

54. Morgan S.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given / S.L. Morgan, J.E. Baggott, G.S. Alarcón // *BioDrugs*. – 1997. – № 3. – P. 164–175.
55. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000 // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. – № 37. – P. 182–238.
56. Ruiz-Argüelles G.J. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia / G.J. Ruiz-Argüelles, A. Díaz-Hernández, C. Manzano // *Hematology*. – 2007. – № 12. – P. 255–256.
57. Reynoso-Gómez E. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients / E. Reynoso-Gómez, V. Salinas-Rojas, A. Lazo-Langner // *Rev Invest Clin.* – 2002. – № 54. – P. 12–20.
58. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – № 10. – P. 1011–1023.
59. Vidal-Alaball J. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency / J. Vidal-Alaball, C.C. Butler, K. Hood // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – № 3.
60. Bolaman Z. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study / Z. Bolaman, G. Kadikoylu, V. Yukselen // *Clin Ther.* – 2003. – № 12. – P. 3124–3134.
61. Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis / R. Dyjas, M. Bułanowski, R. Ficek // *Pol Arch Med Wewn.* – 2005. – № 114. – P. 731–737.
62. Arndt U. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin / U. Arndt, J.P. Kaltwasser, R. Gottschalk // *Ann Hematol.* – 2005. – № 3. – P. 159–166.
63. Pettersson T. Effect of exogenous erythropoietin on haem synthesis in anaemic patients with rheumatoid arthritis / T. Pettersson, K. Rosenlöf, E. Laitinen // *Br J Rheumatol.* – 2004. – № 6. – P. 526–529.
64. Gudbjörnsson B. Response of anaemia in rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin / B. Gudbjörnsson, R. Hällgren, L. Wide // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – № 6. – P. 747–752.
65. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P. 162–168.
66. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy / N. Bhattacharya // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2006. – № 33. – P. 28–33.
67. Burt R.K. Future strategies in hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis / R.K. Burt, W. Barr, Y. Oyama // *J Rheumatol Suppl.* – 2001. – № 64. – P. 42–48.
68. Lowenthal R.M. Twenty-year remission of rheumatoid arthritis in 2 patients after allogeneic bone marrow transplant / R.M. Lowenthal, D.S. Gill // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 812–813.

© Ватулін М.Т., Калінікіна Н.В., Смирнова Г.С., 2010

УДК: 616.127-005.8 -076

НОВОЕ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

О.В. Петюнина, Н.П. Копица, О.В. Дегтярева

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

При отсутствии ишемических изменений на ЭКГ необходима оценка биомаркеров для исключения инфаркта миокарда (ИМ) и дальнейшее диагностическое тестирование для исключения ишемии у пациентов без ИМ. Хотя для диагностики ИМ рутинно используется целый ряд биомаркеров, только три из них – миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и тропонин – наиболее часто используемые в кардиологической практике. Кроме того, эти маркеры также используются для идентификации пациентов с риском возникновения повторных кардиальных событий. Среди многочисленных новых маркеров при остром коронарном синдроме, по результатам отдельных исследований, большие надежды возлагают на липопротеин ассоциируемую фосфолипазу А2 – маркер локального воспаления в бляшках, высокочувствительный тропонин, позволяющий уже в первые 2 часа диагностировать ИМ. Перспективным может быть новый маркер поражения миоцитов – кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты (H-FABP), матриксная металлопротеиназа-9, миелопероксидаза. Однако, несмотря на разнообразие непрерывно растущего числа новых биомаркеров, отражающих молекулярные механизмы атерогенеза, начиная от его инициации, кончая некрозом миокарда, на сегодняшний день только 3 из них – тропонины, МНП и СРП, нашли практическое применение в клинической кардиологии, вошли в международные рекомендации в качестве диагностических и прогностических маркеров при лечении ОКС. В тоже время, только тропонин является единственным биомаркером, используемым для диагностики, прогнозирования и выбора тактики лечения больных ОКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, биомаркеры, миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ, тропонин, СРП, матриксная металлопротеиназа

НОВЕ У ВИКОРИСТАННІ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, О.В. Дегтярьова

