

нение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Ребров. – М., Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

2. *Нарушения ритма и проводимости у больных с аномально расположенными хордами левого желудочка и пролапсом митрального клапана* / Р. М. Севериненко, О. В. Павличенко, В. А. Невзорова, С. В. Щепина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 43–45.

3. *Hayek E. Mitral valve prolapse* / E. Hayek, C. N. Gring, B. P. Griffin // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 507–518.

4. *Ягода А. В. Особенности психической дезадаптации у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца* / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, И. В. Боев // *Терапевтический архив*. – 2005. – № 12 (77). – С. 29–32.

5. *Den Hond E. Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTH and THOP trials* / E. Den Hond, J. A. Staessen // *Blood Pressure Monitoring*. – 2003. – Vol. 8. – P. 173–175.

6. *An epidemiologic approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study* / J. A. Staessen, L. Bieniaszewska, E. T. O'Brien [et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. – 1996. – Vol. 1. – P. 13–26.

7. *White W. B. Assisment of four ambulatory monitors and measure-*

ments by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise / W. B. White, P. Lund-Johansen, P. Omvik // *Amer. J. Cardiol*. – 1990. – Vol. 65. – P. 60–66.

8. *Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов АПФ* / Г. В. Дзяк, Е. А. Коваль, Т. В. Колесник [и др.] // *Украинский кардиологический журнал*. – 2003. – № 6. – С. 67–78.

9. *Miao C. Y. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation* / C. Y. Miao, D. F. Su // *J. Hypertens*. – 2002. – Vol. 20 (9). – P. 1725–1729.

REFERENCES

1. *Rebrov O.Yu. Statistical analysis of medical data. Usage of application packages STATISTICA*. М., Медиа Сфера, 2006. 312 p.

2. *Severinenko R.M., Pavlichenko O.V., Nevzorov V.A., Shchepina S.V. Rhythm and conduction disturbances in patients with abnormally spaced chords of the left ventricle and mitral valve prolapse*. *Pacific Medical Journal* 2005; 1: 43–45.

3. *Hayek E., Gring C.N., Griffin B.P. Mitral valve prolapse*. *Lancet* 2005; 365: 507–518.

4. *Yagoda A.V., Gladkikh N.N., Boyev I.V. Peculiarities of mental maladjustment in young patients with minor heart anomalies*. *Ter. arkh.* 2005; 12 (77): 29–32.

5. *Den Hond E., Staessen J.A. Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTH and THOP trials*. *Blood Pressure Monitoring* 2003; 8: 173–175.

6. *Staessen J.A., Bieniaszewska L., O'Brien E.T. et al. An epidemiologic approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study*. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1: 13–26.

7. *White W.B., Lund-Johansen P., Omvik P. Assisment of four ambulatory monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise*. *Amer. J. Cardiol* 1990; 65: 60–66.

8. *Dzyak G.V., Koval E.A., Kolesnik T.V. et al. The renin-angiotensin system (RAS), and left ventricular hypertrophy: capacity to prevent and reverse the development of using ACE inhibitors*. *Ukr. kardiologichny zhurnal* 2003; 6: 67–78.

9. *Miao C.Y., Su D.F. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation*. *J. Hypertens*. 2002; 20 (9): 1725–1729.

Надійшла 19.06.2014

УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

ІМУНОЗАПАЛЬНІ МАРКЕРИ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжная, Н. Г. Рындиня

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Изучены изменения активности маркеров иммунновоспаления на основании определения динамики концентраций интерлейкина-1 β и интерлейкина-10 у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности при наличии сахарного диабета 2 типа и без него.

Наличие сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом 2 типа характеризуется дисбалансом цитокинов, что проявляется высокими концентрациями провоспалительного интерлейкина-1 β и низким уровнем противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета 2 типа наблюдаются попытки сбалансированной работы маркеров иммунновоспаления, что характеризуется гиперцитокинемией за счет как про-, так и противовоспалительного звена.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, интерлейкин-1 β , интерлейкин-10.



IMMUNOINFLAMMATORY MARKERS AND FUNCTIONAL CLASS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim is to study the changes in the inflammatory markers activity based on determining the dynamics of IL-1 β and IL-10 concentrations in patients with various stages of chronic heart failure in the presence of type 2 diabetes and without it.

