ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

БОРОВИК КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.127-005.8-036.11-056.52:616.124.2-073.432.19(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

РОЛЬ ВІТРОНЕКТИНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3 У РОЗВИТКУ ТА ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_К.М. Боровик

Науковий керівник: Риндіна Наталія Геннадіївна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2019

**АНОТАЦІЯ**

*Боровик К.М.* Роль вітронектину та галектину-3 у розвитку та прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет, Харків, 2019.

Відомо, що одним із найважливіших факторів ризику виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань, в тому числі гострого інфаркту міокарда (ГІМ), є ожиріння. На сьогодні предметом наукової зацікавленості в галузі медицини є вивчення нових маркерів ураження серцево-судинної системи, які можуть бути корисним інструментом для ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів та моніторування ефективності фармакотерапії.

У дослідженні було залучено 105 хворих на ГІМ залежно від наявності ожиріння. До основної групи увійшло 70 хворих на ГІМ та супутнє ожиріння, до групи порівняння – 35 осіб, що мали ГІМ на тлі нормальної ваги тіла. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Рівень вітронектину та галектину-3 визначали методом імуноферментного аналізу.

У дисертаційній роботі визначено зростання концентрації вітронектину та галектину-3 у хворих на ГІМ за наявності ожиріння на 1 добу спостереження. Виявлено, що у хворих на ГІМ та наявності ожиріння рівні вітронектину перевищували такі у пацієнтів без ожиріння на 25,9% (р<0,05) та на 48,3% (р<0,01) при співставленні з контрольною групою. Концентрація галектину-3 була вище на 32,4% (p˂0,05) у пацієнтів за наявності ГІМ на тлі супутнього ожиріння, ніж у пацієнтів з ізольованим ГІМ та на 80,8% (р<0,01) вище при зіставленні з групою контролю. Аналіз взаємин між маркером вітронектином та тропоніном I продемонстрував наявність прямого зв’язку середньої сили (r=0,64; р<0,05), в той час як при проведенні оцінки зв’язків між галектином-3 та тропоніном I у хворих на ГІМ з наявністю супутнього ожиріння вірогідних кореляцій виявлено не було.

При вивченні наявності та характеру зв’язків у хворих з ГІМ та ожирінням знайдено прямий зв’язок між показником індексу маси тіла (ІМТ) та концентрацією вітронектину (r=0,42; p<0,05), галектину-3 (r=0,55; p<0,05). Антропометричний параметр об’єму талії (ОТ) також виявив зв’язки прямого характеру з вітронектином (r=0,48; p<0,05) та галектином-3 (r=0,55; p<0,05).

Дослідження показало, що у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням порівняно з хворими, що мали нормальну масу тіла, знайдено зростання об’єму порожнини лівого шлуночка (ЛШ), ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ та міокардіально-артеріальної жорсткості разом зі зниженням інотропізму ЛШ, які сягають максимуму у 4 квартілі галектину-3 (діапазон 29,87 – 41,42 нг/мл), а також за умов ускладненого перебігу ГІМ та мультисудинного ураження артерій коронарного русла. У хворих на ГІМ за наявності коморбідного ожиріння визначалося зростання розмірів і об’ємів ЛШ разом зі збільшенням параметрів, відповідальних за міокардіально-артеріальну жорсткість, асоційованих зі збільшенням концентрації маркерів, що вивчаються. Це підтверджується прямими зв’язками між вітронектином та кінцевим діастолічним об’ємом (КДО) (r=0,48; р<0,05), кінцевим систолічним об’ємом (КСО) (r=0,44; р<0,05), кінцевим діастолічним розміром (КДР) (r=0,56; р<0,05), Еа/Es (r=0,59; р<0,05) та зворотній зв’язок з фракцією викиду (ФВ) (r=-0,41; р<0,05). Галектин-3 також виявив прямі кореляційні зв’язки з параметрами КДО (r=0,57; р<0,05), КСО (r=0,64; р<0,05), індексом маси міокарда лівого шлуночка (r=0,59; р<0,05), Ea/Es (r=0,72; р<0,05) та зв’язок зворотнього характеру з ФВ (r=-0,38; р<0,05).

На основі аналізу результатів дослідження було встановлено, що зростання концентрації галектину-3 до 23,48 – 41,42 нг/мл, що відповідає 3-4 квартілям рівнів галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням, асоціювалось зі збільшенням кількості уражених судин та сегментів разом з високими балами шкали Генсіні, що свідчить на користь зростання тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій на тлі високої концентрації галектину-3 у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням. У хворих з ГІМ та ожирінням, що увійшли до 1 та 2 квартілей концентрації галектину-3, знайдено прямі зв΄язки середньої сили між галектином-3 та кількістю уражених судин (r=0,45; p<0,05 для 1 квартіля та r=0,51; p<0,05 для 2 квартіля), кількістю уражених сегментів (r=0,49; p<0,05 та r=0,53; p<0,05 відповідно), а також з балами шкали Генсіні (r=0,56; p<0,05 та r=0,58; p<0,05). Аналіз наявності звʹязків між параметрами, що вивчаються у хворих, залучених до 3 і 4 квартілей, встановило прямі зв΄язки сильні за силою між рівнем галектину-3 та балами шкали Генсіні (r=0,73; p<0,05 для 3 квартіля та r=0,75; p<0,05 для 4 квартіля), кількістю уражених судин (r=0,70; p<0,05 та r=0,72; p<0,05 відповідно), кількістю уражених сегментів (r=0,71; p<0,05 та r=0,74; p<0,05 відповідно) у хворих з ГІМ та ожирінням.

Аналіз результатів дослідження вітронектину та галектину-3 через 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) на тлі супутнього ожиріння продемонстрував наступну динаміку, в залежності від обраної тактики реперфузійної терапії та подальшого лікування із застосуванням клопідогрелю або тикагрелору у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) в складі подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ).

У хворих після проведеного перкутанного втручання (ПКВ) з наступним встановленням стенту в уражену артерію рівень вітронектину вірогідно знизився на 24,4% (p<0,05), у той час коли в групі хворих після проведеного тромболізису на 13,9% (p<0,05). Що стосується галектину-3, у хворих після ПКВ його рівень був достовірно менше порівняно з вихідними даними на 56,8% (p<0,05). У групі хворих після використання тромболітичної терапії концентрація галектину-3 зменшилась на 33,8% (p<0,05) при порівнянні з концентрацією до лікування.

Було проведено оцінку змін гуморальних параметрів, а саме галектину-3 та вітронектину, залежно від обраної комбінації препаратів у складі ПАТ. У групі хворих на ГІМ та ожиріння, які отримували тикагрелор у поєднанні з АСК достовірно знизився рівень галектину-3 на 35,1% (p<0,05) та концентрація вітронектину на 24,7% (p<0,05). При залученні до схеми ПАТ АСК та клопідогрелю концентрація вітронектину знизилася на 23,04% (p<0,05), а галектину-3 – на 19,2% (p<0,05).

У групі хворих, які отримували ПАТ із залученням АСК та тикагрелору протягом 6 місяців після перенесеного ІМ в 11 осіб зафіксовано повторний ІМ та/або нестабільну стенокардію (НС), що складає 37,56%. У той час, коли в групі хворих, що отримували ПАТ у комбінації АСК з клопідогрелем, повторні серцево-судинні катастрофи виявлено у 17 осіб, що склало 22,8%. Тобто у групі хворих, які отримували лікування з використанням АСК з тикагрелором у складі ПАТ спостерігався нижчій рівень розвитку повторних коронарних подій, ніж у групі пацієнтів, що отримували АСК з клопідогрелем.

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи розширила дані стосовно ролі вітронектину та галектину-3 щодо розвитку та прогнозування перебігу ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Встановлено роль вітронектину як маркера прогнозу виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного ІМ на тлі ожиріння. Розширено дані щодо ролі галектину-3 як індикатора тяжкості ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ за наявності коморбідного ожиріння.

Доведено, що активність галектину-3 та вітронектину взаємопов’язані з дилатацією порожнини ЛШ разом зі збільшенням міокардіально-артеріальної ригідності за умов мультисудинного ураження.

Обґрунтовано можливість персоніфікації терапевтичних підходів при лікуванні хворих на ГІМ та ожиріння з урахуванням зниження ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій.

Визначено роль антропометричних параметрів, показників функціонального стану нирок разом з використанням галектину-3 та вітронектину як факторів ризику повторних серцево-судинних катастроф.

Практичне значення одержаних результатів впроваджено у практику прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли ГІМ на тлі супутнього ожиріння за допомогою оцінки концентрації вітронектину сироватки крові, який при рівні >283,26 нг/мл мав предикторну інформативність щодо розвитку повторних коронарних подій у хворих на ГІМ та ожиріння, а також при вивченні рівня галектину-3, зростання якого вище 12,83 нг/мл при рівнях ОТ>130 см, ІМТ>34,13 кг/м2 та креатиніну сироватки крові >85 мкмоль/л виявив прогностичні властивості у хворих на ГІМ з ожирінням протягом півроку спостереження.

Розроблений спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом півроку спостереження при зростанні концентрації вітронектину >283,26 нг/мл дозволяє лікарю загальної практики сімейної медицини, терапевту, кардіологу своєчасно виділити когорту хворих високого ризику виникнення НС або повторного ІМ при ожирінні у віддаленому постінфарктному періоді, а використання концентрації галектину-3 разом з оцінкою балів шкали Генсіні сприяє підвищенню ефективності діагностики ступеня тяжкості ураження коронарних артерій у хворих з ГІМ та ожирінням.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, вітронектин, галектин-3, ожиріння.

**SUMMARY**

*Borovyk K.M.* The role of vitronectin and galectin-3 in the development and prediction of the course of acute myocardial infarction in combination with obesity. - Research project manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Science in speciality 14.01.02 «Internal diseases». – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2019.

It is known that obesity is one of the most important risk factors for the emergence and progression of cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction (AMI). Today, the subject of scientific interest in the field of medicine is the study of new markers of the cardiovascular lesion, which can be a useful tool for early disease diagnostic, prediction of its clinical results and the effectiveness of pharmacotherapy monitoring.

The study involved 105 patients with AMI depending on the presence of obesity. The main group included 70 patients with AMI and concomitant obesity, the comparison group - 35 people who had AMI on the background of normal body weight. The control group consisted of 20 practically healthy persons. The level of vitronectin and galectin-3 was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay.

In the dissertation the growth of concentration of vitronectin and galectin-3 in patients with AMI in the presence of obesity for 1 day of observation was determined. It was found that in patients with AMI and obesity, the levels of vitronectin in patients without obesity were 25.9% (p<0.05) and 48.3% higher (p<0.01) when compared to the control group. The concentration of galectin-3 was 32.4% (p˂0.05) higher in patients with AMI in the context of concomitant obesity than in patients with isolated AMI and 80.8% (p <0.01) higher when compared to a control group. The analysis of the relationship between vitronectin and troponin I demonstrated a direct mediational association (r = 0.64; p <0.05), while evaluating the connections between galectin-3 and troponin I in patients with There were no AMI with the presence of concomitant obesity of probable correlations.

In the study of the presence and nature of ligaments in patients with AMI and obesity, a direct relationship was found between body mass index (BMI) and the concentration of vitronectin (r=0.42; p<0.05); galectin-3 (r=0.55; p <0.05). Anthropometric waist circumference parameter (WC) also revealed direct correlation with vitronectin (r=0.48; p<0.05) and galectin-3 (r=0.55; p<0.05).

The study showed that in patients with AMI and concomitant obesity, in comparison with patients with normal body weight, an increased volume of the cavity of left ventricle (LV), the degree of LV myocardium hypertrophy and myocardial arterial stiffness, together with the decrease of LV, reaching a maximum of 4 quartile galectin-3 (range 29.87 - 41.42 ng/ml), as well as in the complicated course of AMI and multi-vessel lesions of coronary arteries. In patients with AMI in the presence of comorbid obesity, growth in the size and volume of LV was determined with an increase of the parameters responsible for myocardial arterial stiffness associated with increased concentrations of markers being studied. This is confirmed by the direct relations between vitronectin and end-diastolic volume (EDV) (r=0.48; p<0.05), end-systolic volume (ESV) (r=0.44, p <0, 05), end-diastolic size (EDS) (r=0,56; p<0,05), Ea/Es (r=0,59; p<0,05) and inverse correlation with the ejection fraction (EF) (r=-0.41; p<0.05). Galectin-3 also showed direct correlation with the parameters of EDV (r=0.57; p<0.05), ESV (r=0.64; p<0.05), left ventricular myocardial mass index (r=0.59; p<0.05), Ea/Es (r=0.72; p<0.05) and the inverse link with EF (r=-0.38; p<0.05).