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

При відсутності ішемічних змін на ЕКГ необхідна оцінка біомаркерів для виключення інфаркту міокарда (ІМ) та подальше діагностичне тестування для виключення ішемії у пацієнтів без ІМ. Хоча для діагностики ІМ рутинно використовується цілий ряд біомаркерів, тільки три з них – міоглобін, креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ) і Тропонін – найбільш часто використовуються в кардіологічній практиці. Крім того, ці маркери також використовуються для ідентифікації пацієнтів з ризиком виникнення повторних кардіальних подій. Серед численних нових біомаркерів при гострим коронарним синдромом, за результатами окремих досліджень, великі надії покладають на ліпопротеїн асоційовану фосфоліпазу А2 – маркер локального запалення в бляшках, високочутливий Тропонін, що дозволяє вже в перші 2 години діагностувати ІМ. Перспективним може бути новий маркер ураження міоцитів – кардіальний білок, що зв'язує вільні жирні кислоти (H-FABP), матриксна металопротеїназа-9, мієлопероксидаза. Однак, незважаючи на різноманітність безперервно зростаючого числа нових біомаркерів, що відображають молекулярні механізми атерогенезу, починаючи від його ініціації, кінчаючи некрозом міокарда, на сьогоднішній день тільки 3 з них – Тропонін, МНП і УРП, знайшли практичне застосування в клінічній кардіології, увійшли в міжнародні рекомендації в якості діагностичних і прогностичних маркерів при лікуванні ГКС. У той же час, тільки Тропонін є єдиним біомаркером, використовуваним для діагностики, прогнозування і вибору тактики лікування хворих ГКС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, біомаркери, міоглобін, креатинфосфокінази-МВ, тропонін, СРП, матриксна металопротеїназа

NEW IN THE USE OF BIOMARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

O.V. Petyunina, N.P. Kopitsa, O.V. Degtyareva

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

In the absence of ischemic changes on ECG should be assessed biomarkers to exclude myocardial infarction (MI), and further diagnostic testing to exclude ischemia in patients without MI. Although for the diagnosis of MI is routinely used by a number of biomarkers, only three of them – myoglobin, CPK-MB (CK-MB) and troponin – the most frequently used in cardiology practice. In addition, these markers are also used to identify patients at risk of recurrent cardiac events. Among the many new biomarkers in acute coronary syndrome, according to the results of individual studies, high expectations on lipoprotein associated phospholipase A2 – a marker of local inflammation in the plaques, high-sensitivity troponin, allowing in the first 2:00 to diagnose MI. Perspective may be a new marker of myocyte injury – cardiac protein that binds free fatty acids (H-FABP), matrix metalloproteinases-9, myeloperoxidase. However, despite the diversity of the constantly growing number of new biomarkers that reflect the molecular mechanisms of atherogenesis, from its initiation and ending of myocardial necrosis, to date only 3 of them – troponins, BNP and CRP, have found practical application in clinical cardiology, entered the international recommendations as diagnostic and prognostic markers in treating ACS. At the same time, only troponin is the only biomarkers used for diagnosis, prognosis and choice of tactics of treatment of patients with ACS.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, biomarkers, myoglobin, CPK-MB, troponin, CRP, matrix metalloproteinases

Оценка пациентов с болью за грудиной или симптомами, характерными для ишемии миокарда, должна начинаться в приемном отделении с подробным выяснением анамнеза, оценки объективного статуса и анализа ЭКГ [3, 9]. При отсутствии ишемических изменений на ЭКГ необходима оценка биомаркеров для исключения инфаркта миокарда (ИМ) и дальнейшее диагностическое тестирование для исключения ишемии у пациентов без ИМ.

Хотя для диагностики ИМ рутинно используется целый ряд биомаркеров, только три из них – миоглобін, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и тропонін – наиболее часто используемые в кардиологической практике. Кроме того, эти маркеры также

используются для идентификации пациентов с риском возникновения повторных кардиальных событий. Уровни креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ фракции (КФК-МВ), кардиальный тропонин, миоглобін, АСТ повышаются при смерти клеток миокарда [3, 10-12]. Это является результатом потери целостности клеточной мембраны, что позволяет большим молекулам выходить из кардиомиоцитов и попадать в кровоток (табл.) уровни миоглобина, КФК, ЛДГ и АСТ повышаются при инфаркте миокарда, но не являются кардиоспецифичными, поэтому их клиническое использование в кардиологической практике ограничено.

