

- P.Cullen, Th. Evers, D. Petzinna, H. Schulte // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26 (20). – P. 2120-2126.
5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / European Heart Journal. – 2011. – V.32. – P. 2999–3054.
6. Kozieradzka A. TIMI Risk Score accurately predicts risk of death in 30-day and one-year follow-up in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary interventions / A. Kozieradzka, K. Kaminski, S. Dobrzycki, K. Nowak, W. Musial // Kardiologia Polska. – 2007. – V.65(7). – P.788-795.
7. Montalescot G. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry) / G. Montalescot, J.Dallongeville, E. Van Belle // Eur. Heart J. – 2007. – V.28. – P.1409-1417.
8. Steg P.G. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / P.G. Steg, G.FitzGerald // American Journal of Medicine. – 2009. – V.122. – P.107–108.
9. Tang E.W. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome / E.W.Tang, C.K.Wong, P.Herbison // Amer. Heart J. – 2007. – V.153, № 1. – P. 29-35.

Реферат

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Приходько Н.П., Шапошник О.А., Гопко А.Ф.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, осложненное течение, предикторы.

Резюме. В статье представлены данные основных предикторов развития осложненного острого инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом. Кроме возраста, наличия стенокардии в анамнезе, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа важными показателями для скрининга таких больных является индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, индекс нарастания СОЭ в первые 72 часа и значение пульсового давления.

Summary

PREDICTORS OF COMPLICATED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Prykhodko N.P., Shaposhnik O.A., Gopko O.F.

Keywords: acute myocardial infarction, complicated course, predictors.

The article presents the information on the main predictors of complicated acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome. In addition to age, history of angina, hypertension and diabetes mellitus there are such important screening parameters as index of neutrophils to lymphocytes ratio, ESR increase index for the first 72 hours and the value of pulse pressure.

УДК: 616.22/.24-002

Приймєнко Н.О.

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 У ФОРМУВАННІ СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДО ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було простежити зв'язок поліморфізму Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe гену TLR-3, Asp299Gly гену TLR-4 зі схильністю до запальних захворювань дихальних шляхів і розвитком ускладнених форм гострих респіраторних вірусних інфекцій. В дослідження включено 126 практично здорових осіб. Виявлена велика частота мутантних генотипів TLR-3 (Leu/Phe, Phe/Phe). Доведено статистично значимий зв'язок поліморфізму Asp299Gly гену TLR-4 та Leu412Phe гену TLR-3 зі схильністю до запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів. Крім того з'ясовано, що особи з мутантними генотипами TLR-3, TLR-4 та їх комбінацією мають схильність до частих гострих респіраторних вірусних інфекцій з розвитком ускладнень. Таким чином, встановлено, що маркером високої сприйнятливості до запальних захворювань дихальних шляхів є наявність поліморфнозміненого генотипу TLR-3, TLR-4 та їх комбінація.

Ключові слова: генотип, запальні захворювання дихальних шляхів, поліморфізм.

Фрагмент наукової теми НДІ Генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА»: «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імуноопосередкованих захворювань», № державної реєстрації 0109U001629.

Позалікарняні інфекції дихальних шляхів (ІДШ) – найбільш розповсюджена інфекційна патологія людини, і напевно, найбільш часта причина тимчасової непрацездатності. Відповідно до даних звіту експертів ВООЗ, серед основних причин смерті респіраторні інфекції займають 3-є місце, поступаючись лише ішемічній хворобі серця та цереброваскулярній патології [1].

Останнім часом спостерігається негативна тенденція патоморфозу гострих респіраторних інфекцій до затяжного перебігу та розвитку

ускладнених форм [2]. Тому розуміння механізмів неспецифічного захисту респіраторного тракту від інфекційних агентів набуває особливої актуальності. Різноманіття та численність збудників інфекційних захворювань, з якими контактує слизова оболонка дихальних шляхів, передбачає наявність складної, мультифакторної організації локального захисту респіраторного тракту [3]. Відповідно до сучасних уявлень TLR є центральною ланкою багаторівневої системи розпізнавання патоген-асоційованих молекуляр-

них структур, збудження яких при інфікуванні респіраторного тракту веде до активації генів, що приймають участь в регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів, набутого імунітету [4].