Based on the analysis of the results of the study, it was found that the growth of the concentration of galectin-3 up to 23.48 - 41.42 ng/ml, corresponding to 3-4 quartile of galectin-3 levels in patients with AMI and obesity, was associated with an increase in the number of affected vessels and segments along with the high points of the Gensini scale, which indicates the increase in the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries on the background of high of galectin-3 concentration in patients with AMI with concomitant obesity. In patients with AMI and obesity included in 1 and 2 quartile of galectin-3 concentration, direct correlations of mean strength between galectin-3 and the number of affected vessels were found (r=0.45; p<0.05 for 1 quartile and r=0.51; p<0.05 for 2 quartile), the number of affected segments (r=0.49; p<0.05 and r=0.53; p<0.05 respectively), as well as with points Gensini scale (r=0.56; p<0.05 and r=0.58; p<0.05). An analysis of the relationships between the parameters studied in patients involved in 3 and 4 quartiles has established direct strong correlations between the level of galectin-3 and the points of the Gensini scale (r=0.73; p<0.05 for 3 quartile and r=0.75; p<0.05 for 4 quartile), the number of affected vessels (r=0.70, p<0.05 and r=0.72, p<0.05 respectively), the number of affected segments (r=0.71; p<0.05 and r=0.74; p<0.05 respectively) in patients with AMI and obesity.

The analysis of the results of vitronectin and galectin-3 study after 6 months after myocardial infarction (MI) in the context of concomitant obesity demonstrated the following dynamics, depending on the chosen tactic of reperfusion therapy and further treatment with clopidogrel or ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid (ASA) in double antiplatelet therapy (DAT).

In patients with percutaneous intervention (PCI) with subsequent stent placement in the affected artery the level of vitronectin decreased significantly by 24.4% (p<0.05), while in the group of patients after thrombolysis – 13.9% (p<0.05). As for galectin-3, in patients with PCI, its level was significantly lower than the baseline data by 56.8% (p<0.05). In the group of patients after the thrombolytic therapy, the concentration of galectin-3 decreased by 33.8% (p<0.05) compared with the concentration before treatment.

An evaluation of changes in humoral parameters, namely, galectin-3 and vitronectin, was performed, depending on the selected combination of drugs in the DAT. In the group of patients with AMI and obesity receiving ticagrelor in combination with ASA, the level of galectin-3 decreased by 35.1% (p<0.05) and the concentration of vitronectin by 24.7% (p<0.05). The vitronectin concentration decreased by 23.04% (p<0.05) and galectin-3 – by 19.2% (p<0.05) on the background of use in DAT ASA and clopidogrel.

In the group of patients receiving DAT with the involvement of ASA and ticagrelor for 6 months after the MI there was fixed recurrent MI and/or unstable angina in 11 people, accounting for 37.56%. At the time when in the group of patients receiving DAT in combination with ASA with clopidogrel, recurrent cardiovascular catastrophes were detected in 17 patients, which was 22.8%. That is, in the group of patients receiving treatment with ASA with tacagrelor in DAT there was a lower level of development of recurrent coronary events than in the group of patients receiving ASA with clopidogrel.

The scientific novelty of the results of the dissertation has expanded the data concerning the role of vitronectin and galectin-3 in the development and prediction of the course of AMI in patients with concomitant obesity.

The role of vitronectin as a prognostic marker for the occurrence of recurrent cardiovascular events during the 6-month follow-up period for patients after MI with obesity has been established. Data on the role of galectin-3 as an indicator of the severity of coronary artery disease in patients with AMI in the presence of comorbid obesity have been expanded.

The activity of galectin-3 and vitronectin has been shown to correlate with the dilation of the LV cavity with an increase in myocardial arterial stiffness in the case of multi-vessel lesions.

The possibility of therapeutic approaches personification in treatment of patients with AMI and obesity was found with the consideration of the risk of recurrent cardiovascular events reducing.

The role of anthropometric parameters, indicators of functional state of the kidneys together with use of galectin-3 and vitronectin as risk factors for recurrent cardiovascular catastrophes was determined.

The practical significance of the results obtained is introduced into the practice of predicting repeated cardiovascular events during the 6-month follow-up period for patients with AMI in the context of concomitant obesity by assessing the concentration of serum vitronectin, which had a predictive informative level at >283.26 ng/ml on the development of recurrent coronary events in patients with AMI and obesity, as well as in studying the level of galectin-3, the growth of which higher than 12.83 ng/ml considering WC> 130 cm, BMI> 34.13 kg / m2 and creatinine level > 85 μmol/L revealed prognostic properties in patients with AMI and obesity for six months of follow-up.

A method for predicting recurrent cardiovascular events during half a year of observation with an increase in vitronectin concentration > 283.26 ng/ml allows a general practitioner of family medicine, a therapist, a cardiologist to distinguish a cohort of patients with high risk of unstable angina or recurrent MI development with obesity on time in the distant post- MI period and the use of galectin-3 concentration together with the assessment of the points of the Gensini scale helps to increase the effectiveness of diagnostic of the severity of coronary arteries lesions in patients with AMI and obesity.

Key words: acute myocardial infarction, vitronectin, galectin-3, obesity.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

1. Боровик К.М. Уровень галектина-3 у пациентов с острым инфарктом миокарда и ожирением различной степени тяжести: связь с антропометрией / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, П.Г. Кравчун // Georgian Medical News. 2016. №12. С. 42–45. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
2. Боровик К.М. Особливості вітронектинемії та антропометричних параметрів у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності ожиріння / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, П.Г. Кравчун, Л.В. Сапричова // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017. №1 (57), Т.17. С. 60-62. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
3. Боровик К.М. Вітронектин як маркер прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння / К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна // Буковинський медичний вісник. 2017. № 3 (83), Т. 21. С. 8-14 *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
4. Боровик К.М. Якість життя у хворих за коморбідності гострого інфаркту міокарда та ожиріння: фокус на фізичний і емоційний компоненти / П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна  К.М. Боровик, О.В. Глєбова, В.І. Леонідова // Кардіологія: від науки до практики. 2017. №1 (25). С. 26-32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
5. Боровик К.М. Особливості ліпідограми, рівнів тропоніну та аналіз показників якості життя у хворих на Q-позитивний інфаркт міокарда за наявності супутнього ожиріння / К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна // Проблеми ендокринної патології. 2017. №2 (60). С. 20-26. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
6. Боровик К.М. Фактори ризику розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. №6 (8). С. 63-67. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
7. Borovyk K.M. Forecasting of recurrent cardiovascular events in 6 months of monitoring of patients after acute myocardial infarction with concomitant obesity / P.G. Kravchun, N.G. Ryndina, K.M. Borovyk // Science Review. 2018. №1 (8). Р. 41-45. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
8. Borovyk K.M. Gensini score as a marker of the coronary artery atherosclerotic lesions severity and its relation with galectin-3 concentration in patients with acute myocardial infarction and abdominal obesity / P.G. Kravchun, N.G. Ryndina, G.Yu. Tytova, K.M. Borovyk, O.S. Yermak // World Science. 2018. №4 (32). Р. 22-27. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
9. Патент України на корисну модель «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем вітронектину» №121305, UА, МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01), u 2017 06952 від 27.11.2017, Бюл. №22. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*
10. Патент України на корисну модель «Спосіб оцінки факторів ризику розвитку повторного інфаркту міокарда після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST та ожирінням» № 123559, UА, МПК (2018.01) G01N 33/00 G01N 33/48, u 2017 10739 від 26.02.2018, Бюл. № 4. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*
11. Боровик К.М. Особенности эмоциональной составляющей качества жизни у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим ожирением / К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина // Vəli Yusif Oğlu Axundovun: 100 illik yubileyinə həsr həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər. Баку, 2016. С. 91. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
12. Боровик К.М. Визначення ефектів галектину-3 на розвиток та прогресування перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням / Боровик К.М., Риндіна Н.Г., Кравчун П.Г. // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 25-26 квітня 2016р.) м. Харків, 2016. С. 54. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
13. Боровик Е.Н. Оценка качества жизни больных с острым инфарктом миокарда с сопутствующим ожирением / Е.Н. Боровик, Н. Мухамедова // Медицинская наука: достижения и перспективы: материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им.Абуали ибни Сино с международным участием посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан. Душанбе, 2016г. С.19. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
14. Боровик К.М. Роль вітронектину та галектину-3 у розвитку та прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, П.Г. Кравчун // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 25-26 квітня 2016 р.) м. Харків, 2016. С 55. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
15. Боровик К.М. Визначення особливостей основних складових якості життя у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна // Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 4 листопада 2016 р.) м. Харків, 2016. С. 32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
16. Боровик Е.Н. Влияние физического и эмоционального компонента на качество жизни больных с коморбидной патологией острого инфаркта миокарда и ожирения / К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина // Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма: тезисы Республиканской научно-практической конференции». – Ташкент, 2016г. С.21. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
17. Боровик К.М. Визначення ефектів вітронектину на розвиток та прогресування перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, П.Г. Кравчун // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 25-26 квітня 2016 р.) м. Харків, 2016. С 53. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
18. Borovyk K. The features of the quality of life in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity / K. Borovyk, A.I. Saiika // Actual problems of clinical and theoretical medicine: Materials of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students (Kharkiv, April 25-26, 2016) Kharkiv, 2016. P.317. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
19. Боровик К.М. Вплив вітронектину та галектину-3 на розвиток та прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням / К.М. Боровик, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна // Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (П’ятнадцяті Данілевські читання). м. Харків, 2016. С. 35. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
20. Боровик К.М. Зміни активності вітронектинемії у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння з урахуванням типу розподілу жирової тканини / К.М. Боровик, І.С. Пайміна // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів» (м. Харків, 16-17 січня 2017р.) м. Харків, 2017. С. 105. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
21. Боровик Е.Н. Взаимосвязь концентрации витронектина с индексом массы тела у больных с острым инфарктом миокарда и ожирением абдоминального типа / Е.Н. Боровик, Н.Г. Рындина // Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины: тезисы Республиканской научно-практической конференции. (г. Ташкент, 13 апреля 2017 г.) г. Ташкент (Республика Узбекистан), 2017. С. 32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
22. Боровик К.М. Аналіз показників антропометрії та вітронектинемії у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна // Матеріали 78-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених (м. Львів, 26-28 квітня 2017 р.) м. Львів, 2017. С. 11-12. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
23. Borovyk K.M. The features of acute myocardial infarction in patients with metabolic disorders / K.M. Borovyk, M.Yu. Koteliukh, N.G. Ryndina // 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists. – Kharkiv, 2017. P. 50. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
24. Боровик К.М. Визначення рівнів вітронектину як маркера прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння / К.М. Боровик, О.С. Єрмак, Н.Г. Риндіна // Цукровий діабет як інтегральна проблема в внутрішньої медицини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 7 вересня 2017 р) м. Харків, 2017. С. 42 *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
25. Боровик К.М. Асоціація вітронектинемії з індексом маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння абдомінального типу / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 року) м. Київ, 2017. С.45. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*
26. Боровик К.М. Аналіз основних показників якості життя у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST на тлі абдомінального ожиріння / К.М. Боровик, А. Фарес // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 22-24 січня 2018р.) м. Харків, 2017. С. 91-92. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
27. Боровик К.М. Оцінка ризику розвитку повторного інфаркту міокарда у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння протягом 6-місячного терміну спостереження / К.М. Боровик, Д.В. Мартовицкий, О.В. Глєбова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. (м. Харків, 22-24 січня 2018р.) м. Харків, 2017. С. 92. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
28. Боровик К.М. Зв'язок вітронектину та показників антропометрії у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі ожиріння / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, О.В. Глєбова // Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: науково-практична конференція з міжнародною участю. – Харків. – 20 квітня 2018 р. – с. 24. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
29. Боровик К.М. Предикторні властивості галектину-3 щодо розвитку повторного інфаркту міокарда у хворих після перенесенного гострого коронарного синдрому в елевацією сегмента ST за наявності ожиріння протягом 6-місячного терміну спостереження / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, Л.В. Сапричова // Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) м. Харків, 2017. С. 25. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
30. Боровик К.М. Вітронектин та особливості реактивності організму хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, В.М. Цівенко // Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) м. Харків, 2017. С.26. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
31. Боровик К.М. Галектин-3 як маркер атеросклеротичного ураження артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, М.О. Ткаченко // Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018 р.) м. Харків, 2017. С. 9. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
32. Боровик К.М. Асоціація вітронектину та індексу маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі абдомінального ожиріння / К.М. Боровик, Н.Г. Риндіна, О.В. Глєбова, В.М. Цівенко // Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018 р.) м. Харків, 2017. С. 10. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
33. Borovyk K. The relation between galectin-3 concentration and coronary artery atherosclerotic lesions severity in patients with acute myocardial infarction and abdominal obesity / K. Borovyk, N. Sultan // Materials of XI International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students (Kharkiv, May 23-25, 2018) Kharkiv, 2017. P.94. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*
34. Borovyk K. The frequency of the coronary arteries damage in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity / K. Borovyk., H. Davis, O.S. Yermak // Materials of XI International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students (Kharkiv, May 23-25, 2018) Kharkiv, 2017. P.99. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

