

Висновки

1. При тривалому застосуванні мононітратів у хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією у 26,4% хворих розвивається нітраторезистентність.
2. Шанси розвитку нітраторезистентності зростають у 3,75 рази ($p=0,003$) у хворих, старших 60-ти років, у 3,58 рази ($p=0,005$) у осіб, які перенесли інфаркт міокарда, у 2,74 рази ($p=0,024$) у тих хворих, тривалість ІХС яких >10 років, у 2,52 рази ($p=0,043$) у пацієнтів із супутнім ожирінням та у 2,5 рази ($p=0,049$) – із цукровим діабетом 2 типу.
3. Шанс розвитку нітраторезистентності зростає в 4,15 рази у хворих із зниженою ЕЗВД, в 3,69 рази у хворих із патологічно підвищеним САVI-індексом, в 4,57 рази у хворих зі зниженим рівнем загального оксиду азоту, в 4,06 рази в осіб із підвищеним рівнем малонового альдегіду та в 3,94 рази у хворих із високими рівнями ендотеліну-1.

Література

1. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М.

Аронов, В. П. Лупанов. М.: Медпресс-информ, 2007. 326 с.

2. Дядык А.И. Нитраты в современной кардиологии: научный форум / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. К.: 2005. 36 с.

3. Жиров И.В. Значение нитратов в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Кардиология. 2006. №6. С. 92-95.

4. Корж А.Н. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца / А.Н. Корж // Здоров'я України. 2008. №5\1. С.1-4.

5. Лупанов В. П. Применение нитратов у больных стабильной стенокардией / В. П. Лупанов // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14, №20(272). С.1406-1410.

6. Лутай М.И. Органические нитраты в лечении стенокардии / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Рациональная фармакотерапия. 2009. №3(12). С. 18-20.

7. Сидорова Н.Н. Современные подходы к использованию нитратов при наиболее распространенных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Проблема толерантности / Н.Н. Сидорова // Therapia. 2006. №2. С. 38-41.

Одержано 01.10.2012 року.

УДК 616.24-002.2-007.272.022.7-036:159.923

ДИНАМІКА ЗМІН ІНДИВІДУАЛЬНИХ ЗНАЧЕНЬ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Конопкіна Л.І.

Дніпропетровська медична академія

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ОБОСТРЕНИИ ХОБЛ

Конопкина Л.И.

Днепропетровская медицинская академия

DYNAMICS OF INDIVIDUAL VALUES OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN INFECTIOUS EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Konopkina L.I.

Dnipropetrovsk Medical Academy

Резюме. Системне запалення є однією з ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Втім рівень багатьох молекулярних маркерів у одних і тих же хворих в динаміці (у різні фази патологічного процесу) практично не вивчався.

Визначено, що при інфекційному загостренні ХОЗЛ найінформативнішим маркером, що відображає активність системного запалення, є тумор-некротичний фактор- α (TNF- α). Щодо гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора (GM-CSF) та розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1), слід перш за все орієнтуватись на направленість їх індивідуальних змін – зниження першого показника та підвищення другого при інфекційному загостренні, порівняно із стабільною фазою. Саме така їх динаміка може бути вирішальною при верифікації фази загострення ХОЗЛ при «стертій» клінічній симптоматиці останньої, а отже й при труднощах у прийнятті рішення щодо необхідності подальшого лікування хворого антибактеріальними препаратами.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, тумор-некротичний фактор- α , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, молекула міжклітинної адгезії-1.

Резюме. Системное воспаление является звеном патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ). Уровень многих молекулярных маркеров у одних и тех же больных в динамике (в разных фазах патологического процесса) практически не изучался.

Определено, что при инфекционном обострении ХОБЛ наиболее информативным маркером, который отображает активность системного воспаления, является тумор-некротический фактор- α (TNF- α). Что касается гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора (GM-CSF) и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), следует прежде всего ориентироваться на направленность их индивидуальных изменений – уменьшение первого показателя и увеличение второго при инфекционном обострении в сравнении со стабильной фазой. Именно такая их динамика может быть решающей при верификации фазы обострения ХОБЛ при «стертой» клинической симптоматике последней, а также и при трудностях в принятии решения насчет дальнейшего лечения больного антибактериальными препаратами.

