УДК 616.12-005.4-06:616.24-002]-07-092 doi: 10.14739/2310-1237.2015.3.56117

Н. С. Михайловська, Т. О. Кулинич

Взаємозв'язок змін маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, негоспітальна пневмонія, С-реактивний протеїн, неоптерин, асоційований з вагітністю плазмовий протеїн А.*

За даними іноземних дослідників, негоспітальна пневмонія чинить негативний вплив на перебіг ішемічної хвороби серця, однак патогенетичні механізми цього впливу вивчені недостатньо. З метою дослідити особливості змін біомаркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та їхній взаємозв'язок із клінічним перебігом ішемічної хвороби серця в пацієнтів, які перенесли негоспітальну пневмонію, обстежили 90 хворих. До основної групи увійшли 60 хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію III клінічної групи, до груп порівняння – 30 хворих на ішемічну хворобу серця без перенесеної негоспітальної пневмонії та 21 хворий на негоспітальну пневмонію III клінічної групи. За допомогою імуноферментного аналізу вивчили рівні високочутливого С-реактивного протеїну, неоптерину та асоційованого з вагітністю плазмового протеїну А. Встановили, що пацієнти з ішемічною хворобою серця, які перенесли негоспітальну пневмонією, мали більш значне підвищення всіх біомаркерів як на початку захворювання, так і протягом одного місяця спостереження. Підвищення рівнів вчСРП, неоптерину та PAPP-A через один місяць після перенесеної негоспітальної пневмонії асоціюється з несприятливим перебігом ішемічної хвороби серця протягом одного року спостереження. Прямі кореляційні зв'язки рівня вчСРП із концентрацією неоптерину та PAPP-A свідчать про патогенетичний взаємозв'язок імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітельної пневмонії.

Взаимосвязь изменений маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции с клиническим течением ишемической болезни сердца после перенесённой негоспитальной пневмонии

Н. С. Михайловская, Т. О. Кулинич

По данным зарубежных исследователей, негоспитальная пневмония оказывает негативное влияние на течение ишемической болезни сердца, однако патогенетические механизмы данного влияния изучены недостаточно. С целью изучить особенности изменений уровней биомаркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции и их взаимосвязи с клиническим течением ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших негоспитальную пневмонию, обследовано 90 больных. В основную группу вошло 60 больных ишемической болезнью сердца, перенесших негоспитальную пневмонию III клинической группы, в группу сравнения – 30 больных ишемической болезнью сердца без перенесённой негоспитальной пневмонии и 21 больной с негоспитальной пневмонией III клинической группы. При помощи иммуноферментного анализа изучены уровни высокочувствительного С-реактивного протеина, неоптерина и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А. Установлено, что пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие негоспитальную пневмонию, имели более значительное повышение уровней всех биомаркеров как в начале заболевания, так и через месяц наблюдения. Повышение уровней указанных биомаркеров ассоциировалось с неблагоприятным течением ишемической болезни сердца в течение одного года наблюдения. Прямые корреляционные связи уровня вчСРП с концентрацией неоптерина и PAPP-A свидетельствуют о патогенетический взаимосвязи иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца после перенесённой негоспительной пневмонии.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, негоспитальная пневмония, С-реактивный протеин, неоптерин, ассоциированный с беременностью плазменный протеин А.*

Патология. – 2015. – №3 (35). – С. 30–35

Interrelation between systemic inflammation markers, endothelial dysfunction and coronary heart disease clinical course after community-acquired pneumonia

N. S. Mykhailovska, T. O. Kulynych

Extensive research has established that community acquired pneumonia has negative impact on clinical course on coronary heart disease (CHD), but the pathogenic mechanism was not understood.

Aim. To study the pro-inflammatory biomarkers and endothelial dysfunction, its interrelation with CHD clinical course in patients with community acquired pneumonia, 90 patients were recruited.

