ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

 Кваліфікаційна наукова

 праця на правах рукопису

**Хвисюк Марія Олексіївна**

УДК 616-005.4-085.212.3:577.587.11

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація мітить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ М.О. Хвисюк

Науковий керівник: Більченко Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2018

**АНОТАЦІЯ**

*Хвисюк М.О.* Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення Р-селектину та Галектину-3. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - «Внутрішні хвороби» – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2018.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертація присвячена оптимізації прогнозування клінічного перебігу та лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення Р-селектину та Галектину-3.

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано результати дослідження та лікування 121 хворого, з них 51 жінка і 70 чоловіків у віці від 38 до 89 років (середній вік 63,96 ± 11,77 років). Хворі розподілялись в 3 групи: основна група – хворі з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2 типу (група 1) та групи порівняння: з ішемічною хворобою серця без супутнього цукрового діабету (група 2) та з цукровим діабетом 2 типу без ішемічної хвороби серця (група 3). У 91 хворого була верифікована стабільна стенокардія на підставі клінічних проявів, даних навантажувальних проб і коронароангіографії, з них у 55 хворих (група 1) був встановлений діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу та у 36 хворих (група 2) цукровий діабет був виключений. Групу контролю (група 3) склали 30 хворих з цукровим діабетом 2 типу, у яких не було стабільної стенокардії. Хворі, включені в 3 групи порівняння не відрізнялися достовірно за віком та статтю. Всім хворим проводилася стандартна терапія, відповідно до вищезазначених рекомендацій, крім випадків протипоказань і непереносимості препаратів.

В цілому, в групі обстежених хворих з підтвердженою стабільною стенокардією середній рівень Галектину-3 в плазмі становив 12,2±5,5 нг / мл, Р-селектину 90,0±46,5 нг/мл і hs-СРБ 6,2±4,2 мг/л. Проведений аналіз взаємозв'язків рівня Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих зі стабільною стенокардією показав наявність достовірної кореляції рівнів аналізованих біомаркерів (r = 0.417, p = 0.033).

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння виявлено більш високий рівень Р-селектину в групі хворих зі стабільною стенокардією із супутнім цукровим діабетом (група 1) в порівнянні з групою хворих з ЦД без ішемічної хвороби серця (група 3) (119,9 ± 30, 1 і 79,3± 38,2 нг/мл, р<0.05, відповідно). У групі хворих зі стабільною стенокардією без супутнього цукрового діабету (група 2) також рівень Р-селектину був вище, ніж у хворих з цукровим діабетом без стенокардії (група 3), проте ці, відмінності між показниками не були достовірними.

У той же час, рівень Галектину-3 в плазмі не відрізнявся в групі хворих на стенокардію з супутнім цукровим діабетом в порівнянні з групами хворих на стенокардію з відсутністю ЦД і хворих на цукровий діабет без стенокардії (13,2±7,2; 12,1±5, 6 нг/мл і 12,4±5,3 нг/мл відповідно). Рівень hs-СРБ був достовірно нижче в групі хворих з цукровим діабетом без стенокардії в порівнянні з хворими на стенокардію, як в поєднанні з цукровим діабетом, так і при його відсутності (7,8±4,5; 7,1±3,6 і 5,2±3,7 мг/л, р <0.05, відповідно).

Була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня Р-селектину і Галектину-3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда. Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда свідчать дані кореляційного аналізу, який не дозволив виявити достовірних кореляційних зв'язків жодного з біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда.

У хворих з супутньою фібріляцією передсердь рівень Р-селектину в плазмі був нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом (79,27±34,46 і 105,96±43,91нг / мл, р <0.05, відповідно), при достовірно більш високому рівні Галектину-3.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від перенесеної в анамнезі реваскуляризації. Реваскуляризація була проведена до включення в дослідження 12 з 89 обстежених хворих.У групі хворих на ІХС, які перенесли реваскуляризацію, рівень Р-селектину був достовірно і значно вище в порівнянні з хворими , яким не проводилась реваскуляризація. Також, зазначалося недостовірне збільшення рівня hs-СРБ в групі хворих на ІХС, які перенесли реваскуляризацію в порівнянні з хворими, яким реваскуляризація не проводилась. Рівні Галектину-3 в плазмі хворих не відрізнявся в групах хворих в залежності від перенесеної реваскуляризації.

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС та ЦД 2 типу в залежності від виду антитромбоцитарної терапії. У хворих, які отримували терапію клопідогрелем в дозі 75 мг/д рівень Р-селектину був достовірно нижче в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами і з хворими, що отримували монотерапію аспірином (66,4±25,6 нг/мл, 97,2±19,3 нг/мл і 81,5±29,1 нг/мл відповідно, р <0.05). У той же час, рівень Галектину-3 у хворих, які отримували терапію клопідогрелем в порівнянні з хворими, що не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами, або отримували монотерапію аспірином достовірної різниці не було.

Результати, отримані у ході дослідження, дозволили дійти висновків про те, що рівень в плазмі Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією та цукровим діабетом 2 типу демонструють взаємозв'язок між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні. При цьому обидва біомаркери запалення не пов'язані з рівнем hs-СРБ, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді.

На рівні Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих на стенокардію та цукровий діабет 2 типу впливають стать, вік пацієнтів та вік, в якому вперше виявлена стенокардія, при цьому, в різних вікових групах переважали різні механізми запальної відповіді. Найбільший вплив на рівні Р-селектину і Галектину-3 мали ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тяжкість стенокардії за даними навантажувальних проб та особливо, перенесена в анамнезі реваскулярізація.

 Порушення вуглеводного обміну призводили до зростання рівнів біомаркерів системного запалення, при цьому, найбільший вплив порушення вуглеводного обміну мали на рівень hs-СРБ. Порушення ліпідного обміну найбільше впливали на рівень Галектину-3 в плазмі, що підтверджується достовірним кореляційним зв'язком його з рівнем загального холестерину.

 Встановлено зв'язок рівня Галектина-3 зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка, при відсутності таких зв'язків для Р-селектину та hs-СРБ. Всі проаналізовані маркери системного запалення демонстрували відсутність зв'язку з рівнем артеріального тиску.

Прогностичне значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. При рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третилю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій (сумарна кінцева точка - серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація) в порівняні з хворими, у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третилю.

Терапія клопідогрелем та антикоагулянтоми асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

Таким чином, наукова новизна роботи полягає у тому, що уперше встановлено взаємозв’язки між рівнями Р-селектину та Галектину-3 при наявності значної варіативності на індивідуальному рівні та відсутності зв’язку з рівнем високо-чутливого СРБ у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Уточнені дані про вплив різних факторів на рівні Р-селектину та Галектину-3, а саме встановлено вплив віку хворих та віку в якому маніфестували клінічні прояви ішемічної хвороби серця та переваження різних запальних механізмів у хворих різних вікових груп. Уперше виявлено, що на рівень Р-селектину і Галектину-3 мають найбільший вплив ступінь атеросклеротичного ураження судин та перенесена реваскулярізація.

Уточнені дані, щодо впливу порушень вуглеводного обміна, яке призводило до зростання рівнів біомаркерів системного запалення, при цьому, найбільший вплив порушення вуглеводного обміну мали на рівень hs-СРБ. Уперше показано, що порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу найбільше впливали на рівень Галектину-3 в плазмі, а саме, пацієнти з високим рівнем загального холестерину мали тенденцію до зниження рівня Галектина-3, що підтверджено даними лінійного регресійного аналізу.

Доповнені дані щодо зв’язку рівня Галектина-3 зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та вперше показано відсутність таких зв’язків для Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця. Уперше отримані дані щодо прогностичного значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. При рівні Р-селектину який відноситься до верхнього третилю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій (сумарна кінцева точка - серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація) в порівняні з хворими у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третилю.

Уперше показано, що у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, терапія клопідогрелем і антикоагулянтами асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, системне запалення, Р-селектин, Галектин-3, антитромбоцитарна терапія

**ANNOTATION**

*Khvisyuk M.O.* Optimization of treatment of patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus based on the study of P-selectin and Galectin-3. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.02 "Internal diseases". - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The thesis is devoted to the optimization of the prediction of clinical course and treatment of patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus on the grounds of the study of P-Selectin and Galectin-3.

The results of the study and treatment of 121 patients, including 51 women and 70 men aged from 38 to 89 years (average age 63.96 + 11.77 years), were analyzed to achieve the goal. The patients were divided into 3 groups: the main group consisted of patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes mellitus (group 1) and comparison groups: with coronary heart disease without concomitant diabetes mellitus (group 2) and type 2 diabetes mellitus without coronary heart disease (group 3). 91 patients had stable angina on the grounds of clinical manifestations, loading tests data and coronary angiography, of which 55 patients (group 1) were diagnosed with concomitant type 2 diabetes mellitus and 36 patients (group 2) were without diabetes mellitus. The control group (group 3) consisted of 30 patients with type 2 diabetes mellitus, which did not have stable angina. The patients included in the 3 groups of comparison did not differ significantly in age and sex. All patients received standard therapy in accordance with the above recommendations, except for cases of contraindications and intolerance to medication.

In general, in the group of patients with confirmed stable angina, the average level of Galectin-3 in plasma was 12.2 ± 5.5 ng/ml, P-Selectin was 90.0 ± 46.5 ng/ml and hs-CRP was 6.2 ± 4.2 mg/l. An analysis of the relationships between the level of P-Selectin and Galectin-3 in the plasma of patients with stable angina showed a reliable correlation of the analyzed biomarkers levels (r = 0.417, p = 0.033).

In the analysis of inflammation biomarkers levels in the comparison groups, a higher level of P-Selectin in the group of patients with stable angina with concomitant diabetes mellitus (group 1) was found compared to the group of patients with diabetes mellitus without coronary heart disease (group 3) (119.9 ± 30.1 and 79.3 ± 38.2 ng/ml, p<0.05, respectively). In the group of patients with stable angina without concomitant diabetes mellitus (group 2), the level of P-Selectin was higher than in patients with diabetes mellitus without angina (group 3), but these, the differences between the indices were not accurate.

At the same time, the level of Galectin-3 in plasma did not differ in the group of patients with angina and concomitant diabetes mellitus compared with the groups of patients with angina and without diabetes mellitus and patients with diabetes mellitus without angina (13.2±7.2, 12.1±5.6 ng/ml and 12.4±5.3 ng/ml respectively). The level of hs-CRP was significantly lower in the group of patients with diabetes mellitus without angina compared with patients with angina, both in combination with diabetes mellitus and with its absence (7.8±4.5; 7.1±3.6 and 5.2±3.7 mg/l, p<0.05, respectively).

The unreliable tendency to increase of the level of P-Selectin and Galectin-3 in patients with myocardial infarction was found. The lack of reliable links between inflammation biomarkers levels with myocardial infarction is indicated by the correlation analysis, which did not allow detecting reliable correlations between any inflammation biomarkers with myocardial infarction.

The patients with concomitant atrial fibrillation had the level of P-Selectin in plasma lower than patients with sinus rhythm (79.27±34.46 and 105.96±43.91 ng/ml, p<0.05, respectively), with a significantly higher level of Galectin-3.

The inflammation biomarkers levels were analyzed in patients, depending on the history of revascularization. Revascularization was performed prior to inclusion in the study of 12 from 89 examined patients. In the group of patients with coronary heart disease who had undergone revascularization, the level of P-Selectin was statistically and significantly higher compared to patients who had not undergone revascularization. Also, an inadequate increase in the level of hs-CRP in a group of patients with coronary heart disease who had undergone revascularization compared with patients who had not undergone revascularization was noted. Levels of Galectin-3 in the plasma of patients did not differ in the groups of patients, depending on the undergone revascularization.

The analysis of inflammation biomarkers levels in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus, depending on the type of antiplatelet therapy, was conducted. The patients receiving Clopidogrel in a dose of 75 mg/d, the level of P-Selectin was significantly lower compared to patients who did not receive antiplatelet therapy and patients receiving monotherapy with aspirin (66.4±25.6 ng/ml, 97.2±19.3 ng/ml and 81.5±29.1 ng/ml respectively, p<0.05). At the same time, the level of Galectin-3 in patients receiving Clopidogrel therapy compared to patients who did not receive antiplatelet therapy or received monotherapy with aspirin had no significant difference.

The results obtained during the study led to the conclusion that levels of P-Selectin and Galectin-3 in plasma in patients with stable angina and type 2 diabetes mellitus show a correlation, but vary considerably at the individual level. In this case, both inflammation biomarkers are not related to the level of hs-CRP, which creates the prerequisites for the personalization of therapeutic goals for reducing the systemic inflammatory response.

The level of P-Selectin and Galectin-3 in plasma of patients with angina and type 2 diabetes mellitus affects the gender, age of patients and the age at which angina was first detected, while various mechanisms of inflammatory response prevailed in different age groups. The greatest influence on the level of P-Selectin and Galectin-3 had the degree of atherosclerotic lesions of the coronary arteries and the severity of angina according to the loading tests, and especially, the history of postponed revascularization.

 Violations of the carbohydrate metabolism led to an increase in the levels of systemic inflammation biomarkers, while the greatest influence of the carbohydrate metabolism disruption was on the level of hs-CRP. The violation of lipid metabolism most influenced the level of Galectin-3 in plasma, which is confirmed by a reliable correlation between it and the level of total cholesterol.

The connection of Galectin-3 level with the structural-functional parameters of the left ventricle, in the absence of such connections for P-Selectin and hs-CRP, was established. All analyzed systemic inflammation markers showed a lack of connection with the level of arterial pressure.

Prognostic value of the level of P-Selectin in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. At the level of P-Selectin that is relating to the upper tercile (higher than 130 ng/ml) there is a significant increase in the number of adverse cardiovascular events (total endpoint - cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemic stroke, transient ischemic attack, revascularization) compared with patients in whom the level of P-Selectin belongs to the lower tercile.

Clopidogrel and anticoagulant therapy is associated with a decrease in the level of P-Selectin, which reflects a decrease in the activity of the platelet component of the systemic inflammatory response in atherosclerosis. Unlike Clopidogrel, acetylsalicylic acid does not affect the level of P-Selectin. Treatment with statins and metformin led to a decrease in hs-CRP.

Thus, the scientific novelty of the work is that for the first time, the relationships between levels of P-Selectin and Galectin-3 have been established in the presence of significant variability at the individual level and the lack of connection with the level of high-sensitivity CRP in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus.

Clarified data on the influence of various factors at the level of P-Selectin and Galectin-3, namely the influence of age of patients and age in which clinical evidences of coronary heart disease were manifested and the prevalence of various inflammatory mechanisms in patients of different age groups. For the first time, it has been found that the level of P-Selectin and Galectin-3 has the greatest influence on the degree of atherosclerotic vascular damage and postponed revascularization.

Clarified data on the influence of carbohydrate metabolism disorders, which led to an increase in the levels of systemic inflammation biomarkers, while the greatest influence of carbohydrate metabolism disturbance was on the level of hs-CRP. It has been shown for the first time that lipid metabolism disorders in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus had the most effect on plasma Galectin-3 levels, namely, patients with high levels of total Cholesterol tended to decrease the level of Galectin-3 confirmed by data of linear regression analysis.

Data on the relation between the level of Galectin-3 and the structural and functional parameters of the left ventricle was amended and for the first time the absence of such connections for P-Selectin in patients with coronary heart disease was shown. For the first time, data have been obtained regarding the prognostic value of the level of P-Selectin in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. At the level of P-Selectin, which belongs to the upper tercile (higher than 130 ng/ml), there is a significant increase in the number of adverse cardiovascular events (total endpoint - cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemic stroke, transient ischemic attack, revascularization) compared with patients who have the level of P-Selectin in the lower tercile.

For the first time, it has been shown that in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus, therapy with Clopidogrel and anticoagulants is associated with a decrease in the level of P-Selectin, which reflects a decrease in the activity of the platelet component of the systemic inflammatory response in atherosclerosis. Unlike Clopidogrel, acetylsalicylic acid does not affect the level of P-Selectin. Treatment with statins and metformin led to a decrease of hs-CRP.

**Key words:** ischemic heart disease, type 2 diabetes, systemic inflammation, P-selectin, Galectin-3, antiplatelet therapy

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Хвисюк МА, Бильченко АВ. Влияние нарушений углеводного обмена на уровни бимаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией. Georgian Medical News.2018;275(2):48-53. (*Здобувач проводила набір хворих, статистичну обробку даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*).
2. Хвисюк МА, Бильченко АВ, Бильченко АА. Новые маркеры воспаления у больных с ишемической болезнью сердца, патогенетическое и клиническое значение. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2014;(3):75-7. (*Здобувач проводила набір хворих, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку*).
3. Хвисюк МА. Изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на уровень Р-селектина и Галектина-3 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2016;(4):76-9.
4. Хвисюк МА. Исследование новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. ScienceRise: Medical Science.2016;9(5):71-4.
5. Хвисюк МА. Сравнительный анализ новых биомаркеров воспаления Галектин-3, Р-селектин и HS-СРБ у пациентов со стабильной ИБС. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2017;(2):81-4.
6. Хвисюк МА, Бильченко АВ, Руденко ТА. Влияние терапии на уровни биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(3):113-8. (*Здобувачу належить набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*).
7. Хвисюк МА. Изменения уровней биомаркеров воспаления в плазме больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от данных коронароангиографии. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2018;(1):68-71.
8. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Вплив антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів на рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією. Ліки України. 2018;(1):39-41. (*Здобувач проводила набір хворих та статистичну обробку даних*).

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Хвисюк МА. Изменение уровней биомаркеров воспаления в плазме у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от проведенного шунтирования коронарных артерий. В: Фундаментальные и прикладные исследования в современной науке. V научная конференция: Материалы трудов; 2017; Харьков, Украина. Харьков; 2017. с. 23.
2. Хвисюк МА. Клиническая и патогенетическая роль новых биомаркеров воспаления у больных, страдающих ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.В: Медицина ХХІ століття: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2014; Харків, Україна. Харків; 2014.с. 120-1.
3. Хвисюк МА. Взаимосвязь уровня Р-селектина в плазме больных ишемической сердца со степенью поражения коронарных артерий по данным коронарографии. В: Університетська клініка. Патологія судин з позиції поліпрофільного підходу: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 Берез. 16; Харків, Україна. Харків; 2018. с. 87-9.
4. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Зміни біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину 3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. Український кардіологічний журнал.2016; (Дод. 3: Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України; 2016 Верес. 21-23; Харків, Україна):124-5. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів).*
5. Хвисюк МА. Взаимосвязь курения с уровнем новых маркеров воспаления Галектина-3 и Р-селектина у больных с ишемической болезнью сердца. В: Актуальні проблеми сучасної медицини .XV Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців до 213-річчя зі дня заснування та 25-річчя зі дня відродження медичного факультету Харківського національного університету ВН. Каразіна: Тези доповідей; 2018 Квіт. 25-26; Харків, Україна. Харків; 2018.с. 217-8.
6. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Р-селектин і Галектин-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. Український кардіологічний журнал. 2017;(Дод. 1:Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України: Тези наукових доповідей; 2017 Верес.20-22; Київ, Україна):44-5. *(Здобувачу належить набір хворих, підготовка тез до друку).*
7. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Взаємозв'язок рівнів Р-селектину і Галектину -3 з показниками гемодинаміки у хворих на ІХС. В: Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 Квіт. 20; Харків, Україна. Харків; 2018.с. 240. (*Здобувач проводила узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку*).
8. Хвисюк МА. Изменение уровня новых биомаркеров воспаления Галектина-3 и Р-селектина со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. В: Медицина XXI століття: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2017 Листоп. 23; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 95-7.

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Хвисюк М.О., Більченко О.В., Павлов С.Б. Деклараційний патент України на корисну модель №123572U МПК (2006/01) G01N 33/48 «Спосіб діагностики кількості ураження коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу».– заявка № u 2017 10972, заявлено 10.11.2017, опубліковано 26.02.2018, бюл. №4
2. Хвисюк М.О., Більченко О.В., Павлов С.Б. Деклараційний патент України на корисну модель №123574U МПК (2006/01) G01N 33/48 «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом 2 типу». – заявка № u 2017 10975, заявлено 10.11.2017, опубліковано 26.02.2018, бюл. №4

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | стор. |
| АНОТАЦІЯ......................................................................................................... | 2 |
| СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ............ | 12 |
| СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ................................................................ | 17 |
| ВСТУП................................................................................................................. | 18 |
| Розділ 1 | ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ............................................................... | 26 |
| 1.1 | Залишковий серцево-судинний ризик та роль системного запалення в розвитку серцево-судинних подій…………… | 26 |
| 1.2 | Нові біомаркери запалення, їх роль у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет…………………………. | 33 |
| Розділ 2 | МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ............................... | 56 |
| 2.1 | Клінічна характеристика хворих………………………….... | 50 |
| 2.2 | Методи дослідження………………………………………… | 50 |
| Розділ 3 | ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНІВ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3 З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ………... | 64 |
| Розділ 4 | ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3 З ЛІПІДНИМ, ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПАЦІЄНТІВ…………………………………………………… | 78 |
| Розділ 5 | ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3 ЗІ СТУПЕНЕМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ АРТЕРІЙ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЯ ТА ПОКАЗНИКАМИ. ГЕМОДИНАМІКИ…………………. | 85 |
| Розділ 6 | ПРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ РІВНІВ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ З ПЕРЕБІГОМ ІХС І НАСЛІДКАМИ, ТА ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3, ВКЛЮЧАЮЧИ ОЦІНКУ МУЛЬТІМАРКЕРНОГО ПІДХОДУ………………………………………………………. | 95 |
| Розділ 7 | ОЦІНКА ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ПОЄДНАННЯМ ІХС ТА ЦД 2 ТИПУ НА ЗМІНИ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3. РОЗРОБКА МЕТОДУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ КЛОПІДОГРЕЛЮ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ЦД 2 ТИПУ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ РІВНЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3……………………………………………….. | 99 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ....................... | 111 |
| ВИСНОВКИ........................................................................................................ | 121 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ........................................................................ | 122 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ........................................................... | 124 |
| Додаток А............................................................................................................ | 144 |

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АГ | артеріальна гіпертензія |
| АПФ | ангіотензинперетворюючий фермент |
| БРА | блокатори рецепторів ангіотензину |
| Г3 | Галектин – 3 |
| ДАТ | діастолічний артеріальний тиск  |
| ДМЕКГ | добовий моніторинг ЕКГ  |
| ЕКГ | електрокардіограма  |
| ЕхоКГ | ехокардіографія  |
| ІМТ | індекс маси тіла |
| ІХС | ішемічна хвороба серця |
| КДР | кінцевий діастолічний розмір |
| КСР | кінцевий систолічний розмір |
| ЛШ | лівий шлуночок  |
| МШП | міжшлунковочка перетинка |
| ПАТ | подвійна антитромбоцитарна терапія  |
| РАС | ренін-ангіотензин-альдостеронова система |
| САТ | систолічний артеріальний тиск |
| СН | серцева недостатність |
| СРБ | С-реактивний білок |
| СС | серцева смертність |
| ССЗ | серцево-судинні захворювання |
| ТГ | тригліцериди |
| ФВ ЛШ | фракція викиду лівого шлуночка |
| ФК | функціональний клас |
| ФП | фібриляція передсердь |
| ХС | загальний холестерин |
| ХС ЛПВЩ | холестерин ліпопротеїдів високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ | холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ | холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ЦД 2 | цукровий діабет 2-го типу |
| ЧСС | частота серцевих скорочень |
| ШКФ | швидкість клубочкової фільтрації |
| ESC | Європейське товариство кардіологів |
| pPCI | первинне чрезшкірне коронарне втручання |
| STEMI | інфаркт міокарду з елевацією сегмента ST |

**ВСТУП**

**Актуальність теми дослідження.** В останні десятиліття спостерігається значне зниження серцево-судинної захворюваності і смертності в індустріально-розвинених країнах, проте, вона залишається на досить високому рівні, навіть незважаючи на проведену оптимальну терапію [57, 118]. Для подальшого зменшення серцево-судинної смертності необхідно знизити так званий «залишковий» серцево-судинний ризик, який в значній мірі визначається наявністю у хворих системного запалення [2].

Великі дослідження зі статинами показали, що вони знижують серцево-судинний ризик у широкого кола пацієнтів, що користуються статинами, у тому числі такими, що не мають ознак судинних захворювань або гіперліпідемії. Проте, багато пацієнтів, що приймають статини продовжують страждати від небезпечних для життя судинних подій, які часто описуються в клінічній літературі, як проблема "залишкового серцево-судинного ризику" [6].

З одного боку, проблема пацієнтів з залишковим ризиком, безумовно, пов'язана з подальшим зниженням холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Наприклад, завдяки більш агресивному зниженню холестерину за допомогою інгібіторів протеїну конвертази субтилізину/кексину типу 9 (ПКСК9), які значно знижують рівень ЛПНЩ серед тих хворих, які отримують статини, а також тих, хто має непереносимість статинів, серед хворих з сімейною гіперліпідемією, що характеризуються залишковою функцією рецепторів ЛПНЩ [4, 5]. На відміну від цього, лікування, яке направлено на зниження залишкового ризику, пов'язане з високим рівнем тригліцеридів або низьким рівнем холестерину ЛПВЩ, на сьогоднішній день не було ефективними для зменшення випадків серцево-судинних подій у рандомізованих клінічних випробуваннях.

Проте, фокусування виключно на "ризику залишкового холестерину" серед пацієнтів, які лікувалися статинами, ігнорує той факт, що статини мають, як протизапальну, так і ліпідознижуючу властивості. Як послідовно з'ясувалося в дослідженнях CARE, AFCAPS/TexCAPS, REVERSAL, PROVE-IT, ASCOT, A-Z та JUPITER, високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) є високо чутливим біомаркером, а також важливим детермінантом залишкового ризику [6]. Серед пацієнтів в дослідженні PROVE-IT, які отримували агресивну терапію статинами, ті, хто досягав рівня ЛПНЩ <70 мг / дл, а також рівень hsCRP <2 мг/л, значно знижувалась частота повторних судинних подій, у порівнянні з тими, у кого досягнуто лише одна або не досягнуто жодна з цих незалежних цілей лікування [3]. Концепція "подвійних цілей" була нещодавно підтверджена в дослідженні IMPROVE-IT щодо симвастатину плюс езетиміб. Це останнє підтвердження важливе тому, що додавання езетимібу до терапії статинами не тільки знижує ЛПНЩ, але також зменшує рівень hsCRP. Таким чином, як і попередні аналізи, IMPROVE-IT підтверджує, що "нижче краще" не тільки для ЛПНЩ, але і для біомаркерів судинного запалення [7]. Подальший прогрес може покращити визначення прогностичної значимості запальних біомаркерів у відношенні серцево-судинних подій [8].

Три групи молекул адгезії грають ключову роль в процесі взаємодії клітин запалення і ендотелію: селектини, інтегрини і різні імуноглобуліни [17]. Значення цих молекул підтверджено відсутністю розвитку атеросклеротичного процесу у мишей з експериментальною дисліпідемією при нульовому варіанті генотипу макрофаг-колонії-стимулюючого фактору (M-CSF) або P-селектину [18].

Таким чином, численні експериментальні і клінічні дані свідчать про ключову роль запалення в розвитку атеросклеротичного ураження і його ускладнень. Більш того, ступінь активності запального процесу корелюють з тяжкістю ураження і наслідками у хворих з ішемічною хворобою серця [17]. Вважають, що маркери запалення можуть бути предикторами розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у осіб з безсимптомним атеросклерозом. Вивчаються різні маркери запалення, деякі з них в клініці [15].

В даний час в якості стандарту оцінки рівня системного запалення у хворих використовується високочутливий С-реактивний білок, який не поступається по прогностичнії значимості холестерину ЛПНЩ [6]. Однак, в системній запальній відповіді, що грає ключову роль у процесі розвитку атеротромбозу, беруть участь різні типи клітин, що продукують цитокіни, хемокіни, молекули адгезії. Причому, ці механізми можуть мати різну ступінь активації у різних хворих [68]. В той же час, цукровий діабет 2 типу характеризується інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та різним ступенем гіперглікемії, що через багато років призводить до розвитку атеросклеротичних бляшок та атеротромбозу, який розвивається внаслідок запальних процесів. У зв'язку з чим, ведеться активний пошук нових біомаркерів запалення, що володіють високою прогностичної цінністю у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, оцінка факторів, в тому числі, порушень вуглеводного обміну, що впливають на активацію різних механізмів запалення. До числа таких перспективних біомаркерів запалення відносяться Р-селектин і Галектин-3.