**ЗМІСТ**

Анотація 2

Список скорочень і умовних позначень 21

Вступ 23

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 31

1.1. Вплив абдомінального ожиріння на перебіг гострого інфаркту міокарда 31

1.2. Галектин-3 та вітронектин як індикатори гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням 41

1.3. Терапевтична стратегія використання подвійної антитромбоцитарної терапії в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності та відсутності супутнього ожиріння .49

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .52

1. Клінічна характеристика обстежених хворих 52
2. Методи дослідження . 58

РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ВІТРОНЕКТИНУ, ГАЛЕКТИНУ-3, ТРОПОНІНУ І, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ, ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ, ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ТА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ 66

РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА, СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ ТА ЇХ ЗВ’ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА ВІТРОНЕКТИНУ 80

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ЗВ’ЯЗКІВ МІЖ ВІТРОНЕКТИНОМ, ГАЛЕКТИНОМ-3, АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ПАРАМЕТРАМИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, ФРАКЦІЯМИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ 101

РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА ВІТРОНЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 ПІД ВПЛИВОМ ТИКАГРЕЛОРА АБО КЛОПІДОГРЕЛЯ В СКЛАДІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА СУПУТНЄ ОЖИРІННЯ 113

РОЗДІЛ 7. СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ТЛІ ОЖИРІННЯ 121

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 132

ВИСНОВКИ 200

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 202

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ 203

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

А ІІ – ангіотензин ІІ

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку

ГСН – гостра серцева недостатність

ЖТ – жирова тканина

ЗХС – загальний холестерин

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента

ІМТ – індекс маси тіла

ІМ – інфаркт міокарда

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коронарні артерії

КДД – кінцевий діастолічний діаметр

КДО – кінцево–діастолічний об´єм

КДР – кінцево–діастолічний розмір

КСД – кінцевий систолічний діаметр

КСО – кінцево–систолічний об´єм

КСР – кінцево–систолічний розмір

КФК – креатинінфосфокіназа

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МС – метаболічний синдром

ОС – окружність стегна

ОТ – окружність талії

ОТ/ОС – відношення окружності талії до окружності стегна

ПАТ – подвійна антитромбоцитарна терапія

ПКВ – перкутанне коронарне втручання

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РАІ -1 – інгібітор активатора плазміногена-1

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево–судинні захворювання

ССС – серцево–судинна система

ТГ – тригліцериди

ТЗС – товщина задньої стінки

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УО – ударний об’єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХСН – хронічна серцева недостатність

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

**Актуальність теми.** Протягом останніх десятиліть серцево-судинна патологія сягнула масштабів епідемії серед хронічних неінфекційних захворювань в усьому світі [1-4]. У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні серцево-судинні захворювання (ССЗ) відіграють провідну роль. Саме вони істотно впливають на основні показники здоров’я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення [2]. Лише за останні 25 років поширеність ССЗ серед населення України зросла в три рази, а рівень смертності від них – на 45% [4].

Серед причин передчасної смерті від ССЗ перше місце стійко займає ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. Однією з найбільш загрозливих форм ІХС є гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який у 98% випадків виникає внаслідок дестабілізації атеросклеротичної бляшки [5]. Щорічно в Україні реєструється близько 50 тисяч випадків ГІМ. При цьому статистика смертності від цієї хвороби залишається високою –від ГІМ вмирають 30% пацієнтів, водночас як у країнах Заходу – лише 5% [8].

На сьогодні одним із найважливіших факторів ризику виникнення та прогресування ССЗ, що вивчається сучасними дослідниками, є ожиріння [6]. В більшості країн Західної Європи на ожиріння (ІМТ > 30 кг/м2) страждає від 10 до 25% населення, у США – від 20 до 25%. Надмірну масу тіла (ІМТ > 25 кг/м2) в індустріально розвинутих країнах, окрім Японії та Китаю, має близько половини населення. У багатьох країнах світу за останні 10 років захворюваність на ожиріння збільшилася в середньому вдвічі. Розрахунки експертів ВООЗ засвідчують, що до 2025 р. число хворих на ожиріння в світі становитиме 300 млн осіб [5].

Жирова тканина є активним ендокринним органом, здатним синтезувати і секретувати в кровообіг різні біологічно активні сполуки пептидної і непептидної природи, які відіграють важливу роль у гомеостазі та гомеокінезі багатьох систем, у тому числі і серцево-судинної системи [7].

Чіткий зв'язок між ожирінням і розвитком серцево-судинних ускладнень було встановлено за даними, отриманими під час Фремінгемського дослідження [11]. При спостереженні протягом 26 років 5209 чоловіків і жінок без ССЗ при включенні до виборки було показано, що ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо у жінок.

Підвищений ризик, пов'язаний з ожирінням, багато в чому обумовлений високою частотою коронарних і церебральних розладів у людей з надлишковою масою тіла. Високі показники смертності та частоти розвитку серцевих ускладнень є наслідками ураження судин, тому що ожиріння є важливим фактором, сприяючим розвитку дисліпідемії (до 30% осіб з ожирінням мають гіперліпідемію), цукрового діабету 2 типу (до 80% хворих на діабет 2 типу мають надлишкову масу тіла або ожиріння), артеріальної гіпертензії (приблизно половина осіб з ожирінням одночасно мають артеріальну гіпертензію) і раптової смерті. Крім того, незалежний ефект ожиріння на серцево-судинну систему може пояснюватися його впливом на структурно-функціональні властивості міокарда, підвищення серцевого викиду, розвиток ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), дистрофічних порушень, появу застійної серцевої недостатності (СН) [9].

Патогенетичний коморбідний зв’язок ожиріння та ССЗ зумовлений також тим, що ожиріння відноситься до протромботичних станів, що пояснюється надмірною активацією тромбоцитів та факторів згортання крові, порушенням рівноваги про- та антикоагулянтної систем, пригніченням фібринолізу, ендотеліальною дисфункцією й підвищенням активності системної запальної відповіді в гострому періоді ГІМ. [13].

В останні роки предметом наукової зацікавленості в галузі кардіології стало вивчення нових маркерів ураження міокарда, які можуть бути корисним інструментом для моніторування ефективності фармакотерапії, ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів і відігравати важливу роль в стратифікації ризику пацієнтів. Так одним з нових маркерів тромбозу є вітронектин.

Вітронектин являє собою глікопротеїд з молекулярною масою 75 кДа, що складається з 459 амінокислотних залишків і кодується специфічним геном VTN. У структурі молекули вітронектину виділяють три основні домени: N- термінальний соматомедин B, центральний і C-термінальний домени, серед яких перший розглядається як найбільш активний у біологічному відношенні [32].

Вітронектин транспортується тромбоцитами, широко експресується на зовнішній поверхні їх мембран, бере активну участь у процесах тромбоагрегації, гемокоагуляции, T-лімфоцитарної активації, регуляції апоптозу і накопичення позаклітинного матриксу, в тому числі і в атеромі [104]. Описані глобулярний мультимер і фібрилярний розчинний мономер вітронектину, біологічна роль яких дещо відрізняється. Глобулярний мультимер глікопротеїду збирається з мономірних молекул вітронектину, що притягуються з плазми крові у фібриновий згусток з подальшою фіксацією в його структуру [105].

Існує декілька думок, щодо участі вітронектину у формуванні тромбу. Так, наприклад, відомо, що вітронектин тромбоцитів посилює агрегацію тромбоцитів, сприяючи виникненню тромбозу та рецидивів ГІМ. [110]. Також встановлений зв'язок між змістом вітронектину в плазмі крові з тяжкістю атеросклеротичного ураження артерій і ризиком виникнення ІХС [105]. Крім того, вітронектин в деякій мірі опосередкує результативність антиагрегантної терапії. Так моноклональні антитіла до IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів (абциксимаб) здатні знижувати відгук ендотеліальних рецепторів до вітронектину [108].

У дослідженні EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting) зростання концентрації вітронектину в плазмі крові мало потужний зв’язок з показниками 30-денної та 6-місячної смертності та ризиком виникнення ГІМ після виконання ангіопластики [109].

В останні роки увагу дослідників привертає вивчення впливу біомаркерів ураження міокарда на розвиток ускладнень ССЗ у хворих з підвищеною масою тіла [35]. Проте недостатньо вивченим залишається питання щодо ефектів наявності метаболічних розладів, а саме ожиріння, на динаміку вітронектину у хворих з ГІМ залежно від наявності ускладнень.

Результати дослідженнь останніх років продемонстрували також важливу роль галектину-3, представника сімейства лектинів, як інтегруючої ланки між процесами запалення і фіброзу, що є основою ремоделювання міокарда [147]

Для галектину-3 характерні численні аутокринні і паракринні властивості. Він відповідальний за активацію нейтрофілів, T-клітин, регуляцію клітин адгезії, запуск апоптозу та ангіогенезу [50]. Залежно від типу клітин і балансу між екстрацелюлярним та інтрацелюлярним змістом галактин-3 здатний як інгібувати, так і індукувати зростання і диференціацію клітин [48].

Існують поодинокі дослідження щодо участі лектинів у розвитку метаболічних порушень, а саме ожиріння [91], проте недостатня кількість достовірної інформації є стимулом для подальшого наукового пошуку.

На сьогодні є дослідження, що вказують на тісний зв’язок рівня галектину-3 з виникненням небажаних наслідків у хворих з гострим коронарним синдромом [123], але клінічне значення цього показника як біомаркера ускладнень ГІМ представлене лише у декількох наукових працях та потребує більш детального вивчення.

Дана галузь медичних досліджень є актуальною і перспективною, оскільки на сучасному етапі біологічні і патофізіологічні ефекти вітронектину та галектину-3 в організмі людини остаточно не з'ясовані і вищезазначена проблематика залишається темою наукових дискусій. Суперечливість даних досліджень вимагає пошуку нових достовірних фактів, які можуть сприяти створенню нових раціональних парадигм діагностики та прогнозування перебігу ГІМ у хворих з супутнім ожирінням.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами***.* Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університета МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.). Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук за темою, виконаний набір хворих, аналіз джерел літератури, статистична обробка даних.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження є підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі оцінки активності вітронектину та галектину-3, а також дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.