Methods and results. The I (main) subcohort included 60 CHD patients with community acquired pneumonia, the II subcohort included 30 stable angina pectoris without community acquired pneumonia and 21 community acquired pneumonia patients, III clinical group – without CHD. Using immunoassay high-sensitive C-reactive protein, neopterine and pregnancy-associated protein A were assessed. Among patients with CHD and community acquired pneumonia the significant increasing of all biomarkers was observed at the beginning and after 1 month of disease. The increasing of these biomarkers was associated with was associated with poorer prognosis in CHD patients during 1 year follow-up.

Conclusions. The direct correlation between high-sensitive C-reactive protein and neopterine, PAPP-A was found, which suggests the pathogenic ties between immune inflammation and endothelial dysfunction among patients with CHD and community acquired pneumonia.

Key words: *Myocardial Ischemia, Pneumonia, C-Reactive Protein, Neopterin, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A.*

Pathologia. 2015; №3 (35): 30–35

© Н. С. Михайловська, Т. О. Кулинич, 2015

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації, смертності населення в економічно розвинутих країнах [1]. Станом на 2014 рік смертність від ІХС в Україні становила 682,6 на 100 тисяч населення, а це 68,8% від усіх захворювань системи кровообігу [1].

Нині відомо, що на перебіг ІХС значно впливають супутні неспецифічні захворювання органів дихання: ХОЗЛ, пневмонія та бронхіальна астма [2]. Одне з провідних місць у структурі захворюваності на хвороби органів дихання в Україні посідають пневмонії, питома вага яких у 2007–2011 рр. – майже 3% [3]. Щороку на пневмонію хворіє 2–3% дорослого населення нашої країни [3]. Водночас залишаються доволі високими показники смертності від пневмонії – 11,8 на 100 тисяч дорослого населення [3].

За даними іноземних вчених [2,4], після перенесеної негоспітальної пневмонії (НП) збільшується частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС протягом 30 днів спостереження. Основними серцево-судинними ускладненнями, що призводять до погіршення стану хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому, порушення ритму та/або поява чи прогресування серцевої недостатності [4].

За даними V. F. Coralles-Medina (2012), 84% пацієнтів, у яких були зареєстровані серцево-судинні ускладнення, мали принаймні дві з таких ознак: підвищення температури тіла вище ніж 38,5°С або зниження нижче ніж 35°С, збільшення частоти серцевих скорочень понад 90 ударів за хвилину, частоти дихання більше ніж 20 вдихів за хвилину, лейкоцитоз вище ніж $12x10^9$/л або лейкопенія нижче ніж $4x10^9$/л [4]. Ці ознаки також входять до складу більшості бальних шкал оцінювання ризику несприятливого перебігу пневмонії. Згідно з даними F. D. Musher (2007), серцево-судинні ускладнення частіше спостерігались у групах високого ризику НП за результатами бального оцінювання за шкалою PSI/PORT [5]. Кореляція між кількістю балів за шкалою PSI та ризиком розвитку інфаркту міокарда в пацієнтів, які госпіталізовані з приводу негоспітальної пневмонії, встановлена також у дослідженні J. Ramirez et al. (2008) [6]. Серцево-судинні ускладнення спостерігали у хворих, які належали до IV–V класів за шкалою PSI/PORT, тобто у хворих із груп високого ризику [6]. Однак, за даними інших науковців, клінічно значуща кількість серцево-судинних ускладнень зареєстрована і в пацієнтів низького ризику, які належали до I–III класів за шкалою PSI/PORT [7].

Отже, для адекватного оцінювання прогнозування серцево-судинних подій у хворих на ІХС після перенесеної НП потрібна нова стратегія з використанням біомаркерів, що дасть можливість стратифікувати пацієнтів до групи високого ризику дестабілізації захворювання та своєчасно призначити відповідне лікування з метою запобігання ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Сучасні дослідники продовжують пошук універсальних маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки, що мали б незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС. Останнім часом велику увагу приділяють молекулам адгезії, С-реактивному протеїну, оксиду азоту, хемокінам, цитокінам, неоптерину, білкам теплового шоку, матриксним металопротеїназам. Доведені їх незалежні асоціації з прогресуванням атеросклерозу та розвитком гострого коронарного синдрому [8].