Тому актуальним є подальше визначення ролі Р-селектину та Галектину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим дібетом 2 типу та пошук ефективної терапії, направленої на зниження цих біомаркерів, з метою подальшого зниження серцево-судинного ризику.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти, як фрагмент фундаментальної НДР, яка пройшла експетизу НАМН України та затверджена МОЗ Украіни «Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із хронічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 015U001186) та кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти "Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією" (№ державної реєстрації 0111U003579). Автор є співвиконавцем тем.

**Мета дослідження:** Оптимізація терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину-3.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити взаємозв'язок рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3 з клінічним перебігом та клінічними характеристиками хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу;
2. Вивчити взаємозв'язок нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3 з ліпідним та вуглеводним обміном;
3. Вивчити взаємозв'язок нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3 зі ступенем атеросклеротичного ураження артерій, структурно-функціональним станом серця та показниками гемодинаміки;
4. Проспективно оцінити взаємозв'язок рівня нових біомаркерів запалення з перебігом ІХС і наслідками, оцінити прогностичне значення Р-селектину і Галектина-3 включаючи оцінку мультимаркерного підходу;
5. Оцінити вплив терапії хворих з поєднанням ІХС та ЦД 2 типу на зміни нових біомаркерів запалення Р-селектину і Галектина-3.
6. Розробити методи диференційованого призначення клопідогрелю у хворих зі стабільною стенокардією в поєднанні з ЦД 2 типу на основі оцінки Р-селектину і Галектина-3

*Об’єкт дослідження:*хронічна ішемічна хвороба серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

*Предмет дослідження:*рівні факторів системного запалення, їх взаємозв'язки та динаміка під впливом лікування, Р-селектин, Галектин-3, клінічний перебіг, структурно-функціональні та гемодинамічні показники серця, вуглеводний обмін, ліпідний обмін,.

*Методи дослідження:*загально-клінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше встановлено взаємозв’язки між рівнями Р-селектину та Галектину-3 при наявності значної варіативності на індивідуальному рівні та відсутності зв’язку з рівнем високо-чутливого СРБ у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Уточнені дані про вплив різних факторів на рівні Р-селектину та Галектину-3, а саме встановлено вплив віку хворих та віку в якому маніфестували клінічні прояви ішемічної хвороби серця та переваження різних запальних механізмів у хворих різних вікових груп. Уперше виявлено, що на рівень Р-селектину і Галектину-3 мають найбільший вплив ступінь атеросклеротичного ураження судин та перенесена реваскулярізація.

Уточнені дані, щодо впливу порушень вуглеводного обміна, яке призводило до зростання рівнів біомаркерів системного запалення, при цьому, найбільший вплив порушення вуглеводного обміну мали на рівень hs-СРБ. Уперше показано, що порушення ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу найбільше асоціюється з рівнем Галектину-3 у плазмі крові за даними кореляційного аналізу.

Доповнені дані щодо зв’язку рівня Галектина-3 зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та вперше показано відсутність таких зв’язків для Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця.

Уперше отримані дані щодо прогностичного значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. При рівні Р-селектину який відноситься до верхнього третилю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій (сумарна кінцева точка - серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація) в порівняні з хворими у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третилю.

Уперше показано, що у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, терапія клопідогрелем і антикоагулянтами асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена державними патентами України на корисну модель №123572 U та №123574U.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Визначено прогностичне значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу при оцінюванні тяжкості атеросклеротичного ураження та кількості ураження коронарних судин.

В залежності від вихідного рівня Р-селектину розроблений метод прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на тлі ЦД, а саме розвиток несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація).

Запропоновано пацієнтам з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу, у яких рівень Р-селектину плазми крові перевищує 100 нг/мл, у якості препарату вибору антитромбоцитарної терапії призначати клопідогрель.

Отримані результати дають лікарям терапевтам, кардіологам, лікарям сімейної медицини можливість удосконалювати рівень діагностики та прогнозування перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу та можливість покращити ефективність терапії у пацієнтів з даною патологією.

Результати дослідження було впроваджено у практичну діяльність лікувальних закладів: КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8», КЗОЗ «Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова», Харківської міської клінічної багатопрофільної лікарні № 17, ХКЛ ЗДТ №1, КЗ СОР «Сумський обласний кардіологічний диспансер», КЛПЗ «Чернігівська обласна лікарня», КЛПЗ «Чернігівський обласний кардіологічний диспансер» та учбовий процес вищих навчальних закладів: кафедри терапії, нефрології та ЗПСМ Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором. Дослідження проведені на базі Харківської міської клінічної лікарні №8 та Харківської міської поліклініки №26. Автором самостійно проведено патентно-ліцензійний пошук, сформульована мета і завдання дослідження, проведено аналіз і узагальнення літературних джерел за темою дисертації, розроблено план проведення дослідження. Автором самостійно розроблені карти обстеження хворих, здійснено відбір хворих, виконано клінічне обстеження всіх пацієнтів. Самостійно здійснювалося призначення хворим лікування. За особистою участю автора проведені лабораторні та інструментальні дослідження. Особисто автором проведено статистичний аналіз матеріалів дослідження, створено базу даних на персональному комп’ютері, написано всі розділи дисертації, які були покладені в основу надрукованих статей та тез, сформульовано висновки і надано практичні рекомендації, забезпечено впровадження наукових розробок в практичну діяльність лікувальних закладів.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднені на наступних форумах: Heart Failure Association Congress 26-29 травня, 2018 р., м. Відень, Австрія; Національних конгресах кардіологів України 21-23 вересня, 2016 р., 20-22 вересня, 2017 р. та 26-28 вересня, 2018 р., м. Київ; науково-практичних конференціях «Фундаментальные и прикладные исследования в современной науке. 5 научная конференция» 31 жовтня, 2017 р., м. Харків, «Медицина ХХІ століття» 27 листопада, 2014 р., 23 листопада, 2017 р., м. Харків, «Патологія судин з позиції поліпрофільного підходу» 16 березня, 2018 р., м. Харків, «Актуальні питання сучасної медицини» 25-26 квітня, 2018 р., м. Харків, «Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня, 2018 р., м. Харків.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 7 статей у виданнях, рекомендованих МОН України (в тому числі 4 одноосібно), 1 зарубіжна стаття в журналі, який індексується в базі SCOPUS, отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель; 8 тез - в матеріалах міжнародних та вітчизняних з’їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 146 сторінках машинопису, складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, в яких викладено клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 27 таблицями та 20 рисунками. Список використаних джерел викладений на 18 сторінках, містить 142 джерел (2 кирилицею та 140 латиницею).

Розділ 1

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Залишковий серцево-судинний ризик та роль системного запалення в розвитку серцево-судинних подій**

Успіхи у лікуванні кардіо-судинних захворювань призвели до того, що в структурі смертності в 12 країнах Європи вперше серцево-судинна смертність вийшла з першого місця, поступившись смертності від онкологічних захворювань [1]. Подальше зменшення серцево-судинної смертності можливо за рахунок зниження "остаточного" серцево-судинного ризику, яка в значній мірі визначається наявністю системного запалення – пускового механізму атеротромбозу [2].

Великі дослідження зі статинами показали, що вони знижують серцево-судинний ризик у широкого кола пацієнтів, які користуються статинами, навіть у хворих, що не мають ознак судинних захворювань або гіперліпідемії. Проте багато пацієнтів, що приймають статини продовжують страждати від небезпечних для життя судинних подій, які часто описуються в клінічній літературі як проблема "залишкового серцево-судинного ризику" [3].

З одного боку, проблема пацієнтів з залишковим ризиком, безумовно, пов'язана з подальшим зниженням холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Завдяки більш агресивному зниженню холестерину за допомогою інгібіторів протеїну конвертази субтилізину / кексину типу 9 (ПКСК9), що різко знижують рівень ЛПНЩ серед тих, хто отримує статини та серед тих, хто страждає на непереносимість статинів, а також серед хворих з сімейною гіперліпідемією, що характеризуються залишковою функцією рецепторів ЛПНЩ. [4, 5]. На відміну від цього, терапії, що стосуються зниження «ризику залишкового холестерину» на основі високих тригліцеридів або низького рівня холестерину ЛПВП, на сьогоднішній день не були ефективними для зменшення випадків серцево-судинних подій у рандомізованих клінічних випробуваннях.

Проте, фокусування виключно на "ризику залишкового холестерину" серед пацієнтів, які лікувалися статинами, ігнорує той факт, що статини мають як протизапальну, так і ліпідознижуючу властивості. Як послідовно з'ясувалося в дослідженнях CARE, AFCAPS / TexCAPS, REVERSAL, PROVE-IT, ASCOT, A-Z та JUPITER, 5-11 за допомогою високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) який є високочутливим біомаркером, а також важливими детермінантом залишкового ризику, який не поступається LDL (low density lipoproteins) [6]. Наприклад, серед пацієнтів в дослідженні PROVE-IT, які отримували агресивну терапію статинами, ті, хто досягав рівня LDL <70 мг / дл, а також рівень hsCRP<2 мг л, значно знижувалась частота повторних судинних подій, ніж у тих, у кого досягнута лише одна ціль або не досягнуто жодної. [3]. Ця концепція "подвійних цілей" була нещодавно підтверджена в дослідженні IMPROVE-IT, щодо симвастатину плюс езетиміб. Останнє підтвердження важливе тому, що додавання езетимібу до терапії статинами не тільки знижує LDL, але також зменшує рівень hsCRP. Таким чином, як і попередні аналізи, IMPROVE-IT підтверджує, що "нижче краще" не тільки для LDLC, але і для біомаркерів судинного запалення [7].

Вважається, що запальні процеси, що складаються з вродженої реакції імунітету, активно ініціюють розвиток серцево-судинних захворювань та кінцеві клінічні події. Наприклад, шляхом вивільнення протеаз та нейтрофільних позаклітинних пасток, активація нейтрофілів може сильно впливати на стійкість атеросклеротичної бляшки. Аналогічним чином, нейтрофіли активують ранню запальну реакцію після інфаркту міокарда. Проте, ці клітини сприяють загоєнню інфаркту міокарда, керуючи набором моноцитів/ макрофагів та поляризації всередину ішемічного міокарда. Зважаючи на їх неоднорідність та пластичність, баланс між активацією, розповсюдженням та поляризацією моноцитів/макрофагів є ще одним провідним фактором, що визначає дозрівання атеросклеротичної бляшки. Крім того, перехід від прозапального до розрізненого фенотипу макрофагів може впливати на ремоделювання серця, а також розвиток серцевої недостатності, що наряду з активацією макрофагів у віддалений, неішемічний міокард також сприяє ремоделюванню серця та розвитку серцевої недостатності. Вроджена імунна відповідь є жорстко регульованим процесом, коли своєчасна модуляція балансу між шкідливими та корисними властивостями критично впливає на результат серцево-судинних захворювань. Подальший прогрес може покращити визначення прогностичної значимості запальних біомаркерів на клінічному результаті серцево-судинних подій [8,9].

Чи можливо оцінити "залишковий запальний ризик" як відмінний від впливу "залишкового ризику холестерину" на клінічний перебіг серцево-судинних захворювань? По-перше, визнання того, що існує інший механізм залишкового ризику, підкреслює подальшу важливість скорочення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), в той же час, висуваючи фундаментальні відкриття щодо запалення, як основного активатора атерогенезу та розриву бляшок. Таким чином, гіпотеза ЛПНЩ та гіпотеза запалення не суперечать одна одній, а скоріше представлені, як взаємопов'язані проблеми, кожна з яких потребує значної клінічної уваги. [3].

Крім того, зниження ваги, фізичні навантаження та припинення куріння знижують запалення. Таким чином, поняття "залишковий запальний ризик" може бути негайно використане для застосування при первинній профілактиці та покращенні способу життя. Як показано в дослідженні PREDIMED, прості дієтичні добавки, такі як оливкова олія та горіхи, зменшують кількість судинних подій, і обидві ці добавки мають протизапальні властивості [10].

Розвиток концепції «залишкового серцево-судинного ризику» може призвести до нових можливостей для персональної медицини. Дослідження інгібіторів PCSK9 (які помітно знижують ЛПНЩ без явних протизапальних ефектів) є винятково перспективними і показують, що подальше агресивне зменшення ЛПНЩ знижує рівень інфаркту та інсульту. У той же час, тривалі випробування таких агентів, як низькодозові методи прийому метотрексату, канакінамубу, анакінри, колхіцину та сальсалату, показують, що методи терапії, які знижують запалення (але мають малий вплив, або взагалі не впливають на ЛПНГ), також можуть зменшити частоту серцево-судинних подій [11].

Запалення є важливим процесом при атеросклерозі, що призводить до розриву бляшки та гострого коронарного синдрому. Незважаючи на те, що терапія статинами суттєво знижує поширеність серцевої смертності у первинній та вторинній профілактиці, у багатьох пацієнтів будуть зареєстровані несприятливі серцево-судинні події, незважаючи на стандартне лікування. Таким чином, розробка лікарських засобів, спрямованих на блокування запальних шляхів, представляється перспективним напрямком для нових методів терапії при атеросклерозі. Нові протизапальні препарати проходять випробування на етапах ІІ та ІІІ, з таргетуванням таких шляхів, як інтерлейкін-1, лейкотрієни, TNF-α, P-селектин, CCL2-CCR2 і MAP-кіназа [12,13].

Експериментальні та клінічні дослідження показали, що під впливом добре відомих факторів ризику, таких як куріння, артеріальна гіпертензія, діабет і дисліпідемія розвивається дисфункція ендотелію з утворенням пір між ендотеліальними клітинами і їх пошкодженням [14].

Пошкоджені клітини ендотелію активують процес адгезії і міграції запальних клітин в субендотеліальний простір, запускаючи процес розвитку атеросклерозу [15]. В результаті підвищення рівня факторів адгезії, що продукуються ендотелієм, відбувається адгезія клітин запалення (моноцитів і Т-лімфоцитів). Ці клітини активуються і мігрують в субендотеліальний простір. Рух лейкоцитів з потоку крові в субендотеліальний простір добре організований процес, що проходить в кілька етапів.

Хронічний запальний процес виникає всередині артеріальної стінки, і ініційоване, головним чином, у відповідь на ендогенномодифіковані структури, особливо, окислені ліпопротеїни (наприклад, окислені ліпопротеїни низької щільності [oxLDL]), які стимулюють, як вроджені, так і адаптивні імунні реакції. Вроджена реакція починається з активації ендотеліальних клітин у стінках судин та активації моноцитів / макрофагів; це швидко наслідує адаптивну імунну відповідь на спектр потенційних антигенів, представлених ефекторними Т-лімфоцитами клітин, що представляють антигени такі, як дендритні клітини. Як вроджені, так і адаптивні імунні реакції відіграють важливу роль при ініціюванні та розвитку атеросклерозу, як показано з використанням різних моделей тварин. Зокрема, зменшення макрофагів у мишей, дефіцитних для макрофагальних колоній-стимулюючих факторів, захищає від атеросклерозу [16].

Диференціація моноцитів в макрофаги пов'язана з посиленням активності фагоцитарної активності, що призводить до накопичення ліпідів і утворення типових пінистих клітин. Ці клітини експресують безліч факторів запалення, а також матричні металлопротеінази (ММП), які відповідальні за деградацію матриці, що може привести до нестабільності атеросклеротичних бляшок. У атеросклеротичних бляшках людини виявлено збільшення активності ММП у вразливих районах [16].

Три групи молекул адгезії грають ключову роль в процесі взаємодії клітин запалення і ендотелію: селектини, інтегрини і різні імуноглобуліни [17]. Значення цих молекул підтверджено відсутністю розвитку атеросклеротичного процесу у мишей з експериментальної дисліпідемією при нульовому варіанті генотипу макрофаг-колонії-стимулюючого фактора (M-CSF) або P-селектину [18,19].

Важливу роль в регуляції запального процессу грають тромбоцити, різні хемокіни і цитокіни (такі як CD40L, тромбоспондин, тромбоцит-активуючий фактор, який регулює активацію, нормальну експресію і секрецію Т-клітин (RANTES), антиген ядра ENA-78, запальний білок макрофагів (MIP), і ліганд 4 хемокинов (CXCL4) з аутокрінним і паракріннимі ефектами [17].

Цитокіни є класом високомолекулярних поліпептидів, які доставляють клітинні сигнали в контексті імунологічних реакцій, запальних реакції, кровотворення та інші основні біологічні функції. Наприклад, інтерлейкін (ІЛ) -6 і фактор некрозу пухлини (TNF)-α, члени сімейства запальних цитокінів виділяється в судиннах гладких м'язових клітин, ендотеліальних клітин, моноцитах, макрофагах та глибоко залучений до атеросклерозу. Хемокіни, такі як IL-8, є групою цитокінів що утворюють хемотаксичний градієнт, спрямовуючий лейкоцити до місця ушкодження. Хемокіни виробляються у великих кількостях назапальних ділянках і спрямовують лейкоцити до пошкоджених тканин.

Артеріальний тромбоз на ділянці розриву атеросклеротичних бляшок може призвести до неконтрольованої оклюзії судин, що призводить до небезпечних для життя наслідків (наприклад, нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда та ішемічного інсульту) [20, 21]. Під час розриву бляшки субендотеліальні матричні білки, такі як колаген, фактор фон Віллебранда (VWF), фібриноген, фібронектин та ламінін, піддаються впливу кровообігу, що призводить до швидкої реакції тромбоцитів [22]. Неадекватна адгезія тромбоцитів, активація та агрегація сприяють надмірному утворенню плазми тромбоцитів. Активізовані тромбоцити також можуть забезпечувати негативно заряджені поверхні, що містять коагуляційні фактори та помітно потенціюють утворення тромбіну на основі клітин та згортання крові [23,24].

Еволюційна концепція "білкової хвилі гемостазу" вказує на потенційну роль виділеного тромбоцитом плазми фібронектину при тромбозах і гемостазі [25,26.]. Таким чином, тромбоцити є ключовими медіаторами атеротромбозу, які активно беруть участь у всіх трьох хвилях утворення тромбу: білкова хвиля, накопичення тромбоцитів та згортання крові [27].

Сучасні антитромбоцитарні препарати, переважно спрямовані на інгібування синтезу тромбоксану А2, який пригнічує активацію тромбоцитів (наприклад, аспірин та триплузал); антагонізувати функції тромбоцитарних рецепторів P2Y12 (наприклад, клопідогрель, прасугрель та тикагрелор); інгібують активність інтегрину тромбоцитів αIIbβ3, яка пригнічує агрегацію тромбоцитів (наприклад, абциксимаб, ептіфібатід та тирофібан); інгібують фосфодіестеразу, яка збільшує тромбоцитарні рівні cAMP / cGMP (наприклад, дипіридамол і цилостазол) [28]. Ці антитромбоцитарні препарати значно знижують смертність від серцево-судинних захворювань. Проте, обмеженнями сучасної антитромбоцитарної терапії, є слабке / погане гальмування функції тромбоцитів, надмірний ризик кровотечі, тромбоцитопенія та несподівана активація тромбоцитів є основними напрямками подальших розробок [29,30].

Молекули адгезії тромбоцитів є білками / рецепторами на поверхні тромбоцитів, які взаємодіють з іншими клітинами або позаклітинною матрицею, включаючи сімейство інтегринів (наприклад, α2β1, α5β1, α6β1, αLβ2, αIIbβ3 і ανβ3) [31], надсімейство імуноглобулінів (наприклад, GPVI, FcγRIIA, ICAM-2, PECAM-1, JAMs та Cadherin 6), багата лейцином група повтору (LRR, наприклад, комплекс GPIb-IX-V) та сімейство C-рецепторів лектину (наприклад, P -селектін і CLEC-2) та інші [ 32, 33, 34]. Останні дані показали, що молекули адгезії тромбоцитів відіграють ключову роль у різних патофізіологічних процесах [27], таких як гемостаз та тромбоз [33], імунні реакції, запалення [35,36], атеросклерозу [37, 38], розвиток лімфатичних судин [39], ангіогенез [40], та метастази пухлини [41,42].

Також були розроблені стратегії, спрямовані на виявлення інших рецепторів тромбоцитів за межами клейових білків, такі як P2Y12, PAR1, TP, 5HT2A [43].

Деякі хронічні захворювання, такі як цукровий діабет та атеросклероз, пов'язані з артеріальним тромбозом [44]. Виявлено функціональний рецептор глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1R), який експресується на мегакаріоцитах та тромбоцитах людини [45]. Важливо, що агоністи GLP-1R (наприклад, екзенатид), ймовірно, через збільшення внутрішньоклітинних рівнів цАМФ, інгібують функцію тромбоцитів та утворення тромбу [45]. Це дослідження дає важливу інформацію про те, чому пацієнти з цукровим діабетом, які отримують препарати, призначені для лікування GLP-1, мають зменшену кількість серцево-судинних подій [46].

Крім того, враховуючи перехресні зв'язки між тромбоцитами та імунними системами, тромбоз також інтенсивно зв'язують з системним запаленням. Деякі протизапальні / антиатеросклеротичні агенти, таким чином, можуть також опосередковано пригнічувати тромбоз, особливо при тромбозах глибоких вен [47]. Наприклад, антагоністи P-селектину / PSGL-1, такі як rPSGL-Ig , PSI-697, PSI-421, інгібують приєднання лейкоцитів, опосередкованих тромбоцитами, та набору прокоагулянтних мікрочастинок, і можуть бути безпечним терапевтичним втручанням при прискоренні тромболізису [48].

Антагоністи CD40 / CD40L [49], такі як антитіла CD40, зменшують атеросклеротичне навантаження в експериментальних роботах на мишах. Окрім того, оскільки поступово визнаються важливість ролі Toll-подібних рецепторів при атеросклерозі [50,51], вони також можуть бути потенційними мішенями для лікування атеротромбозу.

Таким чином, численні експериментальніі клінічні дані свідчать про ключову роль запалення в розвитку атеросклеротичного ураження і його ускладнень. Більш того, ступінь активності запального процессу корелюють з тяжкістю ураження і наслідками у хворих з ішемічною хворобою серця [17]. Вважають, що маркери запалення можуть бути предикторами розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у осіб з безсимптомним атеросклерозом. Вивчаються різні маркери запалення, деякі з них в клініці [14].

**1.2 Нові біомаркери запалення, їх роль у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет**

Взаємозв'язок між субклінічним атеросклерозом і новими біомаркерами запалення викликає все більший інтерес, однак, до теперішнього часу їх діагностичне і прогностичне значення залишається нез'ясованим. У великих епідеміологічних і когортних дослідженнях вивчалася взаємозв'язок рівня біомаркерів запалення з традиційними факторами ризику і ступенем вираженості атеросклеротичного ураження. Так, за даними Framingham Heart Study, логістичний регресійний аналіз показав відсутність взаємозв'язку біомаркерів запалення (hs-CРБ, фібриногену, внутрішньоклітинної молекули адгезії-1, інтерлейкіна-6, інтерлейкіну-18, активності і маси ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази-A2, моноцитарного хемоатрактантного протеїна-1, P-селектину, фактора некрозу пухлини-2) зі ступенем атеросклеротичного ураження аорти за даними магнітно-резонансної томографії [52].

У тому ж дослідженні у 3013 чоловік вивчалася взаємозв'язок 10 нових біомаркерів запалення (СРБ, молекула внутрішньоклітинної адгезії-1, інтерлейкін-6, ізопростан, активності і маси ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази-A2 (Lp-PLA2), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, остеопротегеріна , P-селектину, рецепторів фактора некрозу пухлин II (TNFRII) з традиційними факторами ризику. Найбільш сильна кореляція з факторами ризику була виявлена для маси ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази-A2. Найбільший взаємозв'язок з різними біомаркерами запалення (СРБ, активність і маса ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази-A2 (Lp-PLA2), мала наявність абдомінального ожиріння [53].

Вивчалося і прогностичне значення 11 біомаркерів запалення (СРБ, фібриноген, інтерлейкін-6, молекула внутрішньоклітинної адгезії-1, активність і маса ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази-A2 (Lp-PLA2), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, мієлопероксидази, ліганда CD40, P- селектина, рецепторів фактора некрозу пухлин II (TNFRII) щодо розвитку великих кардіоваскулярних подій і кардіоваскулярної смертності в когорті 3035 учасників Framingham Heart Study протягом 8,9 років спостереження. Мультиваріантна регресійна модель показала, що з серцевої смертності були пов'язані такі біомаркери, як TNFRII, ICAM-1, і інтерлейкін-6, що збільшували додатковий ризик на 25%. Додавання в мультиваріантний аналіз традиційних факторів ризику збільшило дискримінацію і рекласифікацію ризику СС смерті [54].

С-реактивний білок (CRP, СРБ) - це короткий пентраксин, що належить до висококонсервативної сім'ї кальцієвозалежних ліганд-зв'язуючих плазмових білків надсімейства розчинних молекул розпізнавання шаблонів, і в основному він виявляється як пентамер у циркуляції [55].

Рівень пентамерної форми СРБ (pCRP) у сироватці ≥ 3 мкг / мл використовується в клініці як неспецифічний маркер для запалення, інфекції та пошкодження тканин, пов'язаних з гострою фазою [56]. Дійсно, CRP вважається предиктором майбутніх серцево-судинних подій [57], і в поточних рекомендаціях класифікується як рівень B рівня доказів [58], хоча існують деякі розбіжності.

CRP - це біомаркер підвищеного рівня IL-1, IL-6 і TNF-α. Він може збільшуватися в 10 000 разів протягом 6 год і має період напіввиведення 19 год, а коефіцієнт катаболізму не залежить від його концентрації в плазмі. Окрім його ролі в гуморальних вроджених імунних реакціях, CRP розпізнає та зв'язує декілька внутрішніх лігандів, таких як система комплементу, що приводить до значного збільшення розміру інфаркту, клітинних рецепторів, апоптотичних клітин, факторів росту та компонентів позаклітинної матриці, а отже, сприяє прогресуванню серцево-судинних захворювань [55].

В процесі атерогенезу запалення має ключову роль на всіх стадіях, і CRP бере активну участь у активації системи комплементу, індукуючи апоптоз, активацію судинних клітин, залучення лейкоцитів, накопичення ліпідів, агрегацію тромбоцитів і, нарешті, тромбоз [59]. Мономерна форма СРБ (mCRP) виявляється в стінці судин на ранніх стадіях атерогенезу, але не в здорових судинах, а накопичується при прогресуванні атеросклерозу, тоді як pCRP не виявляється ані у здорових, ані в атеросклеротичних судинах [60]. У цьому контексті активація комплементу ферментативно модифікованими ЛПНЩ відіграє важливу роль при атерогенезі. Ферментативна модифікація ЛПНЩ надає здатність зв'язувати pCRP, а зв'язування CRP посилює активацію комплементу через розщеплення C3. Як pCRP, так і mCRP здатні активувати та посилювати класичний шлях системи комплементу, взаємодіючи з фактором комплементу C1q, значно активізуючи C1. Крім того, pCRP може сприяти запаленню шляхом зв'язування з модифікованим або окисленим ЛПНЩ та неокисленого фосфатидилхоліну з апоптичних клітин [61], сприяючи трансформації від макрофагів до «пінних» клітин.

mCRP залучений до розвитку ішемічної хвороби серця [62], тому дисоціація pCRP до mCRP модулює запалення як при гострих (ішемія міокарду / реперфузія), так і при хронічному (атеросклерозі) запальних процесах. Місцева запальна реакція під час ішемії сприяє пошкодженню міокарда та відповідає за розмір інфаркту, і відіграє важливу роль при ангіогенезі та реконструкції тканин. Інфільтровані макрофаги на ділянці серцевого ішемічного ураження експресують mCRP [63], а CRP в моноцитах підвищує експресію судинних ендотеліальних факторів росту (VEGF) -A in vitro через зв'язування з його рецепторами Fc-гама [64].

Ішемія міокарда активізує експресію mCRP в інфільтрованих макрофагах міокарда, але не в мононуклеарних клітинах периферичної крові, а рівень mCRP залишається підвищеним на протязі 1 тижня після гострого інфаркту міокарда, що потенційно сприяє ремоделюванню серця та хронізації / або посиленню запального процесу. Показано, що циркулюючий CRP корелює з розмірами інфаркту та ремоделюванням лівого шлуночка через 2 місяці після чрезшкірного коронарного втручання, а пацієнти з постійною мікросудинною обструкцією демонструють підвищений рівень циркулюючого CRP через 2 дні після коронарного втручання [65].