80 patients (mean age (65.13 \pm 8.66) years) with chronic heart failure II–III FC due to ischemic heart disease treated at the Cardiology Department of the Kharkiv Clinical Hospital N 27 were investigated. The first group included 46 patients with chronic heart failure (CHF) diagnosed with type 2 diabetes, the second — 34 CHF patients without type 2 diabetes.

The concentration of the proinflammatory cytokine IL-1 β , anti-inflammatory cytokine IL-10 was determined by ELISA.

The presence of type 2 diabetes in patients with CHF and cardiorenal syndrome type 2 is characterized by an imbalance of cytokine system activity, which is manifested by high concentrations of proinflammatory IL-1 β and low anti-inflammatory cytokine — IL-10. The attempts of balance work of immunoinflammatory markers are characterized by both pro- and anti-inflammatory link high activity in patients with CHF without type 2 diabetes.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes, chronic kidney disease, interleukin-1 β , interleukin-10.

Незважаючи на успіхи у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), смертність пацієнтів залишається високою та сягає 20 % протягом року [3; 5]. Згідно з результатами досліджень, до факторів, які негативно впливають на прогноз, належить наявність супровідних захворювань. Коморбідним станом, який часто виявляється у хворих на ХСН, є цукровий діабет (ЦД) 2 типу [6–8]. За результатами дослідження, яке включало більше 1 млн дорослого населення США, ХСН та ураження нирок, у тому числі діабетичного генезу, незалежно один від одного збільшують ризик смерті на 50–100 %, а їх комбінація — на 300 % [2], підтверджують взаємозв'язок між патологією серця та нирок, що описано в рамках кардіоренального синдрому (КРС) [1; 4].

Чимало досліджень присвячено оцінці маркерів імунізапалення у хворих на ХСН. Висока активність цитокінів при ХСН привертає увагу дослідників, зростання у першу чергу прозапальної цитокінової ланки розглядається деякими авторами як чинник несприятливого перебігу ХСН. Проте питання щодо характеру балансу прозапальної та протизапальної ланок цитокінів у хворих на ХСН за наявності або відсутності ЦД 2 типу досі залишається дискусійним.

Дане дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету і є фрагментом теми «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Метою дослідження є вивчення змін активності маркерів імунізапалення на підставі визначення динаміки концентрацій інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих із різним функціональним класом (ФК) ХСН за наявності ЦД 2 типу та без нього.

Обстежено 80 хворих на ХСН II–III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік (65,13 \pm 8,66) року). До 1-ї групи увійшли 46 хворих на ХСН із діагностованим ЦД 2 типу, до 2-ї — 34 хворих на ХСН без ЦД. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда.

Установлювали ФК ХСН згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Наявність ЦД визначали згідно з Американською діабетич-

ною асоціацією (American Diabetes Association — ADA) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD).

Серед обстежених ХСН II ФК мали 56 хворих, III ФК — 24 хворі. У 1-й групі ХСН II ФК діагностовано у 34 хворих, III ФК — у 12 хворих. У 2-й групі ХСН II ФК визначено у 22 хворих, III ФК — у 21 хворого.

Усім хворим виконано клінічний і біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft–Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі. Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-1 β визначали імунферментним методом за допомогою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β — ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ), протизапальний цитокін ІЛ-10 — імунферментним методом із використанням набору «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 — ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин і похибки се-



реднього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ХСН III ФК із ЦД 2 типу рівень ІЛ-10 був нижчим на 74 % ($p \leq 0,05$), ніж у хворих із II ФК, а концентрація ІЛ-1 β вищою на 43 % ($p \leq 0,05$); при ХСН без ЦД у хворих із III ФК рівень ІЛ-10 був вищим на 19 % ($p \leq 0,05$), ніж у хворих із II ФК. Концентрація ІЛ-1 β за наявності III ФК ХСН у осіб без ЦД також була вищою на 10 % ($p \leq 0,05$).

При порівнянні рівнів маркерів імунного запалення у пацієнтів однакового ФК ХСН залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу виявлено зміни, що проявлялися у вірогідному зростанні ІЛ-1 β за наявності ЦД 2 типу ($p \leq 0,05$).