Епітеліоцити респіраторного тракту експресують всі відомі TLR, найбільш інтенсивно TLR-2, TLR-3, TLR-4 [5]. Здатність цих TLR розпізнавати широкий спектр лігандів (грам-позитивні і грам-негативні бактерії, вірусні структурні білки) свідчить про їх ключову роль в патогенезі захворювань органів дихання як вірусної, так і бактеріальної етіології.

В останні роки накопичується все більше відомостей про патології, пов'язані з порушенням функції TLR. Однією з причин таких дисфункцій може бути поліморфізм генів, які кодують TLR, що веде до порушення розпізнавання інфекційних агентів, дисбалансу функціонування системи вродженого імунітету та обумовлює схильність до цілого ряду захворювань [6].

Тому вивчення зв'язку поліморфізму Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe гену TLR-3 і Asp299Gly гену TLR-4 зі схильністю до запальних захворювань дихальних шляхів і розвитком ускладнених форм гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є однією з актуальних задач, що і стало предметом нашого вивчення.

Мета дослідження

Простежити зв'язок поліморфізму Arg753Gln гену TLR-2, Leu412Phe гену TLR-3, Asp299Gly гену TLR-4 зі схильністю до запальних захворювань дихальних шляхів і розвитком ускладнених форм ГРВІ.

Матеріали та методи

В дослідження включено 126 осіб з них 90 практично здорових із бази генетичних зразків

НДІ ГІОРПФ ВДНЗУ «УМСА» та 36 осіб, які хворіли на грип в епідсезоні 2009-2010 і 2010-2011 рр. та не мали загальноновизнаних факторів ускладненого перебігу цього захворювання. Жінок – 65 (51,6%), чоловіків – 61 (48,4%) вік від 18 до 59 років (середній – 25,1±2,54). Поліморфізм Arg753Gln гену TLR-2 і Asp299Gly гену TLR-4 визначали – у 126 осіб, поліморфізм Leu412Phe гену TLR-3 – у 36.

Генотипування поліморфної ділянки Arg753Gln гену TLR-2, Asp299Gly гену TLR-4, Leu412Phe гену TLR-3 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів. Ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Москва).

Матеріалом для дослідження були амбулаторні карти та історії хвороби.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою непараметричних методів варіаційної статистики. Різницю порівнюваних показників вважали достовірною при $p < 0,05$ [7].

Результати та їх обговорення

Результати проведеного генетичного дослідження показали, що мутантні генотипи TLR-2 (Arg753Gln) та TLR-4 (Asp299Gly) визначалися з майже однаковою частотою – 3,2% і 5,6% відповідно. Найбільш поширеним виявився поліморфізм Leu412Phe гену TLR-3, який діагностували у 66,7% осіб з них: мутантний гетерозиготний генотип (Leu/Phe) – 47,2%, гомозиготний (Phe/Phe) – 19,4% (рис. 1). У 3 із 36 обстежених виявлені комбінації мутантних генотипів TLR-2, TLR-3 та TLR-4.