Хоча деякі автори знайшли, що CRP інгібує синтез VEGF та ангіогенез, кілька досліджень вказують на те, що mCRP може бути посередником формування нових судин у інтимі нестабільних бляшок [66]. В умовах атеросклерозу CRP підвищує експресію VEGF шляхом активації індукованого гіпоксією фактору-1α і експресії MMP-2 та у стовбурових клітинах,одержаних з жирової тканини, значно збільшують формування трубки з ендотеліальних клітин та проліферацію судин [67].

Як було зазначено раніше, mCRP локалізований навколо знову утворених мікросудин у плоскостях сонних артерій та периінфарктних областях після гострого ішемічного інсульту, сприяє ангіогенезу та індукуванню запалення, а також підвищенню проникності аномальних мікросудин після травми тканини, що потенційно може призвести до підвищеного ризику деменції.

В даний час в якості стандарту оцінки рівня системного запалення у хворих використовується високочутливий С-реактивний білок, який не поступається по прогностичної значимості холестерину ЛПНЩ [6]. Однак, в системній запальній відповіді, що грає ключову роль в процесі розвитку атеротромбозу беруть участь різні типи клітин, що продукують цитокіни, хемокіни, молекули адгезії, причому ці механізми можуть мати різну ступінь активації у різних хворих [68].

Серед біомаркерів, які відомі на сьогоднішній день, С-реактивний білок(СРБ), ймовірно, є найбільш перспективним показником судинного запалення. СРБ, один з гострофазових білків, виробляється в печінці під час гострих епізодів запалення чи інфекції. Проте кількість СРБ, яка виробляються у відповідь на запалення судин зазвичай дуже низька. Отже, методи аналізу високочутливого СРБ (hsCRP) були розроблені для виявлення невеликих змін концентрації СРБ [69].

HsCRP не залежить від показника ризику по шкалі Framingham, який фіксує класичні фактори ризику серцево-судинних захворювань. При додаванні показника ризику hs-CRP та Framingham шкали досягнута вища точність прогнозування, ніж та, що виходить лише за традиційними факторами ризику [70].

Найбільш добре вивчений С-реактивний білок (СРБ) в його зв'язку з виразністю запального процесу, ураженням коронарних судин і наслідками у хворих на ішемічну хворобу серця. Висока концентрація СРБ свідчить про підвищення ризику гострих коронарних подій (ГКП) незалежно від рівня тропоніну і наявності некрозу міоцитів [71].

Значним недоліком СРБ, як прогностичного фактора, є його низька специфічність. На рівень hsCRP як відомо, значно впливають інфекції та тканинні пошкодження, а також ожиріння, старість, артеріальна гіпертензія, діабет, куріння та інші серцево-судинні ризики [69].

Рівень hsCRP від 3 до 10 мг/л є ознакою уповільненого запального процесу і пов'язаний з високим ризиком [72]. Для стратифікації ризику судинних ускладнень значущим є рівень СРБ, що не перевищує 10 мг / л. Якщо рівень СРБ вище 10 мг / л, то, вочевидь, він пов'язаний з наявністю гострого запалення, хронічного захворювання, травми та ін. Слід підкреслити, що мова йде саме про базовий рівень СРБ, який вимірюється не раніше, ніж через 2 тижні після зникнення симптомів будь-якого гострого захворювання або загострення хронічного захворювання і в стабільності якого можна переконатися, повторивши вимір.

Підвищення рівня високочутливого СРБ пов'язано з підвищенням кількості стенозів в коронарних судинах і розривом бляшок. І є обов'язковим показником для призначення статинів при відсутності клінічної симптоматики і при нормальному рівні ЛПНЩ.

У невеликому рандомізованому дослідженні dal-PLAQUE був показаний незалежний від традиційних факторів ризику взаємозв'язок рівня МПО зі ступенем атеросклеротичного ураження аорти і сонних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця [73]. При відсутності взаємозв'язку з іншими біомаркерами запалення, такими як hs-CРБ, інтерлейкін 6, розчинний Р-селектин, розчинний Е селектин, розчинна внутріклітинна молекула адгезії-1, розчинна судинна молекула адгезії-1 та матрична метилпротеїназа 3 та 9.

У зв'язку з чим, ведеться активний пошук нових біомаркерів запалення, що володіють високою прогностичної цінністю у пацієнтів на ішемічну хворобу серця та оцінка факторів, в тому числі, порушень вуглеводного обміну, що впливають на активацію різних механізмів запалення. До числа таких перспективних біомаркерів запалення відносяться Р-селектин і Галектин-3. Значно менше вивчена роль Галектина-3 і Р-селектину, як нових маркерів запалення, в тому числі вплив на них порушень вуглеводного обміну та інших факторів у хворих зі стабільною стенокардією [74].

P-селектин (CD62P, англ. P-selectin) - білок клітинної поверхні, відноситься до класу молекул клітинної адгезії, один з трьох селектинів. P-селектин знаходиться в особливих гранулах ендотеліальних клітин і активованих тромбоцитів. P-селектин синтезується в ендотеліальних клітинах і зберігається в особливих гранулах - «тільцях Вейбеля-Паладе». У разі пошкодження тканини і подальшої активації ендотелію P-селектин здатний швидко екзоцитується з клітини на поверхню. Крім цього, P-селектин знаходиться в тромбоцитах (звідси і назва - P від ​​англ. Platelet, тромбоцит), де локалізується в альфа-гранулах.

Інсулінорезистентність та метаболічний синдром, індуковані ожирінням, продовжують залишатися однією з найбільших проблем громадського здоров'я у всьому світі, оскільки вони значно підвищують ризик діабету 2 типу та атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Успіхи в патофізіологічному розумінні цього процесу показали, що ключову роль відігра єхронічне запалення. У зв'язку з цим, як на експериментальних тваринних моделях, так і в клінічних дослідження було показано, що взаємодія глікопротеїну P-селектину ліганду-1 (PSGL-1) з P-селектином не тільки критична для нормальної імунної відповіді, але також має ключову роль в розвитку метаболічного синдрому, внаслідок чого розлядаються як нова терапевтична ціль. Сучасні підходи до втручання, взаємодії між PSGL-1/P-селектином включають цільові антитіла, рекомбінантні імуноглобуліни, які конкурують з Р-селектином та синтетичні молекулярні препарати. Експериментальні моделі, а також клінічні випробування, що оцінюють роль цих методів при різних захворюваннях, продовжують сприяти зростанню взаємодії між PSGL-1/P-селектином. Проте останнім часом, численні дані ще більше посилили наше розуміння структурних особливостей PSGL-1 та пов'язаних з ними глікоміметиків, які відповідають за взаємодію високоактивних селектинів. Впровадження цих підходівдо синтезу препаратів нового покоління призвело до розробки перспективного синтетичного методу для генерації міметиків глікосульфопептиду PSGL-1 для лікування метаболічного синдрому [75].

Лейкоцитарна адгезія до P-селектину на активізованих тромбоцитах та ендотеліальних клітинах викликає виділення ектодомена P-селектину в кровообіг. В плазмі розчинний P-селектин (sP-селектин) підвищується втричі або до чотирьох разів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Вважається, що циркулюючий sP-селектин викликає сигнали в лейкоцитах, що безпосередньо сприяє запаленню та тромбозу. Проте sP-селектин, ймовірно, циркулює як мономер, і дослідження in vitro показують, що sP-селектин повинен димеризуватися, щоб викликати сигналізацію в лейкоцитах. Димерний sP-селектин-Fc, не мономерний sP-селектин, викликав інтегринзалежну адгезію лейкоцитів миші in vitro. Індукована антитілом олігомеризація sP-селектину або sP-селектину-Fc була необхідна для запуску формування позаклітинних пасток нейтрофілів. Ін'єкційний sP-selectin-Fc, але не sP-селектин, збільшує інтегрін-незалежну адгезію нейтрофілів у венулах, утворює тканинні фактор-несучі мікрочастинки, скорочує час згортання плазми та збільшує частоту тромбозу у нижній порожнистої вени. Крім того, трансгенні миші, що експресують мономерний sP-селектин, не виявляють підвищеного запалення або тромбозу [76].

Деякі пацієнти демонструють високу реактивність тромбоцитів, особливо при застосуванні клопідогрелю. Існуючі тести на функціональні можливості тромбоцитів не ідеальні, оскільки вони достатньо коштовні, забирають багато часу, а вимірювання потрібно проводити поблизу пацієнта та протягом декількох годин після збору крові. Активація тромбоцитів призводить до транслокації Р-селектину з альфа-гранул до поверхні клітини. Після активації арахлоідоновою кислотою (яка блокується аспірином) або аденозиндифосфат (інгібується клопідогрелем) та фіксації, зразки можуть зберігатися або відправлятися в лабораторію. Гострий інфаркт міокарда та ішемічний інсульт пов'язані з високою реактивністю тромбоцитів на клопідогрелі у 6-58% хворих при оцінці експресії P-селектину, а висока реактивність була пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву після інфаркту міокарда. Використання тестів експресії P-селектину може також мати значення для хірургічної та ветеринарної практики та діагностики легких порушень кровотечі [77].

Застосування інклакумаба (рекомбінантних моноклональних антитіл проти Р-селектину) призвело до зменшення міокардіального пошкодження у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) [78].

Галектин-3 належить до сімейства галектинів, які є β-галактозидними зв'язуючими білками, специфічно зв'язуючись з глікопротеїнами з N-ацетил-d-лактозамін дисахаридом [79].

У ссавців було виявлено і названо 15 галектинів відповідно до їх послідовного відкриття. Вони класифікуються у трьох групах відповідно до організації їхнього домену розпізнавання вуглеводів (CRD). Перша група галектинів (включаючи Г-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 і -15) складається з гомодимерів через їх єдиний CRD, у другій - галектини (Г-4, -6, -8, -9 та -12) структуровані в тандем-повторі з двома різними CRD на їх N- і C-термінах. Галектин-3, з химерною структурою, становить третю групу. Ген Gal-3, званий LGALS3, належить до хромосоми 14 (локус q21-22). Ген LGALS3 складається з шести екзонів і п'яти інтронів, що охоплюють близько 17 кілобазів. Молекула Gal-3 є розчинним білком 29-35 кДа, і має єдиний CRD з унікальним N-кінцевим доменом (NTD). NTD складається з відносно гнучкої структури з 7-14 повторюваних послідовностей і становить 110-130 амінокислот (АА). Він містить N-кінцеву область (NTR) з 12 АА. У цьому NTR, серин 6 може бути фосфорильований казеїном кіназом 1 і 2, це регулювання сприяє ядерній транслокації та зниженню спорідненості з його лігандами [80]. Між CRD та NTD колагенова послідовність (CLS) складається приблизно з 100 АА. Цей довгий хвіст містить розщеплюваний H-домен колагенази, в якому гістидин 64 є місцем дії матричних метіллпротеїназ (MMP), таких як MMP9 та MMP2 [81]. CRD, що складається з 130 АА, утворює кульову структуру, що містить сайт зв'язування з вуглеводами, подібний до інших галектинів. Він також містить мотив Asp-Trp-Gly-Arg (NWGR), подібний до тих, що описані в антиапоптичних білках BCL-2 [79]. Ця послідовність також бере участь у агрегації молекул Гал-3 у відсутності ліганду. Спорідненість Г-3 до його лігандів пропорційна кількості повторюваних лактозамінів зі структурою олігосахаридів.

Галектин-3 спочатку описаний, як антиген Mac-2 у 1982 році за здатність ідентифікувати підгрупу макрофагів. Фактично, його ідентифікація в різних напрямках веде до Gal-3 різноманітних назв, таких як IgE-зв'язуючий білок, L-29, CBP30 або CBP35 [82]. Зрештою, він був клонований в 1991 році і згодом визнаний β-галактозидзв'язуючим лектином.

Галектин-3 широко представлений у тканинах людини, включаючи всі види імунної клітини (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, природні кілерові клітини та активізовані Т і В клітини), епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини та сенсорні нейрони [83]. Експресія Галектину-3 в тканинах розвивається регулярно, але є більш поширеним під час ембріогенезу та розвитку в порівнянні з дорослим життям [84]. Крім того, на ранніх стадіях ембріогенезу характер вираження його експресії більш специфічний, переважно він знаходиться в епітелії, нирках, хондроцитах та печінці [85].

Однак, миші з відсутністю Галектину-3 є життєздатними без очевидних відхилень, за винятком передчасного старіння [86].

Г-3 має плейотропний розподіл і може бути знайдений у цитоплазмі, в ядрі і в клітинній мембрані, або як пентамерна циркулююча форма [87]. Галектин-3 приводить до самоолігомеризації в пентамер і може взаємодіяти з позаклітинними та внутрішньоклітинними компонентами. У позаклітинному просторі Г-3 має здатність зв'язуватися з різними поверхнями клітин та екстрацелюлярними матриксами, щоб стимулювати адгезію клітин, міграцію та регуляцію росту, переважно проапоптотичні ефекти. У внутрішньоклітинному просторі Галектин-3 регулює клітинний цикл, індукуючи проліферацію та антиапоптотичні ефекти. Ці комбіновані дії, специфічні для Галектину-3 у сімействі галектину, беруть участь у різноманітних патофізіологічних процессах: у генезі фібріляції передсердь: апоптоз, ангіогенез та запалення [88]. Галектин-3 в основному виробляється активованими макрофагами, тучними клітинами, нейтрофілами та еозинофілами [89]. У серці вони переважно реалізуються фібробластами.

Відповідні механізми, за допомогою яких Галектин-3 виявляє фіброгенну активність (проліферація фібробластів та осадження колагену), не повністю зображені. Внутрішньоклітинна пентамерна взаємодія Г-3 з профібротичними ефекторами, такими як TGF-β / SMAD, може бути частиною шляху, який ініціює фіброгенез. Однією з гіпотез активації цього шляху є здатність Г-3 утворювати гратки лектину-сахарида на поверхні клітин. Захват рецептора TGF-β у решітці може посилювати профібротичну сигналізацію [90]. Шлях TGF-β / SMAD, як відомо, індукує вербування, активацію та перехід макрофагів і тучних клітин, а також вироблення позаклітинної матриці трубчастими епітеліальними клітинами, ендотеліальними клітинами, мезенхіальними клітинами, фібробластами та міофібробластами [91].

Галектин-3 може регулювати ефекти TGF-β1 та інших цитокінів шляхом сприяння збереженню їх рецепторів на поверхневій мембрані передсердного міофібробласту, що призводить до збільшення транскрипції молекул пробибротів шляхом стимуляції фосфорилювання та ядерної транслокації комплексу SMAD. Г-3 також може діяти як активатор ядерної транслокації β-катенина через інгібування активності фосфорилювання GSK-3β [88].

Галектин-3 є основним активатором серцевого фіброзу, високо вираженим у фіброзних тканинах, і підвищується в хронічних запальних і фіброзних умовах у людини [92].

Моделі ссавців серцевого фіброзу демонструють високий рівень Галектину-3. Його гальмування може запобігти серцевому фіброзу [93]. Комерційно доступні інгібітори Галектину-3 можуть мати клінічне застосування. GM-CT-01 - галактоманнан, який зв'язується з доменом, що зв'язує вуглеводний Гал-3 [94]. Takemoto та ін. показали, що GM-CT зменшила як електричне, так і структурне ремоделювання в моделі овець AF [95]. Автори запропонували роль інгібіції шляхів TGF-β1 / SMAD, знижуючи активацію міофібробластів та подальшого осадження колагену [96].

Рівень Галектину-3 корелює з факторами ризику серцево-судинних захворювань, пов'язаними з хронічними запальними станами, такими як гіпертензія, діабет або ожиріння, і були показані підвищення серцевої недостатності [97]. Галектин-3 зараз є рекомендованим біомаркером, який може використовуватися у хворих з серцево-судинними захворюваннями [98, 99, 100].

Завдяки наявності в своїй структурі коллагеноподібного домену, галектин зв'язується з широким спектром протеїнів екстрацелюлярного матриксу таких, як тенасцін, фибронектин і ламінін. Г-3 експресується багатьма клітинами, включаючи нейтрофіли, макрофаги, лаброцити, фібробласти і остеокласти. Г-3 виявлений в легенях, шлунку, кишечнику, матці і яєчниках.

Для Г-3 характерні численні аутокрінні і паракрінні властивості. Він відповідальний за активацію нейтрофілів, лабороцитів і T-клітин; регуляцію клітин адгезії; запуск апоптозу і ангіогенезу. Залежно від типу клітин і балансу між екстрацелюлярним і інтрацелюлярним вмістом, Г-3 здатний, як пригнічувати, так і індукувати ріст і диференціацію клітин. Крім аутокрінних і паракринних властивостей, Г3 грає, також, важливу роль в захисті організму від патогенів. Г-3 підсилює прозапальні сигнали, володіючи хемотаксичними властивостями по відношенню до макрофагів і моноцитів, індукує адгезію нейтрофілів і реліз прозапальних факторів лейкоцитів і лаброцитів, бере участь в фагоцитозі нейтрофілів макрофагами.

Як збільшення, так і зниження рівні експресії, Галектину-3 спостерігаються при різних типах захворювань, включаючи серцево-судинні, захворювання нирок і печінки, рак та інфекції. Крім того, Галектин-3 є стабільним біомаркером і не пов'язаний з віком, індексом маси тіла або статтю [101,102].

Галектин-3 не виявляє циркадних варіацій і трохи збільшується після тренування, повертаючись до нормальних рівнів через 1-3 години [103]. Таким чином, Галектин-3 може використовуватися для діагностики та прогнозування різних видів захворювання. Може, також, служити терапевтичною мішенню для лікування захворювання. Незважаючи на кілька відгуків, що коментують ці застосування, за останні три роки були опубліковані численні дослідження та надані певні нові ідеї, зокрема, щодо використання Галектину-3 у людей. Таким чином, даний огляд підсумовує сучасну літературу щодо характеристик біомаркерів та можливих терапевтичних застосувань Галектину-3 у хворих.

Підвищена концентрація сироваткового Галектину-3 була виявлена майже у всіх типах серцево-судинних захворювань, і його прогностичне значення для різних клінічних результатів було широко досліджено у пацієнтів [99].

Галектин-3 як біомаркер фіброзу та запалення, був пов'язаний з розвитком і прогресуванням серцевої недостатності, і може передбачати збільшення захворюваності та смертності. Два останніх мета-аналізи показали, що підвищення рівня експресії Галектину-3 пов'язане з смертю при гострій та хронічній серцевій недостатності [104], тоді як інший систематичний огляд показує, що Галектин-3 неефективний для прогнозування смертності від усіх причин та серцево-судинної смертності, зокрема післі корекції на вплив певних клінічних факторів, включаючи розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR), фракцію викиду лівого желудочка (LVEF) та N-кінцевого натрійуретичного пептиду pro-B типу (NT-proBNP) [105].

У пацієнтів зі стенозом аортального клапана рівні експресії галектину-3 у сироватці крові та міокарді були позитивно пов'язані з рівнями фіброзу та відносної товщини стінки, що є ключовими показниками геометричної реконструкції [106].

Більше того, Галектин-3 в клапанних інтерстиціальних клітинах, отриманих зі стенозу аорти пацієнта, індукував експресію запальних, фібротичних та остеогенних маркерів. Крім того, його інгібітор, модифікований цитрусовий пектин, знижував рівень експресії, тих самих маркерів у аналогічних клітинах, які зазнали остеобластичної диференціації, що вказує на його потенційну функцію при кальцифікації при стенозі аорти [107]. Однак, проспективне дослідження, яке включало пацієнтів з, принаймні, легким дегенеративним стенозом аорти, з двох поточних когортних досліджень, показало, що Галектин-3 не був пов'язаний із тяжкістю або функціональним статусом аортального стенозу та не забезпечив прогностичної інформації про виникнення асоціації аортального стенозу події [108].

У проспективному когортному дослідженні з довгостроковим контролем (середній термін спостереження 7,2 років) у пацієнтів з ІХС Галектин-3, представлений як сильний незалежний предиктор серцево-судинної смертності [109].

У пацієнтів з хронічним ІХС збільшення рівня Галектину-3 в сироватці крові було пов'язане з більшою частотою серцево-судинних подій [110]. На відміну від цього, ще одне велике когортне дослідження з 13-річним спостереженням пацієнтів з стабільною ІХС, після коригування маркерів гемодинамічного стресу, пошкодження міокарда, запалення та дисфункції нирок, Галектин-3 не міг самостійно прогнозувати повторні серцево-судинні події [111]. У пацієнтів із захворюванням коронарної артерії сироватковий рівень Галектину-3 виявив суттєву позитивну асоціацію з вираженою тяжкістю захворювань коронарних артерій, як це визначалося за шкалою Gensini, та кількістю уражених судин [112], а збільшення рівня Галектину-3 у сироватці крові відображало підвищений ступінь фіброзу міокарда [113].

Навпаки, у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, рівень Галектину-3 в сироватці крові показав суттєву позитивну асоціацію з оцінкою за шкалою Gensini; однак, не з кількістю уражених судин [114]. Крім того, гострий коронарний синдром у хворих з вищими показниками експресії Галектину-3, показав зниження рівня ФВ ЛШ та СКФ [115].

У хворих з першим переднім інфарктом міокарда (STEMI) і передньою артеріальною оклюзією, яким проведено первинне чрезшкірне коронарне втручання (pPCI), під час госпіталізації були виміряні підвищені рівні Галектину-3-сироватки, і вони були пов'язані з підвищеним ризиком ремоделювання ЛШ [116]. Крім того, підвищені рівні експресії Галектину-3 були пов'язані з більш високою частотою виникнення фібриляції передсердь (ФП) та лікування сечогінними препаратами під час госпіталізації; були найбільш ефективним незалежним прогностичним інструментом комбінованого 30-денного несприятливого клінічного результату у пацієнтів з першим ІМ без попередньої серцевої недостатності, яким проведено pPCI [117, 118]. Рівень Галектину-3 також був пов'язаний з повторними інфарктами міокарду після початкового ІМ [119]. Галектин-3, виміряний в гострому періоді після STEMI, продемонстрував властивості, як незалежний предиктор підвищеного позаклітинного об'єму протягом 6-місячного спостереження, який може бути корисним для оцінки тривалого ризику розшарування [120], і може використовуватися для прогнозування рівня ФВ ЛШ та інфаркту через 4 місяці після визначення відразу після ІМ [121]. Крім того, рівень в сироватці Галектину-3 значно змінився за короткий проміжок часу за STEMI і був пов'язаний з часом реперфузії [122]. При гострому ІМ рівень Галектину-3 був позитивно і значно пов'язаний з певними запальними факторами [123], тоді, як інше дослідження показало, що рівень експресії Галектину-3 не змінювався при гострому ІМ та не було звязку між рівнем Галектину-3 та гострим ішемічним ураженням міокарда [124]. При гострому ІМ Галектин-3 був позитивно і значно асоційований з певними біомаркерів, включаючи матриксну металлопротеїназу 3, моноцитарний хемоаттрактант білок-1 та інтерлейкін (ІЛ) -8, що залучаються до обміну позаклітинного матриксу, але не з реконструкцією ЛШ [125]. Крім того, Галектин-3 був позитивно пов'язаний з розміром ІМ та реконструкцією ЛШ у пацієнтів з анамнезом ускладненого ІМ [124].

Показана роль рівня Галектина-3, як незалежного прогностичного фактора у хворих з інфарктом міокарда [126].

Рівень експресії Галектину-3 був підвищений у пацієнтів з ФП, особливо при постійній формі [95, 127]. Крім того, експресія Галектину-3 самостійно передбачала рецидив тахіаритмії передсердь за єдиною процедурою абляції [95, 128, 129]. Також, Галектин-3 самостійно пов'язувався з виникненням ФП [130], з ремоделюванням передсердь [131] та індексом об'єма лівого передсердя у пацієнтів з АГ із збереженою функцією ЛШ [127]. Протее, антиаритмічний результат абляції неможливо передбачити, використовуючи рівні Галектину-3 [132].

У пацієнтів з гіпертензією Галектин-3 самостійно асоціюється з ремоделяцією ЛШ та може бути цінним біомаркером для виявлення раннього ремоделювання серця при артеріальній гіпертензії [133]. Крім того, це було пов'язано зі зниженням-ШКФ та збільшенням індексу маси міокарда ЛШ у хворих на артеріальну гіпертензію [134]. Підвищення рівня експресії Галектина-3 спостерігалося у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією [135]. Збільшення Галектину-3 було пов'язане з численними показниками функцій морфології правого шлуночка, і є прогностичним фактором порушеної функції правого шлуночка [136].

У пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією рівень експресії Галектину-3 збільшується і пов'язаний з підвищеним ступенем гіпертрофії ЛШ. Однак, це не було пов'язано з зниженням діастолічної та систолічної функцій міокарда ЛШ [137]. Крім того, Галектин-3 був пов'язаний з фізіологічним заміщенням міокарда у пацієнтів з неішемічною дилятаційною кардіоміопатією [138].

**Резюме**

Аналіз сучасної літератури свідчить про важливість вивчення нових біомаркерів запалення, які, на відміну від загальновідомих маркерів запалення, мають додаткове прогностичне значення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом другого типу і відіграють вагому роль у запальному процесі.

Вивчення впливу стандартної і специфічної терапії у хворих на стенокардію і цукровий діабет 2 типу, може дати обгрунтування індівідуалізіціі лікування, спрямованого на зниження «залишкового» серцево-судинного ризику, пов'язаного з системним запаленням.

У зв'язку з вищевикладеним, актуальним є подальше визначення ролі Р-селектину та Галектину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим дібетом 2 типу та пошук ефективної терапії, направленої на зниження рівняцих біомаркерів, з метою подальшого зниження серцево-судинного ризику.

**Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:**

1. Хвисюк М.А, Бильченко А.В., Бильченко А.А. Новые биомаркеры воспаления у больных с ИБС, патогенетические звенья и клиническое значение – Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2014. №3. С.75-77.

Розділ 2

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1 Клінічна характеристика хворих**

Відповідно до мети та завдань дослідження на клінічній базі Харківської медичної академії післядипломної освітив кардіологічному відділенні № 2 КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні № 8» (ліцензія серія АГ № 600189 Міністерства охорони здоров’я України, з 24 травня 2012 р., акредитаційний сертифікат № 0112 з 26 грудня 2012 р. по 26 грудня 2015 р., № 0261 з 11 січня 2016 р. по 11 січня 2019 р.), та Харківській міській полікліниці №26 було проведено відбір хворих для участі в дослідженні.

В дослідження включались хворі, згідно наступних критеріїв включення:

1. Наявність підтвердженої стабільної ішемічної хвороби серця, а саме, стабільної стенокардії напруження I-IV ФК (або атеросклеротичне ураження коронарних артерій, підтверджене результатами коронарографії) та/або цукрового діабету 2 типу;
2. Наявність письмової інформованої згоди хворого на участь в дослідженні.

Діагноз ішемічної хвороби серця встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування стенокардії (2013 рік) [140] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2015 рік) [141,142].

Функціональні класи (ФК) стенокардії визначали за класифікацією The Canadian Cardiovascular Society (1976). (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Критерії віднесення до функціональних класів стабільної стенокардії**

|  |  |
| --- | --- |
| ФК | Діагностичні критерії |
| I ФК | Напади стенокардії рідкісні і виникають при дуже великих фізичних або психоемоційних навантаженнях |
| II ФК | Легке обмеження звичайної, звичної для людини фізичної активності; напади стенокардії з'являються при звичайних фізичних навантаженнях (ходьба в звичному темпі, повільний підйом сходами, вихід на холод) |
| III ФК | Виражене обмеження звичайної, звичної для людини фізичної активності; біль з'являється при ходьбі на невеликі відстані (200–400 м), при підйомі сходами на перший поверх |
| IV ФК | Будь-яка фізична активність викликає стенокардію, напади можуть виникати навіть у стані спокою |

Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювався на підставі оцінки вуглеводного обміну (відсоток глікозильованого гемоглобіну, глікемія натще та після навантаження згідно протоколу ВООЗ – через 2 години після вживання 75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води) у відповідності з критеріями Американської діабетологічної Асоціації (2017).