Ниже каждый маркер анализируется отдельно.

**Биомаркеры для диагностики пациентов с инфарктом миокарда
(Antman E.M, Anbe D.T., Armstrong P.W., et al., 2004.)**

Биомаркер	Молекулярная масса	Время до элевации (часы)	Среднее время до пикового повышения концентрации (часы)	Время возврата к исходному уровню
КФК-МВ	86000 Да	3-12	24	48-72 час.
Тропонин I	23500 Да	3-12	24	5-10 дней
Тропонин T	33000 Да	3-12	12-48	5-10 дней
Миоглобин	17800 Да	1-4	6-7	24 час.

Креатинфосфокиназа – чувствительный маркер смерти кардиомиоцитов и повышается в течение 4-8 часов после возникновения инфаркта миокарда. Однако, она обнаружена в скелетной мускулатуре и мышечное перенапряжение также может привести к повышению уровня КФК. Также КФК повышается при рабдомиолизе, поражении электрическим током, при различных видах миозитов, и даже после произведения внутримышечных инъекций. МВ-фракция КФК имеет высокую специфичность к миокарду, но также обнаружена в поджелудочной железе, простате, тонком кишечнике, диафрагме, языке, скелетной мускулатуре. По этой причине классическая диагностика ИМ основывается на определении КФК и КФК-МВ, повышенными более чем в два раза. Однако, среди пациентов с нормальным уровнем КФК и повышенным уровнем ее МВ-фракции, обнаружен повышенный риск смерти или ИМ в течение 6 месяцев [1].

Повышенный уровень КФК-МВ коррелирует с наличием некроза, и может быть использовано для непрямого определения размера некроза [2]. Данные исследования PURSUIT выявляют повышение смертности при не ST острым коронарном синдроме, основанной на уровне КФК-МВ: у пациентов с нормальной КФК-МВ 30-дневная смертность составила 1,8% в сравнении с 3,3% у пациентов с 1- или 2-кратным повышением уровня КФК-МВ и 8,3% – у пациентов с более чем 10-кратным повышением фермента [3]. Хотя КФК-МВ может играть важную роль для установки диагноза ИМ, дополнительного прогностического значения (более кардиальных тропонинов) не имеет; рутинное определение КФК-МВ для оценки риска не рекомендовано.

Миоглобин – относительно небольшой гемопротейн, присутствующий как в кардиальной, так и скелетной мускулатуре. Миоглобин – один из первых кардиальных маркеров, используемых для быстрого определения ИМ вследствие его быстрого высвобождения в кровоток (в течение 1-3 часов после инфаркта). Вследствие его ренальной экскреции и наличия в поперечно-полосатой мускулатуре, миоглобин имеет низкую кардиальную специфичность при наличии пора-

жения скелетной мускулатуры или почечной недостаточности. Хотя предыдущие исследования демонстрировали целесообразность диагностики ИМ с помощью миоглобина, однако, последние данные не подтверждают вопрос о его необходимости в связи с наличием новых, более чувствительных маркеров, таких как КФК-МВ и тропонин).

Возможность предсказывать кардиальные события по уровню миоглобина различалась в разных исследованиях. Отличия в дизайне исследований, критериях включения пациентов, выборе конечных точек привели к неоднородности полученных результатов. Исследования, которые использовали в качестве конечных точек смерть и ИМ, часто показывали, что тропонин – лучший предиктор такой комбинации в сравнении с миоглобином [4]. Однако, когда оценивали только смертность, миоглобин являлся мощным предиктором кратко- и долгосрочной смертности). В исследовании de Lemos et al. использовались данные исследования TIMI [5, 6] 11 В и TIMI 18, в которых миоглобин являлся независимым предиктором смертности в течение 6 месяцев даже независимо от уровня Тн I. Смертность была практически в три раза выше у пациентов с повышенным уровнем миоглобина в сравнении с нормальным уровнем, как для Тн I-позитивных, так и Тн I-негативных пациентов. При анализе 3461 пациентов, поступивших для исключения ИМ, подвергшихся анализу миоглобина, КФК-МВ, Тн I, миоглобин явился кардиальным маркером, явившимся предиктором 30-дневной и годичной смертности [7].