Серед перерахованих біомаркерів найбільш вивченим і широко доступним є С-реактивний протеїн (СРП) – важливий патогенетичний фактор системного та судинного запалення [9]. Натепер доведена роль СРП у розвитку атеросклерозу, атеротромбозу [10]. Підвищення рівня високочутливого СРП (вчСРП) вище, ніж 15,5 мг/л у хворих на ішемічну хворобу серця є критерієм високої ймовірності дестабілізації ішемічної хвороби серця та розвитку інфаркту міокарда [9]. Збільшення концентрації вчСРП асоціюється з ризиком розвитку раптової смерті, застійної серцевої недостатності та фібриляції передсердь [11].

Іншим маркером клітинного імунітету та моноцитарно-макрофагальної активації є неоптерин – низькомолекулярна гетероциклічна сполука, яка утворюється у клітинах крові з гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону-γ [9]. Доведено, що рівень неоптерину у сироватці крові корелює зі ступенем поширеності атеросклерозу, стенозу артерій, рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6 тощо [9]. Концентрація неоптерину у хворих із гострим коронарним синдромом значно вища, ніж у пацієнтів зі стабільними формами ішемічної хвороби серця та у здорових осіб [12]. Доведений прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину та високочутливого С-реактивного білка у плазмі крові та наступним перебігом ІХС [13]. Тому використання цього біомаркера може бути перспективним у хворих на ІХС після перенесеної НП для оцінювання перебігу цієї коморбідної патології.

Останнім часом з'явились дані щодо прогностичного значення рівня асоційованого з вагітністю плазмового протеїну А (PAPP-A) у хворих на ішемічну хворобу серця [14]. PAPP-A є цинковмісною металопротеїназою, дія якої опосередкована через інсуліноподібний фактор росту-1 [14]. Синтез PAPP-A підвищується у відповідь на пошкодження ендотелію судин і транзиторну ішемію, водночас у стабільних атеромах локальний PAPP-A не виявляють [15]. За результатами дослідження CLARICOR, підвищення рівня PAPP-A у хворих на стабільну ІХС вище ніж 4 mIU/L асоціюється зі збільшенням частоти розвитку гострого інфаркту міокарда й коронарної смерті протягом трьох років спостереження [15], що робить його більш чутливим маркером запалення та ушкодження атеросклеротичної бляшки, ніж рівень СРП. Отже, PAPP-A може бути використаний також як прогностичний маркер й у хворих на ІХС, які перенесли НП.

Значення маркерів прозапальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на ІХС після перенесеної НП дотепер не з'ясоване та надалі потребує дослідження.

Мета роботи

Вивчити зміни рівнів вчСРП, неоптерину, PAPP-A та їхній взаємозв'язок із клінічним перебігом ішемічної хвороби серця в пацієнтів, які перенесли негоспітальну пневмонію, протягом одного року спостереження.

Матеріали і методи дослідження

У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження ІІ–ІІІ ФК (чоловіків – 47, жінок – 43, середній вік – 70,24±0,97 року). Критерії включення до дослідження: наявність документованої стабільної стенокардії напруження й ознак негоспітальної пневмонії за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода на участь у дослідженні. В дослідження не включали хворих із хронічними запальними, аутоімунними, онкологічними, психічними захворюваннями, захворюваннями крові, нирковою та печінковою недостатністю, нестабільними формами ішемічної хвороби серця.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04. 04. 1997 р.), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01. 11. 2000 р.

До основної групи (ІХС+НП) увійшли 60 хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію ІІІ клінічної групи, до груп порівняння – 30 хворих на ІХС без перенесеної негоспітальної пневмонії (ІХС) та 21 хворий на негоспітальну пневмонію ІІІ клінічної групи (НП) без ІХС. Групи були зіставні за віком, статтю та характером супутніх захворювань. Групу контролю становили 15 практично здорових осіб без наявних ознак ІХС і запальних захворювань.

Як кінцеві клінічні крапки розцінювали всі фатальні та нефатальні атеротромботичні події, включаючи раптову коронарну смерть, а також випадки порушень ритму та провідності, декомпенсацію серцевої недостатності й госпіталізацію з приводу однієї або декількох вищеназваних причин протягом одного року з моменту включення хворого в дослідження.