Виходячи з поставленої мети, визначено такі основні завдання дослідження:

1. Вивчити плазматичну активність вітронектину, галектину-3, рівні тропоніну І, антропометричних параметрів, показників ліпідного профіля, функціонального стану нирок та зміни параметрів якості життя у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням та без нього.
2. Дослідити морфо-функціональні показники міокарда та стан коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням та без нього, а також проаналізувати взаємозв’язок вітронектину та галектину-3 з тяжкістю та характером ураження коронарних артерій.
3. Оцінити наявність та характер взаємозв’язків між вітронектином та галектином-3, показниками кардіогемодинаміки, якості життя, ліпідного профілю, атропометричними параметрами у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням.
4. Проаналізувати динаміку маркерів галектину-3 та вітронектину, параметрів якості життя у хворих з ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда залежно від метода реперфузії на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії з використанням ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю або тикагрелору.
5. Провести стратифікацію ризику повторних кардіоваскулярних подій після перенесеного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням на підставі визначення вітронектину та галектину-3, антропометричних показників, рутинних лабораторних маркерів.

*Об'єкт дослідження:* гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням.

*Предмет дослідження:* маркер адгезії – вітронектин та маркер фіброгенезу – галектин-3, тропонін І, параметри кардіогемодинаміки, коронаровентрикулографії, антропометричні показники та показники ліпідного профілю.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна:** Встановлено роль вітронектину як маркера прогнозу виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння.

Розширено дані щодо ролі галектину-3 як індикатора тяжкості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Доведено, що активність галектину-3 та вітронектину взаємопов’язані з дилатацією порожнини лівого шлуночка разом зі збільшенням міокардіально-артеріальної ригідності за умов мультисудинного ураження.

Обґрунтовано можливість персоніфікації терапевтичних підходів при лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням зниження ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій.

Визначено роль антропометричних параметрів, показників функціонального стану нирок разом з використанням галектину-3 та вітронектину як факторів ризику повторних серцево-судинних катастроф.

Наукова новизна підтверджена патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем вітронектину» №121305, UА, МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01), u 2017 06952 від 27.11.2017, Бюл. №22; «Спосіб оцінки факторів ризику розвитку повторного інфаркту міокарда після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST та ожирінням» № 123559, UА, МПК (2018.01) G01N 33/00 G01N 33/48, u 2017 10739 від 26.02.2018, Бюл.№ 4.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом півроку спостереження при зростанні концентрації вітронектину >283,26 нг/мл дозволяє лікарю загальної практики сімейної медицини, терапевту, кардіологу своєчасно виділити когорту хворих високого ризику виникнення нестабільної стенокардії або повторного інфаркту міокарда при ожирінні у віддаленому постінфарктному періоді.

Використання концентрації галектину-3 разом з оцінкою балів шкали Генсіні сприяє підвищенню ефективності діагностики ступеня тяжкості ураження коронарних артерій у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням.

Розроблений новий спосіб оцінки ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій за рівнем галектину-3 сприяє оптимізації прогнозу у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Обгрунтовано доцільність застосування тикагрелору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії, використання якого лікарями-кардіологами дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок зниження ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння.

Проведення комплексної оцінки показників антропометрії та функціонального стану нирок сприяє покращенню прогнозування повторних серцево-судинних катастроф у хворих з ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда.

Результати дослідження впроваджені в роботу інфарктного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Науково-дослідний інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України», кардіологічного відділення КЗОЗ «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний Центр» м. Івано-Франківськ, КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня» м Вінниця, що підтверджено актами впровадження. Видано 1 інформаційний лист на рівні МОЗ України.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом внутрішні хвороби на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача**. Здобувачем особисто визначено напрямок та розроблено дизайн дослідження. Проведено набір і подальше клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторних та інструментальних результатів дослідження, призначення терапії та її корекція. Самостійно була підготовлена база даних і математична та статистична обробка результатів. Особисто здобувачем було проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 34 наукові праці, з них 8 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 – у моноавторстві), серед яких 3 статті в іноземних журналах, у тому числі 1 стаття у виданні, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 патенти України на корисну модель, 24 тези у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

* 1. Вплив абдомінального ожиріння на перебіг гострого інфаркту міокарда.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) насьогодні є найбільш загрозливою формою ішемічної хвороби серця (ІХС) [1-4]. За статистикою щороку в світі фіксується більше 15 мільйонів нових випадків ГІМ, а його віддалені наслідки визначаються через місяці і роки. Так, за даними Американської Асоціації Серця, протягом шести років після перенесеного ГІМ 18% чоловіків і 35% жінок переносять повторний ІМ, 22% чоловіків і 46% жінок стають інвалідами через розвиток тяжкої серцевої недостатності (СН), а в 30-40 % хворих спостерігається дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) [5]

Незважаючи на те, що смертність від ГІМ поступово знижувалася протягом останніх десятиліть у країнах Західної та Східної Європи, включаючи Україну, цей стан все ще призводить до приблизно однієї третини всіх смертей серед людей старше 35 років [6-8]. За прогнозами ВОЗ, до 2030 року летальність від захворювань серця та інсульту складе близько 23,6 млн осіб [9]. Так в 2008 році від ССЗ померло 17,3 мільйона чоловік, що склало 30% всіх глобальних випадків смерті. Серед них, за оцінками, 7,3 мільйона випадків сталося в результаті ІХС, а 6,2 мільйони - від інсульту [10].

Фремінгемське дослідження, яке розпочалося в 1949 році та тривало 25 років, дозволяючи спостерігати за цілим поколінням у певному регіоні, стало першим проспективним епідеміологічним дослідженням, в якому були отримані дані для оцінки впливу факторів ризику на розвиток серцево-судинних подій [11]. Дане дослідження дало уявлення про поширеність, захворюваність, прогноз, фактори, що впливають, та детермінанти ССЗ. На сьогодні, розроблена концепція факторів ризику, що є основополягаючою та широко використовується для запобігання ССЗ, була заснована саме на даних Фремінгемського дослідження. Це спричинило висвітлення таких явищ, як наслідки вживання тютюну, нездорового харчування, гіподинамії, ожиріння, підвищеного рівня холестерину в крові, підвищеного артеріального тиску та наявності супутнього діабету при ССЗ. Наразі вищезазначені фактори ризику є головною метою глобальних та національних заходів профілактики, спрямованих на зменшення наслідків ССЗ та інших неінфекційних захворювань [12]. Однак, автори Фремінгемскої шкали ризику неодноразово попереджали, що екстраполювати результати їх досліджень на інші групи населення без урахування специфіки регіону, соціально-політичних умов, географічних та кліматичних особливостей необхідно з великою обережністю.

В часи, коли перелік неінфекційних захворювань стає все більш і більш складним, а швидка глобалізація, урбанізація, старіння суспільства та поширення хронічних захворювань становлять нові проблеми сучасній системі охорони здоров'я, ССЗ можна запобігти, але фізична бездіяльність, зловживання нікотином та втрата традиційних дієтичних звичок у нових промислових культурах призводить до збільшення їх поширеності в більшості країн. Крім того, соціальна нерівність збільшує серцево-судинну смертність та спричиняє негативний вплив на спосіб життя, такий як зниження фізичної активності та зростання ожиріння в суспільстві

Починаючи з кінця ХХ століття, ожиріння було визнане не тільки косметичною, але й медико-соціальною проблемою. Важливо відмітити, що до цього надлишкова вага сприймалася багатьма суспільствами як ознака добробуту або символ високого соціального статусу, а також те, що працівники охорони здоров'я та громадськість не оголошували ожиріння самостійною хворобою та сприяли її неналежній ідентифікації, що й обумовило відсутність ефективних стратегій громадського здоров'я для боротьби з даною патологією.

У 2015 році, згідно даних Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) 19,5% дорослого населення страждали ожирінням. Ця цифра коливається від менш ніж 6% в Кореї та Японії до 30% та більше в Угорщині, Новій Зеландії, Мексиці та Сполучених Штатах Америки. Більше одного з чотирьох дорослих страждає ожирінням в Австралії, Канаді, Чилі, Південній Африці та Об'єднаному Королівстві. Протягом останнього десятиліття рівень поширеності зайвої ваги та ожиріння збільшився у Канаді, Франції, Мексиці, Швейцарії та США, а в Англії, Італії, Кореї та Іспанії стабілізувався [13]. 2010 року в Сполучених Штатах Америки було зафіксовано близько 68% дорослого населення, що мало надмірну вагу та ожиріння [14]. У Канаді 46 % дорослого населення страждає від ожиріння, а в Мексиці – кожен сьомий мешканець країни [15].

Занепокоєність викликає також стан в європейських країнах. Згідно Звіту Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), представленого 17 травня 2017 року в Португалії під час Європейського Конгресу з питань ожиріння, 29,5% та 26,8% населення Андори та Чеської Республіки відповідно страждають на ожиріння. В Україні станом на 2017 рік на ожиріння страждає 22,1% населення, тобто майже кожен п’ятий громадянин країни [16]. Однак, явних ознак зменшення епідемії немає в жодній країні.

Сучасне суспільство провокує ненавмисне ожиріння у своїх громадян, сприяючи споживанню висококалорійної їжі з великим вмістом жирів, і в той же час, завдяки технічному прогресу, стимулюючи малорухливий спосіб життя. Ці соціальні і техногенні чинники сприяють зростанню поширеності ожиріння в останні десятиліття. ВООЗ прийшла до висновку, що основною причиною епідемії ожиріння в світі став дефіцит спонтанної і трудової фізичної активності населення в поєднанні з надмірним споживанням жирної висококалорійної їжі [17].

Актуальність боротьби з ожирінням зумовлена не тільки його високою поширеністю, а й негативним впливом на якість життя хворих і, особливо, високим ризиком розвитку різних захворювань, що призводять до ранньої інвалідизації та суттєвого зменшення тривалості життя осіб, що страждають на ожиріння. Встановлено, що частота розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) при ожирінні становить 75%, ЦД 2-го типу - 57%, ішемічної хвороби серця (ІХС) - 20%, захворювань жовчного міхура і жовчовивідних шляхів - 30%, остеоартрозу - 14%, злоякісних пухлин молочної залози, матки і товстого кишківника – 11%. Підраховано, що сумарні економічні збитки, пов'язані з ожирінням, перевищують такі від онкологічних захворювань [18].

Ретроспективний аналіз результатів Фремінгемського дослідження продемонстрував, що ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо у жінок. Множинний логістичний аналіз показав, що відносна маса тіла (дійсна маса / ідеальна маса) на початку дослідження грала прогностичну роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) (стенокардії, нестабільної стенокардії, ГІМ, раптової смерті), серцевої смертності, серцевої недостатності у чоловіків. Вплив ожиріння на прогноз не залежало від віку, рівня систолічного артеріального тиску, холестерину, куріння сигарет в день, ступеня ГЛШ і наявності порушень толерантності до глюкози. У жінок значення відносної маси тіла мало статистично достовірний зв'язок з розвитком інфаркту міокарда, мозкового інсульту, серцевої недостатності, а також - з рівнем серцево-судинної смертності. Ожиріння мало довгострокове прогностичне значення для ССЗ, особливо у хворих не старше 50 років. Подальше збільшення маси тіла з віком підвищує ступінь ризику виникнення ГІМ як у чоловіків, так і у жінок, незалежно від початкової маси тіла або наявності інших факторів ризику, пов'язаних зі збільшенням маси тіла [19].

На Конгресі Європейського Кардіологічного Товариства у 2004 році були висвітлені результати великого міжнародного міжконтинентального епідеміологічного дослідження INTERHEART. Дане дослідження вивчало мультиетнічну когорту з 15152 хворих на ГІМ з 52 країн світу протягом 10 років. та встановило дев'ять факторів ризику, шість з яких збільшують ймовірність виникнення захворювання, інші, навпаки - знижують. Так наявність супутнього ожиріння достовірно збільшувала ризик виникнення ГІМ в 1,62 рази, незалежно від віку, статі або регіону проживання хворого [20]

За визначенням В.П. Лупанова ожиріння є «хронічним поліетіологічним захворюванням, пов'язаним з впливом ряду генетичних і неврологічних чинників, зміною функцій ендокринної системи, стилем життя і харчовою поведінкою пацієнта, а не тільки з порушенням енергетичного балансу» [21].