Почему элевация миоглобина предсказывает смертность, остается неясным. Вследствие того, что он выводится почками, возможным объяснением может быть то, что его повышение является суррогатом для почечной недостаточности. Однако, Kontos et al. выявили, что отличия, предсказывающие смертность, в подгруппе пациентов с почечной недостаточностью, аналогичны в общей группе пациентов. Факт того, что миоглобин-ассоциированная смертность остается высокой у тропонин-негативных пациентов, можно объяснить опосредованными эффектами ишемии. Например, гипотензия и сниженная почечная перфузия может вызвать

высвобождение миоглобина из скелетной мускулатуры и может привести к смертности. В контексте этой гипотезы, в небольшом исследовании пациентов, страдающих сепсисом или гиповолемическим шоком, миоглобин повышался более существенно (97%), чем Тн I (74%).

Таким образом, миоглобин – жесткий предиктор краткосрочной или долгосрочной смертности у пациентов с загрудинной болью, что идентифицирует пациентов с риском смерти при наличии механизмов отличных, нежели ишемия миокарда.

Тропонин – протеин с тремя субъединицами (Тн I, ТнТ, ТнС), который контролирует взаимодействие между миозином и актином. Хотя Тн I и ТнТ могут обнаруживаться в скелетной мускулатуре, существуют антитела, направленные преимущественно против кардиальных форм (Тн I, ТнТ) и являющиеся высоко кардиоспецифичными. Тн I, ТнТ – биомаркеры, отражающие даже микроскопический некроз миокарда и преимущественно используются для диагностики ИМ [8]. У пациентов с наличием симптомов или изменений на ЭКГ при ОКС могут быть нормальные биомаркеры в течение первых нескольких часов, однако, повторное их определение в течение 6-12 часов после развития приступа может прояснить клиническую ситуацию.

В одном из первых больших прогностических исследований Lindahl и соавт. [9, 10] определяли Тн I у 996 пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (как подисследование в Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) – исследование). Уровень смертности/ИМ в течение 5 лет составляла 16,1% для самого высокого тертиля (ТнТ более 0,18 нг/мл), 10,5% для второго тертиля (ТнТ 0,06-0,18 нг/мл) и 4,3% в самом низком тертиле (ТнТ менее 0,06 нг/мл). ТнТ оставался независимым предиктором смерти и инфаркта миокарда через 5 месяцев, даже после сопоставления по возрасту, полу, наличию диабета, гипертензии, предшествующего ИМ, депрессии сегмента ST).

В исследовании Ohman и соавт. [11] исследовали ТнТ у 755 пациентов, включенных в Global Utilization of Strategies to Open occluded arteries (GUSTO) IIa. У 56% пациентов выявлен инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, у остальных больных – инфаркт миокарда без подъема ST и нестабильная стенокардия. Смертность в течение 30 дней была более, чем в 2 раза выше среди пациентов с повышением ТнТ во всех категориях острого коронарного синдрома (13% против 4,7% для STEMI, 7,6% против 1,2%

для NSTEMI и 12,3% против 4,1% для нестабильной стенокардии, $P < 0,001$). Мета-анализ 21 исследования, куда включили 18982 пациента с повышением уровня тропонина, ассоциировался с 3,4-кратным повышенным риском смерти и ИМ в течение 30 дней [12].

Несмотря с исследованиями других биомаркеров, многие авторы указывают, что тропонин остается важным предиктором побочных явлений, включая смертность и повторный ИМ [13]. Однако, его способность предсказывать смертность не превосходит другие маркеры, тропонин – более жесткий предиктор повторного ИМ, таким образом идентифицируя пациентов, чей риск может быть снижен путем соответствующей терапии. Например, в исследовании GUSTO IV, биомаркеры, предсказывающие годовую смертность, включают ТнТ, NT-фракцию мозгового натрийуретического пептида NT-МНП, С-реактивный протеин (СРП) и клиренс креатинина. Из них только ТнТ может быть независимым маркером повторных ИМ через 30 дней [14, 15]. Аналогично, в исследовании, включавшем в себя 457 пациентов с ИМ, изучали независимый предсказательный уровень множества маркеров, включая миелопероксидазу, СРП, NT-МНП, растворимый лиганд CD 40, плацентарный фактор роста, металлопротеиназа-9 и ТнТ. Оказалось, что только ТнТ и NT-МНП были независимыми предикторами комбинации ИМ, ревазуляризации и смертности.