Діагноз негоспітальної пневмонії та клас летальності за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження відповідно до наказу МОЗ України № 128 (2007). Діагноз ішемічної хвороби серця – згідно з рекомендаціями ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (2003).

Усім хворим виконали комплексне обстеження відповідно до наказів МОЗ України № 436 (2006) та № 128 (2007) протягом перших трьох діб від початку надходження до стаціонара. На базі навчального медико-лабораторного центру (директор – д. мед. н., професор А. В. Абрамов) визначали рівні вчСРП, неоптерину та PAPP-A за допомогою ELISA-TEST (enzyme-linked immunosorbent assay) із використанням стандартних наборів реактивів фірм «Biomerica», «IBL INTERNATIONAL» і «DRG Diagnostics» відповідно. Зразки крові відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу протягом перших трьох діб від початку надходження до стаціонара й через один місяць від дати першого забору крові натще в ранкові години (8.00–9.00) до силіконових пробірок і центрифугували на швидкості 1,5 тис. об/хв протягом 20 хвилин, після чого сироватку безпосередньо заморожували та зберігали за температури не вище ніж -35°С.

Дані статистично опрацьовані за допомогою пакета програм «Statistica 10.0». (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смірнова (D), Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W). Оскільки всі дані відрізнялись від нормального розподілу, для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Mann-Whitney, у залежних – Wilcoxon. Порівняння якісних показників здійснили за допомогою критерію χ^2. Оцінювання ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, що виражені в кількісній шкалі, здійснювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Spearman. Оцінювання вірогідності коефіцієнтів кореляції виконали, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними. Усі дані наведені у вигляді медіани та квартилів розподілу Me (Q25;Q75). Відмінності вважали вірогідними при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих на ІХС основної групи та груп порівняння наведена в *таблиці 1*.

Групи майже не відрізнялись (*табл. 1*) між собою за основними факторами ризику ІХС, але у хворих основної групи дещо частіше в анамнезі спостерігали тютюнопаління, а у групі на ІХС – ожиріння. Перенесений інфаркт міокарда в анамнезі траплявся з однаковою частотою в обох групах, порушення ритму та провідності – дещо частіше у хворих основної групи.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих, яких обстежили (абс./%)

	ІХС, (n=30)	ІХС і НП, (n=60)	χ^2, df=1, p>0,05
Артеріальна гіпертензія	25 (83,33%)	49 (81,67%)	0,010
Цукровий діабет, тип 2	3 (10,00%)	10 (16,67%)	0,281
Ожиріння	15 (50%)	20 (33,33%)	2,338
Дисліпідемія	17 (56,67%)	29 (48,57%)	0,556
Тютюнопаління	3 (10%)	12 (20%)	0,810
Порушення ритму та провідності в анамнезі	5 (16,66%)	19 (31,67%)	1,598
Перенесений інфаркт міокарда в анамнезі	10 (33,33%)	13 (21,67%)	1,431

За класами ризику летального наслідку за шкалою PSI/PORT пацієнтів основної групи поділили таким чином: клас ризику 2 – 26 (43,33%), клас ризику 3 – 25 (41,67%), клас ризику 4 – 8 (13,33%), клас ризику 5 – 1 (1,67%) пацієнт. Отже, у хворих основної групи переважав 2–3 клас ризику летального наслідку НП.

Встановили, що показники імунозапальної активації та дисфункції ендотелію в основній групі та групах порівняння статистично значуще переважали контрольне значення (*табл. 2*). Так, рівень вчСРП у хворих із НП у 7 разів, з ІХС – у 3,9 раза, ІХС і НП – у 8 разів; рівень неоптерину у хворих із НП – в 1,64 раза, з ІХС – в 1,77 раза, ІХС і НП – у 2,11 раза; рівень PAPP-A у хворих НП – у 2 рази, з ІХС – у 3 рази, ІХС і НП – у 3,58 раза вищий за контрольне ($p<0,05$).