Жирова тканина (ЖТ), яка являє собою не тільки «камеру зберігання» жиру, а й активний ендокринний і паракрінний орган, поділяється на білу, що превалює в організмі, та буру [22]. Різні типи ЖТ мають структурні та функціональні особливості. Адипоцит білої ЖТ містить в собі один великий жировий міхур, який займає практично всю площу клітини, з ядром на периферії. Основні завдання білої ЖТ - депонування енергії у вигляді тригліцеридів (ТГ) і регуляція енергетичного балансу, а також теплоізоляція, створення механічного захисту навколо органів у вигляді жирового прошарку, ендокринна функція [23] .

В адипоцитах бурої ЖТ є декілька невеликих жирових крапель і безліч мітохондрій, що містять залізо (в цитохромах) і фарбують ЖТ в бурий колір. Функція бурої ЖТ – часткове забезпечення механізму терморегуляції, а саме генерація енергії у вигляді тепла [24].

ЖТ розрізняють за анатомічним розташуванням, біохімічними і метаболічними ефектами. Бурий жир в підшкірно-жировій клітковині розподілений рівномірно переважно в периферійній зоні (в ділянці сідниць і стегон). Біла ЖТ вісцеральної локалізації характеризується нерівномірним розподілом з надмірним накопиченням жиру в області верхньої половини тулуба і на животі (інтраабдомінальний вісцеральний жир - в сальнику, брижі, ретроперітонеальній ділянці), а також у внутрішніх органах, включаючи серце, нирки і печінку (позаабдомінальне відкладення вісцерального жиру) [25].

Вісцеральний жир, як гормонально-активна субстанція, виконує в організмі комплексну роль: секретує естрогени (ароматаза адипоцитів сприяє синтезу естрогенів з надниркових андрогенів), ангиотензиноген, простагландини, фактор некрозу пухлини α (ФНП-α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), лептин, резистин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту 1 (ІПФР-1), інгібітор тканинного активатора плазміногену I (ІТАП I), фібриноген [3]. Вони мають різний несприятливий вплив на серцево-судинну систему, створюючи прозапальний та протромботичний стан, а також викликаючи ендотеліальні ураження та судинну гіпертрофію [26].

Адипоцити вивчали протягом багатьох років, і деякі процеси отримали чудові уявлення, багато областей фізіології жирової клітки залишаються невивчені. Наше розуміння того, як клітинні події в адипоциті впливають на локальне середовище через паракринні взаємодії та як системні ефекти досягаються за допомогою ендокринних взаємодій, є рудиментарними. Хоча зберігання та вивільнення ліпідів є основними функціями адипоцитів, вони також використовують специфічні ліпідні молекули для внутрішньоклітинної сигналізації та використовують безліч білкових факторів для спілкування з практично кожною системою організму в організмі.

Вченими було доведено, що надлишок ЖТ призводить до розвитку інулінорезистентності (ІР) [27]. Менш добре відомо, але настільки ж важливо, що втрата селективних жирових прошарків (або відсутність ЖТ взагалі) також пов'язана з важкими формами ІР [28].

Це частково пояснюється відсутністю депо для зберігання ліпідів у звичайних умовах. Даний стан призводить до дисрегуляції рівня тригліцеридів і вільних жирних кислот, а також специфічних білків, похідних від адипоцитів, групи білків, які ми називаємо адипокінами. Як головний регулятор системного зберігання ліпідів і через секрецію ряду цих адипокінів ЖТ впливає на багато процесів, включаючи енергетичний обмін, запалення та патофізіологічні зміни, такі як рак та інфекційні захворювання [29]. На межі енергетичного обміну та запалення ЖТ також відіграє ключову роль у розвитку метаболічного синдрому. Таким чином, погляди вчених на ЖТ істотно змінилися за останні 20 років. Спочатку ЖТ вважалася інертним відділенням для зберігання тригліцеридів, новаторська робота лабораторій Spiegelman і Flier [30] у середині 1980-х років вперше показала, що адипоцити є багатим джерелом специфічного секреторного білка, який називається адипін або фактор комплемента D. У 1994 р. Група Джефрі Фрідмана [31] визначила лептин як специфічний для жирової клітини секреторний фактор, недостатній у мишей ob / ob, що опосередковує гормональну вісь між ЖТ і мозком.

Приблизно в той же час вчені описали протеїн, який спочатку назвали Acrp30, який пізніше став відомим як адипонектин [32]. З цього часу ексклюзивний клуб секреторних білків з адипоцитами приєднався до додаткових білків, включаючи адипокіни, таких як резистин та вісфатин та ретинол-зв'язуючий протеїн-4. Ферменти, такі як ліпопротеїнова ліпаза, також рясно продукуються і виділяються з адипоцитів. Нарешті, багато прозапальних цитокінів та гострофазових маркерів походять з адипоциту. До них відносяться глікопротеїн α1, сироватковий амілоїд А, гомолог-пентаксин-3 С-реактивного протеїну, ліпокалін 24p3 та безліч цитокінів [33, 34].

У міру того, як відносна важливість загального та абдомінального ожиріння все ще обговорюється, саме абдомінальне ожиріння розглядається у фокусі атерогенного різномаїття, оскільки воно сприяє скупченню атерогенних факторів ризику, пов'язаних з резистентністю до інсуліну [35]. Абдомінальне ожиріння, представлене окружністю талії та співвідношенням талії-стегна, було показано як сильний предиктор ІХС, незалежно від загального ступеня ожиріння, хоча ІМТ також впливає на ризик ІХС [36].

У кількох регресійних аналізах традиційні маркери серцево-судинних ризиків – ІМТ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та сімейна історія цукрового діабету (ЦД) 2 типу були довгостроковими факторами накопичення вісцеральної ЖТ та підшкірних об'ємів жиру від молодих до чоловіків середнього віку [37]. Однак надмірна кількість вісцеральної ЖТ була більш патогенним фактором, ніж підшкірний жир, оскільки надмірний вміст вісцеральної ЖТ тісно пов'язаний з кардіометаболічними аномаліями та збільшення постачання вільних жирних кислот до печінки через портальний венозний дренаж за рахунок анатомічної локалізації [38]. У цьому сенсі накопичення вісцеральної ЖТ співвідноситься із зростанням частоти випадків ЦД 2 типу, атерогенної дисліпідемії та гіпертонічної хвороби [39; 40] Важливо відзначити, що в декількох клінічних дослідженнях відкладення вісцеральної абдомінальної ЖТ корелює із серцевою недостатністю (СН). Мульти-етнічне дослідження атеросклерозу (MESA) демонструє тісний зв'язок вісцерального жиру із збільшеною концентричністю та гіпертрофією лівого желудочка [41]. Дослідження Health ABC та Cardiovascular Health [42] продемонстрували позитивний зв'язок між вісцеральною ЖТ та СН незалежно від ІМТ, об’єму талії та співвідношення об’єму талії та стегон, як антропометричні значення для прогнозування накопичення вісцеральної ЖТ.

В дослідженні Dudina А. і співавт. [43], завершеному і опублікованому в 2011 році, для виявлення кореляції між показником ІМТ та традиційними факторами ризику ССЗ, такими як вік, паління, рівень загального холестерину крові, систолічний АТ, використовувався шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). За результатами аналізу даних 12 когортних європейських досліджень було зроблено висновок: підвищення ІМТ на кожні п'ять одиниць корелює з ростом серцево-судинної смертності на 34% у чоловіків і на 29% у жінок.

В той же час 2007 року Hassani і співавт. [44] публікують результати своїх спостережень, в яких відзначається, що у пацієнтів з надмірною масою тіла та ІХС, які перенесли ендоваскулярне лікування коронарних артерій, відсоток рестенозів і летальність від кардіоваскулярних причин достовірно нижче, ніж у хворих з нормальною масою тіла. У 2009 році George D. Lundberg і співавт. [45] підтверджують, що у пацієнтів з ХСН наявність ожиріння не погіршує серцево-судинний прогноз: надлишкова маса тіла корелює зі зменшенням загальної летальності на 25%, а при ожирінні I ступеня ризик смерті знижується на 12%. Таким чином, був закріплений термін «парадокс ожиріння», запропонований 2003 року американським нефрологом Kalantar-Zadeh [46]

Результати найбільшого міжнародного дослідження MONICA - Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (загальна кількість учасників склала 10 мільйонів чоловік у віці 25-64 років), метою якого було виявити, якою мірою серцево-судинна захворюваність залежить від відомих факторів ризику її розвитку , а також щоденних звичок, способу життя і соціально-економічних чинників, продемонструвало, що класичні причини появи і прогресування атеросклерозу підтверджуються лише в 15% випадків у жінок і в 40% у чоловіків [47]

Також в системному огляді 40 досліджень з включенням 250 000 пацієнтів було проаналізовано, якою мірою ожиріння впливає на загальну і коронарну смертність у пацієнтів з ІХС [48]. За час спостереження,що склав 3,8 років, було показано, що особи з надмірною вагою і ожирінням мають більш низький ризик як загальної, так і серцево-судинної смертності в порівнянні з особами з нормальною та зниженою вагою. Однак пацієнти з ІМТ більше 35 кг/м2 достовірно частіше вмирали від кардіальних причин без підвищення загальної смертності.

У дослідженні APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) вивчався вплив ІМТ на загальну смертність в залежності від виду лікування підтвердженої ІХС [49]. Більше 30 тисяч пацієнтів спостерігали протягом 46 місяців. Вони були розділені на групи за рівнем ІМТ і виду лікування ІХС: медикаментозна терапія, стентування коронарних артерій і аорто-коронарне шунтування. У групі пацієнтів, що мали надлишкову масу тіла або ожиріння, що не перевищує 1-2-й ступінь, які отримують медикаментозну терапію, ІМТ корелював з більш низькою смертністю в порівнянні з нормальною вагою. Проте, хворі з надмірною вагою і помірним ожирінням частіше піддавалися реваскулярізуючим втручанням, незважаючи на те, що були менш схильні до прогностично несприятливого ураження лівої коронарної артерії. Останнє спостереження дослідники пов'язали з тим, що ці пацієнти частіше мали гіперхолестеринемію, АГ, порушену толерантність до глюкози або ЦД.

Аналізуючи дослідження за участю 26 тисяч пацієнтів, кому проводилося ендоваскулярне лікування ІХС, підтвердилися раніше отримані висновки: при ІМТ в діапазоні 25 – 40 кг/м2 серцево-судинний прогноз менш сприятливий. Цікаво, що в даному дослідженні, що закінчилося в 2010 р [50], виживаність в групі хворих з ІМТ 25 – 40 кг/м2 вище в порівнянні як з крайніми показниками ІМТ, так і з нормальною вагою.

У 2012 р шведськими вченими опубліковані результати великого дослідження за участю 38 000 пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) [51]. Особи з гемодинамічно значущими стенозами за результатами коронарографії були розділені за ступенем ІМТ на 9 груп. Протягом 3-річного періоду спостереження найбільша смертність від усіх причин зареєстрована у пацієнтів з дефіцитом ваги, потім з нормальною вагою, а найменша смертність - у осіб з надлишковою масою тіла. Ті ж результати спостерігалися в групі у майже 29 тисяч осіб, кому проводилося стентування коронарних артерій. Смертність достовірно знижувалася від групи з дефіцитом ваги (12,4%) до групи з надмірною вагою і ожирінням з ІМТ до 35 кг / м2 (3,9%). При ІМТ понад 35 кг/м2 смертність починала зростати. Вчені пояснили отримані результати дією деяких невстановлених чинників у пацієнтів з надмірною вагою, або наявністю кардіопротективного ефекту ЖТ.

За новою інформацією американські вчені в дослідженні, опублікованому на сайті журналу The JAMA Cardiology у лютому 2018 року, заперечують існування так званого «парадоксу ожиріння» [52]. Для цього вчені зібрали дані 190 тисяч осіб з десяти досліджень з 1964 по 2015 рік. При порівнянні було зроблено висновок, що у чоловіків з надмірною вагою (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м2) вірогідність ССЗ більше на 21%, а у жінок - на 32%. Серед людей з ожирінням (ІМТ від 30 до 39,9) такий ризик зростає до 67% у чоловіків і 85% у жінок. Але автори дослідження відзначають, що індекс маси тіла впливає безпосередньо не на тривалість життя, а тільки на ризики небезпечних захворювань.