Среди перечня биомаркеров, наиболее важную роль в прогностической оценке риска как у пациентов с ОКС, так и стабильной ИБС принадлежит МНП (4,5) и высоко чувствительному.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) образуется в кардиомиоцитах и циркулирует в плазме крови. Выработка МНП из кардиомиоцитов увеличивается при стрессе стенки левого желудочка и ее перерастяжении. Острая ишемия миокарда также является стимулом для активации системы кардиальных натрийуретических пептидов. У пациентов с ИМ, магнитуда и длительность повышения уровня МНП в плазме крови ассоциируется с площадью инфаркта и, соответственно, дисфункцией левого желудочка. Соответственно, при трансмуральном ИМ, циркулирующий уровень МНП повышается быстро и пик его концентрации происходит приблизительно через 24 часа [16]. Выработка МНП при ИМ зависит от глубины и локализации поражения. Соответственно, более высокий уровень МНП наблюдается при распространенных, передних инфарктах миокарда, чем при менее выраженных, нижних инфарктах.

Первые исследования, в которых выявляли ассоциацию между уровнем МНП и выживаемостью после ИМ, были опубликованы в 1996 г [17, 18]. Позднее, в результатах более чем 15 исследований сообщалось об ассоциации между циркулирующими уровнями МНП и NT-МНП у пациентов с ОКС в контексте сочетания со смертью или возникновением сердечной недостаточности. Ранние исследования изучали преимущественно пациентов с ST-ИМ, но базируясь на данных исследований МНП и NT-МНП, повышавшихся при нестабильной стенокардии и нормализовавшихся вследствие успешной перкутанной ангиопластики), был сделан вывод о предсказательном уровне этих маркеров для всех пациентов с ОКС. Данные последних исследований демонстрируют, что как МНП, так и NT-МНП, определенные в крови пациентов с подострой фазой ишемии, жестко ассоциируются с кратко- и долгосрочной сердечно-сосудистой смертностью при ОКС, независимо от факторов риска, таких как пожилой возраст, женский пол, почечная дисфункция, наличие некроза миокарда и заболеваний коронарных артерий, сердечной недостаточности, систолической дисфункции левого желудочка. Важно, что МНП и NT-МНП идентифицируют пациентов без клинических признаков сердечной недостаточности и с нарушенной функцией левого желудочка, имеющих высокий риск смерти и сердечной недостаточности [19].

Как показали Morrow D.A. и соавт. [20], концентрация МНП >80 пг/мл при поступлении ассоциировалась с повышенным риском смерти и сердечной недостаточности. Интересно, что когда повторно провели измерение МНП через 4 месяца после ИМ, оказалось, что у пациентов, у которых появилось повышение МНП >80 пг/мл, был повышенный риск, в то время как пациенты с повышенным МНП >80 пг/мл при поступлении и МНП < 80 пг/мл на 4 месяц имели только маргинально повышенный риск в сравнении с пациентами с МНП <80 пг/мл в двух временных точках [21].

В исследовании FRISC – II уровень NT-МНП был самым высоким при поступлении, существенно снижался в первые 24 часа и затем через 6 месяцев [22]. Интересно, что предсказательная способность NT-МНП повышается со временем и его персистирующая элевация – жесткий маркер побочных явлений.

Высокочувствительный СРП является наиболее изученным из воспалительных маркеров, встречающихся при ОКС и является предиктором кардиоваскулярного риска во всех стадиях заболевания и у здоровых

лиц [23].

Множество исследований показали повышенные уровни СРП у пациентов с ИБС особенно высокими уровнями при нестабильной стенокардии. Luizzo и соавт. выявили, что уровень СРП более 3 мг/л при поступлении у пациентов с нестабильной стенокардией ассоциировалась с повышенным риском повторных ишемических событий [24]. Аналогичное обследование проводилось у 1000 пациентов с не ST-ИМ, которым проводились ранние реваскуляризационные процедуры, СРП более 10 мг/л был предиктором краткосрочной смертности [25]. В исследовании TIMI II смертность в течение 14 дней у пациентов с не ST-ИМ была 5,6% при уровне СРП более 15,5 мг/л и только лишь 0,3% у пациентов менее этого значения [26]. В исследовании GUSTO IV – ACS уровень СРП более 9,62 мг/л ассоциировался с достоверно повышенным риском смерти, но не повторных ишемических событий к 48 часу заболевания, через 7 и 30 дней [27].