Summary. Systemic inflammation is one of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However the level of many molecular markers in the same patients in the dynamics (in different phases of the pathological process) is not studied.

Determined that in infectious exacerbation of COPD tumor-necrotizing factor- α (TNF- α) is the most informative marker that reflects the activity of systemic inflammation. For granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), we must first focus on the relevance of their individual changes – reducing the first indicator and increasing the second one during acute exacerbation compared with stable phase. Such is their dynamics may be crucial in verifying acute exacerbation of COPD in the “erased” clinical symptoms of the latter, and thus at the difficulties in deciding on the need for further treatment of the patient with antibacterial drugs.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Системне запалення визнане однією з ключових ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що призводить до формування позалегенових проявів [4, 10, 11]. При цьому роль окремих маркерів запалення у діагностиці, оптимізації тактики ведення та лікування хворих на ХОЗЛ у сучасній науковій літературі практично не окреслена.

На сьогодні відомо, що туморнекротичний фактор- α (англ. – tumor necrosis factor- α (TNF- α)) посилює нейтрофільне запалення та викликає цитоліз і апоптоз клітин альвеолярного епітелію [3]. Сироватковий рівень такого цитокіну, як розчинна молекула міжклітинної адгезії-1 (англ. – soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)), відображає загальну виразність хронічного запалення при різних захворюваннях [6]. А гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (англ. – granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)) при низькій концентрації індукує макрофаги, при підвищеній – гранулоцити й еозинофіли, він регулює кумуляцію нейтрофілів та їх активацію завдяки підвищенню експресії адгезивних молекул і посиленню їх відповіді на хемотактичні стимули, а також прискорює ріст і регулює диференціацію й проліферацію нейтрофілів [5]. Втім, визначення саме динаміки індивідуальних значень вищезазначених маркерів запалення у конкретного хворого у різні фази патологічного процесу може бути підґрунтям до індивідуалізації медикаментозного лікування.

У зв'язку з вищезазначеним **метою** нашого дослідження було визначення динаміки змін індивідуальних значень таких показників системного запалення, як TNF- α , sICAM-1 та GM-CSF у хворих на ХОЗЛ при інфекційному загостренні патологічного процесу для оптимізації та індивідуалізації тактики ведення й лікування хворих.

Матеріали і методи

Основну групу склали 18 хворих на ХОЗЛ II та III стадій (чоловіків – 14 (77,8%), жінок – 4 (22,2%); середній вік – (63,8 \pm 1,4) рік). Усі хворі були обстежені як у стабільну фазу патологічного процесу, так і при інфекційному загостренні.

Формування клінічного діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [2].

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (чоловіків – 10 (55,6%), жінок – 8 (44,4%), середній вік – (52,7 \pm 6,0) роки).

Усі обстежені дали інформовану згоду на проведення клінічного дослідження.

Дослідження функції зовнішнього дихання для верифікації стадії ХОЗЛ проводили методом комп'ютерної спіро-

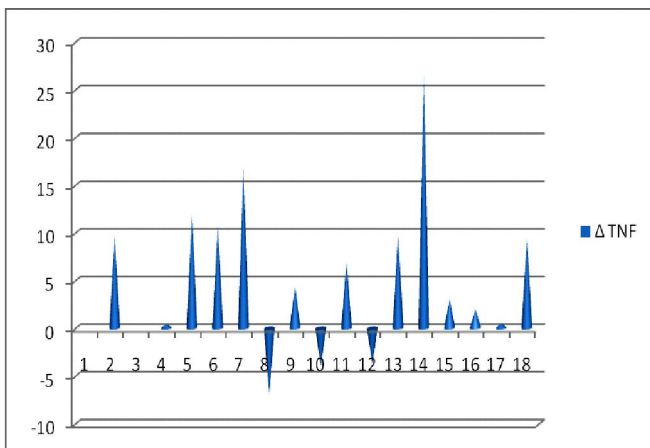


Рис. 1. Динаміка змін індивідуальних рівнів TNF- α у хворих на ХОЗЛ при загостренні патологічного процесу порівняно із стабільною фазою