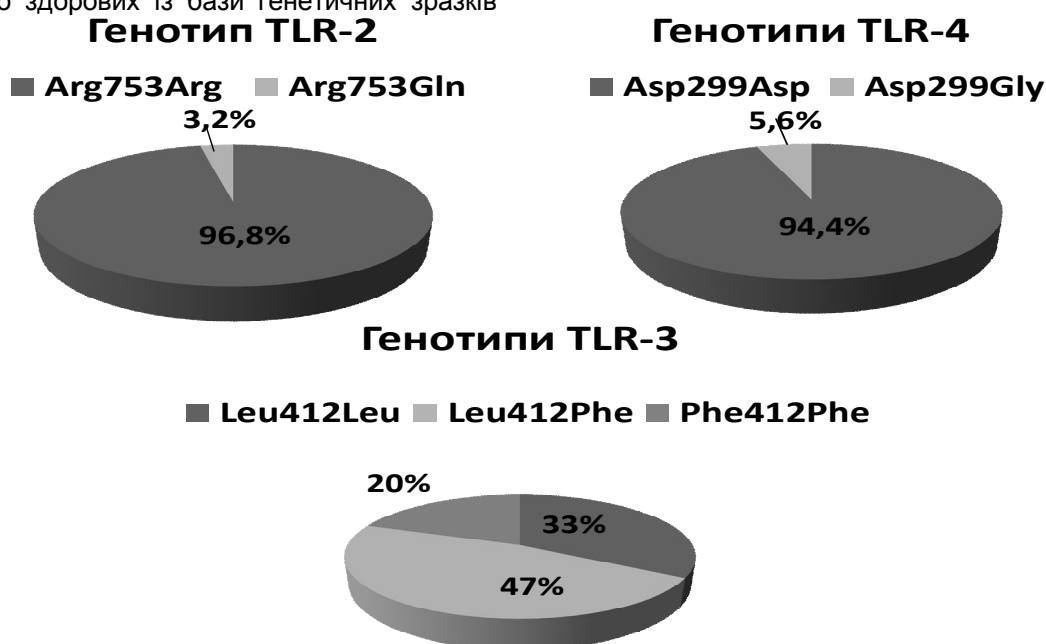


Рис. 1. Частота генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 у обстежених осіб

При вивченні анамнезу життя з'ясувалося, що в дитячому віці більшість обстежених переохворіли на дитячі повітряно-краплинні інфекції. Аналіз, проведений між групами осіб з мутантними генотипами досліджуваних TLR та нормальним

розподілом алелей, показав, що відмінності мали обстежені з мутаціями в генах TLR-3, TLR-4 та поєднанням мутантних генотипів TLR-2, TLR-3 та TLR-4 (рис. 2).

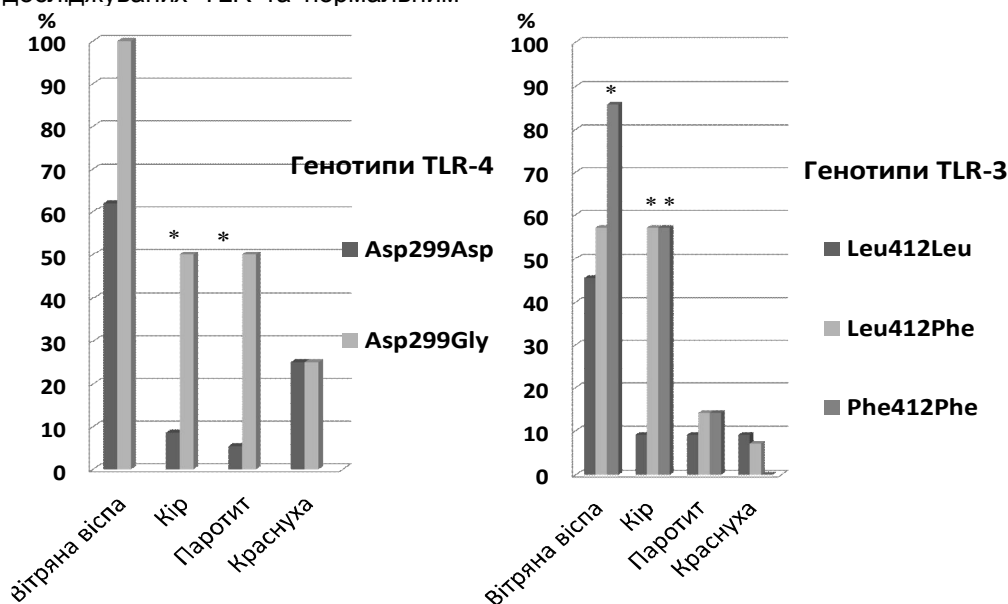


Рис. 2. Частота дитячих повітряно-краплинних інфекцій в анамнезі в залежності від генотипів TLR-3 та TLR-4

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками осіб із нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4 ($p < 0,05$).

Як видно з даних, наведених на рис. 2, особи з гетерозиготним генотипом Asp/Gly TLR-4 достовірно частіше хворіли на кіп і паротит ($p < 0,05$), гомозиготним (Phe/Phe) TLR-3 – на кіп і вітряну віспу ($p < 0,05$), гетерозиготним (Leu/Phe) TLR-3 – на кіп ($p < 0,01$).