Что касается долгосрочного прогноза после перенесенного ОКС, Biasucci и соавт. [28]. показали, что у пациентов с нестабильной стенокардией уровень СРП более 3мг/л при выписке из стационара свидетельствовал о более вероятном персистирующем его уровне в течение 3 месяцев и о достоверно более высокой частоте новых ишемических эпизодов в течение года. Недавние данные свидетельствуют также о том, что СРП и тропонин также предсказывают побочные исходы: в исследовании GUSTO – IV, FRISC II, TIMI 11 В СРП и тропонины независимо друг от друга ассоциировались со смертностью [29]. Повышенный риск был также обнаружен у пациентов с нормальным уровнем тропонинов и повышенным СРП, что свидетельствовало о том, что не только поражение миокарда объясняет неблагоприятные исходы, но и воспалительные изменения миокарда, ассоциированные с элевацией СРП.

Среди многочисленных новых биомаркеров при ОКС, по результатам отдельных исследований, большие надежды возлагают на липопротеин [30] ассоциируемую фосфолипазу A2 – маркер локального воспаления в бляшках, высокочувствительный тропонин, позволяющий уже в первые 2 часа диагностировать ИМ. Перспективным может быть новый маркер поражения миоцитов – кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты (H- FABP), матриксная металлопротеиназа-9, миелопероксидаза [31].

В целом, несмотря на разнообразие непрерывно растущего числа новых биомаркеров, отражающих молекулярные механизмы атерогенеза, начиная от его инициации, кон-

чая некрозом миокарда, на сьогоднішній день тільки 3 із них – тропоніни, МНП і СРП, знайшли практичне застосування в клінічній кардіології, вошли в міжнародні рекомендації в якості діагностичних і прогностичних маркерів при

ліченні ОКС. В той же час, тільки тропонін є єдиним біомаркером, використовуваним для діагностики, прогнозування і вибору тактики лікування хворих на ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ability of myoglobin to predict mortality in patients admitted for exclusion of myocardial infarction / M.C. Kontos, R. Garg, P. Anderson [et al.] // *Am.J.Emerg.Med.* – 2007. – Vol. 25. – P. 873–879.
2. Roberts R. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size / R. Roberts, P.D. Henry, B.E. Sobel // *Circulation* – 1975. – Vol. 52. – P. 743–754.
3. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation / J.H. Alexander, R.A. Sparapani, K.W. Mahaffey [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – P. 347–353.
4. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in emergency department for acute coronary syndrome / McCord J., R.M. Nowak, M.P. Hudson [et al.] // *Ann.Emerg.Med.* – 2003. – Vol. 43. – P. 343–350.
5. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Result from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies / J.A. De Lemos, D.A. Morrow, C.M. Gibson [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 238–244.
6. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / J.A. deLemos, D.A. Morrow, J.H. Bentley [et al.] // *N.Engl.J.Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.
7. Elevated creatine kinase-MB with normal creatine kinase predicts worse outcomes in patients with normal outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from 4 large clinical trials / J.M. Galla, K.W. Mahaffey, S.K. Sapp [et al.] // *Am.Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 16–21.
8. Antman E.M. Decision making with cardiac troponin tests / E.M. Antman // *N.Engl.J.Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 2079–2082.
9. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularization during the stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy / B. Lindahl, J. Lindback, T. Jernberg [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 533–541.
10. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn [et al.] // *N.Engl.J.Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1139–1147.
11. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators / E.M. Ohman, P.W. Armstrong, R.H. Christenson [et al.] // *N.Engl.J.Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1333–1341.
12. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes / F. Ottani, M. Galvani, F.A. Nicolini [et al.] // *Am.Heart.J.* – 2000. – Vol. 140. – P. 917–927.
13. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction / A.M. Richards, M.G. Nicholls, E.A. Espiner [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2786–2792.
14. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To open occluded arteries (GUSTO) – IV substudy / S.K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275–281.
15. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) IV-substudy / S.K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275–281.
16. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction / S. Talwar, I.B. Squire, P.F. Downie [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1514–1521.
17. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / T. Omland, A. Aakvaag, V.V. Bonargee [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1963–1969.
18. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / T. Omland, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Am.J.Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 463–465.
19. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / T. Omland, A. Persson, Ng L [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
20. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI-18 / D.A. Morrow, J.A. deLemos, M.S. Sabatine [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
21. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease / D.A. Morrow, J.A. deLemos, M.A. Blazing [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 2866–2871.
22. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularization during the stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy / B. Lindahl, J. Lindback, T. Jernberg [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 533–541.
23. Willerson J.T. Inflammation as a cardiovascular risk factor / J.T. Willerson, P.M. Ridker // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 110–112

24. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid in severe unstable angina / G. Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 417–424.
25. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients / C. Mueller, H.J. Buettner, J.M. Hodgson [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1412–1415.
26. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of an in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI II substudy thrombolysis in myocardial infarction / D.A. Morrow, N. Rifai, E.M. Antman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1460–1465.
27. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy / S.K. James, P. Armstrong, E. Barnatan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 916–924.
28. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability / L.M. Biasucci, G. Liuzzo, R.L. Grillo [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 855–860.
29. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1139–1147.
30. Garza C.A. Association Between Lipoprotein-Associated Phospho-lipase A2 and Cardiovascular Disease: / C.A. Garza, V.M. Montori, J.P. McConnell // A Systematic Review. Mayo Clin. Proc., February 1. – 2007. – Vol. 82(2). – P. 159–165.
31. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification? / R. K. Schindhelm, L.P. van der Zwan, T. Teerlink [et al.] // Clin Chem. – 2009. – Vol. 55. – P. 1462–1470.
32. And for the EMMACE-2 Investigators. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Mortality After Acute Coronary Syndrome and Identifies High-Risk Patients Across the Range of Troponin Values. J. Am / N. Kilcullen, K. Viswanathan, R. Das [et al.] // Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50(21). – P. 2061–2067
33. Prospective Evaluation of the Prognostic Implications of Improved Assay Performance With a Sensitive Assay for Cardiac Troponin I. / M. Bonaca, B. Scirica, M. Sabatine [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2118–2124.

© Петюніна О.В., Копиця М.П., Дегтярьова О.В., 2010

УДК: 616.21:612.07

ХАРАКТЕР ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ С ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Н.Н. Попов, Е.В. Ознівенко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

В обзоре литературы с современных позиций рассматриваются иммунные расстройства у лиц с ЛОР-патологией как системного так и местного характера, нарушения во взаимодействии различных звеньев иммунной системы. Длительно протекающие воспалительные процессы в слизистой оболочке дыхательных путей приводят к угнетению местных защитных механизмов и снижению общей иммунореактивности организма. От характера и степени иммунных расстройств зависит клиническое течение заболевания, его длительность и количество осложнений. Учитывая, что при развитии воспалительной патологии верхних дыхательных путей имеет место частое формирование иммунодефицитного состояния, в обзоре также раскрыты аспекты современной иммунотерапии. Наибольший интерес представляют препараты иммуномодулирующего и иммуностимулирующего ряда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунные расстройства, ЛОР-патология, иммунотерапия

ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ З ЛОР-ПАТОЛОГІЄЮ ТА СПОСОБИ ІХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ

М.М. Попов, О.В. Ознівенко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

В огляді літератури з сучасних позицій розглядаються імунні розлади у осіб з ЛОР-патологією як системного так і місцевого характеру, порушення у взаємодії різноманітних ланок імунної системи. Запальні захворювання, які тривало протікають в слизовій оболонці дихальних шляхів, призводять до пригнічення місцевих захисних механізмів та зниженню загальної імунореактивності організму. Від характеру та ступеня імунних розладів залежить клінічний перебіг захворювання, його тривалість та кількість ускладнень. З огляду на те, що при розвитку запальної патології верхніх дихальних шляхів має місце часте формування імундефіцитного стану, в огляді також розкриті аспекти сучасної мунотерапії. Найбільший інтерес представляють препарати імунотулюючого та імунотулюючого ряду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунні розлади, ЛОР-патологія, мунотерапія