Поряд з тим рівень вчСРП був найвищим у пацієнтів основної групи та групи хворих із НП (відповідно у 2,5 та 1,79 раза більше, порівнюючи з пацієнтами на ІХС; $p<0,05$), що пояснюється наявністю гострого запального процесу в цієї категорії хворих.

За рівнем неоптерину групи також суттєво відрізнялись одна від одної. Найвищий рівень цього біомаркера спостерігали в пацієнтів основної групи, він переважав аналогічний показник у групах порівняння: на 19,11% – групу хворих на ІХС, на 28,68% – групу з НП ($p<0,05$). Виявлений прямий кореляційний зв'язок рівня неоптерину з кількістю балів за шкалою PSI/PORT ($r=+0,56$; $p<0,05$), що демонструє асоціацію ступеня запальної відповіді з важкістю перебігу пневмонії у хворих на ІХС. Водночас кореляції між класом ризику летального наслідку за кількістю балів PSI/PORT і рівнем вчСРП не виявили. Результати узгоджуються з даними іноземних дослідників, які встановили підвищення вмісту неоптрину при патологічних станах, що пов'язані з активацією імунної системи: вірусних і бактеріальних інфекціях, аутоімунних та онкологічних захворюваннях, атеросклерозі, інфаркті міокарда, застійній серцевій недостатності [9].

Виявлений прямий кореляційний зв'язок рівня неоптерину з концентрацією вчСРП ($r=+0,38$; $p<0,05$), що свідчить про наявність синергізму між неоптерином і ступенем прозапальної активації у хворих на ІХС після перенесеної НП. Отримані дані збігаються з даними фахової літератури щодо наявності прямого кореляційного зв'язку між рівнями неоптерину та вчСРП у плазмі крові та подальшим перебігом ІХС [13].

Рівень PAPP-A в пацієнтів основної групи на 19,44% вище в порівнянні з групою хворих на ІХС і на 79,17%, порівнюючи з групою хворих на НП ($p<0,05$). Результати свідчать про можливе ушкодження атероми внаслідок запального процесу, що може мати несприятливе прогностичне значення. Так, за даними Л. Г. Гайкової та співавт., синтез PAPP-A підвищується у відповідь на ушкодження ендотелію судин і транзиторну ішемію [16], водночас у стабільних атеромах локальний PAPP-A не виявляли [15]. Встановили прямий кореляційний зв'язок між рівнем вчСРП і PAPP-A ($r=+0,44$; $p<0,05$), що збігається з результатами іноземних дослідників [14], які довели: підвищення PAPP-A корелює з рівнем СРП та асоціюється з високим ризиком серцево-судинних ускладнень у хворих зі стабільними формами ІХС.

За результатами нашого дослідження виявлено, що протягом одного року спостереження кінцевих точок досягли 13 (21,66%) пацієнтів основної групи, з них 12 (20%) пацієнтів потребували повторної госпіталізації, 1 (1,66%) пацієнт помер. З метою надалі здійснювати аналіз пацієнтів основної групи додатково поділили на 2 підгрупи: пацієнти, які досягли кінцевих точок (підгрупа 1), і пацієнти, які не мали протягом року спостереження повторних госпіталізацій або ускладнень (підгрупа 2). Вірогідного зв'язку між класом ризику пневмонії за шкалою PSI/PORT і частотою виникнення серцево-судинних подій не виявили ($\chi^2=1,0666$, $df=3$, $p>0,05$), що узгоджується з результатами спостережень

Таблиця 2

Особливості змін показників імунозапальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на ІХС після НП, Me ($Q_{25};Q_{75}$)

Показники	Контрольна група, (n=15)	НП, (n=21)	ІХС, (n=30)	ІХС і НП, (n=60)
вчСРП, мг/л	1,00 (1,00; 2,00)	7,00 (2,00; 10,00)*	3,90 (1,70; 6,00)*	8,00 (4,00; 9,00)*¦
Неоптерин, мМоль/л	5,84 (5,15; 7,56)	9,59 (5,42; 10,57)*	10,36 (7,95; 12,64)*	12,34 (8,37; 26,03)*¦§
PAPP-A, мкг/мл	0,12 (0,06;0,33)	0,24 (0,15; 0,33)*	0,36 (0,18; 0,39)*	0,43 (0,29; 0,53)*¦§

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами ($p<0,05$); § – вірогідність різниці показників у порівнянні з хворими на НП без ІХС ($p<0,05$); ¦ – вірогідність різниці показників у порівнянні з хворими на ІХС без НП ($p<0,05$).