В дослідження не включались хворі, які мали хоча б один з критеріїв виключення:

1. Гострий коронарний синдром (інфаркт міокарду) на момент включення в дослідження;
2. Гемодинамічно-значущі вади серця;
3. Резистентна артеріальна гіпертензія;
4. Хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка III-IV функціонального класу;
5. Декомпенсація у хворих на цукровий діабет;
6. Супутні гострі та хронічні захворювання, які супроводжуються активацією системного запалення;
7. Супутні онкологічні захворювання;
8. Хронічна хвороба нирок стадії III-IV;
9. Збільшення рівня трансаміназ печінки (АСТ, АЛТ) більше ніж у три рази;

При установленні відповідності до клінічних критеріїв включення та виключення з дослідження, хворі підписували інформовану згоду у відповідності до Гельсінської декларації та чинного законодавства України в частині біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Всім хворим проводилось обстеження та збір інформації згідно дизайну дослідження (Табл. 2.2). Візит 1 та 2 проводились на клінічних базах, візит 3 – по телефону. Візит 1 проводився при включенні хворих у дослідження, візит 2 через 3 місяці після включення у дослідження. Візит 3 проводився по телефону у середньому через 3 роки (36 місяців) після включення у дослідження. Загалом у дослідження було включено 121 хворого, з них 51 жінка і 70 чоловіків у віці від 38 до 89 років (середній вік 63,96±11,77 років).

Серед 91 включеного до дослідження хворого зі стабільною ішемічною хворобою серця 30 (32,9%) мали II функціональний клас стенокардії, 53 (58,2%) – III функціональний клас та 8 хворих (8,7%) - IV функціональний клас. 51 хворий (56,0 % від хворих з ІХС) переніс інфаркт міокарду в період більше ніж 6 місяців до включення у дослідження та мав ознаки постінфарктного кардіосклерозу (Табл. 2.3).

Артеріальна гіпертензія за рівнем «офісного» артеріального тиску діагностована у 59 (48,7%) хворих, при цьому рівень систолічного артеріального тиску (САТ) в середньому склав139,19± 20,15мм. рт.ст (в групі в цілому) та 154,01±24,32 мм рт.ст (серед хворих з артеріальною гіпертензією), а діастолічного (ДАТ) - 84,76±11,5 мм рт.ст (у групі в цілому) та 90,49±10,24 мм рт.ст (серед хворих з артеріальною гіпертензією).

Таблиця 2.2

**Дизайн дослідження**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Обʼєм досліджень | Візит 1(включення) | Візит 2(+ 3місяці) | Візит 3(+36 місяців) |
| Пдписання інформованої згоди | Х |  |  |
| Відповідність критеріям включення/виключення | Х |  |  |
| Клінічне обстеження | Х | Х |  |
| ЕКГ, навантажувальні проби з ЕКГ | Х |  |  |
| УЗД серця | Х |  |  |
| Коронарографія (при показаннях) | Х |  |  |
| Лабораторні дослідження | Х | Х |  |
| Визначеняя Галектину-3, Р-селектину та hs-СРБ | Х | Х | Х |
| Визначення ліпідного спектру | Х |  |  |
| Визначення показників вуглеводного обміну | Х |  |  |
| Призначення медикаментозної терапії | Х |  |  |
| Реєстрація значних серцево-судинних подій |  |  | Х |

Таблиця 2.3

**Клініко-анамнестична характеристика хворих, включених у дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристика | Кількість хворих (n) | Відносна кількість (%) |
| Спадкова схильність до серцево - судинних захворювань | 40 | 33,0  |
| Куріння | 22 | 18,1  |
| Перенесений ІМ | 51 | 42,1  |
| Реваскуляризація | 7 | 5,7  |
| Перенесений ішемічний інсульт | 7 | 5,7  |
| Фібріляція передсердь | 23 | 19,0  |

Вік хворих на момент встановлення діагнозу ішемічної хвороби серця становив у середньму 50,14±9,79 років. При надходженні 89 хворих (73,5%) пред'являли скарги на задишку при фізичному навантаженні, слабкість і швидку стомлюваність. Болі за грудиною - 81 (66,9%) пацієнт. При об'єктивному огляді хворих виявлено: двобічні периферичні набряки – у 36 (29,7%) осіб, розширення меж серця – у 108 (89,2%) хворих, акцент II тону над аортою – у 96 (79,3%) осіб.

Серед хворих, включених у дослідження, рівень загального холестерину дорівнював у середньому 5,08±1,37 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ - в середньому 2,99±1,13 ммоль/л. У біохімічному аналізі крові хворих, включених в дослідження, рівні креатиніну коливалися у діапазоні від 78 мкмоль/л до 147 мкмоль/л і в середньому дорівнювали 103,5±18,7 мкмоль/л. Значення ШКФ були у межах 30,57–102,89 мл/хв/1,73м2 і в середньому складали 65,50±16,90 мл/хв/1,73м2.

Хворі були розподілені на 3 групи: основна група – хворі з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2 типу (група 1) та групи порівняння: з ішемічною хворобою серця без супутнього цукрового діабету (група 2) та з цукровим діабетом 2 типу без ішемічної хвороби серця (група 3).

 У 91 хворого була верифікована стабільна стенокардія на підставі клінічних проявів, даних навантажувальних проб і коронароангіографії. З них у 55 хворих (група 1) був встановлений діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу та у 36 хворих (група 2) цукровий діабет був виключений. Групу контролю (група 3) склали 30 хворих з цукровим діабетом 2 типу, у яких стабільна стенокардія була виключена. Обстежені пацієнти усіх трьох груп були зіставлені за віком, статтю та соціальним станом.

На момент включення у дослідження всі хворі отримували препарати згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2015 р.) (Табл.2.4).

Таблиця 2.4

**Препарати, які отримували хворі на момент включення в дослідження**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарати | Код групи препаратів | Кількість хворих (n) | Відносна кількість (%) |
| Антиагреганти | В01А | 93 | 76,8 % |
| Антикоагулянти | В01А | 24 | 19,8 % |
| Антиаритмічні препарати | С01В | 21 | 17,3 % |
| β-блокатори | С07А | 92 | 76,0 % |
| Антагоністи кальцію | С08С А | 40 | 33,0 % |
| ІАПФ | С09А | 41 | 33,8 % |
| БРА II | С09С | 51 | 42,1 % |
| Діуретики  | С03 | 61 | 50,4 % |
| Статини  | С01А | 103 | 85,1 % |
| Бігуаніди |  | 55 | 45,4 % |
| Похідні сульфонілсечовини |  | 14 | 11,5 % |
| Інсулін |  | 16 | 13,2 % |

Хворі, включені до 3 групи порівняння не відрізнялися достовірно за віком та статтю (Табл. 2.5). Спостерігалась недостовірна більша кількість жінок у групі хворих на цукровий діабет (група 3) і чоловіків у групі хворих на ішемічну хворобу серця без супутнього цукрового діабету (група 2), що відповідає даним популяційних досліджень щодо виявлення цих захворювань серед жінок та чоловіків.

Відсоток курців був вище у групі хворих на цукровий діабет (26,6%) у порівнянні з групами 1 і 2. Спадкова схильність до серцево-судинних захворювань була відносно вищою серед хворих основної групи (поєднання ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу) – 52,7%.

Також в основній групі (ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу) швидкість клубочкової фільтрації була незначно нижче, ніж у групах порівняння (групи 2 і 3).

Таблиця 2.5

**Характеристика хворих, включених в групи порівняння**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клінічна характеристика | Група 1(n=55) | Група 2(n=36) | Група 3 (n=30) | Достовірністьрізниці |
| Вік | 63,00±12,26 | 63,55±10,98 | 66,23±11,65 | р>0,05 |
| Стать | Жінки % | 27 (49%) | 12 (33%) | 12 (40%) | р>0,05 |
| Чоловіки % | 28 (51%) | 24 (67%) | 18 (60%) | р>0,05 |
| Вік у якому встановлений діагноз | 50,24+9,76 | 50,0+9,83 | 50,81+9,54 | р>0,05 |
| Спадкова схильність до серцево-судинних захворювань | 29 (52,7%) | 5 (13,8%) | 6 (20%) | р>0,05 |
| Куріння | 9 (16,3%) | 5 (13,8%) | 8 (26,6%) | р>0,05 |
| Індекс маси тіла | 28,17±2,67 | 27,35±2,13 | 30,13±3,71 | р>0,05 |
| ШКФ (мл/хв/1,73м2) | 60,26±9,93 | 68,53±14,75 | 70,89±14,57 | р>0,05 |

**2.2 Методи дослідження**

**Антропометричні методи дослідження.** Натще вимірювали зріст хворих та зважували за допомогою сертифікованих вагів та ростоміра.

Розраховували індекс маси тіла за допомогою формули Адольфа Кетле

 ІМТ = m (кг) / h2 (м2)

где m - маса тіла людини в кілограмах,

h - зріст людини в метрах.

Згідно класифікації ВООЗ хворих розподіляли за індексом маси тіла наступним чином:

нормальна маса тіла - ІМТ = 18,5-24,9 кг/м2;

надлишкова маса тіла ІМТ = 25,0-29,9 кг/м2;

1 ступінь ожиріння - ІМТ = 30,0-34,9 кг/м2;

2 ступій ожиріння – ІМТ = 35,0-39,9 кг/м2;

3 ступінь ожиріння – ІМТ = 40,0 кг/м2 і більше.

**Функціональні методи обстеження.** Функціональні дослідження проведені у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №8» (свідоцтво про атестацію № 001324, чинне до 26 грудня 2018 р.).

Вимірювання АТ проводилося за методом Scipione Riva-Rocci у модифікації Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) після 5-хвилинного відпочинку в положенні сидячи. Вимірювання АТ проводилось у стандартних умовах (відповідно до Додатку № 4. Методика вимірювання артеріального тиску до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».Наказ МОЗ України №384 від 24.05 2012 року). Розміщували манжету посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Вимірювання проводилося тричі з інтервалом у 2 хвилини на двох руках, після чого підраховували середнє значення САТ і ДАТ.

ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографічному комплексі КардіоЛаб 2000.

ЕхоКГ проводили на апараті «Acuson X2000» (Siemens, Німеччина) Візуалізацію серця здійснювали по довгій осі в парастернальній позиції, по короткій осі на рівні аортального та мітрального клапанів, папілярних м'язів та верхівкових сегментів, у апікальних дво- та чотирьохкамерній, субкостальній та супорастернальній позиціях, у положенні пацієнта лежачи на лівому боці з синхронізованою ЕКГ від кінцівок. Вимірювали розміри лівого (ЛП) та правого передсердя (ПП), розміри ПШ, кінцевий систолічний (КСРЛШ) та діастолічний (КДРЛШ) розміри ЛШ. Об'ємні показники ЛШ (КДОЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, мл та КСОЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ, мл) визначали за допомогою біпланового методу дисків в модифікації Сімпсона. На підставі визначення об'ємних показників обчислювали ударний об’єм ЛШ, як різницю між кінцево-діастолічним та кінцево-систолічними об'ємами, та розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, як відношення ударного об’єму до кінцево-діастолічного об'єму, у відсотках.

КТ-ангіографію виконували на комплексі Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з використанням внутрішньовенного контрастування Томогексол-350, 50 мл. Дослідження проводили в положенні пацієнта лежачи на спині, сканування проходило в краніокаудальному напрямку із затримкою дихання.

Велоергометрію із записом ЕКГ проводили на велоергометрі Kettler ergometer x5 Cardiolab 142 у режимі трихвилинного наростаючого, безперервного навантаження, згідно з рекомендаціями Європейської та Української асоціації кардіологів. Частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск реєстрували на етапах навантаження і на кожній хвилині відновлювального періоду, оцінювали тривалість навантажуючого тесту, час до появи ангінозного приступу, час до появи ішемічної депресії сегменту ST 1 мм та більше та час відновлення початкової ЕКГ.

Добовий моніторинг ЕКГ проводили на апараті Beecardia.com-Arnika. Реєстратор – Arnika Bee 0152. Версія програмного забезпечення – ver8.4.005. Під час дослідження пацієнти вели щоденник, у якому вказували періоди відпочинку та фізичного навантаження, час початку та кінця ангінозних приступів. Показники ДМЕКГ порівнювали з даними отриманими при аналізі щоденнику. Під час ДМЕКГ аналізували порушення ритму і проводимості, епізоди ішемії міокарду і показники варіабельності серцевого ритму.

Коронароангіографія виконувалася лікарями клініки «АРХИ-МЕД» на ангіографічній цифровій системі BRANSISST alexa, SHIMADZU CORPORATION, Японія. Інвазивні процедури виконували, використовуючи доступ через променеву артерію. У якості контрастної речовини використовували Томогексол. Ангіографічну картину вивчали в декількох проекціях для кращої візуалізацій уражень і можливості кількісної оцінки стенозів за допомогою штатної програми кількісного аналізу.

**Біохімічні методи дослідження.** Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали натщесерце, в період з 8 до 10 години ранку. Кров набирали з кубітальної вени з мінімальним тиском джгута, шляхом малотравматичної венепункції короткою голкою із широким просвітом, самопливом у скляну пробірку з попередньо внесеними до неї реактивами. Сироватку крові для дослідження отримували центрифугуванням цільної крові при 4000 обертів на хвилину протягом 20 хвилин.

Визначення рівня креатиніну проводили кінетичним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400, (Horiba ABX, Франція), ШКФ визначали розрахунковим методом за формулою CKD-EPI.

Оцінку вуглеводного обміну проводили за визначенням відсотку глікозильованого гемоглобіну, глікемії натще і після навантаження 75 мг глюкози.

Включеним у дослідження хворим проводилося крім стандартних методів дослідження, визначення рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектина-3 і референтного маркера системного запалення - високочутливого СРБ (hs-СРБ). Дослідження нових біомаркерів запалення проводили у ЦНДЛ (61176, м. Харків, вул. Амосова, 58) Харьківської медичної академії післядипломної освіти (свідоцтво про атестацію № 059/15 Міністерства охорони здоров’я України, з 08 грудня 2015 р. по 07 грудня 2020 р.)

Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA». Мінімальна визначувана концентрація Р-селектину становила 0,2 нг/мл. Термін зберігання зразків становив не більше 48г. при температурі 2-8ºС, заморожені зразки допускалося зберігати протягом 6 міс. при температурі -20ºС. Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися.

Проведення тесту. Цілісна кров - 5 мл. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему з блокатором реакції згортання крові. Цілісна кров повинна бути доставлена ​​в лабораторію протягом 2-х годин при температурі 2-8 °С.

Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натще. Напередодні дослідження виключається з раціону хворого жирна їжа.

Для кількісного визначення людського Галектина-3 був використаний набір «Людський Галектин-3 Elisa». Сироватка і плазма (EDTA) крові зберігалися при температурі 2-8оС. Мінімальна визначувана концентрація Галектина-3 становила 0,12 нг / мл. Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися.

Проведення тесту. Цілісна кров - 5 мл. Умови зберігання: <7 днів при температурі 2-8 ºС. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему з блокатором реакції згортання крові. Цілісна кров повинна бути доставлена ​​в лабораторію протягом 2-х годин при температурі 2-8 ° С, заморожені зразки допускалося зберігати протягом 6 міс. при температурі -20ºС.

Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натщесерце. Напередодні дослідження виключається жирна їжа.

Для кількісного визначення високочутливого СРБ був використаний набір реагентів «СРБ-ІФА-Бест (високочутливий)». Обумовлена концентрація СРБ становила 0,1-10 мг/л. Специфічність аналізу забезпечувалася використанням моноклональних антитіл, що володіють високою специфічністю до СРБ. Термін зберігання зразків становив не більше 48г. при температурі 2 - 8ºС, заморожені зразки допускалося зберігати протягом 6 міс. при температурі -20ºС Сильно гемолізовані або ліпемічні зразки не використовувалися.

Проведення тесту. Цілісна кров - 5 мл. Забір матеріалу (крові) здійснюється в вакуумну систему з блокатором реакції згортання крові. Цілісна кров повинна бути доставлена ​​в лабораторію протягом 2-х годин при температурі 2-8 ° С.

Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натщесерце. Напередодні дослідження виключається жирна їжа.

**Визначення рівнів ліпідів**. Лабораторну діагностику проводили у лабораторії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №8» (свідоцтво про атестацію № 100-339/2015, чинне до 13 грудня 2018 р.). Базова оцінка ліпідного спектра передбачає визначення рівня ЗХ, ТГ, Х-ЛПВЩ і Х-ЛПНЩ, підрахованого з використанням формули Фрідвальд за винятком випадків, коли підвищений рівень ТГ> 4,5 ммоль/л (> 400 мг/дл), або прямим методом. Оцінка ліпідного спектра також передбачає визначення рівня холестерину, не пов'язаного з ЛПВЩ (Х-не-ЛПВЩ), і співвідношення ЗХ/ Х-ЛПВЩ. Формула Фрідвальд при визначенні ліпідних параметрів в ммоль/л виглядає наступним чином:

Х-ЛПНЩ = ЗХ-Х-ЛПВЩ-ТГ/2,2;

при визначенні в мг/дл: Х-ЛПНЩ = ЗХ-Х-ЛПВЩ-ТГ/5.

Нормальні межі ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ:

Загальний холестерин - 5 ммоль/л або менше.

ЛПНЩ холестерин - 3 ммоль/л або менше.

ЛПВЩ холестерин - 1,2 ммоль/л або більше.

Тригліцериди сироватки - 1,7 ммоль/л або менше.

Метод визначення: ферментативно-колориметричний. Матеріал для аналізу ліпідного спектра крові: сироватка крові - 1 мл. Умови зберігання: <7 днів при температурі 2-8 ºС. Забір матеріалу (крові) здійснюється у вакуумну систему без антикоагулянту або з активатором згортання. Цілісна кров повинна бути доставлена в лабораторію протягом 2 годин при температурі 2-8°С. Підготовка пацієнта до аналізу: забір матеріалу (крові) здійснюється в ранковий час натщесерце. Напередодні дослідження виключається жирна їжа.

**Методи статистичної обробки результатів.** Всі отримані дані внесені до електронної бази даних, та проведений аналіз за допомогою пакету статистичних програм Exсel for Windows та STATISTICA.

Були використані методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювалася за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез приймалося рівним 0,05. Для центрування змінних використовували середні значення або медіани груп, у тому випадку, якщо дані не задовольняли нормальному розподілу. Дані представляли в таблицях або у вигляді графіків. Кількісні дані по тексту представлені у вигляді середніх значень (М), стандартних відхилень (SD), стандартної похибки (m), медіан (Ме).

Для порівняння центральних параметрів груп використовувалися параметричні і непараметричні методи: t-критерій Стьюдента, тести Вілкокосона (W) і Манна-Уїтні (МУ) [Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб: ВМедА, 2002. – 266 с.]. Для виявлення груп факторів, що впливають на досліджувані зміни, використовували покроковий регресійний аналіз. Для попарного порівняння груп використовувався критерій U - Манна-Уїтні (U).

Для оцінка прогностичного значення досліджуваних факторів на перебіг ІХС використовували метод логістичної регресії.

Для аналізу розвитку серцево-судинних ускладнень було використано процедуру Каплана-Мейера. Для розрахунку кривих Каплана-Мейера використовували комбіновану кінцеву точку, що включала інфаркт міокарду, госпіталізації у зв’язку з нестабільною стенокардією, погіршення перебігу серцевої недостатності, тромбози вен, смерть.

Таким чином, для виконання задач були використані наступні методи дослідження:загально-клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні:

1. Методи верифікації діагнозу та оцінки перебігу захворювання - (клінічна картина і скарги), ЕКГ в спокої, ЕхоКГ, рентгенографія грудної клітки, УЗД сонних артерій, лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, включаючи гемоглобін і підрахунок лейкоцитів, біохімічний аналіз крові - визначення креатиніну і кліренсу креатиніну, визначення ліпідного профілю, показники вуглеводного обміну), стрес-тести, коронароангіографія.
2. Методи оцінки біомаркерів запалення - визначення рівня Галектину-3, Р-селектину, високочутливого СРБ.
3. Методи оцінки атеросклеротичного ураження коронарних судин і периферичних судин, структурно-функціонального стану серця- (коронароангіографія, КТ-коронарних артерій, УЗД серця, каротидних артерій).
4. Методи оцінки вуглеводного обміну – визначення відсотку глікозильованого гемоглобіну, глікемія натще і після навантаження.
5. Методи оцінки ліпідного обміну (рівень холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ і ЗХ).
6. Методи оцінки структурно-функціональних показників серця та гемодинаміки (ультразвукове дослідження серця, добовий моніторинг ЕКГ).
7. Статистичні методи – методи параметричної статистики: оцінка достовірності відмінностей між групами порівняння, кореляційний, регресійний аналіз, процедура Каплана-Мейера.

Розділ 3

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНІВ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНА-3 З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

В цілому, у групі обстежених хворих із підтвердженою ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу середній рівень Галектина-3 в плазмі становив 12,2±5,5 нг/мл, Р-селектину - 90,0±46,5 нг/мл і hs-СРБ - 6,2 ±4,2 мг/л.

Проведений нами кореляційний аналіз виявив помірний достовірний взаємозв'язкок (r = 0.417, p = 0.033) між рівнями Р-селектину і Галектина-3 у плазмі хворих зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу (Рис. 3.1).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00001  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,066 | 4,728 | 1 | 67 | ,033 | 116,052 | -2,181 |
| Незалежна варіанта VAR00002. |

Рис. 3.1 Лінія регресії демонструє помірний достовірний звʼязок між рівнями Р-селектину і Галектина-3 у плазмі хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу.

Однак, при індивідуальному зіставленні рівнів біомаркерів у хворих, включених у дослідження виявлено, що у деяких хворих з рівнем Галектина-3 в плазмі нижче середнього, відзначалися дуже високі рівні Р-селектину - вище ніж 200,0 нг/мл, що може свідчити про активацію різних шляхів системної запальної реакції на індивідуальному рівні.

Проведений нами кореляційний аналіз виявив слабку негативну кореляцію (r = -0.131, p = 0.284) між рівнями Р-селектину і hs-СРБ у плазмі хворих зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу. Слабка негативна кореляція між показниками не досягнула достовірності, що підтвердив лінійний регресійний аналіз (Рис. 3.2).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00001  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лініний | ,017 | 1,164 | 1 | 67 | ,284 | 98,293 | -1,434 |
| Незалежна варіанта VAR00003. |

Рис.3.2 Лінія регресії демонструє слабку негативну кореляцію між рівнями Р-селектину і hs-СРБ у плазмі крові хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу.

Також не було виявлено взаємозв'язку між рівнями Галектина-3 і hs-СРБ у плазмі хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу (r = 0.011, p = 0.928), що підтвердив лінійний регресійний аналіз (Рис. 3.3).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00002  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лініний | ,000 | ,008 | 1 | 67 | ,928 | 12,122 | ,014 |
| Незалежна варіанта VAR00003. |

Рис. 3.3 Лінія регресії демонструє відсутність кореляції між рівнями Галектина-3 і hs-СРБ у плазмі крові хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу.

Таким чином, виявлений достовірний асоціативний зв'язок між рівнями Галектина-3 і Р-селектину у плазмі хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу. При цьому був відсутній взаємозв'язок обох біомаркерів зі стандартним биомаркером hs-СРБ, що створює передумови для отримання за допомогою нових біомаркерів додаткової прогностичної інформації у хворих з ІХС та ЦД 2 типу.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння виявлено більш високий рівень Р-селектину у підгрупі хворих зі стабільною стенокардією із супутнім цукровим діабетом (група 1) в порівнянні з підгрупою хворих з ЦД без ішемічної хвороби серця (група 3) (119,9±30,1 і 79,3±38,2 нг/мл, р <0.05, відповідно) (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Рівні біомаркерів запалення у пацієнтів, включених у дослідження**

**(М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| Групи порівняння(за наявністю стенокардії і ЦД 2 типу) | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| **1 група** (стенокардія у поєднанні з ЦД 2 типу (n=55) | 119,9±30,1\* | 13,2±7,2 | 7,8±4,5 |
| **2 группа** (стенокардія без ЦД 2 типу (n=34) | 95,1±49,9 | 12,4±5,3 | 7,1±3,6 |
| **3 группа** (ЦД 2 типу без стенокардії (n=30) | 79,3±38,2 | 12,1±5,6 | 5,2±3,7† |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей між групами 1 і 3 хворих

† - р<0.05 достовірність відмінностей між групами 1, 2 і 3 хворих

У групі хворих зі стабільною стенокардією без супутнього цукрового діабету (група 2) також рівень Р-селектину був вище, ніж у хворих з цукровим діабетом без стенокардії (група 3), проте, відмінності між показниками не досягнули достовірності.

У той же час, рівень Галектину-3 у плазмі не відрізнявся в групі хворих на стенокардію з супутнім цукровим діабетом в порівнянні з групами хворих на стенокардію з відсутністю СД і хворих на цукровий діабет без стенокардії (13,2±7,2, 12,1±5,6 нг/мл і 12,4±5,3 нг/мл відповідно). Рівень hs-СРБ був достовірно нижче у групі хворих з цукровим діабетом без стенокардії у порівнянні з хворими на стенокардію, як у поєднанні з цукровим діабетом, так і при його відсутності (7,8±4,5, 7,1±3,6 і 5,2±3,7 мг/л, р <0.05, відповідно).

Проведено аналіз, що включав оцінку достовірності відмінностей, кореляційний аналіз і лінійну регресію різних факторів, які можуть впливати на рівні макреров запалення Р-селектину, Галектину-3 і hs-СРБ у хворих на стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах чоловіків і жінок, хворих стабільною стенокардією, виявлено більш високий рівень Р-селектину у підгрупі жінок в порівнянні з чоловіками (93,0±53,5 і 88,1±41,6, р>0.05, відповідно). Також рівень Галектину-3 був вище у підгрупі жінок в порівнянні з підгрупою чоловіків (13,3±5,1 нг/мл і 11,6±5,4 нг/мл відповідно) (Табл. 3.2). Аналогічна тенденція спостерігалася і для рівня hs-СРБ, який був вище у жінок в порівнянні з чоловіками (6,7±4,0 і 5,8±4,2, р>0.05, відповідно).

Таблиця 3.2

**Рівні біомаркерів запалення у пацієнтів в залежності від статі**

**(М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| Стать хворих | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| чоловіки (n=70) | 88,1±41,6 | 11,6±5,45 | 5,8±4,2 |
| жінки (n=51) | 93,0±+53,5 | 13,3±5,1 | 6,7±4,0 |
| всього (n=121) | 90,0±46,5 | 12,2±5,4 | 6,18±4,23 |

Кореляційні взаємозв'язки зі статтю хворих були відсутні для всіх біомаркерів: (r = 0.062, p = 0.614) - для рівня Р-селектину в плазмі, (r = 0.154, p = 0.207) - для рівня Галектину-3 і (r = 0.10, p = 0.414) - для рівня hs-СРБ.

Проаналізовано залежність рівнів біомаркерів запалення у хворих від віку (Табл. 3.3). Рівень Р-селектину у плазмі хворих старше 60 років знижувався в порівнянні з хворими у віці до 60 років, відмінності рівня Р-селектину у хворих 60-80 років і старше 80 років були незначними.

Таблиця 3.3

**Рівні біомаркерів запалення у пацієнтів, включених у дослідження**

**в залежності від віку (Х ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| Вік хворих | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| до 60 років | 92,7+41,6 | 13,1+5,4 | 5,1+3,7 |
| 60-80 років | 79,3+43,6 | 14,4+5,2 | 7,0+3,1 |
| старше 80 років | 77,7+53,5 | 18,0+5,1 | 9,3+3,3† |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих до 60 років

† - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих 60-80 років

Проведений нами кореляційний аналіз виявив слабкий недостовірний негативний взаємозв'язок ( r =-0.106, p=0.387) між рівнями Р-селектину і віком хворих зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу, що підтвердив лінійний регресійний аналіз (Рис. 3.4.)



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Линейный | ,011 | ,758 | 1 | 67 | ,387 | 64,355 | -,027 |
| Незалежна варіанта VAR00008. |

Рис. 3.4 Лінія регресії демонструє слабкий недостовірний негативний взаємозв'язок між рівнем Р-селектину та віком в плазмі у хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу.

Проведений нами кореляційний аналіз не виявив взаємозв'язку (r = 0.008, p = 0.949) між рівнями Р-селектину і віком хворих зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу, що підтвердив лінійний регресійний аналіз (Рис. 3.5).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,000 | ,004 | 1 | 67 | ,949 | 61,768 | ,017 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 3.5 Лінія регресії демонструє відсутність взаємозвязку між рівнем Галектину-3 та віком в плазмі у хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу

Помірний, але недостовірний позитивний взаємозв'язок спостерігався між рівнем hs-СРБ у плазмі і віком хворих (Рис. 3.6), коефіцієнт кореляції (r = 0.196, p = 0.106).