Клінічно маніфестні форми простого герпесу також частіше виявлялися в осіб з мутаціями в генах TLR-3 та TLR-4, особливо з мутантним гомозиготним (Phe/Phe) – 100,0% і гетерозиготним (Leu/Phe) – 78,6% генотипами TLR-3 (з «диким типом» генотипу (Leu/Leu) – 36,4%, $p < 0,05$). У обстежених з гетерозиготним генотипом (Arg/Gln) TLR-4 – дана інфекція мала місце у 75,0% (з «диким типом» генотипу Arg/Arg – у 23,2%, $p < 0,05$).

На ГРВІ в анамнезі вказували особи як з нормальним розподілом алелей, так і з поліморфізмом генів TLR-2, TLR-3, TLR-4, без достовірної різниці між ними, а от по частоті ГРВІ протягом року обстежені відрізнялися в залежності від генотипу досліджуваних TLR. Так виявилось, що частіше 3-4 разів на рік ГРВІ хворіли особи з мутантними генотипами TLR-3 та комбінацією мутацій в генах TLR-2, TLR-3, TLR-4, порівняно з обстеженими, які мали «дикі типи» генотипів досліджуваних TLR: з мутантним гомозиготним Phe/Phe TLR-3 – 85,7%, гетерозиготним Leu/Phe – 50,0% (Leu/Leu – 10,0%, $p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно), поєднанням мутантних генотипів TLR-2, TLR-3 та TLR-4 – 66,7% («дикий тип» генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 – 6,5%, $p < 0,01$). Преважна більшість (74,0%) з тих, хто мав нормальний

розподіл алелей генів TLR, хворіли на ГРВІ не частіше 1-2 разів на рік.

Аналізуючи перебіг ГРВІ з'ясовано, що ускладнення у вигляді запальних процесів верхніх та нижніх дихальних шляхів достовірно частіше відмічалися в осіб з мутантними генотипами: TLR-3 Leu/Phe – 86,7%, Phe/Phe – 100,0% (Leu/Leu – 50,0%, $p < 0,05$), TLR-4 Arg/Gln – 75,0% (Asp/Asp – 19,5%, $p < 0,05$) та комбінацією мутацій в генах досліджуваних TLR – 66,7% (з «дикими типами» генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 – 50,0%, $p < 0,05$). У осіб з мутантними генотипами TLR-3 ГРВІ достовірно частіше ускладнювалися ураженням нижніх дихальних шляхів – пневмонією: з гетерозиготним генотипом Leu/Phe – 64,3%, гомозиготним Phe/Phe – 85,7% (з «диким типом» генотипу Leu/Leu – 20,0%, $p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

За результатами аналізу анамнестичних даних виявлено асоціативний зв'язок мутантних генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 зі схильністю до запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема, знайдена вірогідна асоціація генотипу Asp/Gly TLR-4 з розвитком синуситу ($p < 0,01$), хронічного тонзиліту ($p < 0,01$), фарингіту ($p < 0,05$) та бронхіту ($p < 0,05$). Достовірний зв'язок мали гетерозиготний генотип Leu/Phe TLR-3 з розвитком синуситу ($p < 0,01$), Leu/Phe і Phe/Phe – ангіні ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно), хронічного тонзиліту ($p < 0,05$) та пневмонії ($p < 0,01$). Гетерозиготний генотип Arg/Gln TLR-2 виявив асоціацію лише з ангіною ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 1
Асоціація генотипів TLR-2, TLR-3, TLR-4 із запальними захворюваннями верхніх та нижніх дихальних шляхів у обстежених осіб

Генотип TLR		Синусит	Ангіна	Хронічний тонзиліт	Фарингіт	Ларингіт	Бронхіт	Пневмонія
TLR-3	Leu/Leu n=11	0	9,1%	18,2%	9,1%	0	54,5%	18,2%
	Leu/Phe n=14	57,1% *	57,1% *	50,0% *	21,4%	0	100,0%	85,7%*
	Phe/Phe n=7	42,9%	42,9% *	57,1% *	28,6%	14,3%	100,0%	85,7%*
TLR-4	Asp/Asp n=95	3,2%	14,7%	10,5%	1,1%	2,1%	32,6%	17,9%
	Asp/Gly n=4	50,0% *	50,0%	75,0% *	25,0%*	25,0%	75,0%*	25,0%
TLR-2	Arg/Arg n=95	3,2%	14,7%	10,5%	1,1%	2,1%	32,6%	17,9%
	Arg/Gln n=3	0	66,7% *	33,3%	0	0	33,3%	0

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками осіб із нормальним розподілом алелей TLR-2, TLR-3, TLR-4 ($p < 0,05$).