Таблиця 3

Динаміка змін рівнів біомаркерів у пацієнтів на ІХС після перенесеної НП

Підгрупи пацієнтів	вчСРП (мг/л)		Неоптерин (мМоль/л)		PAPP-A (мкг/мл)	
	На початку дослідження	Через 1 місяць	На початку дослідження	Через 1 місяць	На початку дослідження	Через 1 місяць
З повторною госпіталізацією	8,00 (4,00; 9,00)	5,00 (4,00; 5,00)	16,13 (10,87; 30,60)*	11,12 (8,06; 26,28) ¦	0,48 (0,33; 0,56)	0,32 (0,27; 0,39)
Без повторної госпіталізації	8,00 (4,00; 9,50)	3,00 (1,00; 8,00)	11,56 (8,14; 20,90)	9,26 (8,13; 16,70) ¦	0,34 (0,28; 0,52)	0,24 (0,07; 0,43)

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні з особами, які не мали повторних госпіталізацій ($p<0,05$); ¦ – вірогідність різниці показників у порівнянні з початковим вимірюванням ($p<0,05$).

інших дослідників [6], згідно з ними клінічно значущу кількість серцево-судинних ускладнень спостерігали поряд із пацієнтами високого ризику також і у хворих низького ризику за шкалою PSI/PORT. Отже, використання біомаркерів у пацієнтів із НП із метою прогнозування подальшого перебігу ІХС може бути особливо корисним.

На початку дослідження пацієнти обох підгруп не відрізнялись одна від одної за рівнем вчСРП (*табл. 3*), водночас як рівні неоптерину та PAPP-A були вірогідно вищими в пацієнтів підгрупи 1 на 39,53% та 41,18% відповідно ($p<0,05$). При повторному дослідженні через один місяць спостерігали зниження рівнів усіх показників, порівнюючи з першим вимірюванням у хворих обох підгруп, але ступінь зниження концентрації біомаркерів був різним.

Так, рівень вчСРП у пацієнтів підгрупи 2 знизився більш істотно – на 62,50%, у пацієнтів підгрупи 1 – на 37,50% ($p>0,05$), при цьому залишався підвищеним, порівнюючи з підгрупою 2 на 66,67% ($p<0,05$). Рівень неоптерину в динаміці спостереження в пацієнтів підгрупи 1 знизився на 31,06%, у хворих підгрупи 2 – на 19,90% ($p<0,05$), проте залишався вірогідно вищим у хворих із повторними госпіталізаціями в порівнянні з тими, що їх не мали, на 20,08% ($p<0,05$). За ступенем зниження рівня PAPP-A групи суттєво не відрізнялись одна від одної: в пацієнтів підгрупи 2 рівень PAPP-A знизився на 29,41%, у підгрупі 1 – на 33,33% ($p>0,05$), але цей показник у підгрупі 1 залишався вищим, порівнюючи з підгрупою 2 на 33,33% ($p<0,05$).

Зниження рівнів біомаркерів прозапальної активності в обох підгрупах можна пояснити тим, що протягом одного місяця відбувається згасання гострого запального процесу після перенесеної НП. Проте більш високий рівень маркерів системного запалення та нестабільності атероми в пацієнтів, які надалі мали серцево-судинні події, може свідчити про несприятливий вплив гострого запального процесу після перенесеної негоспітальної пневмонії на перебіг ІХС.

Висновки

1. Ішемічна хвороба серця на тлі негоспітальної пневмонії супроводжується підвищенням рівнів вчСРП, неоптерину та PAPP-A як на початку захворювання, так і протягом одного місяця спостереження.

