. 11-17.
11. Razin S. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas / S. Razin, D. Yogeve, Y. Naot // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 64. – P. 1094-1156.
12. Кластери диференцювання лімфоїдних клітин (CD) як маркери чутливості до імуносупресивної терапії дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом / В.Є. Дряньська, І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна [та ін.] // Укр. журнал нефрології та діалізу – 2009. – № 1(21). – С. 12-22.
13. Зуб Л.О. Динамічне дослідження показників клітинного імунітету у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / Л.О. Зуб // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3(6) – С. 11-13.
14. Иммунодефицитные болезни: вторичные иммунодефициты / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 8-26.
15. Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк // Вінниця. Нова книга, 2004. – 672 с.
16. Прозоровский С.В. Медицинская микоплазмология / С.В. Прозоровский, И.В. Раковская, Ю.В. Вульфович // Москва. : Медицина, 1995. – 287 с.

© Власенко О.М., 2010

УДК: 616.127-005.8-037

ИНТЕРЛЕЙКИН-10 И С-РЕАКТИВНЫЙ ПРОТЕИН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВТОРНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Н.П. Копица, Е.И. Литвин

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

Дестабилизация атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, поражение которой ответственно за развитие острого коронарного синдрома (ОКС), отличается усилением активности протекающего в ней воспалительного процесса. В первую очередь это проявляется нарастанием уровня интегрального маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). Одновременно активизируются противовоспалительные механизмы, что проявляется увеличением уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10). Целью исследования явилось установление прогностической значимости уровней СРБ и ИЛ-10 для исходов ОКС через 6 месяцев после его возникновения. Цель была реализована путем введения нового показателя – коэффициента уменьшения уровня ИЛ-10. Последний был меньше в группе пациентов, у которых не наблюдались повторные коронарные события, по сравнению с группой, в которой наблюдались эти события. Этот коэффициент позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие повторных коронарных событий у пациентов после перенесенного ОКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, С-реактивный белок, интерлейкин-1, прогностическая значимость, возвратные сосудистые события

ІНТЕРЛЕЙКІН-10 І С-РЕАКТИВНИЙ ПРОТЕЇН ЯК ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПОВТОРНИХ СУДИННИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

М.П. Копиця, О.І. Литвін

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, м. Харків, Україна

Дестабілізація атеросклеротичної бляшки в коронарній артерії, ураження якої відповідає за розвиток гострого коронарного синдрому (ГКС), визначається високою активністю запального процесу, що в ній відбувається. В першу чергу це проявляється збільшенням рівня інтегрального маркера запалення – С-реактивного білка (СРБ). В то же час при ГКС активізуються протизапальні механізми, що проявляється збільшенням рівня інтерлейкіна-10 (ІЛ-10). Метою дослідження явилось вивчення прогностичної значимості рівнів СРБ та ІЛ-10 для наслідків ГКС через 6 місяців після його виникнення. Мета була досягнута шляхом введення нового показника – коефіцієнта зменшення рівня ІЛ-10, що був менший у групі пацієнтів без повторних судинних явищ у порівнянні з групою з повторними судинними явищами. Цей коефіцієнт дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток майбутніх судинних подій у пацієнтів після перенесеного ГКС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, С-реактивний білок, інтерлейкін-10, прогностична значимість, зворотні судинні події

INTERLEUKIN-10 AND C-REACTIVE PROTEIN AS PROGNOSTIC MARKERS OF RECURRENT VASCULAR EVENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

N.P. Kopytsa, O.I. Lytvyn

Institution of therapy named L.T. Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Atherosclerotic plaque destabilization is defined as strengthening of chronic inflammation process activity and is the reason of acute coronary syndrome (ACS). ACS manifests C-reactive protein (CRP) level increasing. In contrary, anti-inflammatory processes activate – Interleukin-10 (IL-10) level increases. The aim of study was to determine prognostic value of CRP and IL-10 for the ACS outcomes in 6 month after coronary event. The aim realized with the assistance of the using the new coefficient of the reduction level IL-10. This coefficient allows to predict with high probability recurrent coronary events in patients after ACS.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, C-reactive protein, interleukin-10, prognostic value, recurrent coronary events

Дестабилизация атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, отвечающей за развитие острого коронарного синдрома (ОКС), определяется высокой активностью текущего в ней хронического воспалительного процесса. В первую очередь это проявляется повышением уровня интегрального маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). В то же время при ОКС активизируются противовоспалительные механизмы. Повышается уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10), которому отводят роль противовоспалительного цитокина.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости уровней СРБ и ИЛ-10 для развития повторных сосудистых событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были пациенты, перенесшие ОКС.