Тож на сьогодні вивчення впливу ожиріння на перебіг серцево-судинних захворювань, особливо ГІМ, досі залишається актуальною та дискутабельною проблемою сучасної медицини внутрішніх хвороб.

1.2. Галектин-3 та вітронектин як індикатори гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням

Галектини - це сімейство β-галактозид-зв'язуючих лектинів з одним та більше еволюційно-консервативним вуглеводрозпізнаючим доменом (СRD) [53]. В даний час у ссавців виявлено 15 галектинів, які поділяються на три типи на основі доменної організації наступним чином: 1) прототипи – галектини з одним єдиним CRD; 2) галектини типу «тандем-повтору» з двома CRD на одній поліпептидній ланці; 3) химерні галектини – галектини, що складаються з CRD і нелектинової частини, багатої проліном і гліцином; здатні утворювати пентамер при зв'язуванні з мультивалентними вуглеводами [54]. Відомо, що галектин-3 є єдиним галектином хімерного типу.

Галектин-3 людини - білок з молекулярною масою 35 кДа, кодований геном LGALS3, розташований на 14-й хромосомі. N-кінцевий домен галектину-3 є важливим для його мультимерізації, чутливої до протеолізу матричними металопротеїназами, і може брати участь у взаємодії з іншими внутрішньоклітинними білками [55]. Крім того, перші 12 амінокислот галектину-3 необхідні для його секреції та ядерної транслокації. Таким чином, галектин-3 зв'язує білки вуглеводзалежним та незалежним чином.

Галектин-3 широко виражений у тканинах людини, включаючи всі види імунних клітин (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, натуральні кілери та активізовані Т і В клітини), епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини та сенсорні нейрони [56]. Експресія галектину-3 в тканинах регулюється залежно від етапу розвитку – воно є більш поширеним під час ембріогенезу та розвитку в порівнянні з дорослим життям [57]. Крім того, на ранніх стадіях ембріогенезу характер вираженості його експресії більш специфічний та переважно знаходиться в епітелії, нирках, хондроцитах та печінці [58]. Галектин-3 міститься в тканинах легенів, шлунка, кишечника, печінки, підшлункової залози, селезінки, а також в тканинах серця, головного мозку і частини органів ендокринної системи [59; 60]

Експресія галектина-3 мінімальна у здорових осіб і супроводжується зв'язуванням біомаркера з рецепторами на поверхні різних клітин і глікопротеїнами. Концентрація галектина-3 залежить від статі, віку, індексу маси тіла, наявності цукрового діабету, гіперліпідемії. Також даний протеїн володіє різноманітними функціями, беручи участь в процесах запалення і фіброзування, імунної відповіді організму, зростання і апоптозу клітин, неопластичної трансформації, гіпертрофії міокарда тощо [61; 62]

Галектин-3 як біомаркер фіброзу та запалення був пов'язаний з розвитком і прогресуванням СН, і може передбачати зростання захворюваності та смертності. Два останніх мета-аналізи показали, що підвищення рівня експресії галектину-3 пов'язане зі смертю при гострій та хронічній СН [63; 64], тоді як інший систематичний огляд демонструє, що галектин-3 неефективний для прогнозування смертності від усіх причин та серцево-судинної смертності, зокрема під впливом певних клінічних факторів, включаючи оцінювання швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), фракцію викиду лівого желудочка (ФВ ЛШ) та N-кінцевого натрійуретичного пептиду pro-B типу (NT-proBNP) [65].

Проспективне когортне дослідження із 26-місячним терміном спостереження показало, що рівень експресії галектину-3 є незалежним предиктором 26-місячної смертності у пацієнтів з ХСН, а рівень галектину-3 > 21 нг / мл був пов'язаний з підвищенням смертності [66]. У хворих на ІХС та СН підвищений рівень сироваткового галектину-3 був незалежним прогностичним фактором повторної госпіталізації та смертності від усіх причин.

Роль галектину-3 у розвитку ремоделювання міокарда з формуванням ХСН знайшла підтвердження в експериментальних та клінічних роботах. Передбачається, що галектин-3 може стимулювати міграцію макрофагів у зону пошкодженого міокарда з подальшою активацією фібробластів, міофібробластів і збільшенням синтезу проколагенів I і IV та накопиченням компонентів позаклітинного матриксу, таким чином, викликаючи фіброз міокарда і формуючи, перш за все, систолічну та дистолічну дисфункцію ЛШ [67-69].

У недавньому випробуванні плазмові концентрації галектину-3 визначалися у осіб з ХСН після проведеної терапії розувастатином в субпопуляції пацієнтів, які взяли участь в дослідженні CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [70]. Метою даного дослідження була оцінка ефективності застосування розувастатину у пацієнтів з систолічною СН ішемічного генезу з низьким плазмовим рівнем галектину-3. Плазмова концентрація галектину-3 була визначена у 1492 пацієнтів, у 411 з яких протягом 33 місяців спостереження були зафіксовані випадки нефатального інсульту, ГІМ або смерть від серцево-судинних причин. Хоча терапія розувастатином не знижує частоту первинних кінцевих точок у пацієнтів з рівнем галектину-3 плазми крові нижче або рівним середньому, відзначалося достовірне зниження частоти подій на 30,4% в порівнянні з пацієнтами тієї ж групи, що одержували плацебо. Цікаво відзначити, що у пацієнтів з рівнем галектину-3 нижче або рівним середньому, які отримували розувастатин, спостерігалася значно низька частота подій. І навпаки, у пацієнтів з плазмовими концентраціями галектину-3 вище середнього рівня терапія розувастатином була неефективною [71]

У проспективному когортному дослідженні з довгостроковим контролем (середній показник 7,2 років) у пацієнтів з ІХС галектин-3 представлений як сильний незалежний предиктор серцево-судинної смертності [72]. У пацієнтів з хронічними формами ІХС збільшення рівня галектину в сироватці крові було пов'язане з більшою частотою серцево-судинних подій [73]. На відміну від цього, ще одне велике когортне дослідження з 13-річним терміном спостереження пацієнтів зі стабільною формою ІХС, після корекції для маркерів гемодинамічного стресу, пошкодження міокарда, запалення та дисфункції нирок, галектин-3 не міг самостійно прогнозувати рецидивуючі серцево-судинні події [74]. У пацієнтів з ІХС рівень галектину-3 у сироватці крові виявив суттєву позитивну асоціацію з вираженою тяжкістю ураження коронарних артерій, яка визначалася за шкалою Генсіні та кількістю уражених судин [75], а збільшення рівня галектину-3 в сироватці крові відображало підвищений ступінь фіброзу міокарда [76]. Навпаки, у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) рівень галектину-3 в сироватці крові показав достовірний позитивний зв'язок зі шкалою Генсіні, однак, не з кількістю залучених до атеросклеротичного процесу судин [77]. Крім того, у хворих на ГКС з вищими показниками експресії галектину-3 було виявлено зниження ФВ ЛШ та ШКФ [78].

У 2006 році групою вчених під керівництвом van Kimmenade R. R. було проведено дослідження з вивчення діагностичної ролі нового біомаркера галектину-3 у пацієнтів з гострою СН. У дослідження були включені 599 пацієнтів із задишкою та іншими симптомами СН. У всіх пацієнтів визначався рівень галектину-3 і NT-proBNP в плазмі крові. В результаті дослідження було показано, що рівень галектину-3 не корелював з тяжкістю стану пацієнта, що оцінювалась згідно з класифікацією NYHA, і характеризувався більш низькою діагностичною специфічністю і чутливістю для ідентифікації СН в порівнянні з NT-proBNP [79].

За даними Di Tano, у хворих з першим ГІМ передньої стінки з елевацією сегмента ST (STEMI) і оклюзією передньої нисхідної артерії, яким було проведене первинне перкутанне коронарне втручання (pPCI), під час госпіталізації були виявлені підвищені сироваткові рівні галектину-3, і вони були пов'язані з підвищеним ризиком ремоделювання ЛШ [80]. Крім того, підвищені рівні експресії галектину-3 були найбільш ефективним незалежним прогностичним інструментом для комбінованих 30-денних основних несприятливих клінічних подій у пацієнтів з першим ГІМ без передуючої СН, лікованої методом pPCI [81; 82]. Рівень галектину-3 також був пов'язаний з реінфарктом після вперше перенесеного ГІМ [83]. Галектин-3, визначений під час гострого періоду STEMI, проявив себе як незалежний предиктор підвищеного позаклітинного об'єму протягом півроку спостереження, який може бути корисним для тривалої стратифікації ризику [84], і може використовуватися для прогнозування ФВ ЛШ та розміру ураженої ділянки після інфаркту через 4 місяці після вимірювання його концентрації відразу після ГІМ [85]. Крім того, сироваткові рівні галектину-3 значно змінювалися за короткий проміжок часу у хворих зі STEMI, що пов’язано з часом реперфузії [86]. У пацієнтів з ГІМ рівні експресії галектину-3 були продемонстрували тісний прямий зв'язок з певними запальними факторами, тоді як інше дослідження показало, що рівень галектину-3 не змінювався протягом гострого періоду ІМ та не було знайдено зв'язку між рівнем галектину-3 та гострим ішемічним ураженням міокарда [87]. Також у хворих з ГІМ галектин-3 було виявлено зв’язок з певними біомаркерами, такими як матриксна металлопротеїназа-3, моноцитарний хемоатрактивний протеїн-1 та інтерлейкін (ІЛ)-8, що залучені до обміну позаклітинного матриксу, але з ремоделюванням ЛШ такого зв’язку виявлено не було [88]. Крім того, галектин-3 був позитивно пов'язаний з розміром ІМ та ремоделюванням ЛШ у пацієнтів з анамнезом ускладненого ІМ [87].

Короткострокова прогностична цінність галектину-3 вивчалася в дослідженні PRIDE за участю 209 пацієнтів з гострою задишкою, що надійшли до відділення інтенсивної терапії. Протягом 60-денного періоду спостереження за хворими, що мали високі рівні галектину-3 при надходженні до клініки, рецидив гострої СН відзначався у 29% хворих, а 8% померли. Грунтуючись на цих даних, дослідниками був визначений прогностичний показник 60-денний смертності для Г3, рівний 9,42 нг / мл. Загальна частота смертності і рецидивів гострої СН була найбільш високою у пацієнтів з комбінацією високих рівнів як Г3, так і NT-proBNP. Таким чином, хоча діагностична цінність NT-proBNP для СН перевищувала таку у галектину-3, останній був більш потужним предиктором короткострокової смертності [89].

Беручи до уваги результати нещодавнього дослідження Erkilet з співавт. [90], а також результати дослідження COACH [91], можна підтвердити той факт, що галектин-3 є не тільки кардіоспецифічним біомаркером. Виходячи з того, що прогностична потужність цього біомаркера може бути обумовлена нирковою дисфункцією, будь-які висновки, що грунтуються на плазмових рівнях галектина-3, повинні завжди розглядатися в контексті коморбідних станів.

Зважаючи на те, що попередні дослідження продемонстрували різні біологічні дії даного лектину, вплив на проліферацію клітин, а також зміни його концентрації при непластичних трансформаціях [92-101] та при прогресуванні атеросклеротичного ураження, ці дані свідчать про порушення експресії галектину-3 під час цих фізіологічних та патологічних змін. Це дозволяє припустити, що галектин-3 може мати здатність змінювати кількість клітин адипоцитів.

Дослідження Kiwaki К. et al. [102] продемонструвало, що галектин-3 експресується переважно в преадипоцитарній фракції в жировій тканині людини. Крім того, екзогенний галектин-3 стимулює синтез ДНК у дозозалежній формі за допомогою лектин-вуглеводної взаємодії, оскільки він може бути суттєво інгібований лактозою, дисахаридом, який є конкурентоспроможним для зв'язування вуглеводів галектином-3. Взяті разом дані дозволяють припустити, що ендогенний галектин-3 може відігравати важливу роль при ожирінні

Кілька досліджень досліджували зв'язок між циркулюючими рівнями галектину-3, ожирінням та параметрами метаболізму глюкози та чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2 типу. Weigert et al. [103] у своєму дослідженні відзначили підвищення рівня циркулюючого галектину-3 у 30 осіб без ЦД 2 типу з надмірною вагою та 30 хворих на ЦД 2-го типу порівняно з 23-ма пацієнтами групи контролю з нормальною вагою. Всі вони продемонстрували рівні галектину-3, які позитивно корелювали з ІМТ.