2. Підвищення рівнів вчСРП, неоптерину та PAPP-A через один місяць після перенесеної негоспітальної пневмонії асоціюється з несприятливим перебігом ішемічної хвороби серця протягом одного року спостереження.

3. Встановлені прямі кореляційні зв'язки рівня вчСРП із концентрацією неоптерину та PAPP-A свідчать про патогенетичний взаємозв'язок імунного запалення й ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС після перенесеної НП.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливостей фармакологічної корекції виявлених порушень.

Список літератури

1. Коваленко В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2015. – 354 с.
2. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia / H. Jasti, E.M. Mortensen, D.S. Obrosky et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 46. – P. 550–556.
3. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2012 рр. / В.Г. Матусевич, О.П. Недоспасова, Л.Ф. Антоненко та ін. ; під ред. Ю.І. Фещенко. – К., 2013. – 46 с.
4. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. Incidents, timing, risk factors, and association with short-term mortality / V.F. Corrales-Medina, D.M. Musher, G.A. Wells et al. // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 773–781.
5. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events / D.M. Musher, A.M. Reuda, A.S. Kaka, S.M. Mapara // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 45. – P. 158–165.
6. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / J. Ramirez, S. Aliberti, M. Mirsaeidi et al. // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 47. – P. 182–187.
7. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults [Електронний ресурс] / C.L. Chang, G.D. Mills, N.C. Karalus et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – Режим доступу: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0062612.
8. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская и др. // Кардиология. – 2012. – №5. – С. 37–41.
9. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец и др. // Кардиология. – 2009. – №9. – С. 59–65.
10. Ridker P.M. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis / P.M. Ridker, J.D. Silvertown // Journal of Periodontology. – 2008. – Vol. 79. – P. 1544–1551.
11. Calabro P. C-reactive protein and the risk of atherosclerosis events / P. Calabro, E. Golia, E.T.H. Yeh // Seminars in immunopathology. – 2009. – Vol. 31. – P. 79–94.
12. Neopterin and coronary artery disease / P. Avanzas, A. Dominiguez-Rodriguez, R. Arroyo-Espliquero, J.C. Kaski // Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – P. 344–345.
13. Клиническое и диагностическое значение уровня неоптерина у больных с ишемической болезнью сердца / Л.В. Доржиева, Д.Х. Кушхова, О.В. Орлова, О.П. Шевченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – №5. – С. 88–89.
14. Pregnancy associated plasma protein A predicts adverse vascular events in patients with coronary heart disease: a systematic rewiew and meta-analysis / Y. Li, C. Zhou, X. Zhou et al. // Archives of medical science. – 2013. – Vol. 9. – №3. – P. 389–397.
15. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of culprit lesion instability in unstable angina patients: an intravascular ultrasound study / X.F. Wu, X.H. Liu, J.Z. Dong et al. // Cardiology. – 2013. – Vol. 126. – P. 244–251.
16. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова и др. // Вестник аритмологии. – 2009. – №58. – С. 52–59.

References

1. Kovalenko, V. M. & Kornatskyi, V. M. (2015). *Stress i khvoroby systemy krovoobihu. [Stress and cardio-vascular diseases]*. Kyiv. [in Ukainian].