Таким чином проведений аналіз показав, що особи з поліморфізмом Asp299Gly гену TLR-4 та Leu412Phe гену TLR-3 мають схильність до запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. Пневмонія вірогідно частіше відмічалася у людей з поліморфізмом Leu412Phe гену TLR-3.

Висновки

Отримані результати дозволяють зробити висновок про вклад генетичної складової у формування сприйнятливості до запальних захворювань дихальних шляхів та розвиток їх ускладнених форм. Генетичним маркером високої сприйнятливості до запальних захворювань дихальних шляхів є наявність поліморфнозміненого генотипу TLR-3, TLR-4 та їх комбінація.

Література

- Десять ведущих причин смерти в разбивке по категориям дохода: (Информационный бюллетень № 310) [Электронный

- ресурс] / ВОЗ, 2011. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index.html>
- Бережной В. В. Клиническая эффективность антибактериального препарата аугментин при лечении пневмонии у детей в домашних условиях / В.В. Бережной, И. Б. Орлик, Р. Т. Вдовенко, Л. Г. Аносова, А. К. Романчук // Современная педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 99–102.
- Blach-Olszewska Z. Innate immunity: cells, receptors and signaling pathway / Z. Blach-Olszewska // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2005. – V. 53. – P. 245–253.
- Janssens S. Role of Toll-Like Receptors in Pathogen Recognition / S. Janssens, R Beyaert // Clin. Microbiol. Reviews. – 2003. – V. 16, № 4. – P. 637–646.
- Sha Q. Activation of Airway Epithelial Cells by Toll-Like Receptor Agonists / Q. Sha, Ai Q. Truong-Tran, J. R. Plitt, L. A. Beck, R. P. Schleimer // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2004. – V. 31. – P. 358–364.
- Толстопятова М. А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М. А. Толстопятова, Г. А. Буслаева, И. Г. Козлов // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 115–120.
- Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 2 (40). – III/IV – С. 138–144.

Реферат

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.

Приيمنко Н.О.

Ключевые слова: генотип, воспалительные заболевания дыхательных путей, полиморфизм.

Целью исследования было проследить связь полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe гена TLR-3, Asp299Gly гена TLR-4 с предрасположенностью к воспалительным заболеваниям дыхательных путей и развитием осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций. В исследование вошло 126 практически здоровых людей. Выявлена высокая частота мутантных генотипов TLR-3 (Leu/Phe, Phe/Phe). Доказана статистически значимая связь полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 и Leu412Phe гена TLR-3 с предрасположенностью к воспалительным заболеваниям верхних и нижних дыхательных путей. Кроме того установлено, что люди с мутантными генотипами TLR-3 и TLR-4, а также их комбинацией склонны к частым острым респираторным вирусным инфекциям с развитием осложнений. Таким образом, установлено, что маркером высокой восприимчивости к воспалительным заболеваниям дыхательных путей является наличие полиморфноизмененного генотипа TLR-3 и TLR-4, а также их комбинация.

Summary

THE ROLE OF TLR-2, TLR-3, TLR-4 GENES POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF SUSCEPTIBILITY TO INFLAMMATORY RESPIRATORY DISEASES

Pryimenko N.O.

Key-words: genotype, inflammatory respiratory diseases, polymorphism.

The objective of the study was to trace the connection between TLR-2 gene Arg753Gln, TLR-3 gene Leu412Phe, TLR-4 Asp299Gly polymorphism and susceptibility to the inflammatory respiratory diseases and the development of complicated forms of acute viral respiratory infections. There were 126 almost healthy persons included into the study. A great frequency of mutant genotypes TLR-3 (Leu/Phe, Phe/Phe) has been

revealed. It has been statistically proved that there is significant correlation between TLR-4 gene Asp299Gly polymorphism and susceptibility to the inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tracts, and TLR-3 gene Leu412Phe polymorphism and the impairments of mainly lower respiratory tract. Moreover, it has been found out the persons with mutant genotypes TLR-3 and TLR-4 and their combination are susceptible to frequent acute viral respiratory infections and following complications. Thus, it has been determined that the marker of high susceptibility to inflammatory respiratory diseases is the presence of polymorphous changed TLR-3 and TLR-4 genotypes and their combination.