Вітронектин, також відомий як сироватковий розповсюджувальний фактор, S-білок та епіболін - це багатофункціональний глікопротеїн, присутній у крові у вигляді компонента альфа-гранул тромбоцитів, сечі, амніотичній рідині та екстрацелюлярному матриксі тканин. На відміну від інших білків екстрацелюлярного матриксу з структурними функціями, такими як колаген, фібронектин або ламінін, вітронектин є «матрично-целюлярним» білком: його функції залежать від взаємодії з іншими видами, включаючи матричні білки, рецептори клітинної поверхні або інші молекули, такі як цитокіни. Він має високий ступінь конформаційної гнучкості, і кожна конформація підтримує певні біологічні дії. Він відіграє роль у регулюванні комплементу і системи коагуляції, зв'язується з гепарином і нейтралізує інактивацію тромбіну антитромбіном III [104]. Також відомо, що вітронектин відіграє ключову роль у регуляції клітинної диференціації, проліферації, міграції та морфогенезу [105].

Основним органом синтезу вітронектину є печінка, але також він продукується тромбоцитами, моноцитами, макрофагами, та мегакаріоцитами [106].

Одним з характерних властивостей вітронектину є його здатність зв'язуватися з багатьма типами білків, включаючи колаген, інтегринові рецептори, фактори згортання крові та фактори імунного генезу, що викликають лізис клітин, а також протеази, які беруть участь в деградації позаклітинного матриксу [107]. Мономери вітронектину можуть зв'язуватися один з одним і утворювати високомолекулярні комплекси. Специфічні сайти зв'язування були ідентифіковані при дослідженні зв'язування один з одним синтетичних пептидних фрагментів вітронектину. В результаті була отримана карта доменів зв'язування, які переважно знаходяться на С- і N-кінцевих ділянках молекули білка [108].

Існує думка, що скручування молекули відбувається в результаті іонних взаємодій між її негативно зарядженою N-кінцевою ділянкою і позитивно зарядженою С-кінцевою ділянкою. Скручені мономери вітронектину циркулюють в кровотоці, не втрачаючи своєї форми. Хоча передбачається, що для ініціації процесу зв'язування з білками молекула вітронектину повинна частково розвернутися, або «розпакувати», невідомо, яким чином це відбувається. Дослідження in vitro препаратів очищеного вітронектину показали, що його структура чутлива до змін pH і концентрації іонів [109]. Це дозволяє припускати, що розкручування молекули може ініціюватися змінами в складі плазми крові. Можливо також, що часткове розкручування може відбуватися спонтанно і супроводжуватися появою невеликої кількості циркулюючих розгорнутих мономерів вітронектину. Розкручування молекул вітронектину і демаскування доменів зв'язування білків може призводить до різних результатів. Так, вітронектин може утворити в крові великі агрегати, до яких приєднуються клітини. Вітронектин служить в цьому випадку опорною структурою, що забезпечує правильну локалізацію кров'яних згустків [110]. У частково розкручених молекулах вітронектину відкриваються сайти зв'язування інтегринових рецепторів на тромбоцитах, що направляє тромбоцити до місць пошкодження судин. Пов'язані тромбоцити активуються і вивільняють інші чинники, що сприяють утворенню згустку.

Структурні особливості вітронектину визначають його участь у багатьох процесах, що мають місце при нормальному і патологічному станах системи гемостазу. Циркулюючий в крові вітронектин представлений, в основному, мономерной формою, однак під дією активаторів він переходить в більш активну мультимерну форму, яка пов'язує гепарин, і утворює стабільний комплекс з інгібітором активатора плазміногену (PAI-1). У мультимерній формі вітронектин виявляють в складі атеросклеротичних бляшок і в ділянках судинного пошкодження або запалення. До теперішнього часу в літературі з'явилися нові дані щодо функціональної ролі цього білка, що знаходяться в протиріччі з колишніми уявленнями [111].

1.3. Терапевтична стратегія використання подвійної антитромбоцитарної терапії в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності та відсутності супутнього ожиріння.

На сьогодні інтенсивне впровадження в практику сучасних стандартів лікування та профілактики є поштовхом для збільшення рівня виживаності хворих на ГІМ. В останні роки разом з постійною медикаментозною терапією значно збільшилася значимість і реваскуляризації міокарда, однак, як показали результати, хоча в багатьох випадках і дискутабельні, дослідження COURAGE, правильно підібрана та постійно застосовувана терапія порівняна за результативністю з інвазивними методами [112]. Незалежно від додаткового застосування інвазивних методів лікування, антитромбоцитарна терапія залишається основною терапевтичною стратегією як в ситуації гострого коронарного синдрому (ГКС), так і після для вторинної профілактики наступних небажаних кардіоваскулярних подій та представляє собою комбінацію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та інгібітора P2Y12-рецепторів. Пригнічення агрегації тромбоцитів шляхом впливу на рецептори P2Y12 застосовується в клінічній практиці вже більше 15 років, коли в клінічному дослідженні CURE блокатор рецепторів P2Y12 клопідогрель, доданий до АСК у паціент з ГКС без елевації сегменту ST, показав перевагу перед використанням монотерапії АСК щодо запобігання несприятливих кардіоваскулярних подій (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт) [113]. Більш того, до різних аспектів, що стосуються особливостей застосування подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ), в останні роки була прикута особлива увага дослідників, і саме ця ланка лікування ГКС зазнала найбільш серйозних змін. В першу чергу це пов’язано з появою нових антитромбоцитарних препаратів - прасугрела і тикагрелора.

Прасугрел, як і клопідогрель, за своєю структурою є тієнопіридинами, які селективно пригнічують зв’язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшу активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ , таким чином пригнічуючи агрегацію тромбоцитів. Тикагрелор в свою чергу відноситься до іншої хімічної групи - він є похідним циклопентілтріазолопірімідина. Від інших блокаторів рецепторов P2Y12 тикагрелор в першу чергу відрізняється тим, що його дія на тромбоцити є оборотною, тобто здатність тромбоцитів до агрегації повністю відновлюється після того, як зв'язок препарату з рецепторами розірветься [114-116].

Крім оборотності дії важливою особливістю тикагрелору є те, що, на відміну від тієнопірідинів, він є не модифікованими проліками, а активно діючою сполукою. Тобто після всмоктування з гастроінтестінального тракту клопідогрель і прасугрел проходять етап метаболізму до трансформації в активний препарат, а тикагрелор, потрапляючи в кровотік, безпосередньо, без подальших перетворень, з'єднується з P2Y12 рецепторами тромбоцитів. Саме завдяки цій особливості антиагрегантна дія тикагрелору починається вже через 30 хвилин після його прийому, а пік концентрації і пік дії фіксуються через 2 години [114]. Незважаючи на досить чіткі рекомендації міжнародних експертів, проблема вибору оптимального інгібітора P2Y12-рецепторів хвилює світову медичну спільноту.

До моменту появи тикагрелора золотим стандартом лікування хворих на ГКС та осіб, яким було проведене перкутанне втручання (ПКВ) був клопідогрель. У невеликому дослідженні ONSET / OFFSET було показано, що антиагрегантна активність тикагрелора виявлялася достовірно раніше, а сила його дії була достовірно вище в порівнянні з клопідогрелем [117].

Клінічна ефективність і безпека використання тикагрелору у паціентів з ГКС була вивчена в клінічному дослідженні PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes) [118]. PLATO було організовано як рандомізоване подвійне сліпе дослідження, до якого було залучено когорту пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST, яким було заплановано первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ), і хворі на ГКС без елевації сегменту ST, незалежно від стратегії лікування госпіталізовані в перші 24 години від початку симптомів ГКС. В дослідженні PLATO тикагрелор порівнювався з клопідогрелем в складі ПАТ у хворих на ГКС.

При аналізі ефективності двох препаратів було продемонстровано, що частота подій первинної кінцевої точки в групі пацієнтів, які отримували тикагрелор, в порівнянні з тими, хто отримував клопідогрель, була достовірно менше – 9,8% проти 11,7%. Було продемонстровано, що прийом тикагрелора в поєднанні з АСК був пов'язаний з абсолютним зниженням ризику настання випадків серцево-судинної смерті (ССС) або нового ІМ, або інсульту на 1,9% і з відносним сниженням ризику настання цих подій на 16% в порівнянні з використанням клопідогрелю [119].

Також, зважаючи на швидкість дії тикагрелору, резонно було б припустити, що максимально рано призначений препарат зможе надавати максимальний ефект. Клінічна необхідність такої швидкості особливо очевидна при ГКС з елевацією сегмента ST, коли виявляються некротичні зміни значної ділянки міокарда, а користь від впливу медикаментозних препаратів прогресивно зменшується з кожною хвилиною відстрочки лікування. З цією метою - оцінити користь від максимально раннього залучення до терапевтичної стратегії тикагрелора на догоспітальному етапі, у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST було проведено клінічне дослідження ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery) [120]. В якості критерію користі від раннього призначення тикагрелору було оцінено ступінь поліпшення коронарної перфузії. За результатами аналізу дослідження ATLANTIC було встановлено, що між групами, де навантажувальна доза тикагрелора вперше була отримана на догоспітальному етапі та в стаціонарі, не було достовірних відмінностей щодо первинної кінцевої точки. Також тикагрелора виявив подібний ефект в обох групах за частотою виникнення небажаних серцево-судинних подій у вигляді ССС, інсульту або екстреної реваскуляризації, а також за виникненням кровотеч протягом 30 днів спостереження. Однак було отримано достовірні відмінності за частотою розвитку тромбозу стента, який значно рідше відзначався в групі догоспитального початку прийому тикагрелора в порівнянні з внутрішньогоспітальним через 30 днів після ПКВ [121].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Обстежено 105 хворих на ГІМ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології і алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Було залучено хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ із супутнім ожирінням (n=75), 2 групу‒ хворі на ГІМ без ожиріння (n=30). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Середній вік хворих 1 групи склав 62,28±1,23 років, а 2 групи ‒ 66,16±1,61років.

Діагноз ГІМ було встановлено на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів у 2012 році та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров’я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».

Критеріями виключення хворих із дослідження були: гострі та хронічні запальні процеси, цукровий діабет, дифузні захворювання сполучної тканини, супутнi захворювання щитоподiбної залози, онкологічні захворювання, психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія.

Середній час від моменту початку больового синдрому до госпіталізації до спеціалізованого стаціонару складав 14,27 2,06 годин.

Діагноз ГІМ може бути встановлено за наявності як мінімуму двох з наступних критеріїв:

* затяжний (більше 20 хвилин) ангінозний напад в стані спокою;
* наявність типових змін ЕКГ;
* наявність біохімічних маркерів некрозу міокарда.

Для характеристики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ).

У даний час використовується класифікація, заснована на визначенні індексу маси тіла (ІМТ). Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute ˗ NHI) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. Окружність талії (ОТ) вимірювали як найменший об’єм нижче грудної клітини над пупком; окружність стегон (ОС) – як найбільшу окружність на рівні стегна.

Значення ОТ >102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

При встановленні діагнозу ГСН ми користувалися класифікацією за Killip, раніше розробленою для СН при ГІМ. Вона заснована на клінічній симптоматиці й результатах рентгенографії органів грудної порожнини: стадія I − немає ознак серцевої недостатності; стадія II − (вологі хрипи в нижній половині легеневих полів, III тон, ознаки венозної гіпертензії в легенях); стадія III − важка серцева недостатність (явний набряк легенів; вологі хрипи поширюються більш, ніж на нижню половину легеневих полів); стадія IV − кардіогенний шок (систолічний АТ менш 90 мм рт. ст. з ознаками периферичної вазоконстрикції: олігурія, ціаноз, пітливість).