Таблиця 1. Рівні TNF- α у сироватці крові обстежених хворих на ХОЗЛ

| Групи та підгрупи обстежених | TNF- α (пг/мл) | | Достовірність різниці (p) | |
|------------------------------|-----------------------|-------|---------------------------|-----------------|
| | M \pm m | Mгеом | середніх | дисперсій |
| Основна група | | | | |
| -у стабільну фазу (1) | 5,89 \pm 0,48 | 5,56 | $p_{1-2}<0,05$ | $p_{1-2}<0,001$ |
| -при загостренні (2) | 12,09 \pm 2,17 | 8,80 | $p_{1-K}<0,05$ | $p_{1-K}<0,05$ |
| | | | $p_{2-K}>0,10$ | $p_{2-K}<0,05$ |
| Контрольна група | 8,17 \pm 0,92 | 7,47 | | |

Примітки: 1 – хворі у стабільну фазу; 2 – хворі у фазу інфекційного загострення; К – контрольна група

метрії за допомогою апарату Master Screen Body/Diff («Jag-et», Німеччина).

Рівні маркерів системного запалення визначалися кількісними методами у сироватці крові: TNF- α і GM-CSF – за допомогою ELISA-наборів («Dialcon», Франція), sICAM-1 – за допомогою імуоферментного набору («Biosource», США). Рівні TNF- α визначені в динаміці у 16 хворих на ХОЗЛ та одноразово у 18 осіб контрольної групи, рівні GM-CSF та sICAM-1 – в динаміці у 18 хворих на ХОЗЛ та одноразово у 18 осіб контрольної групи.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [1]. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для нез'язаних виборок виконувалася за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні, дисперсій – за критерієм Фішера. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, при цьому тенденцію змін вказували у діапазоні $0,05 < p < 0,10$ із наведенням рівня показника до тисячних.

Результати та їх обговорення

Як показали результати досліджень, у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу сироватковий рівень TNF- α був нижчим, аніж в групі контролю. При інфекційному ж загостренні показник, навпаки, був вищим, ніж у здорових осіб, та значущо вищим, ніж при стабільному перебігу захворювання (табл. 1).

При цьому лише у 3 пацієнтів із 16 (18,8%) рівні маркера при загостренні дещо знижувались, у 2 (12,5%) – ледь підвищувались, у решти 11 (68,8%) – зростали суттєво (рис. 1). Таким чином, підвищення рівня TNF- α може вважатись значущим ($p < 0,01$ за критерієм Вілкоксона).

Привернуло увагу те, що у 50% хворих на ХОЗЛ рівень маркера зростав більш як на 5 пг/мл, тобто більш як удвоє, а ступінь підвищення в цілому значно превалював над ступенем зниження показника. Загальний зв'язок (K^2) ознаки (інфекційне загострення) з результатом (рівень TNF- α) становив 0,210 ($p < 0,01$).

Оскільки рівень TNF- α вважається маркером інфекційного загострення багатьох хронічних захворювань, зниження його у окремих осіб при загостренні ХОЗЛ може розглядатись показником гіпо- або ареактивності цитокінової відповіді та вважатись досить небезпечною прогностичною ознакою.

Сироватковий рівень GM-CSF у хворих на ХОЗЛ у ста-

Таблиця 2. Рівні GM-CSF у сироватці крові обстежених хворих на ХОЗЛ

| Групи та підгрупи обстежених | GM-CSF (пг/мл) | | Достовірність різниці (p) | |
|------------------------------|-----------------|-------|---------------------------|-----------------|
| | M \pm m | Mгеом | середніх | дисперсій |
| Основна група | | | | |
| -у стабільну фазу (1) | 3,91 \pm 0,35 | 3,67 | $p_{1-2}<0,05$ | $p_{1-2}=0,080$ |
| -при загостренні (2) | 2,91 \pm 0,22 | 2,65 | $p_{1-K}>0,10$ | $p_{1-K}>0,10$ |
| | | | $p_{2-K}>0,10$ | $p_{2-K}>0,10$ |
| Контрольна група | 3,38 \pm 0,26 | 3,26 | | |