Обследовано 139 больных ОКС, средний возраст составил 64,5 (11,6) лет. Среди обследованных больных было 96 мужчин

(69%) и 43 (31%) женщины. Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен у 56 больных (1 группа), без подъема ST – у 36 (2 группа), НС – у 20 (3 группа) пациентов. Группу сравнения составили 27 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК

К повторным сосудистым событиям относят развитие повторного ОКС, сердечно-сосудистую смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, ургентную реваскуляризацию.

Уровень ИЛ-10 определялся при помощи набора реагентов «Вектор-Бест», Россия, высокочувствительный СРБ – «DRG», США, количественными методами иммунофлюоресценции.

Исследуемые показатели определялись при госпитализации пациентов (1 сутки), на 3-и и 7-е сутки их пребывания в стационаре.

Полученные данные не соответствовали закону нормального распределения, поэтому для их анализа использовались непараметрические ранговые критерии. Данные представлены в виде медиана (стандартное отклонение). Достоверность различий показа-

телей в разных группах определялась при помощи критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С пациентами или их родственниками

связывались по телефону через 6 месяцев после госпитализации по поводу ОКС для выяснения катамнеза заболевания. Результаты представлены в табл. 1.

Динамика уровней ИЛ-10 и СРБ представлена в табл. 2.

Таблица 1

Частота повторных сосудистых событий

	Без повторных сосудистых событий	Повторный ОКС	Сердечно-сосудистая смерть	Острое нарушение мозгового кровообращения	Процедуры реваскуляризации
Количество больных	31	6	4	1	1
%	72	14	9	2,5	2,5

Таблица 2

Уровни ИЛ-10 (пг/мл) и СРБ (мг/л) у пациентов с ОКС.

		1 сутки	3 сутки	7 сутки
СРБ	1 группа	11,6 (12,8)	14,3 (7,1)	21,4 (7,2)
	2 группа	10,0 (46,3)	14,6 (8,0)	14,6 (9,1)
	3 группа	4,6 (10,0)	7,0 (5,7)	3,0 (3,4)
	все пациенты	13,9 (43,9)	18,7 (6,3)	22,7 (7,4)
	группа сравнения	2,2 (0,007)		
	контроль		0,068-8,2	
ИЛ-10	1 гр.	14,3 (6,7)	8,7 (4,3)	9,2 (2,8)
	2 гр.	6,9 (40,1)	7,5 (4,4)	4,4 (3,1)
	3 гр.	5,3 (4,7)	2,7 (4,5)	4,6 (2,9)
	все пациенты	14,3 (46,1)	8,6(3,4)	7,0 (3,9)
	группа сравнения	11,8 (10,4)		
	контроль		0-20	

Выявлены достоверные различия между уровнями СРБ в 1^й и 2^й, 1^й и 3^й группами (0,05 и 0,03 соответственно), а также между уровнями СРБ в 1^й, 2^й группами и группой сравнения.

Выявлены достоверные различия уровней ИЛ-10 1^й и 2^й групп пациентов в 1^й день ОКС. Таким образом, можно говорить о достоверно большей напряженности про- и противовоспалительных механизмов в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST в 1^й день ОКС.

Наиболее информативным оказался показатель-коэффициент уменьшения уровня ИЛ-10, образованный разностью уровней ИЛ-10 на 7^й день ОКС и ИЛ-10 в 1^й день ОКС. При сравнении данного показателя по Уитни-Манну в группе пациентов без повторных сосудистых событий и в группе с ними выявлена достоверная разница (-0,35 (2,27) и -8,3 (4,09), $p=0,026$). Таким образом, можно утверждать, что в группе пациентов без повторных сосудистых событий убывание содержания ИЛ-10 к 7 дню ОКС происходит в меньшей степени, чем у пациентов с последующими в сосудистыми событиями.

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену выявил слабую позитивную корреляцию между уровнем СРБ в 1^й день ОКС и частотой повторных коронарных событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС ($r=+0,46$), а также сильную отрицательную

корреляцию между уровнем ИЛ-10 на 7^й день ОКС и частотой повторных коронарных событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС ($r=-0,69$).