Таким чином, стать і вік були асоційовані з рівнями біомаркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця и ЦД 2 типу. Причому, якщо стать хворих мала однаковий вплив: рівні всіх біомеркеров в плазмі були трохи вищими у жінок в порівнянні з чоловіками, то щодо віку хворих біомаркери запалення демонстрували різну залежність. Так, якщо рівень Р-селектину мав тенденцію до зниження з віком, а рівень Галектину-3 не змінювався, то рівень hs-СРБ значно збільшувався у хворих похилого та старечого віку.



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,039 | 2,686 | 1 | 67 | ,106 | 58,613 | ,543 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 3.6 Лінія регресії демонструє помірний, але недостовірний позитивний взаємозв'язок між рівнем в плазмі hs-СРБ та віком у хворих з ішемічною хворобою серця та ЦД 2 типу

Проведений аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від віку, в якому у хворих були діагностовані клінічні прояви ІХС. Всі хворі були розділені на 3 підгрупи: 1-я підгрупа - хворі, у яких клінічні прояви ІХС були виявлені у віці до 50 років, до другої підгрупи увійшли хворі з першими клінічними проявами ІХС діагностованими у віці від 50 до 60 років, до третьої - хворі, у яких перші клінічні прояви ІХС діагностовано у віці старше 60 років (Табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Рівні біомаркерів запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з наявністю або відсутністю цукрового діабету 2 типу в залежності від віку в якому вперше діагностована стенокардія (Х ± sx) (n=91)**

|  |  |
| --- | --- |
| Вік в якому вперше діагностована стенокардія | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| до 50 років | 80,6±36,3 | 11,9±4,33 | 5,5±2,7 |
| 50-60 років | 91,3±41,2 | 11,8±5,01 | 5,3±3,3 |
| старше 60 років | 128,7±44,7\* | 12,3±5,3 | 8,1±3,0† |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з группою, в якій стенокардія діагностовано у віці до 50 років

† - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з группою, в якій стенокардія діагностовано у віці 50-60 років

У другій підгрупі хворих, у яких стенокардія була діагностована вперше у віці 50-60 років рівні Галектину-3 і hs-СРБ достовірно не відрізнялися від рівнів у підгрупі хворих, у яких стенокардія вперше діагностована у віці до 50 років, а рівень Р-селектину у плазмі мав недостовірну тенденцію до збільшення.

Однак, у підгрупі хворих, у яких клінічні прояви ІХС вперше були виявлені у віці старше 60 років мали достовірно і значно вищий рівень Р-селектину у порівнянні з хворими 1-й і 2-ї підгруп (128,7±44,7 нг/мл , 91,3±41,2 нг/мл і 80,6±36,3 нг/мл відповідно, р <0.05). Також відзначалося достовірне і значне збільшення рівня hs-СРБ у хворих 3-ї підгрупи у порівнянні з хворими 1-й і 2-ї підгруп (8,1±3,0 мг/мл, 5,3±3,3 мг/мл і 5,5±2,7 мг/мл відповідно, р <0.05).

Проведений кореляційний і регресійний аналіз підтверджує достовірний взаємозв'язок рівнів біомаркеров в плазмі крові хворих зі стабільною стенокардією з віком, в якому у хворих діагностовано перші клінічні прояви. Виявлено достовірна кореляція (r = 0.239, p = 0.048) рівня Р-селектину з віком, в якому у хворих діагностовано вперше прояви стенокардії (Рис.3.7).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,057 | 4,061 | 1 | 67 | ,048 | 45,217 | ,053 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 3.7. Лінія регресії демонструє достовірний кореляційний зв'язок між рівнем в плазмі Р-селектину і віком, в якому у хворих з ішемічною хворобою серця діагностовано перші клінічні прояви.

Взаємозв'язок рівня Галектину-3 з віком, в якому у хворих зі стенокардією були діагностовані перші клінічні прояви буа незначний і недостовірний, а рівень hs-СРБ демонстрував помірний кореляційний зв'язок, який, однак, не був достовірним (r = 0.211, p = 0.082).

Аналіз взаємозв'язку рівнів біомаркерів запалення з функціональним класом стенокардії (ФК) за даними проби з навантаженням показав, що у хворих з 2 ФК рівень Р-селектину був достовірно нижче середнього рівня, а hs-СРБ достовірно вище. При цьому, рівень Галектину-3 не відрізнявся від середнього рівня у групі в цілому (Табл. 3.5).

Відзначено більш низький рівень Р-селектину у хворих з 3 ФК у порівнянні з хворими з 2 ФК, в той же час, середній рівень Галектину-3 в плазмі хворих з 3 ФК і 2 ФК не відрізнявся, а рівень hs-СРБ був недостовірно вище (5,2±3,0 і 9,1±4,1 мг/л, р >0.05, відповідно). Тенденція до збільшення рівня Р-селектину зберігалася у хворих з 4 ФК, у яких він був достовірно вище, ніж у хворих з 2 ФК (95,7±32,2 і 79,1±48,5 нг/мл, р <0.05 , відповідно).

Таблиця 3.5

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих зі стабільною стенокардією з наявністю або відсутністю цукрового діабету 2 типу залежно від функціонального класу за даними проби навантаження (Х ± sx) (n=91)**

|  |  |
| --- | --- |
| Функціональний клас стенокардії | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| 2 ФК | 79,1±48,5 | 12,1±5,1 | 4,5±2,8 |
| 3 ФК | 89,2±21,4 | 12,3±4,7 | 5,2±3,0 |
| 4 ФК | 98,7±32,2\* | 9,7±3,7 | 9,1±4,1\* |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на стенокардію з 2 ФК за даними проби навантаження

У хворих з 4 ФК також були нижче рівні Галектину-3 (9,3±3,7 і 12,1±5,1 нг/мл, р >0.05, відповідно) і вище рівеньhs-СРБ у порівнянні з хворими з 2 ФК (5,1±3,0 і 9,1±4,1 мг/л, р<0.05, відповідно). Кореляційний аналіз показав, що тільки рівень hs-СРБ демонстрував достовірно негативний кореляційний зв'язок з ФК за даними навантажувальних проб (r = 0.364, p = 0.009).

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда. Була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня Р-селектину і Галектину-3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця з наявністю або відсутністю цукрового діабета 2 типу в залежності від наявності перенесеного інфаркту міокарда (Х ± sx) (n=91)**

|  |  |
| --- | --- |
| Інфаркт міокарду в анамнезі | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Перенесений інфаркт міокарду | 91,25±21,4 | 12,66±4,1 | 5,28±3,0 |
| Не переносили інфаркт міокарду |  87,96±41,3 | 11,81±4,76 | 6,9±2,2 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на ІХС, які не переносили інфаркт міокарда

Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда свідчать дані кореляційного аналізу, який не виявив достовірних кореляційних зв'язків жодного з біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Рівні біомаркерів запалення у хворих, включених у дослідження, в залежності від наявності супутньої фібриляції передсердь (М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| Фібриляція передсердь | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| З фібриляцією передсердь | 79,27±34,46 | 14,02±3,27\* | 5,82±3,82 |
| Без фібриляції передсердь | 105,96±43,91\* | 9,13±4,13 | 6,29±4,37 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих без фібриляції передсердь

У хворих з супутньою фібриляцією передсердь рівень Р-селектину у плазмі був нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом (105,96±43,91 і 79,27±34,46 нг/мл, р <0.05 , відповідно), а рівень Галектину-3 був достовірно вище. При цьому наявність супутньої фібріляції передсердь не впливала достовірно на рівень hs-СРБ.

Вивчено взаємозв'язок рівнів нових біомаркерів запалення з курінням у хворих на ішемічну хворобу серця (Табл. 3.8).

У групі курців хворих на ІХС виявлено недостовірно вищий рівень Р-селектину у порівнянні з хворими що не курять (99,2±23,5 нг/мл, 88,2±37,1 нг/мл відповідно, р> 0.05). Також відзначалося достовірне збільшення рівня hs-СРБ у курців в порівнянні з тими, хто не курить (7,2±2,9 мг/мл і 5,96±2,1 мг/мл відповідно, р <0.05).

Таблиця 3.8

**Рівні біомаркерів запалення у хворих, включених у дослідження, що курять і не курять (М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| Куріння | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Курці | 99,2±23,5 | 11,06±3,7 | 7,2±2,9\* |
| Не курять |  88,2±37,1 | 12,4±3,93 | 5,96±2,1 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на ІХС, що не курять

**Резюме.** Таким чином, рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих ішемічною хворобою серця демонструють помірний достовірний взаємозв'язкок (r = 0.417, p = 0.033) між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні, при цьому обидва біомаркери запалення не пов'язані з рівнем hs-СРБ (слабка негативна кореляція (r = -0.131, p = 0.284) з рівнем Р-селектину та відсутність кореляції (r = 0.011, p = 0.928) з рівнем Галектина-3), що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді.

Не було виявлено достовірного впливу на рівні Р-селектину і Галектину-3 статі і віку хворих на ішемічну хворобу серця, але виявлено достовірну кореляцію (r = 0.239, p = 0.048) рівня Р-селектину з віком, в якому у хворих діагностовано вперше прояви стенокардії. При цьому, в різних вікових групах переважали різні механізми запальної відповіді. Вперше встановлені взаємозв'язки між рівнями Р-селектину та Галектину-3 при наявності значної варіативності на індивідуальному рівні та відсутності зв'язку з рівнем високочутливого СРБ у хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Уточнені дані про вплив різних факторів на рівні Р-селектину та Галектину-3. Зокрема вивлено вплив віку хворих та віку, в якому маніфестували клінічні прояви ішемічної хвороби серця та переваження різних запальних механізмів в різних вікових групах. Вперше виявлено, що на рівень Р-селектину і Галектину-3 найбільший вплив мав ступінь атеросклеротичного ураження судин.

**Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:**

1. Хвисюк М.А. Клиническая и патогенетическая роль новых биомаркеров воспаления у больных страдающих ИБС и сопутсвующим СД 2 типа – Медицина ХХІ століття. 2014. С.120-121.
2. Хвисюк М.О. Більченко О.В. Зміни біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину 3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. – Український кардіологічний журнал.2016.№3. С. 124-125.
3. Хвисюк М.А. Исследование новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.-ScienceRise:MedicalScience. 2016 №9(5) с. 71-74
4. Хвисюк М.А. Сравнительный анализ новых биомаркеров воспаления Галектин-3, Р-селектин и HS-СРБ у пациентов со стабильной ИБС. - Проблеми безперервної медичної освіти та науки 2017. №2. С.81-84.
5. Більченко О.В., Хвисюк М.О. Р-селектин і Галектин-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. - Український кардіологічний журнал.2017.№1. С. 44-45.
6. Хвисюк М.А. Изменения уровня новых биомаркеров воспаления Галектин-3, Р-селектин у пациентов с стабильной ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. – Медицина ХХІ століття. 2017. С.95-97.

Розділ 4

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 З ЛІПІДНИМ, ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПАЦІЄНТІВ**

Проведений аналіз взаємозв'язків рівнів Р-селектину та Галектину-3 з вуглеводним та ліпідним обміном. При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння виявлено більш високі рівень Р-селектину у групі хворих зі стабільною стенокардією із супутнім цукровим діабетом (група 1) в порівнянні з групою хворих з ЦД без ішемічної хвороби серця (група 3) (119,9±30,1 і 79,3±38,2 нг/мл, р <0.05, відповідно). У групі хворих зі стабільною стенокардією без супутнього цукрового діабету (група 2) також рівень Р-селектину був вище, ніж у хворих з цукровим діабетом без стенокардії (група 3), проте, відмінності між показниками не досягнули достовірності.

У той же час, рівень Галектину-3 в плазмі не відрізнявся в групі хворих на стенокардію з супутнім цукровим діабетом в порівнянні з групами хворих на стенокардію з відсутністю ЦД та хворих на цукровий даібетом без стенокардії (13,2±7,2, 12,1±5,6 нг/мл і 12,4±5,3 нг/мл відповідно). Рівень hs-СРБ був достовірно нижче в групі хворих з цукровим діабетом без стенокардії у порівнянні з хворими на стенокардію, як в поєднанні з цукровим діабетом, так і при його відсутності (7,8±4,5, 7,1±3,6 і 5,2±3,7 мг/л, р <0.05, відповідно).

Проведено розподіл хворих на групи за рівнем глікемії. Всі хворі були поділені на 3 підгрупи. В першу підгрупу увійшли хворі з цукровим діабетом (рівень глікемії натще > 7,0 ммоль/л, або ≥ 11,1 ммоль/л після навантаження (або постпрандіальна), або глікозильований гемоглобін ≥ 6,5%), в другу підгрупу були включені хворі з пред-діабетом (рівень глікемії натще 5,6-6,9 ммоль/л, або 7,8-11,0 ммоль/л після навантаження (або постпрандіальна), або глікозильований гемоглобін 5,6-6,4%), групу контроля склали хворі з ішемічною хворобою серця та нормальним рівнем глікемії.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння виявлено більш високий рівень Р-селектину у підгрупі хворих із цукровим діабетом (група 1) в порівнянні з підгрупою хворих з пред-діабетом та підгрупою хворих з нормальним обміном вуглеводів (група 3) (97,46±26,25, 92,43±37,42 і 84,37±41,29 нг / мл, р >0.05, відповідно) (Табл. 4.1), проте відмінності мали характер недостовірної тенденції.

Таблиця 4.1

**Рівні біомаркерів запалення у хворих відповідно до порушень вуглеводного обміну(М ± sx)**

|  |  |
| --- | --- |
| Групи порівняння(за порушеннями вуглеводного обміну) | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| 1 група (ЦД 2 типу) | 97,46±26,25 | 14,34±4,65 | 7,46±2,34 |
| 2 группа (пред-діабет) | 92,43±37,42 | 12,87±4,12 | 7,23±3,52 |
| 3 группа (норма) | 84,37±41,29 | 11,76±5,54 | 5,32±3,12† |

† - р<0.05 достовірність відмінностей між групами 1 і 3 хворих

Рівень Галектину-3 у плазмі демонстрував аналогічну тенденцію до більш високого рівня у підгрупі хворих з цукровим діабетом в порівнянні з хворими з пред-діабетом та підгрупою хворих з нормальним вуглеводним обміном (14,34±4,65;12,87±4,12 нг/мл і 11,76±5,54 нг/мл, р >0.05, відповідно). Рівень hs-СРБ був достовірно вище в підгрупі хворих з цукровим діабетом в порівнянні з хворими з нормальним рівнем вуглеводів, (7,46±2,34, 7,23±3,52 і 5,32±3,12 мг/л, р <0.05, відповідно).

Проведений нами кореляційний аналіз виявив середньої сили достовірну кореляцію (r = 0.301, p = 0.018), між рівнями Р-селектину і рівнем глікемії натще також, як і з рівнем глікозильованого гемоглобіну (r = 0.256, p = 0.043) у плазмі хворих зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу (Рис. 4.1).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,091 | 5,894 | 1 | 59 | ,018 | 4,878 | ,013 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 4.1 Лінія регресії демонструє середньої сили достовірний зв'язок рівня Р-селектину та глікемії натще у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу.

Проведено розподіл хворих на підгрупи за наявністю абдомінального ожиріння. Всі хворі були поділені на 5 підгруп в залежності від індексу маси тіла за класифікацією ВООЗ. У першу підгрупу увійшли хворі з нормальним індексом маси тіла (ІМТ=18,5-24,9 кг/м2) в другу підгрупу хворі з надлишковою масою тіла (ІМТ=25,0-29,9 кг/м2), в третю підгрупу з 1 ступенем ожиріння (ІМТ=30,0-34,9 кг/м2), в четверту – з 2 ступінем ожиріння (ІМТ= 35,0-39,9 кг/м2) і в п'яту – з 3 ступінем ожиріння (ІМТ = 40,0 кг/м2 і більше).

При аналізі рівнів біомаркерів запалення у підгрупах порівняння виявлено більш високий рівень Р-селектину в підгрупі хворих із ожирінням 3 ступеня у порівнянні з підгрупою хворих з нормальною вагою та надлишковою вагою тіла (99,37±36,72, 82,22±31,54 і 94,28±28,33 нг/мл, р > 0.05, відповідно) (Табл. 4.2), проте загальна тенденція до збільшення рівня Р-селектину в залежності від індекса маси тіла була недостовірною.

Таблиця 4.2

**Рівні біомаркерів запалення у хворих, включених у дослідження відповідно до індексу маси тіла (М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| ІМТ (кг / м2) | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| 18,5-24,9 | 82,22±31,54 | 9,27±3,43 | 4,56±2,53 |
| 25,0-29,9 | 94,28±28,33 | 11,56±3,98 | 5,42±3,21 |
| 30,0-34,9 | 88,67±39,12 | 10,23±4,54 | 5,62±3,62 |
| 35,0-39,9 | 97,45±32,64 | 11,65±3,48 | 6,13±2,72 |
| 40,0 і більше | 99,37±36,72 | 12,76±4,81 | 6,24±3,82 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей між групами хворих

Рівень Галектину-3 у плазмі демонстрував аналогічну тенденцію до більш високого рівня в групах хворих з ожирінням у порівнянні з хворими з нормальною вагою тіла (12,76±4,81;11,65±3,48 і 9,27±3,43 нг/мл, р>0.05, відповідно). Але, як і у випадку з рівнем Р-селектину в плазмі, ця тенденція не була достовірною. Рівень hs-СРБ був дещо недостовірно вище у підгрупі хворих з ожирінням 3 ступіня в порівнянні з хворими з нормальною вагою тіла (6,24±3,82 і 4,56±2,53 мг/л, р>0.05, відповідно).

Аналіз взаємозв'язку Р-селектину з індексом маси тіла дозволив виявити середньої сили кореляцію (r=0.317, p=0.069), яка не досягла достовірності. Рівень Галектину-3 також недостовірно корелював з індексом маси тіла (r=0.308, p=0.178). Кореляція рівня у плазмі hs-СРБ демонструвала недостовірний позитивний взаємозв'язок з індексом маси тіла.

Також проведено аналіз взаємозв'язків рівнів нових біомаркерів запалення в плазмі пацієнтів на ішемічну хворобу серця з нормальним рівнем холестерину в плазмі.

Кореляційний взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну показав наявність достовірного негативного кореляційного взаємозв'язку рівня Галектину-3 в плазмі з рівнем загального холестерину (r=-0,379; р=0,023), також спостерігалася кореляція з рівнем холестерину ЛПНЩ, що не була достовірною (r= 0,09; р=0,959) (Табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Коефіцієнти кореляції біомаркерів запалення з показниками ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця (r, p)**

|  |  |
| --- | --- |
| Ліпідний обмін | Біомаркери запалення |
| Р-селектин | Галектин-3 | hs-СРБ |
| Загальний холестерин | 0,05 (р=0,772) | -0,379 (р=0,023)\* | 0,051 (р=0,776) |
| ЛПНЩ | 0,09 (р=0,959) | -0,293 (р=0,088) | 0,179 (р=0,303) |
| ЛПВЩ | -0,075 (р=0,669) | -0,222 (р=0,200) | -0,139 (р=0,426) |
| Тригліцериди | 0,161 (р=0,355) | -0,049 (р=0,782) | -0,274 (р=0,111) |

 \* - р<0.05 достовірність коефіцієнта кореляції

Лінійна регресія показників рівня Галектину-3 в плазмі і загального холестерину представлена на Рис. 4.2.

Кореляція рівня Галектину-3 з рівнем холестерину ЛПВЩ була слабкішою і недостовірною (r=-0,222; р=0,200). Найслабший рівень кореляції спостерівався між рівнем Галектину-3 та рівнем тригліцеридів у плазмі (r=-0,049; р=0,782).

Рівень hs-СРБ в плазмі демонстрував слабкі недостовірні кореляційні звязки зі всіма показниками ліпідного обміну. Найслабший рівень кореляції спостерівався між рівнем hs-СРБ та рівнем загального холестерину у плазмі (r=0,051; р=0,776).

Найнижчий рівень кореляції виявлений між показниками ліпідного обміну та рівнем Р-селектину загального в плазмі.



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,143 | 5,692 | 1 | 34 | ,023 | 5,983 | -,090 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 4.2 Лінія регресії демонструє достовірний негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем Галектину-3 і рівнем загального холестерину в плазмі крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабетом 2 типу.

**Резюме**. Таким чином, виявлено вплив порушень вуглеводного обміну на рівні біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3, але найбільший вплив вони мали на рівень hs-СРБ, що може свідчити при залучення різних механізмів активації системного запалення при порушеннях вуглеводного обміну, що призводить до підвищення рівня hs-СРБ, який є найбільш інтегральним показником.

На рівні біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3 та hs-СРБ мали наявність у хворих абдомінального ожиріння. Спостерігалась тенденція до підвищення рівнів всіх біомаркерів зі збільшенням індексу маси тіла, проте ця тенденція не була достовірною.

Найбільш потужний достовірний негативний кореляційний взаємозв'язок з рівнем загального холестерину плазми демонстрував рівень Галектину-3 (r=-0,379; р=0,023).

Загалом, порушення вуглеводного обміну призводили до зростання рівнів біомаркерів системного запалення, при цьому, найбільше порушення вуглеводного обміну впливали на рівень hs-СРБ. Порушення ліпідного обміну найбільше впливали на рівень Галектину-3 в плазмі, що підтверджується достовірним негативним кореляційним звязком його з рівнем загального холестерину.

**Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:**

1. Хвисюк М.А., Бильченко А.В. Влияние нарушений углеводного обмена на уровни биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией. – Georgianmedicalnews. 2018. №2. С. 48-53.
2. Більченко О.В., Хвисюк М.О. Р-селектин і Галектин-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. - Український кардіологічний журнал.2017.№1. С. 44-45.
3. Хвисюк М.А. Исследование новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.-ScienceRise: Medical Science. 2016 №9(5) с. 71-74
4. Хвисюк М.А. Сравнительные анализ новых биомаркеров воспаления Галектин-3, Р-селектин и HS-СРБ у пациентов со стабильной ИБС. - Проблеми безперервної медичної освіти та науки 2017. №2. С.81-84.

Розділ 5

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 ЗІ СТУПЕНЕМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ АРТЕРІЙ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЯ ТА ПОКАЗНИКАМИ ГЕМОДИНАМІКИ**

Рівень системного запалення може впливати на ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій, структурно-функціональний стан серця та, внаслідок цього, через розвиток ендотеліальної дисфункції, на показники серцевої та системної гемодинаміки. Завдання, яке вирішувалось у даному розділі – пошук залежностей між атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, структурно-функціональним станом серця та показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки.

Проаналізовані взаємозв'язки рівнів нових біомаркерів запалення зі ступенем стенозування коронарних артерій за даними коронарографії (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

**Рівні біомаркерів запалення у плазмі у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з наявністю або відсутністю цукрового діабету 2 типу залежно від кількості стенозованих коронарних артерій (ступінь стенозування> 50%) (М ± sx)**

|  |  |
| --- | --- |
| Кількість стенозованих коронарних артерій(ступінь стенозування> 50%) | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| 1 артерія | 58,0±39,8 | 10,7±3,9 | 6,5±3,1 |
| 2 артерії | 74,4±28,3 | 11,8±4,3 | 5,9±3,7 |
| 3 артерії | 159,9±42,4\*† | 12,5±4,1 | 7,6±3,0\*† |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на стеноз 1 коронарної артерії

† - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на стеноз 2 коронарних артерій

У хворих зі стенозом 2 коронарних артерій зазначалося недостовірне збільшення рівня Р-селектину у порівнянні з хворими, у яких виявлено стеноз 1 коронарної артерії. При стенозуванні 3-х коронарних артерій рівень Р-селектину збільшувався достовірно у 2 раза до 159,9±42,4 нг/мл у порівнянні з хворими з стенозуванням 1 і 2 коронарних артерій. Аналогічним чином змінювався рівень hs-СРБ, достовірно збільшуючись до 7,6±3,0 мг/л у хворих із стенозом 3 коронарних артерій у порівнянні з хворими, у яких виявлено стеноз 1 і 2 коронарних артерій.

Проведений нами кореляційний аналіз виявив достовірний взаємозв'язок (r = 0.483, p = 0.023) між рівнями Р-селектину зі ступенем максимального стенозу коронарних артерій у хворих зі стабільною стенокардією та ЦД 2 типу (Рис. 5.1.).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,057 | 4,061 | 1 | 67 | ,048 | 45,217 | ,053 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 5.1 Лінійна регресія демонструє достовірний взаємозв'язок між рівнем в плазмі Р-селектина і ступенем стенозування коронарних артерій за даними коронароангіографії.

Достовірність отриманих результатів дозволила нам запропонувати оригінальний спосіб діагностики кількості ураження коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу, який відрізняється від існуючих тим, що визначають маркер запалення Р-селектин, і при значному перебільшенні середнього рівня у хворих з ІХС і ЦД 2 типу (>140 нг/мл) діагностують стеноз 3-х коронарних артерій, при цьому стенозування 1 коронарної артерії визначають при значенні Р-селектину майже в 2 рази нижче (<45 нг/мл), ніж в групі в цілому (Деклараційний патент України на корисну модель №123572U).

 Взаємозв'язок рівня hs-СРБ зі ступенем стенозу коронарних артерій був незначним і недостовірним. Ще більш слабкий недостовірний кореляційний зв'язок зі ступенем стенозу коронарних артерій демонстрував рівень Галектину-3 (r = 0.126, p = 0.578).

Було проаналізовано вплив рівня артеріального тиску на рівні біомаркерів запалення (Рис. 5.2, Рис.5.3). Всі хворі були поділені на підгрупи, в залежності від ступеня артеріального тиску.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в підгрупах виявлено більш високий рівень Р-селектину у підгрупі у хворих із АГ 3 ступіня, в порівнянні з підгрупою хворих з нормальним АТ, проте, відмінності між групами носили недостовірний характер (р > 0.05). Загальна тенденція до збільшення рівня Р-селектину, в залежності від ступіня артеріального тиску, також мала недостовірний характер.

Рівень hs-СРБ був дещо недостовірно вище в підгрупі хворих з АГ 3 ступіня, в порівнянні з хворими з нормальним артеріальним тиском (6,32±3,25 і 4,31±2,08 мг/л, р >0.05, відповідно).

З метою виявлення взаємозвязків рівнів нових біомаркерів запалення зі структурно-функціональними показниками серця, був проведен кореляційний та лінійний регрессійний аналіз.



Рис. 5.2 Рівень Р-селектину у групах хворих в залежності від ступеня артеріальної гіпертензії

Рівень Галектину-3 в плазмі не залежав від ступеня артеріальної гіпертензії (Рис. 5.3).



Рис. 5.3 Рівень Галектину-3 в групах хворих, в залежності від ступіня артеріальної гіпертензії

Кореляція всіх біомаркерів запалення з діаметром аорти носила слабкий та недостовірний характер (Табл. 5.2). Також слабкий та недостовірний характер був у кореляційних звязків рівня Р-селектина та hs-СРБ (r=-0,087, р=0,213 та r=0,004, р=0,873, відповідно) з передне-заднім розміром лівого передсердя. Помірна кореляція передне-заднього розміру лівого передсердя виявлення з рівнем Галектину-3, яка, проте, не досягла рівня достовірності (r=0,211, р=0,167).

Не було виявлено кореляційних звязків кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка з рівнями біомаркерів системного запалення у плазмі хворих на ішемічну хворобу серця.

Таблиця 5.2

**Коефіцієнти кореляції біомаркерів запалення зі структурно-функціо-нальними показниками серця у хворих, включених у дослідження (r, p) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| Структурно-функціональні показники | Біомаркери запалення |
| Р-селектин | Галектин-3 | hs-СРБ |
| Діаметр аорти (см) | 0,119 (р=0,546) | -0,098(р=0,134) | 0,132(р=0,324) |
| ЛП передньо-задній розмір (см) | -0,087(р=0,213) | 0,211(р=0,167) | 0,004(р=0,873) |
| ЛШ КДР (см) | -0,024(р=0,335) | 0,187(р=0,086) | -0,175(р=0,406) |
| ЛШ КСР (см) | 0,161 (р=0,355) | 0,204(р=0,075) | 0,086(р=0,111) |
| Товщина Зс ЛШ (см) | 0,231 (р=0,109) | 0,297 (р=0,082) | 0,167(р=0,306) |
| Товшина МШП (см) | -0,108(р=0,786) | 0,310(р=0,062) | 0,283(р=0,199) |
| ІММ ЛШ (г/м2) | 0,205 (р=0,187) | 0,406(р=0,007) | 0,301(р=0,098) |
| Фракція викиду, % | 0,289 (р=0,101) | -0,396(р=0,032) | 0,112(р=0,302) |
| Діаметр правого шлуночка (см) | -0,090(р=0,835) | 0,301(р=0,102) | -0,045(р=0,673) |

Також кореляційний звязок кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка з рівнями Р-селектина та hs-СРБ був слабкий та недостовірний (r=-0,024, р=0,335 та r=0,086, р=0,111). В той же час, спостерігалась помірна кореляція кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка з рівнем Галектину-3, яка, проте, не досягла рівня достовірності (r=0,204, р=0,075).