Примітка. Позначки аналогічні таким табл. 1

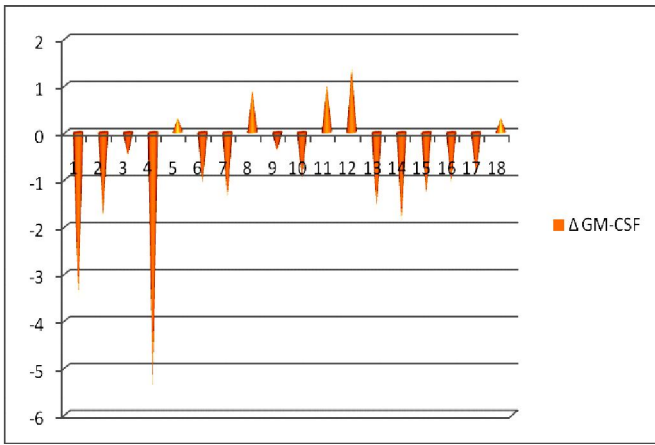


Рис. 2. Динаміка змін індивідуальних рівнів GM-CSF у хворих на ХОЗЛ при загостренні патологічного процесу порівняно із стабільною фазою

більшу фазу був дещо вищим, ніж у групі контролю (табл. 2).

При інфекційному загостренні захворювання показник статистично достовірно знижувався, порівняно зі стабільною фазою (див. табл. 2), причому за даними індивідуальних значень (рис. 2) – у більшості осіб (у 13 з 18 (72,2 %)), а у 11 з них (84,6 %) – ще й більш як на 1 пг/мл, що для цього маркера є досить значущим. Ступінь зниження сироваткового рівня GM-CSF в цілому превалював над ступенем його підвищення і був діагностично значущим ($p < 0,01$ за критерієм Вілкоксона).

Оскільки GM-CSF є маркером активності T_1 -лімфоцитів, які стимулюють мікробіологічну активність моноцитів та макрофагів, зниження сироваткового рівня цитокіну вказує на пригнічення клітинного імунітету та зниження активності моноцитів і макрофагів із пригніченням лізису мікроорганізмів у їх внутрішньоклітинних везикулах.

З іншого боку, зважаючи на те, що ще у 90-х роках минулого століття зарубіжними авторами визначалася роль GM-CSF у патогенезі бронхіальної астми як цитокіну, що подовжує життя еозинофілів [7] (за це маркер і отримав назву «еозинофіл-активний цитокін» [8, 9]), динаміка індивідуальних змін сироваткового рівня GM-CSF може відображати переважну участь тих чи інших клітинних факторів (еозинофілів, нейтрофілів) у формуванні загострення патологічного процесу у кожного конкретного хворого, а отже й бути підґрунтям до індивідуалізації медикаментозного

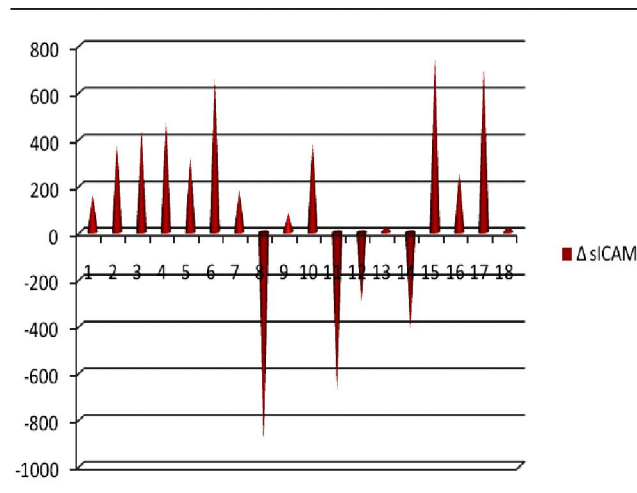


Рис. 3. Динаміка змін індивідуальних рівнів sICAM-1 у хворих на ХОЗЛ при загостренні патологічного процесу порівняно із стабільною фазою