В последние 20 лет получены доказательства важной роли воспаления в возникновении и развитии ОКС и его клинических проявлений. Активация клеточных механизмов воспаления при ОКС происходит с участием разных факторов воспаления. Степень повышения уровня СРБ, а, следовательно, и интенсивность воспалительного процесса сочетаются с повышенным риском коронарных осложнений. По данным метаанализа, проведенного [1], ранний СРБ является предиктором плохих исходов у пациентов с ОКС. Обнаружена умеренная позитивная ассоциация между уровнем раннего СРБ и долгосрочным риском негативных исходов у пациентов с ОКС. В свою очередь [2], сообщают, что при инфаркте миокарда уровень СРБ резко возрастает, вероятно, отражая степень повреждения ткани. Динамика повышения СРБ описана I. Kushner et al. [3]. Авторы сообщают, что уровень СРБ повышается вскоре после начала ИМ, через 8 часов от начала заболевания увеличивается в 2 раза, через 2-4 недели достигает пика и затем снижается. Исследование [4], показывает, что пиковые концентрации СРБ после ИМ могут служить предикторами смерти, разрыва сердечной мышцы или образования

тромба в левом желудочке [4]. Детализация степеней повышения СРБ в зависимости от формы ОКС приводится Пархоменко А.Н., с соавт. [5], которые установили, что после госпитализации отмечается повышение уровня СРБ у больных в группе с элевацией сегмента ST до $36,3 \pm 4,2$ мг/л ($P < 0,001$), в группе ОКС без элевации сегмента ST – до $13,42 \pm 1,10$ мг/л, у больных с НС – до $9,90 \pm 0,85$ мг/л.

Таким образом, данные многих авторов говорят о прогностическом значении уровня СРБ у больных, перенесших ОКС, однако остается дискуссионной значимость степени повышения СРБ в прогнозировании развития будущих сосудистых событий.

В нашем исследовании получена слабая положительная корреляционная связь между уровнями СРБ и исходами через 6 месяцев после возникновения ОКС. Возможно, полученные данные объясняются недостаточным количеством обследованных больных

В то же время не прекращаются поиски других прогностических маркеров, одним из которых может быть интерлейкин-10 (ИЛ-10). Этот цитокин продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами [6]. Он является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов. Также он подавляет активность макрофагов, стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеидами и высвобождение металлопротеиназ из макрофагов, а также приостанавливает продукцию провоспалительных цитокинов, презентацию антигенов и специфическую антигенобусловленную Т-клеточную пролиферацию. ИЛ-10 стимулирует синтез моноцитами тканевого ингибитора металлопротеиназы-1. Противовоспалительные механизмы этого цитокина обусловлены подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградациии матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора [7]. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации ИБС. В исследовании «CAPTURE» у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ [8]. В

исследовании [9], уровень ИЛ-10 у больных ОКС на 3-и и 21-е сутки был выше, чем у больных со стабильной стенокардией. При анализе динамики уровня ИЛ-10 в зависимости от исходного значения СРБ тенденция к повышению уровня ИЛ-10 наблюдалась в подгруппах с уровнем СРБ < 3 мг/л. Данное соотношение сохранялось в течение всего периода наблюдения.

В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-10 на 7^й день ОКС и частотой повторных сосудистых событий, что может говорить о положительном влиянии ИЛ-10 на предупреждение ишемических явлений через 6 месяцев после перенесенного ОКС. Это может подтверждать противовоспалительные свойства ИЛ-10, а нарастание его уровня к 7^{му} дню заболевания можно расценивать как положительный прогностический признак.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшей прогностической значимостью для развития повторных сосудистых событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС обладает показатель коэффициента уменьшения уровня ИЛ-10, образованный разностью уровней ИЛ-10 на 7^й день ОКС и ИЛ-10 в 1^й день ОКС;
2. Незначительное снижение – $0,35$ ($2,27$) (не более чем на $2,62$ пг/мл) уровня ИЛ-10 к 7^{му} дню ОКС можно считать благоприятным прогностическим признаком, сопровождающимся низкой вероятностью развития повторных сосудистых осложнений;
3. Отмечена слабая положительная корреляционная связь между уровнем СРБ в 1^й день ОКС и развитием повторных сосудистых осложнений через 6 месяцев после возникновения ОКС.