Аналогічна тенденція спостерігалась для кореляції рівня Галектину-3 з товщиною задньої стінки лівого шлуночка (r=0,297, р=0,082). В той час, як рівні Р-селектину та hs-СРБ демонстрували слабкий та недостовірний кореляційний звязок з товщиною задньої стінки лівого шлуночка.

Так само, слабкий та недостовірний характер був у кореляційних звязків рівня Р-селектина та hs-СРБ (r=-0,108, р=0,786 та r=0,283, p=0,199), відповідно) з товщиною міжшлункової перегородки. Рівень же Галектину-3 в плазмі крові мав помірний кореляційний звязок та межі досягнення рівня достовірності (r=0,310, р=0,062).

Достовірний кореляційний зв'язок виявлено між рівнем Галектину-3 в плазмі крові та індексом маси міокарда лівого шлуночка (r=0,406, р=0,007), що підтвердив лінійний регресійний аналіз (Рис. 5.4.) при відсутності кореляції з індексом маси міокарда рівня в плазмі Р-селектину.

Спостерігався помірний кореляційний звязок і рівня hs-СРБ з індексом маси міокарду лівого шлуночка, проте, на відміну від Галектину-3 він не досяг рівня достовірності (r=0,301, р=0,098).

Також рівень Галектину-3 в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця демонстрував негативний достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з фракцією викиду лівого шлуночка (r=-0,396, р=0,032).В той час, як рівні Р-селектину та hs-СРБ демонстрували відсутність достовірних кореляційних звязків з фракцією викиду лівого шлуночка.

Діаметр правого шлуночка мав помірної сили недостовірний кореляційний зв'язок з рівнем Галектину-3 в плазмі (r=0,301, р=0,102), при відсутності звязків з рівнями Р-селектина та hs-СРБ (r=-0,090, р=0,835 та r=-0,045, р=0,673, відповідно).



|  |
| --- |
| **Зведення моделі та оцінки параметрів** |
| Залежна варіанта: VAR00011  |
| Рівняння | Зведення для моделі | Оцінки параметрів |
| R-квадрат | F | ст.св.1 | ст.св.2 | Знч. | Константа | b1 |
| Лінійний | ,091 | 5,894 | 1 | 59 | ,018 | 4,878 | ,013 |
| Незалежна варіанта VAR00009. |

Рис. 5.4 Лінія регресії демонструє достовірний кореляційний зв'язок рівня Галектину-3 та індексу маси міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця.

Проведено аналіз залежності рівнів біомаркерів запалення з гіпертрофією лівого шлуночка. Всі хворі були розділені на дві підгрупи порівняння: з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка та без гіпертрофії. Наявність гіпертрофії міокарду лівого шлуночка визначалась, як значення індексу маси міокарда лівого шлуночка у чоловіків більше ніж 125 г/м2, та більше 110 г/м2 у жінок.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в підгрупах з гіпертрофією лівого шлуночка та без гіпертрофії виявлено більш високий рівень Р-селектину в підгрупі з гіпертрофією в порівнянні з хворими без гіпертрофії (92,56±34,53 і 88,89±37,21,р >0.05, відповідно), проте, ці відмінності носили недостовірний характер. В той час, як рівень Галектину-3 був достовірно вище в підгрупі хворих з гіпертрофією, в порівнянні з підгрупою хворих без гіпертрофії (14,67±2,24 нг / мл і 10,88±5,67 нг / мл, р<0.05, відповідно) (Табл. 5.3).

Аналогічна тенденція спостерігалася і для рівня hs-СРБ, який був вище у хворих з гіпертрофією лівого шлуночка в порівнянні з хворими без гіпертрофії (6,67±3,52 і 5,23±2,71, р >0.05).

Таблиця 5.3

**Рівні біомаркерів запалення у плазмі хворих, включених у дослідження в залежності від наявнасті гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| ГЛШ | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| З ГЛШ | 92,56±34,53 | 14,67±2,24\* | 6,67±3,52 |
| Без ГЛШ | 88,89±37,21 | 8,12±3,21 | 5,23±2,71 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей між групами хворих

Проведено аналіз залежності рівнів біомаркерів запалення від фракції викиду лівого шлуночка. Всі хворі були розділені на дві підгрупи порівняння: з фракцією викиду лівого шлуночка <40% та >40%.

В той час, як рівень Галектину-3 був достовірно вище у підгрупі хворих з фракцією викиду лівого шлуночка <40% в порівнянні з групою хворих, у яких фракція викиду лівого шлуночка >40% (13,42±3,13 нг/мл і 7,54±2,89 нг/мл, р<0.05, відповідно) (Табл. 5.4).

На відміну від Галектину-3, рівень Р-селектину у підгрупі з фракцією викиду лівого шлуночка <40%, в порівнянні з групою хворих, у яких фракція викиду лівого шлуночка >40% був вище (90,12+±,87 і 87,56±32,56, р >0.05, відповідно), проте, ці відмінності носили недостовірний характер. Таким же чином, спостерігалася тенденція і до збільшення рівня hs-СРБ, який був вище у хворих з фракцією викиду лівого шлуночка <40%, в порівнянні з групою хворих, у яких фракція викиду лівого шлуночка >40% (6,14±3,78 і 5,76±3,32, р >0.05), проте ця тенденція не була достовірною.

Таблиця 5.4

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих, включених у дослідження в залежності від фракції викиду лівого шлуночка (М ± sx) (n=121)**

|  |  |
| --- | --- |
| ФВ лівого шлуночка | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| <40% | 90,12±31,87 | 13,42±3,13\* | 6,14±3,78 |
| >40% | 87,56±32,56 | 7,54±2,89 | 5,76±3,32 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей між групами хворих

**Резюме.** Загалом, проведений аналіз зв’язків рівнів системного запалення зі ступенем атеросклеротичного ураження артерій, структурно-функціональним станом серця та показниками гемодинаміки показав значне підвищення рівня Р-селектину у хворих з ураженням 3-х коронарних артерій за даними коронароангіографії.

Всі біомаркери запалення демонстрували відсутність достовірної залежності від ступеня артеріальної гіпертензії.

Аналіз зв'язків біомаркерів запалення зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка показав, що тільки рівень Галектину-3 був асоційований з ремоделюванням лівого шлуночка, що підтверджувалось наявністю достовірних кореляційних звязків та даними лінійного регрессійного аналізу (r=0,406, р=0,007). Також зменшення фракції викиду лівого шлуночка менше 40% було повязано з достовірним збільшенням рівня Галектину-3 в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця (r=-0,396, р=0,032).

Таким чином, було виявлено зв'язок рівня Галектину-3 зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка, при відсутності таких зв'язків для Р-селектину та hs-СРБ. Всі проаналізовані маркери системного запалення демонстрували відсутність зв’язку з рівнем артеріального тиску.

На підставі оцінки рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 140 нг/мл прогнозується ураження 3-х коронарних артерій, а якщо рівень Р-селектину нижче, ніж 45 нг/мл прогнозується ураження у хворого однієї коронарної артерії (патент України на корисну модель №123572U.).

**Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:**

1. Більченко О.В., Хвисюк М.О. Р-селектин і Галектин-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. - Український кардіологічний журнал.2017.№1. С. 44-45.
2. Хвисюк М. А. Изменения уровней биомаркеров воспаления в плазме больных с ИБС и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от данных коронароангиографии. - Проблеми безперервної медичної освіти та науки 2018. №1. С.68-71
3. Хвисюк М.О, Більченко О.В. Взаємозвязок рівнів Р-селектину і Галектину -3 з показниками гемодинаміки у хворих на ІХС. – Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики. 2018. С.240
4. Деклараційний патент України на корисну модель №123572U МПК (2006/01) G01N 33/48 «Спосіб діагностики кількості ураження коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу». Хвисюк М.О., Більченко О.В., Павлов С.Б. патентовласник ХМАПО – заявка № u 2017 10972, заявлено 10.11.2017, опубліковано 26.02.2018, бюл. №4

Розділ 6

**ПРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ РІВНІВ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ З ПЕРЕБІГОМ ІХС І НАСЛІДКАМИ ТА ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3, ВКЛЮЧАЮЧИ ОЦІНКУ МУЛЬТИМАРКЕРНОГО ПІДХОДУ**

Проведено аналіз за сумарною первинною кінцевою точкою у хворих в залежності від вихідного рівня Р-селектину. Через 3 роки після включення в дослідження був зареєстрований інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST у 3 хворих, гострий коронарний синдром (нестабільна стенокардія) у 9 хворих. 2 хворим була проведена реваскуляризація коронарних судин. Ішемічний інсульт у 3 хворих і у 2-х хворих констатовано смерть внаслідок серцево-судинних захворювань. Хворі були розділені на підгрупи в залежності від вихідного рівня Р-селектину: більше і менше медіани, та на третілі.

При порівнянні 2-х груп хворих з рівнем Р-селектину більше (n=25) і менше медіани (n=24) було виявлено наявність недостовірної тенденції, до більшого числа серцево-судинних подій у хворих з рівнем Р-селектину вище медіани (Рис. 6.1).

При кумулятивному аналізі подій у хворих, розділених на групи по третілям в залежності від вихідного рівня Р-селектину , було виявлено, що у хворих групи 1 (нижній третіль за рівнем Р-селектину, n= 16) кількість подій було достовірно нижче, ніж у хворих групи 3 (верхній третіль по вихідного рівня Р-селектину, n=17) (Рис. 6.2).

****





Рис.6.1 Порівняння кумулятивного числа подій в групах хворих в залежності від вихідного рівня Р-селектину (процедура Каплана-Мейєра). Група 1 - хворі з рівнем Р-селектину нижче медіани, група 2 - хворі з рівнем Р-селектину вище медіани (достовірність відмінностей між групами р = 0,29).







Рис.6.2 Порівняння кумулятивного числа подій в групах хворих в залежності від вихідного рівня Р-селектину (процедура Каплана-Мейєра). Група 1 - хворі з рівнем Р-селектину в верхньому третілі, група 2 - хворі з рівнем Р-селектину в середньому третілі, група 3 - хворі з рівнем Р-селектину в нижньому третілі (достовірність відмінностей між групами 1 і 3 - р = 0,046).

**Резюме**. Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про прогностичне значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. При рівні Р-селектину який відноситься до верхнього третілю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій (сумарна кінцева точка - серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація) в порівняні з хворими у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третілю.

На підставі оцінки прогностичного значення вихідного рівня Р-селектину запропоновано метод прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, а саме, при рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третілю (вище, ніж 130 нг/мл) прогнозуються несприятливий перебіг захворювання відносно серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація)

**Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:**

1. Хвисюк М.А, Бильченко А.В., Павлов С.Б. Влияние уровня Р-селектина на развитие неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией. Проблеми безперервної медичної освіти та науки 2018. №1. С.68-72.

Розділ 7

**ОЦІНКА ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ПОЄДНАННЯМ ІХС ТА ЦД 2 ТИПУ НА ЗМІНИ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3. РОЗРОБКА МЕТОДУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ КЛОПІДОГРЕЛЮ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2 ТИПУ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ РІВНЯ Р-СЕЛЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3**

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС в залежності від виду антитромбоцитарної терапії (Табл. 7.1). На момент обстеження 7 хворих не отримували антитромбоцитарних препаратів внаслідок високого ризику кровотеч і наявності протипоказань. 39 хворих отримували монотерапію аспірином у дозі 75 мг на добу, 24 хворих монотерапію клопідогрелем в дозі 75 мг на добу і 19 хворих отримували подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТ) аспірином 75 мг на добу і клопідогрелем в дозі 75 мг на добу.

Таблиця 7.1

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу в залежності від виду антитромбоцитарної терапії (М ± sx)**

|  |  |
| --- | --- |
| Антитромбоцитарна терапія | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Без антитромбоцитарних препаратів | 97,2±19,3 | 13,3±2,7 | 6,1±2,2 |
| Аспірин 75 мг/добу | 81,5±29,1 | 10,7±4,2 | 6,0±2,4 |
| Клопідогрель 75 мг/добу | 66,4±25,6\* | 11,4±1,9 | 6,9±3,1 |
| ПАТ (аспірин+клопідогрель) | 57,9±28,1\*† | 9,9±2,6 | 6,31±2,2 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на ІХС яким не проводилося терапія антитромбоцитарними препаратами

† - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих отримували терапію аспірином у дозі 75 мг/д

У групі хворих на стенокардію, які отримували терапію аспірином у дозі 75 мг/д рівень Р-селектину, не відрізнявся достовірно в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами. Відзначався більш низький рівень Галектину-3 у хворих, які отримували монотерапію аспірином, однак дана тенденція не досягла достовірності.

У хворих, які отримували терапію клопідогрелем в дозі 75 мг/д, рівень Р-селектину був достовірно нижче в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами і з хворими, що отримували монотерапію аспірином (66,4 ± 25,6 нг/мл, 97,2±19,3 нг/мл і 81,5±29,1 нг/мл відповідно, р <0.05). У той же час, рівень Галектину-3 у хворих, які отримували монотерапію клопідогрелем в порівнянні з хворими, що не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами, або отримували монотерапію аспірином достовірно не відрізнявся.

У хворих, які отримували ПАТ рівень Р-селектину (57,9±28,1 нг/мл) був достовірно нижче, ніж у хворих, що не отримували антитромбоцитарні препарати або отримували монотерапію аспірином. Рівень Галектину-3 у хворих, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію не відрізнявся достовірно від рівня в групі в цілому і від рівня у хворих, які не отримували антитромбоцитарних препаратів.

На відміну від Р-селектину і Галектину-3, рівень hs-СРБ не залежав від прийому антитромбоцитарних препаратів і був однаковий у всіх групах хворих.

Отримані дані стали підґрунтям запропонувати оригінальний спосіб медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом 2 типу, який відрізняється від існуючих тим, що попередньо у крові визначають рівень Р-селектину і при його високому рівні понад 100 нг/мл як антитромбоцитарну терапію призначають клопідогрель в дозі 75 мг/с один раз на добу.

З метою оцінки впливу клопідогреля на рівні біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3 проведено проспективне дослідження на протязі 12 місяців. В фрагмент дослідженні були включені 39 хворих, які отримували монотерапію аспірином. Хворі методом рандомізації були поділені на 2 групи. В першу групу були включені 20 хворих, які були переведені на монотерапію клопідогрелем 75 мг 1 раз на добу, в групу контролю включені 19 хворих, які продовжували терапію аспірином в дозі 75 мг 1 раз на добу. Повторні обстеження відбувались через 3 та 12 місяців. В остаточний аналіз було включено 19 хворих із першої групи і 18 хворих із групи контролю.

Рівень Р-селектину в групі хворих, які були переведені з аспірину на клопідогрель мав тенденцію до зниження через 3 місяці, яка не досягла достовірності та достовірне зниження в порівнянні з вихідним рівнем (з 82,4±32,2 до 54,6±23,5 нг/мл, р<0.05, відповідно) через 12 місяців терапії клопідогрелем (Рис.7.1)



\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з вихідним рівнем

Рис. 7.1 Динаміка зміни рівнів Р-селектину в групах хворих, які отримували терапію клопідогрелем (група 1) або аспірином (група 2).

На відміну від рівня Р-селектину, Галектин-3 та hs-СРБ не мали достовірних відмінностей при порівняння терапії клопідогрелем 75 мг 1 раз на добу і аспірином в дозі 75 мг 1 раз на добу (Рис. 7.2).



Рис. 7.2 Динаміка зміни рівнів Галектину-3 в групах хворих, які отримували терапію клопідогрелем (група 1) або аспірином (група 2).

Проведено також аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС в залежності від проведення терапії антикоагулянтами (Табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу в залежності від проведення терапії антикоагулянтами (М ± sx) 121**

|  |  |
| --- | --- |
| Терапія антикоагулянтами | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Антикоагулянти | 73,1±21,1\* | 11,9±3,8 | 6,5±2,7 |
| Без антикоагулянтів  |  95,6±22,3 | 12,3±2,3 | 6,0±2,9 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на стенокардію, яким не проводилося терапія антикоагулянтами

У групі хворих на стенокардію, які отримували терапію антикоагулянтами рівень Р-селектину був достовірно і значно нижче в порівнянні з хворими, не отримували терапію антикоагулянтами (73,1±21,1 нг/мл і 95,6±22,3 нг/мл відповідно, р <0.05). При цьому, рівні Галектину-3 і hs-СРБ не відрізнялися в підгрупах у хворих, яким проводилася і не проводилася терапія антикоагулянтами.

Проведено також аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС в залежності від проведення терапії статинами (Табл. 7.3). Статини (у дозах, зазначених в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» 2015 рік ) приймали 103 хворі (85,1% від загальної кількості). 18 хворих не приймали статини або внаслідок непереносимості (біль у мязах 3 хворих, підвищення трансаміназ більше ніж в 3 рази - 4хворих), або відсутності прихильності до терапії статинами (11 хворих).

Таблиця 7.3

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу в залежності від проведення терапії статинами(М ± sx) 121**

|  |  |
| --- | --- |
| Терапія антикоагулянтами | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Статини | 85,35±19,23 | 10,12±3,45 | 4,53±2,43\* |
| Без статинів |  92,12±37,34 | 9,26±4,24 | 8,63±3,12 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на стенокардію, яким не проводилася терапія статинами

У групі хворих, які отримували терапію статинами рівень Р-селектину був недостовірно і незначно нижче в порівнянні з хворими, не отримували терапію статинами (85,35±19,23 нг/мл і 92,12±37,34 нг/мл відповідно, р >0.05). При цьому, рівень Галектину-3 не відрізнявся також в групах хворих, які отримували, або не отримували терапію статинами. В той же час, терапія статинами достовірно впливала на рівень hs-СРБ, який був достовірно нижче в групі хворих, які отримували статини.

Проведено аналіз впливу терапії метформіном на рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ІХС (Табл. 7.4). 34 хворих, у яких не було цукрового діабету 2 типу, не отримували терапію метформіном. Хворі основної групи (55 хворих) та групи 3 (хворі з цукровим діабетом без ішемічної хвороби серця) отримували терапію метформіном у дозі 1000 мг 2 рази на добу.

Таблиця 7.4

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від проведення терапії метформіном (М ± sx) тбс=цд и цд**

|  |  |
| --- | --- |
| Терапія метформіном | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Метформін | 99,1±24,3 | 11,5±3,6 | 4,4±2,2\* |
| Без метформіна |  84,6±23,6 | 12,6±2,2 | 7,1±1,2 |

\* - р <0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на ІХС яким не проводилося терапія блокаторами РАС

У групі хворих на ІХС з супутнім цукровим діабетом та хворі з цукровим діабетом без ІХС, які отримували терапію метформіном рівень Р-селектину не був достовірно вище в порівнянні з хворими, які не отримували терапію метформіном (99,1±24,3 нг/мл і 84,6±23,6 нг/мл відповідно, р >0.05). Також не відрізнялися достовірно рівні Галектину-3 в плазмі. У той же час, терапія метформіном в дозі 1000 мг 2 рази на добу приводила до достовірного і значного, майже в 2 рази, зниження рівня hs-СРБ.

Також проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС в залежності від прийому блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РАС) (Табл. 7.5). 29 хворих не отримували блокатори РАС, 41 хворий отримував терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і 51 хворий терапію блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА).

Таблиця 7.5

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від прийому блокаторів РАС (М ± sx) 121**

|  |  |
| --- | --- |
| Прийом блокаторів РАС | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Без блокаторів РАС  | 87,3±27,4 | 11,8±4,0 | 7,08±2,14 |
| ІАПФ  |  96,8±17,9 | 10,7±2,3 | 6,34±2,72 |
| БРА II  |  93,9±27,5 | 12,5±2,7 | 5,95±3,31 |

\* - р <0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на ІХС яким не проводилося терапія блокаторами РАС

У групі хворих на ІХС, які отримували терапію ІАПФ, також як і в групі хворих, які отримували БРА II, рівень Р-селектину був незначно і недостовірно вище в порівнянні з хворими, не отримували терапію блокаторами РАС (96,8 + 17,9 нг / мл і 87,3 + 27,4 нг / мл відповідно, р> 0.05). Рівень Галектину-3 також не відрізняв в групах хворих, яким проводилася і не проводилася терапія блокаторами РАС. Для рівня в плазмі hs-СРБ спостерігалася однакова закономірність: він був незначно і недостовірно вище у хворих, які не отримували терапію блокаторами РАС в порівнянні з хворими отримували терапію інгібіторами АПФ (7,0 ± 2,1 мг/мл і 6,3±2,7 мг/мл відповідно, р >0.05). Аналогічна тенденція спостерігалася в групі хворих, які отримували терапію БРА II.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих з залежності від перенесеної реваскуляризації (Табл.7.6). Реваскуляризація була проведена до включення в дослідження 12 з 89 обстежених хворих з верифікованою ішемічною хворобою серця.

У групі хворих на ІХС, які перенесли реваскуляризацію, рівень Р-селектину був достовірно і значно вище в порівнянні з хворими, яким не проводили реваскуляризацію.

Таблиця 7.6

**Рівні біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від проведеної реваскуляризації коронарних артерій (Х ± sx) ибс и ибс=ц**

|  |  |
| --- | --- |
| Проведення реваскуляризації коронарних артерій | Біомаркери запалення |
| Р-селектин(нг/мл) | Галектин-3(нг/мл) | hs-СРБ(мг/л) |
| Реваскуляризація проведена | 127,9±23,5\* | 12,8±4,2 | 7,6±3,2 |
| Реваскуляризація не проводилась |  85,7±26,8 | 12,1±2,5 | 6,0±2,0 |

\* - р<0.05 достовірність відмінностей в порівнянні з групою хворих на ІХС яким не проводилася реваскуляризація

Також зазначалося недостовірне збільшення рівня hs-СРБ в групі хворих на ІХС, які перенесли реваскуляризацію в порівнянні з хворими, яким не проводили реваскуляризацію. Рівні Галектину-3 в плазмі хворих не відрізнялися в групах хворих в залежності від перенесеної реваскуляризації.

***Клінічне спостереження***. Хворий Л. вік 50 років. З 2009 року пацієнта почали турбувати підйоми артеріального тиску до 180/100 мм.рт.ст., задишка при фізичному навантаженні. За допомогою до лікарів не звертався до жовтня 2011 року, коли вище зазначені скарги значно прогресували. Пацієнт звернувся до ХМКЛ№8 , після чого був терміново направлен до Київського Інституту Серця, де йому було проведено шунтування КА. (19.01.11).

Основний дiагноз: IХС: стабїльна стенокардія напруження ФК III, стенозуючий атеросклероз коронарних судин (ЛКА - незначне звуження артерії, ЛПНА-численнi атеросклеротичнi бляшки, якi тотально та субтотально закривають просвіт артерії, ЛОА- в проксимальному та середніх частинах артерії численнi атеросклеротичнi бляшки, якi тотально та субтотально закривають просвіт артерії , ПКА- оклюзія артерії у середній частинї), АКШ-2 (19.01.11) МКШ-1 (19.01.11), Гiпертонiчна хвороба 2ст, 2ст, СН 2а ст., зi збереженною систолічною функцією лiвого шлуночка, ФВ 52%.

Супутнiй діагноз : цукровий діабет 2 типу, хронічний панкреатит .



Рис. 7.3. Заключення аортокоронарографії хворого Л. від 12.09.1014 року



Рис.. 7.4. ЕКГ хворого Л. від 11.09.1014 року

Після чого пацієнт регулярно проходить обстеження у кардіологічних стаціонарах міста. Цукровий діабет 2 типу було встановлено у вересні 2014року.

Рiвень Р-селектину (19.09.14) 254,7 нг/мл

Рекомендована терапія : клопідогрель 75 мг 1раз на день. амлодiпiн 10мг 1 раз на день, лосартан 50 мг 2 рази на день, -3 поліненасичені жирні кислоти 1000мг 1раз на день, розувастатин 20 мг 1 раз на день, торасемід пролонгований 10 мг 1 раз на день.

Аналізуючи отримані дані, виявлений слабкий взаємозв'язок між рівнями Галектину-3 і Р-селектину в плазмі хворих зі стенокардією, при цьому був відсутній взаємозв'язок обох біомаркерів зі стандартним біомаркером запалення hs-СРБ, що створює передумови не тільки для отримання за допомогою нових біомаркерів додаткової прогностичної інформації у хворих на стенокардію, а й для використання в терапії специфічних інгібіторів різних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та ін., що підтверджується рандомізованими дослідженнями із застосуванням інклакумаба [78] і канакінумаба [3].

Отримані в нашому дослідженні дані про відмінності ефектів клопідогрелю і аспірину підтверджуються опублікованими недавно дослідженням у хворих з періферичним атеросклерозом, які показали відмінності інгібування клопідогрелем хемокінів і цитокінів, які індукують запальну відповідь при атеросклерозі [142]. Однак, слід враховувати експериментальні дані, які виявили, що розчинна форма Р-селектину, що вивчалась в нашому дослідженні, є тільки маркером тромбоцитарного компонента запальної відповіді, а активним медіатором виступає його дімерная форма [13]. Галектин-3 відображає більш універсальні механізми запалення, і пов'язаний, як з процесами ушкодження, так і розвитком фіброзу у хворих з хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом [82], тому, його активація може бути менш спеціфічною.

**Резюме.**

Таким чином, терапія клопідогрелем і антикоагулянтами асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

На підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівні Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю, а саме, перед початком терапії антитромбоцитарними препаратами визначається рівень Р-селектину в плазмі і в разі, якщо він перевищує 100 нг/мл терапія починається з клопідогрелю в дозі 75 мг, або терапія змінюється з аспірину 75 мг на добу на клопідогрель 75 мг на добу (патент України на корисну модель №123574U).

**Список праць, опублікованих за темою розділу дисертації:**

1. Хвисюк М.А., Бильченко А.В, Руденко Т.А. Влияние терапии на уровни биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Український журнал медицини, біології та спорту 2018. №3. С.113-118
2. Хвисюк М.А. Клиническая и патогенетическая роль новых биомаркеров воспаления у больных, страдающих ИБС и сопутсвующим СД 2 типа – Медицина ХХІ століття. 2014. С.120-121.
3. Хвисюк М.А. Изменение уровней биомаркеров воспаления в плазме у больных с ИБС и СД 2 типа в зависимости от проведенного шунтирования коронарных артерий. – Фундаментальные и прикладные исследования в современной науке. 5 научная конференция. 2017. С. 23.
4. Деклараційний патент України на корисну модель №123574U МПК (2006/01) G01N 33/48 «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом 2 типу». Хвисюк М.О., Більченко О.В., Павлов С.Б. патентовласник ХМАПО – заявка № u 2017 10975, заявлено 10.11.2017, опубліковано 26.02.2018, бюл. №4
5. Хвисюк М.О, Більченко О.В. Вплив антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів на рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих стабільною стенокардією.- Ліки України.2018. С. 39-41

**АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ**

Зменшення серцево-судинної смертності завдяки успіхам у лікуванні кардіосудинних захворювань стало можлиимо за рахунок зниження "залишкового" серцево-судинного ризику, який, в значній мірі, визначається наявністю системного запалення - пускового механізму атеротромбозу. Це стало підґрунтям активного пошуку нових біомаркерів запалення, які мають високу прогностичну цінність у хворих на ішемічну хворобу серця. До числа таких перспективних біомаркерів запалення відносяться Р-селектин і Галектин-3.

Дисертація присвячена оптимізації прогнозування клінічного перебігу та лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення Р-селектину та Галектину-3.

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано результати дослідження та лікування 121 хворого, з них 51 жінка і 70 чоловіків у віці від 38 до 89 років (середній вік 63,96 ± 11,77 років). Хворі розподілялись в 3 групи: основна група – хворі з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2 типу (група 1) та групи порівняння: з ішемічною хворобою серця без супутнього цукрового діабету (група 2) та з цукровим діабетом 2 типу без ішемічної хвороби серця (група 3). У 91 хворого була верифікована стабільна стенокардія на підставі клінічних проявів, даних навантажувальних проб і коронароангіографії, з них у 55 хворих (група 1) був встановлений діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу та у 36 хворих (група 2) цукровий діабет був виключений. Групу контролю (група 3) склали 30 хворих з цукровим діабетом 2 типу, у яких не було стабільної стенокардії. Хворі, включені в 3 групи порівняння не відрізнялися достовірно за віком та статтю. Всім хворим проводилася стандартна терапія, відповідно до вищезазначених рекомендацій, крім випадків протипоказань і непереносимості препаратів.