Таблиця 3. Рівні sICAM-1 у сироватці крові обстежених хворих на ХОЗЛ

| Групи та підгрупи обстежених | sICAM-1 (нг/мл) | | Достовірність різниці (p) | |
|------------------------------|-----------------|-------|---------------------------|------------------|
| | M±m | Mгеом | середніх | дисперсій |
| Основна група: | | | | |
| - у стабільну фазу (1) | 548,3±91,6 | 397,4 | $p_{1-2} > 0,10$ | $p_{1-2} > 0,10$ |
| - при загостренні (2) | 687,2±85,6 | 530,3 | $p_{1-2} > 0,10$ | $p_{1-2} > 0,10$ |
| Контрольна група | 415,6±49,0 | 364,2 | $p_{2-3} < 0,05$ | $p_{2-3} < 0,05$ |

Примітка. Позначки аналогічні таким табл. 1

лікування.

Рівень sICAM-1 у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання майже не відрізнявся від рівня показника у здорових осіб, втім при інфекційному загостренні достовірно підвищувався, порівняно з групою контролю (табл. 3).

За індивідуальними значеннями рівень показника при загостренні патологічного процесу підвищувався більш, ніж у половини хворих – у 11 з 18 (61,1 %), у 3 осіб (16,7%) – ледь зростав, у 4 (22,2%) – значно знижувався (рис. 3). Розмахи змін показника в цілому по підгрупі були досить суттєвими, що зрештою і вплинуло на результат (за критерієм Вілкоксона $p < 0,05$).

Таким чином, аналіз змін індивідуальних значень сироваткових рівнів маркерів системного запалення показав, що у хворих на ХОЗЛ при інфекційному загостренні патологічного процесу, порівняно із стабільною фазою рівень TNF- α за середнім арифметичним показником підвищувався

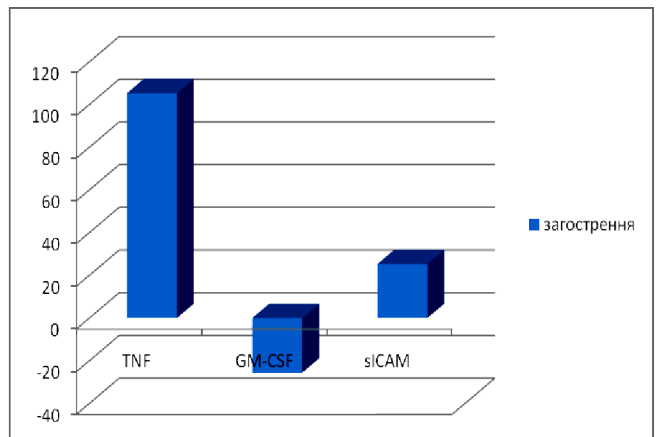


Рис. 4. Динаміка змін рівнів маркерів системного запалення (%) у хворих на ХОЗЛ при загостренні патологічного процесу порівняно із стабільною фазою

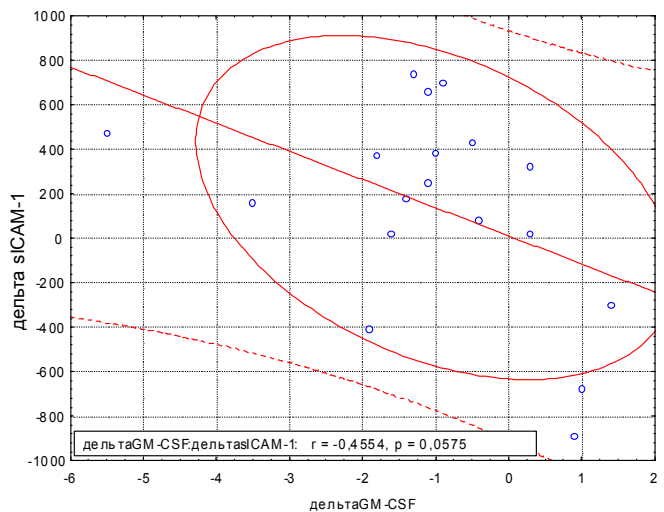


Рис. 5. Дані кореляційного аналізу щодо динаміки змін сироваткових рівнів GM-CSF (пг/мл) й sICAM-1 (нг/мл) у хворих на ХОЗЛ, обстежених у різні фази патологічного процесу

приблизно удвічі, рівень GM-CSF – знижувався на j , а рівень sICAM-1 – зростає на j (рис. 4).