Дослідження ІЛ-10 встановило, що у пацієнтів без ЦД із ХСН однакового ФК рівень даного показника був вищим (різниця вірогідна, $p \leq 0,05$).

Наступним етапом дослідження було визначення цитокінемії у хворих на ХСН і ЦД 2 типу з КРС 2 типу згідно з рівнем ШКФ. Аналіз функціонального стану нирок у хворих на ХСН із ЦД 2 типу показав, що у 58 осіб, які увійшли до 1-ї групи, рівень ШКФ коливався у межах 60–89 мл/хв, у 22 осіб, які були включені до 2-ї групи, — 30–59 мл/хв. У пацієнтів 2-ї групи спостерігалось вірогідне зростання ІЛ-1 β порівняно з 1-ю групою, а рівень ІЛ-10 був вірогідно нижчим при зіставленні з 1-ю групою. Знайдено зростання сумарного ФК ХСН у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю групою.

З метою оцінки наявності та характеру зв'язків використано кореляції. У хворих на ХСН із ЦД 2 типу виявлено прямі зв'язки між ІЛ-1 β і сумарним ФК ХСН ($r=0,42$; $p \leq 0,05$), ІЛ-10 і

Таблиця 1

Показники імунзапалення у хворих залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності за наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу, пкг/мл

ФК ХСН	Інтерлейкін-1 β	Інтерлейкін-10
Хворі на ХСН та ЦД 2 типу, n=45		
II, n=34	0,90 \pm 0,04*	3,1 \pm 0,2*
III, n=11	1,0 \pm 0,1*	3,8 \pm 0,1*
Хворі на ХСН без ЦД 2 типу, n=35		
II, n=24	0,70 \pm 0,05*	3,1 \pm 0,1*
III, n=11	0,9 \pm 0,1*	3,5 \pm 0,1*

Примітка. * — $p \leq 0,05$ при зіставленні хворих різного ФК ХСН із ЦД 2 типу та без нього.

ШКФ ($r=-0,45$; $p \leq 0,05$), зворотні зв'язки між ІЛ-10 і ФК ХСН ($r=-0,39$; $p \leq 0,05$), ІЛ-1 β і ШКФ ($r=-0,43$; $p \leq 0,05$).

У хворих на ХСН без ЦД 2 типу отримано відмінності щодо спрямованості зв'язків між маркерами імунзапалення і сумарним ФК ХСН порівняно з хворими на ХСН без ЦД 2 типу. У даної когорти хворих визначено прямі зв'язки між ІЛ-1 β і сумарним ФК ХСН ($r=0,51$; $p \leq 0,05$), ІЛ-10 і сумарним ФК ХСН ($r=0,49$; $p \leq 0,05$).

Отже, у хворих на ХСН із ЦД 2 типу підвищення серцевої декомпенсації та ниркової дисфункції супроводжується дисбалансом роботи системи цитокінів зі зростанням ІЛ-1 β і зниженням протизапального

ІЛ-10. На відміну від пацієнтів із ЦД 2 типу, у хворих на ХСН без ЦД 2 типу зростання ФК ХСН асоціюється з гіперцитокінемією за рахунок як прозапальної, так і протизапальної ланки, що можна розглядати як компенсаторну реакцію, спрямовану на злагоду в роботі протилежних цитокінових ланок.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження узгоджуються з даними світової літератури та вказують на залучення маркерів імунзапалення до розвитку КРС 2 типу у хворих на ХСН різного ФК [8].

Висновки

1. Наявність ЦД у хворих на ХСН і КРС 2 типу характеризується дисбалансом роботи системи цитокінів, що проявляється високими концентраціями прозапального ІЛ-1 β і низьким рівнем протизапального ІЛ-10.

2. У хворих на ХСН без ЦД 2 типу спостерігається спроба збалансованої роботи маркерів імунзапалення, що характеризується гіперцитокінемією за рахунок як про-, так і протизапальної ланки.