В цілому, в групі обстежених хворих з підтвердженою стабільною стенокардією та ЦД 2 типу середній рівень Галектину-3 в плазмі становив 12,2±5,5 нг/мл, Р-селектину 90,0±46,5 нг/мл і hs-СРБ 6,2± 4,2 мг/л. Проведений аналіз взаємозв'язків рівня Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих зі стабільною стенокардією показав наявність достовірної кореляції рівнів аналізованих біомаркерів (r = 0.417, p = 0.033). Однак, при індивідуальному зіставленні рівнів біомаркерів у хворих, включених в дослідження виявлено, що у ряду хворих з рівнем Галектину-3 в плазмі нижче середнього в групі, відзначалися дуже високі рівні Р-селектину,що перевищували 200,0 нг/мл, що може свідчити про активацію різних шляхів системної запальної реакції на індивідуальному рівні. При кореляційному аналізі не було виявлено взаємозв'язку між плазмовими рівнями Р-селектину і hs-СРБ у обстежених хворих. Слабка негативна кореляція між показниками не досягнула достовірності, що підтвердив лінійний регресійний аналіз. Також не було виявлено взаємозв'язку між плазмовими рівнями Галектину-3 і hs-СРБ у хворих з ішемічною хворобою серця, що підтвердив і лінійний регресійний аналіз.

Таким чином, виявлено достовірний взаємозв'язок між рівнями Галектину-3 і Р-селектину в плазмі хворих з ішемічною хворобою серця. При цьому був відсутній взаємозв'язок обох біомаркерів зі стандартним біомаркером hs-СРБ. Це допомогло отримати додаткову прогностичну інформацію у хворих з ІХС за допомогою нових біомаркерів.

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в групах порівняння виявлено більш високий рівень Р-селектину в групі хворих зі стабільною стенокардією із супутнім цукровим діабетом (група 1) в порівнянні з групою хворих з ЦД без ішемічної хвороби серця (група 3) (119,9±30,1 і 79,3±38,2 нг/мл, р<0.05, відповідно). У групі хворих зі стабільною стенокардією без супутнього цукрового діабету (група 2) також рівень Р-селектину був вище, ніж у хворих з цукровим діабетом без стенокардії (група 3), проте ці, відмінності між показниками не були достовірними.

У той же час, рівень Галектину-3 в плазмі не відрізнявся в групі хворих на стенокардію з супутнім цукровим діабетом в порівнянні з групами хворих на стенокардію з відсутністю ЦД і хворих на цукровий діабет без стенокардії (13,2±7,2; 12,1±5,6 нг/мл і 12,4±5,3 нг/мл відповідно). Рівень hs-СРБ був достовірно нижче в групі хворих з цукровим діабетом без стенокардії в порівнянні з хворими на стенокардію, як в поєднанні з цукровим діабетом, так і при його відсутності (7,8 ±4,5; 7,1±3,6 і 5,2±3,7 мг/л, р<0.05, відповідно).

При аналізі рівнів біомаркерів запалення в підгрупах чоловіків і жінок, хворих стабільною стенокардією виявлено більш високий рівень Р-селектину в підгрупі жінок в порівнянні з чоловіками (93,0±53,5 і 88,1±41,6, р>0.05, відповідно). Також, рівень Галектину-3 був вище в підгрупі жінок в порівнянні з підгрупою чоловіків (13,3±5,1 нг/мл і 11,6±5,4 нг/мл відповідно). Аналогічна тенденція спостерігалась і для рівня hs-СРБ, який був вище у жінок, в порівнянні з чоловіками (6,7±4,0 і 5,8±4,2, р>0.05, відповідно). Кореляційні взаємозв'язки зі статтю хворих були відсутні для всіх біомаркерів: r = 0.062, p = 0.614 для рівня Р-селектину в плазмі, r = 0.154, p = 0.207 для рівня Галектину-3 і r = 0.10, p = 0.414 для рівня hs-СРБ .

Рівень Р-селектину в плазмі хворих старше 60 років знижувався в порівнянні з хворими у віці до 60 років, але відмінності в рівні Р-селектину у хворих 60-80 років і старше 80 років були незначними. При аналізі взаємозв'язків рівня Р-селектину в плазмі і віку хворих був виявлений слабкий недостовірний негативний взаємозв'язок, r = -0.106, p = 0.387. Не було виявлено зв'язку рівня Галектуну-3 з віком хворих, що підтверджувалось низьким коефіцієнтом кореляції r = 0.008, p = 0.949. Помірний, але недостовірний позитивний взаємозв'язок спостерігався між рівнем hs-СРБ в плазмі і віком хворих, коефіцієнт кореляції r = 0.196, p = 0.106.

Таким чином, стать і вік були асоційовані з рівнем біомаркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Причому, якщо стать хворих мала однаковий вплив: рівні всіх біомеркеров в плазмі були трохи вищими у жінок, в порівнянні з чоловіками, то щодо віку хворих, біомаркери запалення демонстрували різну залежність. Так, якщо рівень Р-селектину мав тенденцію до зниження з віком, а рівень Галектину-3 не змінювався, то рівень hs-СРБ значно збільшувався у хворих похилого та старечого віку.

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення в залежності від віку, в якому у хворих були діагностовані клінічні прояви ІХС. Всі хворі були розділені на 3 підгрупи: 1-а підгрупа хворі, у яких клінічні прояви ІХС були виявлені у віці до 50 років. До другої підгрупи увійшли хворі з першими клінічними проявами ІХС, діагностованими у віці від 50 до 60 років. І в 3-ю підгрупу хворі, у яких перші клінічні прояви ІХС діагностовано у віці старше 60 років.У підгрупі хворих, у яких стенокардія була діагностована вперше у віці 50-60 років рівні Галектину-3 і hs-СРБ достовірно не відрізнялися від рівнів в підгрупі хворих, у яких стенокардія вперше діагностована у віці до 50 років, а рівень Р-селектину в плазмі мав недостовірну тенденцію до збільшення. Однак, в підгрупі хворих, у яких клінічні прояви ІХС вперше були виявлені у віці старше 60 років мали достовірно і значно вищий рівень Р-селектину в порівнянні з хворими 1-ї і 2-ї підгруп (128,7±44,7 нг/мл; 91,3±41,2 нг/мл і 80,6±36,3 нг/мл відповідно, р <0.05). Також відзначалося достовірне і значне збільшення рівня hs-СРБ у хворих 3-ї підгрупи в порівнянні з хворими 1-й і 2-ї груп (8,1±3,0 мг/мл; 5,3±3,3 мг/мл і 5,5±2,7 мг/мл відповідно, р <0.05). Достовірний взаємозв'язок рівнів біомаркерів в плазмі крові хворих зі стабільною стенокардією з віком, в якому у хворих діагностовано перші клінічні прояви підтверджує також проведений кореляційний і регресійний аналіз.

 Виявлена достовірна кореляція (r = 0.392, p = 0.048) рівня Р-селектину з віком, в якому у хворих діагностовано вперше прояви стенокардії. Взаємозв'язок рівня Галектину-3 з віком, в якому у хворих зі стенокардією та ЦД 2 типу були діагностовані перші клінічні прояви була незначною і недостовірною, а рівень hs-СРБ демонстрував помірний кореляційний зв'язок, який, однак, не досяг достовірності: r = 0.211, p = 0.082.

У групі курців, хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу, виявлено недостовірно вищий рівень Р-селектину в порівнянні з хворими, які не палять (99,2±23,5 нг/мл, 88,2±37,1 нг/мл відповідно, р>0.05). Також, відзначалося достовірне і значне збільшення рівня hs-СРБ у хворих, що палять в порівнянні з хворими ІХС та ЦД 2 типу, що не палять (7,2±2,9 мг/мл і 5,9 ±2,1 мг/мл відповідно, р<0.05).

Аналіз взаємозв'язку рівнів біомаркерів запалення з функціональним класом стенокардії (ФК) за даними проби з навантаженням показав, що у хворих з 2 ФК рівень Р-селектину був достовірно нижче середнього рівня, а hs-СРБ достовірно вище, при цьому, рівень Галектину-3 не відрізнявся від середнього рівня в групі в цілому. Відзначено більш низький рівень Р-селектину у хворих з 3 ФК у порівнянні з хворими з 2 ФК, в той же час середній рівень Галектину-3 в плазмі хворих з 3 ФК і 2 ФК не відрізнявся, а рівень hs-СРБ був недостовірно вище (5,2±3,0 і 9,1±4,1 мг/л, р>0.05, відповідно). Тенденція до збільшення рівня Р-селектину зберігалася у хворих з 4 ФК, у яких він був достовірно вище, ніж у хворих з 2 ФК (95,7±32,2 і 79,1± 48,5 нг/мл, р<0.05, відповідно). У хворих з 4 ФК, також, були нижче рівні Галектіна-3 (9,3±3,7 і 12,1±5,1 нг/мл, р >0.05, відповідно) і вище рівень hs-СРБ у порівнянні з хворими з 2 ФК (5,1±3,0 і 9,1±4,1 мг/л, р <0.05, відповідно). Кореляційний аналіз показав, що тільки рівень hs-СРБ демонстрував достовірний негативний кореляційний зв'язок з ФК за даними навантажувальних проб (r = 0.364, p = 0.009).

Була виявлена недостовірна тенденція до збільшення рівня Р-селектину і Галектину-3 у хворих, що перенесли інфаркт міокарда. Про відсутність достовірних зв'язків рівнів біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда свідчать дані кореляційного аналізу, який не дозволив виявити достовірних кореляційних зв'язків жодного з біомаркерів запалення з перенесеним інфарктом міокарда.

У хворих з супутньою фібріляцією передсердь рівень Р-селектину в плазмі був нижче, ніж у хворих з синусовим ритмом (79,27±34,46 і 105,96±43,91нг / мл, р <0.05, відповідно), при достовірно більш високому рівні Галектину-3.

Були проаналізовані рівні біомаркерів запалення у хворих в залежності від перенесеної в анамнезі реваскуляризації. Реваскуляризація була проведена до включення в дослідження 12 з 89 обстежених хворих. У групі хворих на ІХС, які перенесли реваскуляризацію, рівень Р-селектину був достовірно і значно вище в порівнянні з хворими , яким не проводилась реваскуляризація. Також, зазначалося недостовірне збільшення рівня hs-СРБ в групі хворих на ІХС, які перенесли реваскуляризацію в порівнянні з хворими, яким реваскуляризація не проводилась. Рівні Галектину-3 в плазмі хворих не відрізнявся в групах хворих в залежності від перенесеної реваскуляризації.

Аналіз взаємозв'язку Р-селектину з рівнем глікемії натще дозволив виявити середньої сили достовірну кореляцію (r = 0.301, p = 0.018), також, як і з рівнем глікозильованого гемоглобіну (r = 0.256, p = 0.043). Рівень Галектину-3 достовірно корелював із рівнями глікемії натще (r = 0.215, p = 0.024), і з глікозильованим гемоглобіном (r = 0.372, p = 0.0059). Кореляція рівня в плазмі hs-СРБ демонструвала відсутність достовірних взаємозв'язків, як з рівнем глікемії натще, так і з глікозильованим гемоглобіном. Взаємозвязок рівня Р-селектину був підтверджений лінійним регресійним аналізом.

Також проведено аналіз взаємозв'язків рівнів нових біомаркерів запалення в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця з рівнем холестерину плазми. Кореляційний взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну показав наявність достовірного кореляційного взаємозв'язку рівня Галектину-3 з рівнем загального холестерину (r=-0,379; р=0,023). Також, спостерігалася кореляція з рівнем холестерину ЛПНЩ, що не досягла, проте, достовірності.

Проаналізовані взаємозв'язки рівнів нових біомаркерів запалення зі ступенем стенозування коронарних артерій за даними коронарографії. У хворих з 2 стенозованими коронарними артеріями зазначалося недостовірне збільшення рівня Р-селектину в порівнянні з хворими, у яких виявлено стеноз тільки 1 коронарної артерії. При стенозі 3 коронарних артерій рівень Р-селектину збільшувався достовірно в 2 рази до 159,9±42,4 нг / мл в порівнянні з хворими зі стенозом 1 і 2 коронарних артерій. Аналогічним чином змінювався і рівень hs-СРБ, збільшує вірогідність до 7,6±3,0 мг/л у хворих із стенозом 3 коронарних артерій в порівнянні з хворими, у яких виявлено стеноз 1 і 2 коронарних артерій. Виявлено, достовірна кореляція (r = 0.483, p = 0.023) рівня Р-селектину зі ступенем максимального стенозу коронарних артерій. Взаємозв'язок рівня hs-СРБ зі ступенем стенозу коронарних артерій був незначний і недостовірний. Ще більш слабкий недостовірний кореляційний зв'язок зі ступенем стенозу коронарних артерій демонстрував рівень Галектина-3 (r = 0.126, p = 0.578).

Таким чином, рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією демонструють взаємозв'язок між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні, при цьому обидва біомаркери запалення не пов'язані з рівнем hs-СРБ, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді.

На рівень Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих на стенокардію впливали стать, вік пацієнтів та вік, в якому вперше виявлена стенокардія. При цьому, в різних вікових групах переважали різні механізми запальної відповіді. Однак, найбільший вплив на рівень Р-селектину і Галектину-3 мали ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тяжкість стенокардії за даними навантажувальних проб та особливо, перенесена в анамнезі реваскулярізація.

Проведено аналіз за сумарною первинною кінцевою точкою у хворих в залежності від вихідного рівня Р-селектину. Через 3 роки від включення в дослідження був зареєстрований інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST у 3 хворих, гострий коронарний синдром (нестабільна стенокардія) у 9 хворих. 2 хворим була проведена реваскуляризація коронарних судин. Ішемічний інсульт діагностований у 3 хворих і у 2-х хворих констатовано смерть, внаслідок серцево-судинних захворювань. Хворі були розділені на підгрупи в залежності від вихідного рівня Р-селектину: більше і менше медіани і на третілі.

При порівнянні 2-х груп хворих з рівнем Р-селектину більше (n=25) і менше медіани (n=24) було виявлено наявність тенденції , що не досягла достовірності, до більшого числа серцево-судинних подій у хворих з рівнем Р-селектину вище медіани.

При кумулятивному аналізі подій у хворих, розділених на групи по третілям в залежності від вихідного рівня Р-селектину , було виявлено, що у хворих групи 1 (нижній третіль за рівнем Р-селектину, n= 16) кількість подій було достовірно нижче, ніж у хворих групи 3 (верхній третіль по вихідного рівня Р-селектину, n=17).

Проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС та ЦД 2 типу в залежності від виду антитромбоцитарної терапії. На момент обстеження 7 хворих не отримували антитромбоцитарних препаратів внаслідок високого ризику кровотеч та наявності протипоказань, 39 хворих отримували терапію аспірином у дозі 75 мг на добу, 24 хворих отримували монотерапію клопідогрелем в дозі 75 мг на добу і 19 хворих отримували подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТ) аспірином 75 мг на добу і клопідогрелем в дозі 75 мг на добу. У групі хворих на стенокардію, які отримували терапію аспірином у дозі 75 мг/д рівень Р-селектину не відрізнявся достовірно в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами. Відзначався більш низький рівень Галектину-3 у хворих, які отримували монотерапію аспірином, однак дана тенденція не досягла достовірності.

У хворих, які отримували терапію клопідогрелем в дозі 75 мг/д рівень Р-селектину був достовірно нижче в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами і з хворими, що отримували монотерапію аспірином (66,4±25,6 нг/мл, 97,2±19,3 нг/мл і 81,5±29,1 нг/мл відповідно, р <0.05). У той же час, рівень Галектину-3 у хворих, які отримували терапію клопідогрелем в порівнянні з хворими, що не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами, або отримували монотерапію аспірином достовірної різниці не було.

У хворих, які отримували ПАТ рівень Р-селектину (57,9±28,1 нг/мл) був достовірно нижче, ніж у хворих, що не отримували антитромбоцитарні препарати, або отримували монотерапію аспірином. Рівень Галектину-3 у хворих, які отримували подвійну антитромбоцитарну терапію не відрізнявся достовірно від рівня в групі в цілому і від рівня у хворих, які не отримували антитромбоцитарних препаратів. На відміну від Р-селектину і Галектину-3, рівень hs-СРБ не залежав від прийому антитромбоцитарних препаратів і був однаковий у всіх групах хворих.

З метою оцінки впливу клопідогреля на рівні біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3 проведено проспективне дослідження на протязі 12 місяців. В фрагмент дослідження були включені 39 хворих, які отримували монотерапію аспірином. Хворі методом рандомізації були поділені на 2 групи. В першу групу були включені 20 хворих, які були переведені на монотерапію клопідогрелем 75 мг 1 раз на добу, в групу контролю включені 19 хворих, які продовжували терапію аспірином в дозі 75 мг 1 раз на добу. Повторні обстеження відбувались через 3 та 12 місяців. В остаточний аналіз було включено 19 хворих із першої групи і 18 хворих із групи контролю.

Рівень Р-селектину в групі хворих, які були переведені з аспірину на клопідогрель мав тенденцію до зниження через 3 місяці, яка не досягла достовірності та достовірне зниження в порівнянні з вихідним рівнем (з 82,4±32,2 до 54,6±23,5 нг/мл, р <0.05, відповідно) через 12 місяців терапії клопідогрелем. На відміну від рівня Р-селектину, Галектин-3 та hs-СРБ не мали достовірних відмінностей при порівняння терапії клопідогрелем 75 мг 1 раз на добу і аспірином в дозі 75 мг 1 раз на добу.

У групі хворих на стенокардію, які отримували терапію антикоагулянтами, рівень Р-селектину був достовірно і значно нижче в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антикоагулянтами (73,1±21,1 нг/мл і 95,6±22,3 нг/мл відповідно, р <0.05). При цьому, рівні Галектину-3 і hs-СРБ не відрізнялися в групах хворих, яким проводилася і не проводилася терапія антикоагулянтами.

Статини (у дозах, зазначених в уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» 2015 рік ) приймали 103 хворі (85,1% від загальної кількості). 18 хворих не приймали статини або внаслідок непереносимості (біль у м’язах - 3 хворих, підвищення трансаміназ більше ніж в 3 рази - 4 хворих), або відсутності прихильності до терапії статинами (11 хворих). У групі хворих, які отримували терапію статинами рівень Р-селектину був недостовірно і незначно нижче в порівнянні з хворими, які не отримували терапію статинами (85,35±19,23 нг/мл і 92,12±37,34 нг/мл відповідно, р >0.05). При цьому, рівень Галектину-3 не відрізнявся також в групах хворих, які отримували, або не отримували терапію статинами. В той же час, терапія статинами достовірно впливала на рівень hs-СРБ, який був достовірно нижче в групі хворих, які отримували статини.

У групі хворих на ІХС, які отримували терапію метформіном рівень Р-селектину не був достовірно вище в порівнянні з хворими, які не отримували терапію метформіном (99,1±24,3 нг/мл і 84,6±23,6 нг / мл відповідно, р >0.05). Також не відрізнялися достовірно рівні Галектину-3 в плазмі. Також проведено аналіз рівнів біомаркерів запалення у хворих на ІХС в залежності від прийому блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС). 14 хворих не отримували блокатори РАС, 31 хворий отримував терапію інгібіторами АПФ і 44 хворих терапію блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА).

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок про важливу діагностичну роль рівнів нових біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3 в оптимізації терапії, спрямованої на зниження прогресування атеросклерозу, зменшення випадків виникнення коронарного атеротромбозу, ровитку клінічної ішемії у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, що позитивно впливає на прогноз перебігу вищевказаних захворювань.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального питання сучасної медицини, а саме, оптимізація терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та прогнозу захворювання на підставі визначення рівня нових біомаркерів запалення Р-селектину та Галектину-3.

2. Рівень в плазмі Р-селектину і Галектину-3 у хворих із стабільною стенокардією та цукровим діабетом 2 типу демонструють помірний достовірний взаємозв'язкок (r = 0.417, p = 0.033) між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні. При цьому обидва біомаркери запалення не пов'язані з рівнем hs-СРБ, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді.

3. На рівні Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих на стенокардію та цукровий діабет 2 типу достовірно не впливають стать, вік пацієнтів та вік. Виявлена достовірна кореляція (r = 0.392, p = 0.048) рівня Р-селектину з віком, в якому у хворих діагностовано вперше прояви стенокардії. Найбільший вплив на рівні Р-селектину і Галектину-3 мають ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тяжкість стенокардії за даними навантажувальних проб та особливо, перенесена в анамнезі реваскулярізація.

4. Порушення вуглеводного обміну призводять до зростання рівнів біомаркерів системного запалення, при цьому, найбільший вплив порушення вуглеводного обміну мають на рівень hs-СРБ. Порушення ліпідного обміну найбільше впливають на рівень Галектину-3 в плазмі (r=-0,379; р=0,023).

5. У хворих з ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу має місце зв'язок рівня Галектина-3 зі структурно-функціональними показниками лівого шлуночка (r=0,406, р=0,007), при відсутності таких зв'язків для Р-селектину та hs-СРБ. Всі проаналізовані маркери системного запалення демонструють відсутність зв'язку з рівнем артеріального тиску.

6. Прогностичне значення рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: при рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третилю (вище, ніж 130 нг/мл) спостерігається достовірне збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій (сумарна кінцева точка - серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація) в порівняні з хворими, у яких рівень Р-селектину відноситься до нижнього третилю (р = 0,046).