За даними кореляційного аналізу було визначено, що чим більше знижувався рівень GM-CSF під час інфекційного загострення патологічного процесу, тим більше зростає рівень sICAM-1 (рис. 5), в той час коли виразність змін TNF- α не залежала ані від виразності змін GM-CSF ($r = -0,183$ ($p=0,499$)), ані від виразності змін sICAM-1 ($r=0,004$ ($p=0,989$)).

Проведене дослідження продемонструвало роль маркерів системного запалення, зокрема динаміку індивідуальних показників, при інфекційному загостренні ХОЗЛ, що необхідно враховувати при вирішенні задач щодо подальшого ведення хворих.

Висновки

1. При інфекційному загостренні ХОЗЛ найінформативнішим маркером, що відображає активність системного запалення, є TNF- α .

2. Щодо GM-CSF та sICAM-1, слід перш за все орієнтуватись на направленість їх індивідуальних змін – зниження першого показника та підвищення другого при формуванні інфекційного загострення; саме така їх динаміка може бути вирішальною при верифікації фази загострення ХОЗЛ при «стертій» клінічній симптоматиці останньої, а отже й при труднощах у прийнятті рішення щодо необхідності подальшого лікування хворого антибактеріальними препаратами.

Перспективи подальших досліджень

Вивчити вплив лікування фази загострення ХОЗЛ на маркери системного запалення, а саме TNF- α , GM-CSF та sICAM-1.

Література

1. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы

в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – Київ, 2007. – 146 с.

3. Респираторная медицина : в 2 т. [Текст] ; под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.

4. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2007. – Vol. – 4. – P. 522–525.

5. A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF- α / M. Laan, O. Prause, M. Miyamoto [et al.] // European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 21. – P. 387–393.

6. Concentration of soluble intercellular adhesion molecule ICAM-1 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with non-small cell lung cancer / M. Dabrowska, H. Grubek-Jaworska, J. Domagala-Kulawik et al // Eur. Respir. J. – 2004 – V. 24 (Suppl. 48). – P. 82 (P619).

7. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways / C. S. Park, Y. S. Choi, S. Y. Ki et al. // Eur. Respir. J. – 1998 – Vol. 12. – P. 872–878.

8. Increased granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production by mononuclear cells from peripheral blood of patients with bronchial asthma / Y. Nakamura, T. Ozaki, T. Kamei et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol. 147. – P. 87–91.

9. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma / D. S. Robinson, Q. Hamid, S. Ying et al. // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 298–304.

10. Sin, D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

11. Wouters, E. F. Systemic effects in COPD / E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, A. M. Schols // Chest. – 2002. – Vol. 121 (Suppl. 5). – P. 127–130.

Одержано 01.10.2012 року.

УДК: 616.314.17-008.1+616-008.9:615-03

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПОВЫШАЮЩИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ, В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Крючков Д.Ю., Романенко И.Г.

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ ЧУТЛИВІСТЬ ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ, В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Крючков Д.Ю., Романенко І.Г.

Державна установа «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгіївського»

USE OF DRUGS THAT INCREASE INSULIN SENSITIVITY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Kryuchkov D.Y., Romanenko I.G.

State establishment «Crimea State Medical University named by S. I. Georgievskiy»

Резюме. Проведена оцінка ефективності використання в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у больових с метаболічним синдромом препаратів місцевого і системного дії, способуючих підвищенню чутливості тканин до інсуліну. Результати дослідження показали, що використовуваний метод лікування дозволив найбільш ефективно зменшити вираженість запалювальних змін у тканинах пародонта і досягнути тривалої ремісії у більшості пацієнтів.

Ключові слова: генералізований пародонтит, метаболічний синдром, лікування.

Резюме. Проведено оцінку використання в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на метаболічний синдром препаратів місцевої та системної дії, що сприяють підвищенню чутливості тканин до інсуліну. Результати дослідження показали, що метод