2. Jasti, H., Mortensen, E., Obrosky, D., Kapoor, W. & Fine, M. (2008). Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 46(4), 550–556. doi: 10.1086/526526.
3. Matusevych, V., Nedospasova, O., Antonenko, L., Bushura, I., & Nikiforova, L. (2013). *Porivnialni dani pro rozpovsiudzhenist khvorob orhaniv dykhannia i medychnu dopomohu khvorym na khvoroby pulmonolohichnoho ta alerholohichnoho profiliu v Ukraini za 2006–2012 rr. [Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with pulmonary and allergic profile in Ukraine for 2006–2012 years]*. Yu. Feshchenko (ed.). Kyiv. [in Ukrainian].
4. Corrales-Medina, V., Musher, D., Wells, G., Chirinos, J., Chen, L. & Fine, M. (2012). Cardiac Complications in Patients With Community-Acquired Pneumonia: Incidence, Timing, Risk Factors, and Association With Short-Term Mortality. *Circulation*, 125(6), 773–781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
5. Musher, D., Rueda, A., Kaka, A. & Mapara, S. (2007). The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clinical infectious diseases*, 45(2), 158–165.
6. Ramirez, J., Aliberti, S., Mirsaeidi, M., Peyrani, P., Filardo, G., Amir, A., et al. (2008). Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 47(2), 182–187. doi: 10.1086/589246.
7. Chang, C., Mills, G., Karalus, N., Jennings, L., Laing, R., Murdoch, D., et al. (2013). Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PloS one*, 8(5), 62612. doi: 10.1371/journal.pone.0062612.
8. Ragino, Yu. I., Chernjavski, A. M., Polonskaya, Ya. V., Volkov, A. M., Kashtanova, E. V., Tcimbal, S. Yu., & Polovnikova, E. M. (2012). Vospalitel'no-destruktivnye biomarkery nestabil'nosti ateroskleroticheskikh blyashek: issledovaniya sosudistoj stenki i krovi [Inflammatory-Destructive Biomarkers of Atherosclerotic Plaques Instability. Study of Arterial Wall and Blood]. *Kardiologiya*, 5, 37–41. [in Russian].
9. Paleev, F. N., Abudeeva, I. S., Moskalets, O. V., Minchenko, B. I. & Belokopytova, I. S. (2009). Nespecificheskie markery vospaleniya v prognozirovanii techeniya ishemicheskoj bolezni serdca [Nonspecific Markers of Inflammation in Prognostication of the Course of Ischemic Heart Disease]. *Kardiologia*, 9, pp.59-65. [in Russian].
10. Ridker, P., & Silvertown, J. (2008). Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *Journal of periodontology*, 79(8S), 1544–1551. doi: 10.1902/jop.2008.080249.
11. Calabrò, P., Golia, E. & Yeh, E. (2009). CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*, 31(1), 79–94. doi: 10.1007/s00281-009-0149-4.
12. Avanzas, P., Domínguez-Rodríguez, A., Arroyo-Espliguero, R. & Kaski, J. (2009). Neopterin and coronary artery disease. *Journal of Cardiology*, 54(2), 344–345. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.07.005.
13. Dorzhieva, L. V., Kushkhova, D. Kh., Orlova, O. V. & Shevchenko, O. P. (2007). Klinicheskoe i diagnosticheskoe znachenie urovnya neopterina u bol'nykh s ishemicheskoj bolezn'yu serdca [Clinical and diagnostic value of neopterin levels in patients with coronary heart disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapya i profilaktika*, 5, 88–89. [in Russian].
14. Li, Y., Zhou, C., Zhou, X., Li, L. & Hui, R. (2013). Pregnancy-associated plasma protein A predicts adverse vascular events in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Archives of medical science*, 9(3), 389–397. doi: 10.5114/aoms.2013.35421.
15. Wu, X., Liu, X., Dong, J., Wang, L., Yang, Y., Nie, S., et al. (2013). Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as a Marker of Culprit Lesion Instability in Unstable Angina Patients: An Intravascular Ultrasound Study. *Cardiology*, 126(4), 244–251. doi: 10.1159/000354246.
16. Gaykovaya, L. B., Kukharchik, G. A., Nesterova, N. N., Vavilova, T. V., Burbello, A. T., & Shabrov, A. V. (2009). Sovremennye laboratornye markery v opredelenii prognoza pri ostrom koronarnom sindrome i monitoringe terapii [Up to date laboratory markers in assessment of the acute coronary syndrome prognosis and monitoring of therapy]. *Vestnik aritmologii*, 58, 52–59. [in Russian].

Відомості про авторів:
Михайловська Н. С., д. мед. н., професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет.
Кулинич Т. О., асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: akul8@ukr.net.
Сведения об авторах:
Михайловская Н. С., д. мед. н., профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.
Кулинич Т. О., ассистент каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: akul8@ukr.net.
Information about the authors:
Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of General Practice - Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.
Kulynych T. O., Assistant, Department of General Practice - Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: akul8@ukr.net.

Надійшла в редакцію 11.11.2015 р.