7. Терапія клопідогрелем та антикоагулянтоми асоціюється зі зниженням рівня Р-селектину, що відображає зменшення активності тромбоцитарного компонента системної запальної відповіді при атеросклерозі. На відміну від клопідогреля, ацетилсаліцилова кислота не впливає на рівень Р-селектину. Терапія статинами та метформіном приводила до зниження рівня hs-СРБ.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. На підставі оцінки рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 140 нг/мл прогнозується ураження 3-х коронарних артерій, а якщо рівень Р-селектину нижче, ніж 45 нг/мл прогнозується ураження у хворого однієї коронарної артерії (патент України на корисну модель №123572U.).
2. На підставі оцінки прогностичного значення вихідного рівня Р-селектину запропоновано метод пронозування перебігу ішемічної хвороби серця, а саме, при рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третілю (вище, ніж 130 нг/мл) прогнозуються несприятливий перебіг захворювання відносно серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація)
3. На підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівні Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю, а саме, перед початком терапії антитромбоцитарними препаратами визначається рівень Р-селектину в плазмі і в разі, якщо він перевищує 100 нг/мл терапія починається з клопідогрелю в дозі 75 мг, або терапія змінюється з аспірину 75 мг на добу на клопідогрель 75 мг на добу (патент України на корисну модель №123574U).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018 Feb 14;39(7):508-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628. PubMed PMID: 29190377.
2. Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? Circ Res. 2017 Feb 17;120(4):617-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310527. PubMed PMID: 28209792.
3. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur Heart J. 2016 Jun 7;37(22):1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024. PubMed PMID: 26908943.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1500-9. doi:10.1056/NEJMoa1500858. PubMed PMID: 25773607.
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. PubMed PMID: 25773378.
6. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. Circ Res. 2016 Jan 8;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656. PubMed PMID: 26837745; PubMed Central PMCID: PMC4793711.
7. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. Circulation. 2015 Sep 29;132(13):1224-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA .115.018381. PubMed PMID: 26330412.
8. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Outcome Curr Atheroscler Rep. 2017 Mar;19(3):11. doi: 10.1007/s11883-017-0646-1. PubMed PMID: 28194569.
9. Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2018 Jul;17(7):703-8. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.021. PubMed PMID: 29730525.
10. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. Proc Nutr Soc 2010 Aug;69(3):333-40. doi: 10.1017/S0029665110001539. PubMed PMID: 20515519.
11. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. Eur Heart J. 2015 Feb 7;36(6):377-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehu272. PubMed PMID: 25079365; PubMed Central PMCID: PMC4320321.
12. Bertrand MJ, Tardif JC. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2017 Mar;22(1):1-26. doi: 10.1080/14728214.2017.1269743. PubMed PMID: 27927063.
13. Ceri A, Pavic M, Horvat I, Radic Antolic M, Zadro R.Development and validation of a rapid method for genotyping three P-selectin gene polymorphisms based on high resolution melting analysis. J Clin Lab Anal. 2018 Oct 23:e22698. doi: 10.1002/jcla.22698. PubMed PMID: 30350887
14. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F, et al. Inflammation and Atherosclerosis-revisited. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014 Mar;19(2):170-8. doi: 10.1177/1074248413504994. PubMed PMID: 24177335.
15. Pant R, Marok R, Klein LW. Pathophysiology of coronary vascular remodeling: relationship with traditional risk factors for coronary artery disease. Cardiol Rev. 2014 Jan-Feb;22(1):13-6. doi: 10.1097/CRD.0b013e31829dea90. PubMed PMID: 23873211.
16. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. Arch Cardiovasc Dis. 2016 Dec;109(12):708-15. doi: 10.1016/j.acvd.2016.04.002. PubMed PMID: 27595467.
17. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, Shirazi LF, Romeo F, Shah PK, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. Eur Heart J. 2017 Nov 14;38(43):3195-201. doi: 10.1093/eurheartj/ehx362. PubMed PMID: 29020241.
18. Ray M, Autieri MV. Regulation of pro- and anti-atherogenic cytokines.Cytokine. 2017 Dec 6. pii: S1043-4666(17)30289-2. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.031. PubMed PMID: 29221669; PubMed Central PMCID: PMC5988906.
19. Zhong X, Qian X, Chen G, Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018 Oct 29. doi: 10.1111/1440-1681.13048. PubMed PMID:30372548
20. Xu XR, Carrim N, Neves MA, McKeown T, Stratton TW, Coelho RM, et al. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. Thromb J. 2016;14(Suppl 1):29. doi: 10.1186/s12959-016-0100-6. PubMed PMID: 27766055; PMCID: PMC5056500.
21. Jackson SP. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. Nat Med. 2011 Nov 7;17(11):1423-36. doi: 10.1038/nm.2515 PMID: 22064432.
22. Wang Y, Gallant RC, Ni H. Extracellular matrix proteins in the regulation of thrombus formation. Curr Opin Hematol. 2016 May;23(3):280-7. doi: 10.1097/MOH.0000000000000237. PubMed PMID: 26871252.
23. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. J Biomed Res. 2015 Oct 30;29. doi: 10.7555/JBR.29.20150121. PubMed PMID: 26541706 PubMed Central PMCID: PMC4662204.
24. Wang H, Bang KW, Blanchette VS, Nurden AT, Rand ML. Phosphatidylserine exposure, microparticle formation and mitochondrial depolarisation in Glanzmann thrombasthenia platelets. Thromb Haemost. 2014 Jun;111(6):1184-6. doi: 10.1160/TH13-08-0704. PubMed PMID: 24477274.
25. Wang Y, Reheman A, Spring CM, Kalantari J, Marshall AH, Wolberg AS, et al. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4281-93. doi: 10.1172/JCI74630. PubMed PMID: 25180602; PubMed Central PMCID: PMC4191008.
26. Wang Y, Ni H. Fibronectin maintains the balance between hemostasis and thrombosis. Cell Mol Life Sci. 2016 Sep;73(17):3265-77. doi: 10.1007/s00018-016-2225-y. PubMed PMID: 27098513.
27. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016 Dec;53(6):409-30. doi: 10.1080/10408363.2016.1200008. PubMed PMID: 27282765.
28. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Jun;35:1327-38. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303413. PubMed PMID: 25838432.
29. Michelson AD. Advances in antiplatelet therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:62-9. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.62. PubMed PMID: 22160013.
30. Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? J Thromb Haemost. 2015 Jun;13 Suppl 1:S313-22. doi: 10.1111/jth.12947 PubMed PMID: 26149041.
31. Ni H, Freedman J. Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands. TransfusApher Sci. 2003 Jun;28(3):257-64. doi: 10.1016/S1473-0502(03)00044-2. PubMed PMID: 12725952.
32. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet receptors. In: Michelson AD, editor. Platelets. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2013. p. 169-94.
33. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar;28(3):403-12. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.150474. PubMed PMID: 18174460.
34. Tamura S, Suzuki-Inoue K, Tsukiji N, Shirai T, Sasaki T, Osada M, et al. Podoplanin-positive periarteriolar stromal cells promote megakaryocyte growth and proplatelet formation in mice by CLEC-2. Blood. 2016 Mar 31;127(13):1701-10. doi: 10.1182/blood-2015-08-663708. PubMed PMID: 26796360.
35. Li C, Li J, Li Y, Lang S, Yougbare I, Zhu G, et al. Crosstalk between platelets and the immune system: Old systems with new discoveries. Adv Hematol. 2012;2012:384685. doi: 10.1155/2012/384685. PubMed PMID: 23008717; PubMed Central PMCID; PMC3447344.
36. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nat Rev Immunol. 2011 Apr;11(4):264-74. doi: 10.1038/nri2956. PubMed PMID: 21436837.
37. Siegel-Axel D, Daub K, Seizer P, Lindemann S, Gawaz M. Platelet lipoprotein interplay: trigger of foam cell formation and driver of atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2008 Apr 1;78(1):8-17. doi: 10.1093/cvr/cvn015. PubMed PMID: 18218686.
38. Murphy AJ, Bijl N, Yvan-Charvet L, Welch CB, Bhagwat N, Reheman A, et al. Cholesterol efflux in megakaryocyte progenitors suppresses platelet production and thrombocytosis. Nat Med. 2013 May;19(5):586-94. doi: 10.1038/nm.3150. PubMed PMID: 23584088; PubMed Central PMCID: PMC3683965.
39. Hess PR, Rawnsley DR, Jakus Z, Yang Y, Sweet DT, Fu J, et al. Platelets mediate lymphovenous hemostasis to maintain blood-lymphatic separation throughout life. J Clin Invest. 2014 Jan;124(1):273-84. doi: 10.1172/JCI70422 PubMed PMID: 24292710; PubMed Central PMCID: PMC3871239.
40. Yougbare I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS, et al. Maternal anti-platelet beta3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. J Clin Invest. 2015 Apr;125(4):1545-56. doi: 10.1172/JCI77820.PubMed PMID:25774504; PubMed Central PMCID: PMC4396473.
41. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. Proc Natl AcadSci USA. 2014 Jul 29;111(30):E3053-61. doi: 10.1073/pnas.1411082111 PMID: 25024172 PubMed PMCID: PMC4121772.
42. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. Blood. 2015 Jul 30;126(5):582-8. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582. PubMed PMID: 26109205.
43. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. Nat Rev Cardiol. 2015 Jan;12(1):30-47. doi: 10.1038/nrcardio.2014.156. PubMed PMID: 25286881.
44. Ni H. The platelet “sugar high” in diabetes. Blood. 2012 Jun 21;119(25):5949-51. doi: 10.1182/blood-2012-04-420794. PubMed PMID: 22730524.
45. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Activation Attenuates Platelet Aggregation and Thrombosis. Diabetes. 2016 Jun;65(6):1714-23. doi: 10.2337/db15-1141. PubMed PMID: 26936963.
46. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes ObesMetab. 2014 Jan;16(1):38-47. doi: 10.1111/dom.12175. PubMed PMID: 23829656.
47. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. Blood. 2014 May 1;123(18):2768-76. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646. PubMed PMID: 24366358; PubMed Central PMCID: PMC4007606.
48. Kolandaivelu K, Bhatt DL. Novel antiplatelet therapies. In: Michelson AD, editor. Platelets. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2013. p. 1185-1213.
49. Conde ID, Kleiman NS. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2003 Jun 19;348(25):2575-7. PubMed PMID: 12816111.
50. Lin J, Kakkar V, Lu X. Essential roles of toll-like receptors in atherosclerosis. Curr Med Chem. 2016;23(5):431-54. PubMed PMID: 26639096.
51. Hovland A, Jonasson L, Garred P, Yndestad A, Aukrust P, Lappegard KT, et al. The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015 Aug;241(2):480-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.038 PubMed PMID: 26086357.
52. Hong SN, Gona P, Fontes JD, Oyama N, Chan RH, Kenchaiah S, et al. Atherosclerotic biomarkers and aortic atherosclerosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2013 Nov 15;2(6):e000307 doi: 10.1161/JAHA.113.000307 PubMed PMID: 24242683; PubMed Central PMCID: PMC3886740.
53. Fontes JD, Yamamoto JF, Larson MG, Wang N, Dallmeier D, Rienstra M, et al. Clinical correlates of change in inflammatory biomarkers: The Framingham Heart Study. Atherosclerosis. 2013 May;228(1):217-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.019. PubMed PMID: 23489346;
54. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S, et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Jul; 33(7):1728-33. doi: [10.1161/ATVBAHA.112.301174]. PubMed PMID: 23640499; PubMed Central PMCID: PMC3753537.
55. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. Front Immunol. 2018;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430. PubMed PMID: 29552019.
56. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. Int J Cardiol. 2013 Oct 15;168(6):5126-34. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113 PubMed PMID: 23978367.
57. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1310-20. doi: 10.1056/NEJMoa1107477. PubMed PMID: 23034020; PubMed Central PMCID: PMC3714101.
58. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016 Sep;252:207-274. doi: 10.1016 /j.atherosclerosis. 2016.05.037. PubMed PMID: 27664503.
59. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. Immunol Rev. 2016 Nov; 274(1):202-17. doi: 10.1111/imr.12476. PubMed PMID: 27782337; PubMed Central PMCID: PMC5412954.
60. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, ChenY-C, Woollard KJ, Bassler N, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. Circ Res. 2009 Jul 17;105(2):128-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190611. PubMed PMID: 19520972.
61. Chang M-K, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Oct 1;99(20):13043-8. doi: 10.1073/pnas.192399699 PubMed PMID: 12244213; PubMed PMCID: PMC130583.
62. Vilahur G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. Vascul Pharmacol. 2015 Oct;73:38-44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001. PubMed PMID: 25962566.
63. Vilahur G, Juan-Babot O, Peña E, Oñate B, Casaní L, Badimon L. Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2011 Mar;50(3):522-33. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.12.021. PubMed PMID: 21219908.
64. Bello G, Cailotto F, Hanriot D, Kolopp-Sarda M-N, Latger-Cannard V, Hess K, et al. C-reactive protein (CRP) increases VEGF-A expression in monocytic cells via a PI3-kinase and ERK 1/2 signaling dependent pathway. Atherosclerosis. 2008 Oct;200(2):286-93. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.046. PubMed PMID: 18280482.
65. Gąsecka A, van der Pol E, Nieuwland R, Stępień E. Extracellular vesicles in post-infarct ventricular remodelling. Kardiol Pol. 2018;76(1):69-76. doi: 10.5603/KP.a2017.0178. PubMed PMID: 28980299.
66. Schneeweis C, Gräfe M, Bungenstock A, Spencer-Hänsch C, Fleck E, Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. J Atheroscler Thromb. 2010 Feb 26;17(2):203-12. PubMed PMID: 20173307.
67. Chen J, Gu Z, Wu M, Yang Y, Zhang J, Ou J, et al. C-reactive protein can upregulate VEGF expression to promote ADSC-induced angiogenesis by activating HIF-1α via CD64/PI3k/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. Stem Cell Res Ther. 2016 Aug 16;7(1):114. doi: 10.1186/s13287-016-0377-1. PMCID: PMC4986362; PMID: 27526687
68. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. Science. 2013 Jan 11;339(6116):161-6. doi: 10.1126/science.1230719. PubMed PMID: 23307733; PubMed Central PMCID: PMC3891792.
69. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis Int Heart J. 2016;57(2):134-9. doi: 10.1536/ihj.15-346 PubMed PMID: 26973275.
70. Bazyar F, Gholami-Fesharaki M, Rowzati M. The relationship between shift work and Framingham risk score: A five-year prospective cohort study. ARYA Atheroscler. 2017 Nov;13(6):288-94. PubMed PMCID: PMC5889920; PMID: 29643924.
71. Yao HC, Zhao AP, Han QF, Wu L, Yao DK, Wang LX. Correlation between serum high-mobility group box-1 levels and high-sensitivity C-reactive protein and troponin I in patients with coronary artery disease. Exp Ther Med. 2013 Jul;6(1):121-4. doi: [10.3892/etm.2013.1095]. PubMed PMID: 23935732; PubMed Central PMCID: PMC3735905.
72. Zauli G, Tisato V, Raffetto JD, Vaccarezza M. Inflammation and Cardiovascular Cross Talk in Ischemic Vascular Diseases. Mediators Inflamm. 2017;2017:3161968. doi: 10.1155/2017/3161968. PubMed PMID: 28458468; PubMed Central PMCID: PMC5385249.
73. Duivenvoorden R, Mani V, Woodward M, Kallend D, Suchankova G, Fuster V, et al. Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT: the dal-PLAQUE study. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Oct;6(10):1087-94. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.009. PubMed PMID: 24135322; PubMed Central PMCID: PMC3831277.
74. Khvisyuk M, Bilchenko A. Effect of violations of carbohydrate metabolism on the levels of biomarkers of inflammation of P-selectin and Galectin-3in patients with stable angina. Georgian Medical News. 2018 Feb; 275(2):48-53. PubMed PMID: 29578422
75. Patel MS, Miranda-Nieves D, Chen J, Haller CA, Chaikof EL. Targeting P-selectin glycoprotein ligand-1/P-selectin interactions as a novel therapy for metabolic syndrome. Transl Res. 2017 May;183:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2016.11.007. PubMed PMID: 28034759; PubMed Central PMCID: PMC5393932.
76. Panicker SR, Mehta-D'souza P, Zhang N, Klopocki AG, Shao B, McEver RP. Circulating soluble P-selectin must dimerize to promote inflammation and coagulation in mice. Blood. 2017 Jul 13;130(2):181-191. doi: 10.1182/blood-2017-02-770479. PubMed PMID: 28515093; PubMed Central PMCID: PMC5510792.
77. Bath PM, May J, Heptinstall S. Clinical utility of remote platelet function measurement using P-selectin: assessment of aspirin, clopidogrel, and prasugrel and bleeding disorders. Platelets. 2018 Jul;29(5):425-30. doi: 10.1080/09537104.2018.1445839. PubMed PMID: 29667460.
78. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. J Am Coll Cardiol. 2013 May 21;61(20):2048-55. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003. PubMed PMID: 23500230.
79. Clementy N, Piver E, Bisson A, Andre C, Bernard A, Pierre B, et al. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. Int J Mol Sci. 2018 Mar 25;19(4). pii: E976. doi: 10.3390/ijms19040976. PubMed PMID: 29587379; PubMed Central PMCID: PMC5979515.
80. Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P. Nuclear transport of galectin-3 and its therapeutic implications. Semin Cancer Biol. 2014 Aug 27:30-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.03.004 PubMed PMID: 24657939; PubMed Central PMCID: PMC4108496.
81. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: A family of animal beta-galactoside-binding lectins. Cell 1994 Feb;25(4):597-8. PubMed PMID: 8124704.
82. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Ho JE, Liu FT, de Boer RA. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An update. Theranostics. 2018 Jan 1;8(3):593-609. doi: 10.7150/thno.22196. PubMed PMID: 29344292; PubMed Central PMCID: PMC5771079.
83. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. Exp Biol Med (Maywood). 2015 Aug; 240(8):1019-28. doi: 10.1177/1535370215593826. PubMed PMID: 26142116; PubMed Central PMCID: PMC4935288.
84. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. Clin Chem Lab Med. 2014 Oct;52(10):1413-23. doi: 10.1515/cclm-2014-0187. PubMed PMID: 24940712.
85. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. Biochim Biophys Acta. 2006 Apr;1760(4):616-35. PubMed PMID: 16478649.
86. Kim SJ, Lee HW, Gu Kang H, La SH, Choi IJ, Ro JY, et al. Ablation of galectin-3 induces p27 (KIP1)-dependent premature senescence without oncogenic stress. Cell Death Differ. 2014 Nov;21(11):1769-79. doi: 10.1038/cdd.2014.88 PubMed PMID: 24971481; PubMed Central PMCID: PMC4211374.
87. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Nov;351(2):336-43. doi: 10.1124/jpet.114.218370. PubMed PMID: 25194021.
88. Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T, et al. Regulation of transforming growth factor-β1-driven lung fibrosis by galectin-3. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012 Mar 1;185(5): 537-46. doi: 10.1164/rccm.201106-0965OC. PubMed PMID: 22095546; PubMed Central PMCID: PMC3410728.
89. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation. 2004 Nov 9;110(19):3121-8. PubMed PMID: 15520318.
90. Nabi IR, Shankar J, Dennis JW. The galectin lattice at a glance. J. Cell Sci. 2015 Jul 1;128(13):2213-19. doi: 10.1242/jcs.151159. PubMed PMID: 26092931.
91. Meng XM, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF-β/Smad signaling in renal fibrosis. Front Physiol. 2015 Mar 19;6:82. doi: 10.3389/fphys.2015.00082. PubMed PMID: 25852569; PubMed Central PMCID: PMC4365692.
92. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Jan;33(1):67-75. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300569. PubMed PMID: 23117656.
93. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. Circ Heart Fail. 2013 Jan;6(1):107-17. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168. PubMed PMID: 23230309.
94. Traber PG, Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. PLoS One. 2013 Dec 18;8(12):e83481. doi: 10.1371/journal.pone.0083481. PubMed PMID: 24367597; PubMed Central PMCID: PMC3867460.
95. Takemoto Y, Ramirez RJ, Yokokawa M, Kaur K, Ponce-Balbuena D, Sinno MC, et al. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes. JACC Basic Transl Sci. 2016;1(3):143-54. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.03.003. PubMed PMID: 27525318; PubMed Central PMCID: PMC4979747.
96. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. Hypertension. 2002 Feb;39(2):258-63. PubMed PMID: 11847194.
97. De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. J Intern Med. 2012 Jul;272(1):55-64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x. PubMed PMID: 22026577.
98. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017 May 30;135(22):e1054-e91. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000490. PubMed PMID: 28446515.
99. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). Int J Mol Med. 2018 Feb;41(2):599-614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311. PubMed PMID: 29207027; PubMed Central PMCID: PMC5752178.
100. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. Int J Mol Sci. 2018 Jan 26;19(2). pii: E379. doi: 10.3390/ijms19020379. PubMed PMID: 29373564; PubMed Central PMCID: PMC5855601.
101. Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, Wendt P, Jefferies JL, Jaffe AS, et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. Clin Biochem. 2015 Dec;48(18):1337-40. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2015.08.007. PubMed PMID: 26277636.
102. Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with Stable heart failure and healthy adults. Clin Chem. 2016 Feb;62(2):360-6. doi: 10.1373/clinchem.2015.246553. PubMed PMID: 26546635.
103. Issa SF, Christensen AF, Lottenburger T, Junker K, Lindegaard H, Hørslev-Petersen K, et al. Within-day variation and influence of physical exercise on circulating Galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. Scand J Immunol. 2015 Jul;82(1):70-5. doi: 10.1111/sji.12301 PubMed PMID: 25857722.
104. Chen A, Hou W, Zhang Y, Chen Y, He B. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2015 Mar 1;182:168-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.137. PubMed PMID: 25577755.
105. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: Where do we stand. Eur J Prev Cardiol. 2015 Sep;22(9):1096-110. doi: 10.1177/2047487314552797. PubMed PMID: 25268020.
106. Zhou K, Zhou Y, Zhao Y, Tan C, Yuan Z, Li J, et al. The relationship between Galectin-3 and different patterns of ventricular geometry remodelling in aortic valve stenosis. Heart Lung Circ. 2016;25:371-7. doi: 10.1016/j.hlc.2015.08.021. PubMed PMID: 26525848.
107. Sadaba JR, Martinez-Martinez E, Arrieta V, Álvarez V, Fernández-Celis A, Ibarrola J, et al. Role for Galectin-3 in calcific aortic valve stenosis. J Am Heart Assoc. 2016 Nov 4;5(11). pii: e004360. doi: 10.1161/JAHA.116.004360. PubMed PMID: 27815266; PubMed Central PMCID: PMC5210369.
108. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, Melissopoulou M, Mathieu T, Estellat C, et al. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. Heart. 2016;102(11):862-8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308873. PubMed PMID: 26896466.
109. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Mar;35(3):725-32. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304964. PubMed PMID: 25614283.
110. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higueras J, Huelmos A, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2014 Feb 1;113(3):434-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.012. PubMed PMID: 24295549.
111. Jansen H, Koenig W, Jaensch A, Mons U, Breitling LP, Scharnagl H, et al. Prognostic Utility of Galectin-3 for recurrent cardiovascular events during Long-term follow-up in patients with stable coronary heart disease: Results of the KAROLA study. Clin Chem. 2016 Oct;62(10):1372-9. doi: 10.1373/clinchem.2016.257550 PubMed PMID: 27540030.
112. Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, Nar G, İnci S, Yıldız SS, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? J Investig Med. 2016 Mar;64(3):764-70. doi: 10.1136/jim-2015-000041. PubMed PMID: 26912009.
113. Lepojarvi ES, Piira OP, Pääkkö E, Lammentausta E, Risteli J, Miettinen JA. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left venticular diastolic filling properties. Front Physiol. 2015 Jul 13;6:200. doi: 10.3389/fphys.2015.00200. PubMed PMID: 26217237; PubMed Central PMCID: PMC4499700.
114. Gucuk Ipek E, Akin Suljevic S, Kafes H, Basyigit F, Karalok N, Guray Y, et al. Evaluation of galectin-3 levels in acute coronary syndrome. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2016 Feb;65(1):26-30. doi: 10.1016/j.ancard.2015.09.046. PubMed PMID: 26619751.
115. George M, Shanmugam E, Srivatsan V, Vasanth K, Ramraj B, Rajaram M, et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: A short-term prospective cohort study. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015 Oct;9(5):275-84. doi: 10.1177/1753944715578405. PubMed PMID: 25814534.
116. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, Parolini M, Bassi L, Testa S, et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. Heart. 2017 Jan 1;103(1):71-7. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309673. PubMed PMID: 27465055.
117. Szadkowska I, Wlazeł RN, Migała M, Szadkowski K, Zielińska M, Paradowski M, et al. The association between galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty. Cardiol J. 2013;20(6):577-82. doi: 10.5603/CJ.2013.0157. PubMed PMID: 24338533.
118. Tsai TH, Sung PH, Chang LT, Sun CK, Yeh KH, Chung SY, et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Atheroscler Thromb. 2012;19(12):1073-82. PubMed PMID: 23037954.
119. Szadkowska I, Wlazel RN, Migala M, Bajon-Laskowska K, Szadkowski K, Zielińska M, et al. The association between galectin-3 and occurrence of reinfarction early after first myocardial infarction treated invasively. Biomarkers. 2013 Dec;18(8):655-9. doi: 10.3109/1354750X.2013.840801. PubMed PMID: 24102091.
120. Perea RJ, Morales-Ruiz M, Ortiz-Perez JT, Bosch X, Andreu D, Borras R, et al. Utility of galectin-3 in predicting post-infarct remodeling after acute myocardial infarction based on extracellular volume fraction mapping. Int J Cardiol. 2016 Nov 15;223:458-464. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.070. PubMed PMID: 27544605.
121. van der Velde AR, Lexis CP, Meijers WC, van der Horst IC, Lipsic E, Dokter MM, et al. Galectin-3 and sST2 in prediction of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. Clin Chim Acta. 2016 Jan 15;452:50-7. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.034. PubMed PMID: 26528636.
122. Milner TD, Viner AC, MacKinnon AC, Sethi T, Flapan AD. Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. Acta Cardiol. 2014;69(6):595-602. doi: 10.1080/AC.69.6.1000001. PubMed PMID: 25643429.
123. Alturfan AA, Basar I, Emekli-Alturfan E, Ayan F, Koldas L, Emekli N. Galectin-3 and plasma cytokines in patients with acute myocardial infarction. Lab Med. 2014;45(4):336-41. doi  10.1309/ LM3JZKBDA7D4QFOC. PubMed PMID: 25316666.
124. Singsaas EG, Manhenke CA, Dickstein K, Orn S. Circulating Galectin-3 levels are increased in patients with ischemic heart disease, but are not influenced by acute myocardial infarction. Cardiology. 2016;134(4):398-405. doi: 10.1159/000445103. PubMed PMID: 27120522.
125. Weir RA, Petrie CJ, Murphy CA, Clements S, Steedman T, Miller AM, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):492-8. doi: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE. 112.000146. PubMed PMID: 23505301.
126. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, Bettari L, Parolini M, Testa S, et al. Galectin-3 and outcomes after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. Biomark Med. 2018 Jan;12(1):21-6. doi: 10.2217/bmm-2017-0178. PubMed PMID: 29243525.
127. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Canpinar H, Evranos B, Yorgun H, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. Am J Cardiol. 2015 Mar 1;115(5):647-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.021 PubMed PMID: 25604929.
128. Clementy N, Benhenda N, Piver E, Pierre B, Bernard A, Fauchier L, et al. Serum galectin-3 levels predict recurrences after ablation of atrial fibrillation. Sci Rep. 2016;6:34357. doi: 10.1038/srep34357. PubMed PMID: 27677964; PubMed Central PMCID: PMC5039646.
129. Li Wu XY, Wen SN, Nie SN, Deng JG, Bai WN, Liu R, et al. Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. Europace. 2015 Oct;17(10):1541-7. doi: 10.1093/europace/euv045. PubMed PMID: 25921557.
130. Chen D, Procter N, Goh V, Liu S, Chua SJ, Assadi-Khansari B, et al. New onset atrial fibrillation is associated with elevated galectin-3 levels. Int J Cardiol. 2016 Nov 15;223:48-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.172. PubMed PMID: 27529590.
131. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Jun;26(6):635-40. doi: 10.1111/jce.12637. PubMed PMID: 25684038.
132. Kornej J, Schmidl J, Ueberham L, John S, Daneschnejad S, Dinov B, et al. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation. PLoS One. 2015 Apr 15;10(4):e0123574. doi: 10.1371/journal.pone.0123574 PubMed PMID: 25875595; PubMed Central PMCID: PMC4398460.
133. Yao Y, Shen D, Chen R, Ying C, Wang C, Guo J, et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodeling of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2016;18(6):506-11. doi: 10.1111/jch.12757. PubMed PMID: 26693954.
134. Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, Bolat I, Tasbulak O, Ornek V, Gul M, et al. Assessment of relationship between galectin-3 and ambulatory ECG-based microvolt T-wave alternans in sustained systolic-diastolic hypertension patients. Blood Press Monit. 2016 Oct;21(5):265-70. doi: 10.1097/MBP.0000000000000197. PubMed PMID: 27116288.
135. Calvier L, Legchenko E, Grimm L, Sallmon H, Hatch A, Plouffe BD, et al. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. Heart. 2016 Mar;102(5):390-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308365. PubMed PMID: 26869635.
136. Agoston-Coldea L, Lupu S, Petrovai D, Mocan T, Mousseaux E. Correlations between echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction and Galectin-3 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Med Ultrason. 2015 Dec;17(4):487-95. doi: 10.11152/mu.2013.2066.174.ech. PubMed PMID: 26649344.
137. Yakar Tülüce S, Tülüce K, Cil Z, Emren SV, Akyildiz ZI, Ergene O. Galectin-3 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with left ventricular mass index and function. Anatol J Cardiol. 2016 May;16(5):344-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6191. PubMed PMID: 26488381 PubMed Central PMCID: PMC5336784.
138. Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, Prontera C, Ripoli A, Barison A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:96-100. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.008. PubMed PMID: 25697876.
139. Профілактика серцево-судинних захворювань [Інтернет]. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ: Mіністерствo охорони здоров’я України; 2016 [цитовано 2018 Листоп. 2]. Доступно на: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\_564\_PSSZ/2016\_564\_AKN\_PSSZ.pdf
140. Стабільна ішемічна хвороба серця [Інтернет]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ МОЗ України № 152 від 2016 Берез. 2. Київ: Mіністерствo охорони здоров’я України; 2016 [цитовано 2018 Листоп. 2]. Доступно на: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\_152\_IHS/2016\_152\_YKPMD\_IHS.pdf.
141. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296. PubMed PMID: 23996286.
142. Meyer A, Weithaeuser A, Steffens D, Bobbert P, Hassanein A, Ayral Y, Schultheiss HP, Rauch U. Inhibition of platelet function with clopidogrel is associated with a reduction of inflammation in patients with peripheral artery disease. Cardiovasc Revasc Med. 2016 Apr-May;17(3):169-75  doi: 10.1016/j.carrev.2016.01.010. PubMed PMID: 27157293

Додаток А

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Хвисюк МА, Бильченко АВ. Влияние нарушений углеводного обмена на уровни бимаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией. Georgian Medical News.2018;275(2):48-53. (*Здобувач проводила набір хворих, статистичну обробку даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*).
2. Хвисюк МА, Бильченко АВ, Бильченко АА. Новые маркеры воспаления у больных с ишемической болезнью сердца, патогенетическое и клиническое значение. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2014;(3):75-7. (*Здобувач проводила набір хворих, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку*).
3. Хвисюк МА. Изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на уровень Р-селектина и Галектина-3 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2016;(4):76-9.
4. Хвисюк МА. Исследование новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. ScienceRise: Medical Science.2016;9(5):71-4.
5. Хвисюк МА. Сравнительный анализ новых биомаркеров воспаления Галектин-3, Р-селектин и HS-СРБ у пациентов со стабильной ИБС. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2017;(2):81-4.
6. Хвисюк МА, Бильченко АВ, Руденко ТА. Влияние терапии на уровни биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(3):113-8. (*Здобувачу належить набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*).
7. Хвисюк МА. Изменения уровней биомаркеров воспаления в плазме больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от данных коронароангиографии. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2018;(1):68-71.
8. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Вплив антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів на рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією. Ліки України. 2018;(1):39-41. (*Здобувач проводила набір хворих та статистичну обробку даних*).

**Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Хвисюк МА. Изменение уровней биомаркеров воспаления в плазме у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от проведенного шунтирования коронарных артерий. В: Фундаментальные и прикладные исследования в современной науке. V научная конференция: Материалы трудов; 2017; Харьков, Украина. Харьков; 2017. с. 23.
2. Хвисюк МА. Клиническая и патогенетическая роль новых биомаркеров воспаления у больных, страдающих ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.В: Медицина ХХІ століття: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2014; Харків, Україна. Харків; 2014.с. 120-1.
3. Хвисюк МА. Взаимосвязь уровня Р-селектина в плазме больных ишемической сердца со степенью поражения коронарных артерий по данным коронарографии. В: Університетська клініка. Патологія судин з позиції поліпрофільного підходу: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 Берез. 16; Харків, Україна. Харків; 2018. с. 87-9.
4. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Зміни біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину 3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. Український кардіологічний журнал.2016; (Дод. 3: Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України; 2016 Верес. 21-23; Харків, Україна):124-5. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів).*
5. Хвисюк МА. Взаимосвязь курения с уровнем новых маркеров воспаления Галектина-3 и Р-селектина у больных с ишемической болезнью сердца. В: Актуальні проблеми сучасної медицини .XV Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців до 213-річчя зі дня заснування та 25-річчя зі дня відродження медичного факультету Харківського національного університету ВН. Каразіна: Тези доповідей; 2018 Квіт. 25-26; Харків, Україна. Харків; 2018.с. 217-8.
6. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Р-селектин і Галектин-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. Український кардіологічний журнал. 2017;(Дод. 1:Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України: Тези наукових доповідей; 2017 Верес.20-22; Київ, Україна):44-5. *(Здобувачу належить набір хворих, підготовка тез до друку).*
7. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Взаємозв'язок рівнів Р-селектину і Галектину -3 з показниками гемодинаміки у хворих на ІХС. В: Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 Квіт. 20; Харків, Україна. Харків; 2018.с. 240. (*Здобувач проводила узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку*).
8. Хвисюк МА. Изменение уровня новых биомаркеров воспаления Галектина-3 и Р-селектина со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. В: Медицина XXI століття: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2017 Листоп. 23; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 95-7.

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Хвисюк М.О., Більченко О.В., Павлов С.Б. Деклараційний патент України на корисну модель №123572U МПК (2006/01) G01N 33/48 «Спосіб діагностики кількості ураження коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу».– заявка № u 2017 10972, заявлено 10.11.2017, опубліковано 26.02.2018, бюл. №4
2. Хвисюк М.О., Більченко О.В., Павлов С.Б. Деклараційний патент України на корисну модель №123574U МПК (2006/01) G01N 33/48 «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом 2 типу». – заявка № u 2017 10975, заявлено 10.11.2017, опубліковано 26.02.2018, бюл. №4