УДК 616.89-008.454-085.851

Скрипніков А. М., Гринь К. В.

ТЕРАПІЯ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ З УРАХУВАННЯМ ЦИРКАДІАННОСТІ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Проведене дослідження показало, що загальна ефективність лікування рекурентного депресивного розладу на засадах хронотерапії є достатньо високою серед пацієнтів, що страждають на рекурентний депресивний розлад. Застосування принципів хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики в курації хворих на рекурентний депресивний розлад з відповідним підбором конкретного антидепресанту в залежності від хронотипу та синдромальної структури епізоду дозволить суттєво підвищити ефективність існуючих на сьогодні терапевтичних стратегій.

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, біологічні ритми, хронотерапія.

Дана публікація містить результати дисертаційного дослідження, яке є самостійною науково-дослідницькою роботою, «Клініко-психопатологічна характеристика, патоморфоз та лікування депресивних станів з урахуванням біологічних ритмів», номер держреєстрації 0110U003031.

Вступ

Актуальність проблеми депресій обумовлена їх поширеністю, суттєвим впливом на якість життя, соціальне функціонування людини практично у всіх сферах життя: трудовій, сімейній, у сфері соціальних контактів [5]. Депресія відноситься до захворювань, які супроводжуються вираженими медико-соціальними наслідками, серед яких інвалідність, суїциди та економічні збитки [2, 7, 10]. Показники непрацездатності при депресивних розладах перевищують аналогічні показники при цереброваскулярних та серцево-судинних захворюваннях [9]. Згідно з прогнозом ВООЗ до 2020 року депресія буде посідати друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин інвалідності [3]. Чисельні схеми і стандарти лікування депресивних розладів підтверджують той факт, що всі пацієнти з депресивними розладами повинні отримувати лікування, яке повинно розпочинатись як можна раніше [1, 12]. Сьогодні продовжується пошук нових антидепресантів, застосування яких дозволить збільшити ефективність терапії депресивних розладів та попередити розвиток побічних ефектів [7].

Не дивлячись на стрімкий розвиток психофармакології, численні дослідження клінічних проявів депресивних розладів, проблема депресії залишається надзвичайно актуальною, потребує подальших досліджень.

Мета дослідження

Розробити комплексну, ефективну систему діагностики та терапії рекурентних депресивних розладів на підставі вивчення їх клініко-психопатологічних та біоритмологічних особливостей.

Матеріали та методи дослідження

За допомогою клініко-анамнестичного, клініко-психопатологічного та біоритмологічного методів, після отримання інформованої згоди, було обстежено 130 пацієнтів з рекурентним депресивним розладом, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавській обласній клінічній психіатричній лікарні ім. О. Ф. Мальцева з 2009 по 2011рр. Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на три клініко-діагностичні групи за критерієм ступеню вираженості депресивного епізоду. При цьому розподілі керувалися як клінічною оцінкою поточного депресивного стану за критеріями МКХ-10 [4], так і результатом первинного обстеження пацієнтів за шкалою HAM-D-21 [14].

Комплексна оцінка ефективності терапевтичних втручань здійснювалася шляхом клініко-психопатологічного спостереження в умовах стаціонару за редукцією афективної симптоматики, повторними психодіагностичними обстеженнями з використанням шкал CGI-I (через два, чотири та шість тижнів терапії), CGI-S (при первинному обстеженні та через шість тижнів терапії) та проводилася по кожній клінічній групі окремо. Статистичну обробку та аналіз отриманих результатів проведено на персональній ЕОМ IBM PC/AT за допомогою програми Excel пакету Microsoft Office 2007.

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного біоритмологічного дослідження було встановлено три типи біологічних ритмів, максимуми яких припадають на ранкові, денні та вечірні години, що, згідно сучас-