Перспективами дослідження є аналіз характеру зв'язків між маркерами імунзапалення і фібротичними факторами у пацієнтів із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management* / P. Hatamizadeh,

Таблиця 2

Показники інтерлейкіну-1 β й інтерлейкіну-10 у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від стадії хронічної хвороби нирок, M \pm m

Показник	Група хворих на ХСН	
	II стадія, n=58	III стадія, n=22
Інтерлейкін-1 β , пкг/мл	0,27 \pm 0,04*	0,086 \pm 0,100
Інтерлейкін-10, пкг/мл	1,00 \pm 0,01	0,33 \pm 0,10
Сумарний ФК ХСН	0,018 \pm 0,050*	0,021 \pm 0,100

Примітка. * — $p \leq 0,05$ при зіставленні хворих на ХСН і ЦД 2 типу II стадії з ХСН III стадії.



G. C. Fonarow, M. J. Budoff [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – N 9 (2). – P. 99–111.

2. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure.* – 2012. – N 14. – P. 803–869.

3. *Тепляков А. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов мишеней / А. Т. Тепляков.* – Томск : Изд-во Томского ун-та, 2012. – С. 294.

4. *Van der Meer P. Renal dysfunction in chronic heart failure / P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen // Heart.* – 2009. – N 95. – P. 1808–1812.

5. *Литвинова Л. О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я.* – 2008. – № 3, т. 3. – С. 92–96.

6. *High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells / S. B. Wettinger, C. J. Doggen, C. A. Spek [et al.] // Blood.* – 2005. – Vol. 1, N 105 (5). – P. 2000–2006.

7. *Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Out-patient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic / U. M. Graham, G. M. Magee, S. J. Hunter [et al.] // Ulster Med Journal.* – 2010. – Suppl. 79, N 2. – P. 57–61.

8. *Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome / B. A. Bart, S. R. Goldsmith, K. L. Lee [et al.] // The New England Journal of Medicine.* – 2013. – N 367. – P. 2293–2304.

REFERENCES

1. *Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J., Darabian S., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 9 (2): 99-111.

2. *McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M., Jaarsma T., Kober L., Lip G., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P.K., Rutten F.H., Schwitzer J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collabora-*

tion with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 803-869.

3. *Tepliyakov A.T. Chronic cardiac disease. Cytokine expression, immune activation and protection of target-organs. Tomsk editor. office of the Tomsk Univers.* 2012. 294 p.

4. *Van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Renal dysfunction in chronic heart failure. Heart* 2009; 95: 1808-1812.

5. *Litvinova L.O., Tonkovid O.B. Modern condition of diabetes mellitus spread among population of Europe region VOOZ. Skhidnoyevropeiskyy zhurnal gromadskogo zdorov'ya* 2008; 3 (3): 92-96.

6. *Wettinger S.B., Doggen C.J., Spek C.A. High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells. Blood* 2005; 105 (5): 2000-2006.

7. *Graham U.M., Magee G.M., Hunter S.J. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic. Ulster Med Journal* 2010; 79 (2): 57-61.

8. *Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. The New England Journal of Medicine* 2013; 367: 2293-2304.

Надійшла 2.06.2014

УДК 575.223.2+616.988](477.8)

М. Я. Тиркус

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ МУТАЦІЇ SDF-1 3'А ГЕНА CXCR-4 СЕРЕД ЖИТЕЛІВ ЗАХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна

УДК 575.223.2+616.988](477.8)

М. Я. Тиркус

РАСПРОСТРАНЕНИЕ МУТАЦИИ SDF-1 3'А ГЕНА CXCR-4 СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина

Проведено молекулярно-генетическое исследование мутации SDF-1 3'А в гене рецептора хемокинов CXCR-4 среди жителей Западного региона Украины с целью установления вклада генетической составляющей в эпидемии ВИЧ/СПИД в Украине.

Выделение и очистку ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили методом высаливания. Для идентификации мутации SDF-1 3'А применяли метод рестрикционного анализа продуктов полимеразной цепной реакции соответствующих последовательностей.

В исследуемой группе (200 человек) мутации SDF-1 3'А в гетерозиготном состоянии выявлено у 30,5 % лиц, в гомозиготном состоянии — в 3 % случаев. Мутацию SDF-1 3'А в гетерозиготном состоянии обнаружено в одинаковом количестве как у мужчин, так и у женщин. Полученные результаты по частоте мутации SDF-1 3'А гена CXCR-4 среди лиц Западного региона Украины значительно выше, чем в других этнических группах.