Перспективами дальнейших исследований являются: уточнение прогностической роли С-реактивного протеина как предиктора возвратных коронарных событий; определение роли различных воспалительных маркеров в течении ОКС (амилоид С, фибриноген, фактор Виллебранда, миелопероксидаза) и определения связи воспаления и тромбообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li-ping H. / Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies / Li-ping H., Xin-yi T., Wen-hua L. // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 339–346.
2. Ватутин Н.Т. С-реактивный белок и атеросклероз. Часть I. / Н.Т. Ватутин, В.А. Чупина // Укр. баннер. сеть. – 2004.
3. Kushner I. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? / I. Kushner, A.R. Sehgal // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 8. – P. 867–869.
4. C-reactive protein as a risk factor for left ventricular thrombus in patients with acute myocardial infarction / S. Celik, E. Baykan, C. Erdol [et al.] // Clin. Cardiology. – 2001. – Vol. 24. – P. 615–619.

5. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Г.В. Пономарева [и др.] // Укр. Бан. Сеть. – 2001.
6. Målarstig A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Målarstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // Heart. – 2008. – Vol.94. – P.724–729.
7. TN 1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / P. Szodoray, O. Timar, K. Veres [et al.] // Scand J Immunol. – 2006. – № 64 (3). – P. 336–344.
8. Predictive value of CRP and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. / C. Heeschen, C.W. Hamm, J. Bruemmer [et al.] // JACC. – 2000. – № 35. – P. 1535–1542.
9. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты / В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – Том 02, – № 2.

© Копиця М.П., Лутвін О.І., 2009

УДК: 612.213

ЗАХВАТ И УДЕРЖАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА МЕТРОНОМИЗИРОВАННОЙ ЧАСТОТОЙ ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

А.Л. Кулик¹, А.К. Задержихин², В.И. Шульгин², А.В. Мартыненко¹, Н.И. Яблучанский¹

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Национальный Аэрокосмический Университет имени Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», Украина

На 4 здоровых добровольцах в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины) с индексом массы тела от 21 до 23 кг/м² изучены закономерности частотной зависимости спектральных показателей variability сердечного ритма (ВСР) при различных паттернах дыхания. Показано, что при однонаправленных изменениях (рост, снижение) частоты метрономизированного дыхания происходит захват и удержание контура регуляции, реализующиеся через изменение спектральных показателей ВСР. Захвата и удержания ЧСС не происходит. Метрономизированное дыхание на частотах 6-8 дыханий в минуту приводит к усилению LF спектра ВСР, а на частотах 10-12 дыханий в минуту – HF спектра ВСР; дыхание на частоте 9 дыханий в минуту приводит к активации обеих областей спектра ВСР. Для получения картины захвата и удержания контура регуляции достаточно использования длительности шага и емкости буфера в 1 минуту со скоростью изменения частоты дыхания в 1 дыхание в минуту. Применение паттернов дыхания с этими параметрами может быть удобным инструментом быстрого и эффективного подбора оптимальной частоты дыхания для «тонкой подстройки» работы регуляторных систем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: variability сердечного ритма, биообратная связь, частота дыхания

ЗАХОПЛЕННЯ ТА УТРИМАННЯ ПОКАЗНИКІВ ВАРИАбельНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ МЕТРОНОМІЗОВАНОЮ ЧАСТОТОЮ ДИХАННЯ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

О.Л. Кулик¹, О.К. Задержихин², В.И. Шульгин², О.В. Мартыненко¹, М.І. Яблучанський¹

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Національний Аерокосмічний Університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

На 4 здоровых добровольцах в віці від 22 до 29 років (2 чоловіки і 2 жінки) з індексом маси тіла від 21 до 23 кг/м² вивчено закономірності частотної залежності спектральних показників variability серцевого ритму (ВСР) при різних паттернах дихання. Показано, що при однонаправлених змінах (зростання, зниження) частоти метрономізованого дихання відбувається захоплення і утримання контуру регуляції, що реалізуються через зміну спектральних показників ВСР. Захоплення і утримання ЧСС не відбувається. Метрономізоване дихання на частотах 6-8 дихань в хвилину приводить до посилення LF спектру ВСР, а на частотах 10-12 дихань в хвилину – HF спектру ВСР; дихання на частоті 9 дихань в хвилину приводить до активації обох областей спектру ВСР. Для отримання картини захоплення і утримання контура регуляції достатньо використання тривалості кроку і місткості буфера в 1 хвилину із швидкістю зміни частоти дихання в 1 дихання в хвилину. Застосування паттернів дихання з цими параметрами може бути зручним інструментом швидкого і ефективного підбору оптимальної частоти дихання для «тонкого підстроювання» роботи регуляторних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: variability серцевого ритму, біофідбек, частота дихання