Клінічна характеристика хворих представлена у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

Клінічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності супутнього ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ГІМ з ОЖ (n=75) | ГІМ без ОЖ (n=30) |
| чоловіки | 43 (57,3%) | 16 (53,4%) |
| жінки | 32 (42,7%) | 14 (46,6%) |
| середній вік | 62,28±1,23 | 66,16±1,61 |
| Q –позитивний ГІМ | 47 (62,7 %) | 17 (56,7 %) |
| Q –негативний ГІМ | 28 (37,3%) | 13 (43,3 %) |
| ГСН | 32 (42,7 %) | 6 (20 %) |
| ГСН Killip клас 2 | 17 (44,8 %) | 4 (66,7 %) |
| ГСН Killip клас 3 | 15 (55,2 %) | 2 (33,3 %) |
| Рецидив ІМ | 5 (6,66%) | - |
| Ожиріння І ступеня | 39 (52 %) | - |
| Ожиріння ІІ ступеня | 31 (41,3%) | - |
| Ожиріння III ступеня | 5 (6,66%) | - |
| ІМТ, кг/м2 | 35,43 ±0,52 | 24,04±0,56 |
| ОТ/ОС | 0,983±0,09 | 0,761±0,012 |
| АГ | 75 (100 %) | 30 (100 %) |
| САТ, мм.рт.ст. | 148,6±3,21 | 136,3±5,26 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 91,63±1,74 | 82,11±3,72 |
| ФП | 16 (21,3 %) | 1. (13,3 %) |
| * постійна форма | 1. (25 %) | - |
| * персистуюча форма | 12 (75 %) | 4 (100 %) |
| Екстрасистолічна аритмія | 39 (52 %) | 1. 46,7 %) |
| * шлуночкові ЕС | 12 (30,8 %) | 1. (28,6 %) |
| * суправентрикулярні ЕС | 27 (69,2 %) | 10 (71,4 %) |
| АВ блокада | 13 (17,3 %) | 3 (10 %) |
| * I ступеня | 9 (69,2 %) | 3 (100 %) |
| * II ступеня | 4 (30,8 %) | - |
| БЛНПГ | 23 (30,6 %) | 8 (26,6 %) |
| БПНПГ | 24 (32 %) | 13 (43,3 %) |
| ФВ <40 % | 46 (61,3 %) | 14 (46,7 %) |
| КВГ | 1. 41,3 %) | - |
| * елютінг-стент | 24 (77,4 %) | - |
| * стент без покриття | 7 (22,6 %) | - |
| ТЛТ | 44 (58,6 %) | 30 (100 %) |

Для характеристики ожиріння використовувались ІМТ, середні значення якого дорівнювали у 1-й групі 35,43 ±0,52 кг/м2, а у 2-й групі – 24,04±0,56 кг/м2; було визначено наявність ожиріння за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС, який у 1-й групі склав 0,983±0,09, а у 2-й групі - 0,761±0,012. В 1-й групі було встановлено, що ожиріння І ступеня мали 39 хворих (52 %), ІІ ступеня – 31 (41,3 %) і III ступеня – 5 (6,66 %) осіб згідно ІМТ. В 1-й групі 32 хворих (42,7 %) мали ГСН, з яких 2 клас за Killip – у 17 хворих (44,8 %), 3 клас – у 15 хворих (55,2 %), в 2-й групі було 6 (20 %) осіб з ГСН, серед яких 2 та 3 клас за Killip визначалися у 4 (66,7 %) та 2 (33,3 %) осіб відповідно. У 5 обстежених хворих 1-ї групи мав місце рецидив ІМ (6,66 %), в той час як в групі порівняння рецидиву зафіксовано не було.

При аналізі даних АТ було визначено у всіх пацієнтів (100 %). Середній АТ у хворих 1-ї групи склав: систолічний артеріальний тиск (САТ) – 148,6±3,21 мм.рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – 91,63±1,74 мм.рт.ст, а у 2-й групі – САТ – 136,3±5,26 мм.рт.ст., ДАТ – 82,11±3,72 мм.рт.ст. Наявність АГ була присутня в обох групах в 100% випадків.

Серед усіх хворих було виявлено 16 осіб з повторним ІМ (15,2 %), серед яких 10 (62,5 %) страждали на супутнє ожиріння, а 6 (37,5 %) не мали метаболічних порушень. У 89 осіб (84,8 %) ГІМ виник вперше. При розподілі хворих за ураженою стінкою було визначено. що 36 хворих мали ураження задньої стінки (34,3 %), 47 (44,8 %) – передньої, у 12 хворих (11,4 %) визначено поєднане ураження передньої та бокової стінок, а у 10 (9,5 %) – задньої та бокової стінок.

До загального клінічного дослідження входило визначення електрокардіографії (ЕКГ). У пацієнтів з наявністю супутнього ожиріння було зареєстровано 48 випадків (64 %) Q-позитивного ГІМ та 27 випадків (36 %) Q-негативного ГІМ, тоді як в групі хворих без ожиріння зафіксовано 16 (53,3 %) та 14 (46,7 %) випадків Q-позитивного та Q-негативного ГІМ відповідно. У хворих на ГІМ за наявності або відсутності ожиріння за даними ЕКГ спостерігалося порушення ритму та провідності. Так у 16 хворих 1 групи (21,3 %) було зареєстровано порушення ритму у вигляді фібриляції передсердь (ФП), з них у 4 осіб (25 %) спостерігалася постійна форма ФП, а у 12 (75 %) – персистуюча форма з наявністю пароксизму на момент госпіталізації. В групі порівняння було зафіксовано 4 випадки ФП, з яких 100 % припадало на пароксизм персистуючої форми.

Екстрасистолічна аритмія спостерігалась у 39 хворих на ГІМ з супутнім ожирінням (52 %) та 14 хворих на ізольований ГІМ (46,7 %). Так в першій групі шлуночкові екстрасистоли були зафіксовані у 12 осіб (30,8 %), суправентрикулярні – у 27 осіб (69,2 %), а в другій групі у 4 (28,6 %) та 10 (71,4 %) хворих відповідно. Фатальні порушення ритму у вигляді фібриляції шлуночків (ФШ) було визначено у 2 хворих основної групи (2,67 %). В обох випадках хворі отримали реанімаційні заходи в повному обсязі з позитивним ефектом. В групі порівняння ФШ не спостерігалось. Що стосується порушення провідності, 13 хворих (17,3 %) на ГІМ з супутнім ожиріння мали атріовентрикулярну (АВ) блокаду, з яких АВ-блокада I ступеня зафіксована у 9 осіб (69,2 %), II ступеня – у 4 осіб (30,8 %). В групі хворих на ГІМ без ожиріння виявлено 3 випадки АВ-блокади (10 %), серед яких 100% - АВ-блокада I ступеня. При проведенні ЕКГ-дослідження блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) в 1-й групі була зареєстрована у 23 осіб (30,6 %), в 2-й – у 8 осіб (26,6 %). Також відзначалося 24 випадки блокади правої ніжки пучка Гіса серед хворих основної групи (32 %) та 13 – серед хворих групи порівняння (43,3 %).

Згідно даних ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження морфо-функціональних показників, проведеного протягом першої доби захворювання була визначена систолічна дисфункція лівого шлуночка у вигляді зниження фракції викиду <40 %у 1-й групі – у 46 хворих (61,3 %), у 2-й групі – у 14 хворих (46,7 %).

З метою оцінки серцево-судинного сполучення (ССС) проводилось обчислення співвідношення ефективної еластичності (Еа) до кінцево-систолічної еластичності ЛШ (Es) на підставі аналізу кривої об’єм-тиск ЛШ: ССС=Еа/Es. Еа та Es розраховувались неінвазивно за ехокардіографічними показниками.

*Еа = КСТ / УО*

Кінцевий систолічний тиск (КСТ) розраховувався за формулою:

*КСТ = 0,9 × САТ,*

де САТ – систолічний артеріальний тиск.

*Es = КСТ / КСО*

Величина співвідношення Еа/Es в межах від 0,6 до 1,2 в фізіологічних умовах приймалася за показник, що відображує оптимальну взаємодію між артеріальною системою та ЛШ.

Коронаровентрикулографію (КВГ) з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії проведено 31 пацієнту (41,3 %) з ГІМ та ожирінням. Серед них 24 хворим (77,4 %) було встановлено елютінг-стенти та 7 (22,6 %) – стенти без покриття. КВГ було проведено згідно Наказу Міністерства охорони здоров’я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» протягом 1 доби від початку больового синдрому.

Всі інші хворі на ГІМ отримали в якості реперфузійної стратегії тромболітичну терапію, серед яких 44 хворих мали в анамнезі супутнє ожиріння (58,6 %), а 30 хворих не мали супутніх метаболічних порушень (100 %). Препаратами вибору для проведення тромболізису були тенектеплазе (металізе) або стрептокіназа.

Для стратифікації ризику госпітальної та 6-місячної летальності була використана шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). В якості факторів ризику шкала GRACE вік, клас ГСН за Killip,показники гемодинаміки (ЧСС та САТ), рівень креатиніна крові, наявність порушень провідності, підвищення кардіоспецифічних ферментів та елеваці. сегмента ST на кардіограмі при надходженні пацієнта до стаціонару. Це – єдина модель, що дозволяє оцінити ризик не тільки летальності, але й не фатального рецидиву ІМ та може бути застосована до всіх хворих незалежно від метода реперфузії міокарда.

*Таблиця 2.2*

Розподіл хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням за рівнем ризику летальності та повторних коронарних подій за шкалою GRACE протягом півроку

|  |  |
| --- | --- |
| GRACE, бали | 136,8±4,05 |
| високий ризик (> 118 балів) | 52 (69,3%) |
| середній ризик (89 – 118 балів) | 20 (26,7%) |
| низький ризик (≤88 балів) | 3 (4%) |

Вивчення балів за шкалою GRACE у хворих з ГІМ та ожирінням виявило наявність груп низького, середнього та високого ризику. Дані представлені в таблиці 2.2. Переважали хворі високого ризику (52 особи), середній ризик мали 20 осіб, до групи низького ризику увійшло 3 пацієнта.

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили тричі: при надходженні до стаціонару, через 1 місяць та через 6 місяців.

2.2. Методи дослідження

Усім хворим, які включені до дослідження, та хворим контрольної групи було проведено обстеження, яке включало:

- збір скарг та анамнезу з подальшою їх деталізацією з метою визначення показань та можливих протипоказань стосовно майбутньої тромболітичної або антикоагулянтної терапії;

- клінічний огляд та фізикальне обстеження (оцінка свідомості, дихання, кровообігу та огляд відповідно до вимог оформлення історії хвороби (форма 003/о), візуальна оцінка кольору шкірних покривів та слизових оболонок,

- наявність набухання шийних вен та набрякового синдрому, антропометричні дані;

- оцінка стану серцево-судинної та дихальної систем пацієнта (пульс, його характеристика, рівень АТ, частота дихальних рухів, його характеристика, пальпація, перкусія, аускультація серця та легень, обстеження черевної порожнини та оцінка неврологічного статусу);

- реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях;

- моніторинг ЕКГ, артеріального тиску та пульсоксиметрії;

- лабораторне визначення тропоніну І - маркеру ушкодження міокарда;

- біохімічний аналіз задля визначення рівня АлТ, АсТ, білірубіну, натрію, калію;

- загальний аналіз крові;

- загальний аналіз сечі;

- аналіз крові на вміст глюкози;

- ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, - тригліцериди, КА);

- ехокардіографія;

- рентгенографія органів грудної порожнини за наявності показань;

- коронаровентрикулографія.

Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епендорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при температурі +37 ºС. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 ºС протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв. при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі – 20 ºС не більш 3 місяців до проведення дослідження.

Вміст вітронектину та галектину-3 визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline–90» (Австрія) з використанням комерційних тест–систем згідно прикладених до них інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення вітронектину використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Нuman Vitronectin ELISA Kit, USA. В цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення вітронектину людини.

Перед використанням всі реагенти та зразки доводяться до кімнатної температури (18-25оС). На першому етапі в відповідні лунки спеціального планшета, який входить до складу набору, додають по 40 мкл стандартів і досліджених проб. В кожну лунку додають 10 мкл розчину VTN-антитіл та по 50 мкл розчину HRP-стрептовідину. Далі проводиться інкубація протягом 1 хвилини при температурі 37оС на шейкері і видалення з розчину не прореагувавших ферментів шляхом багаторазового промивання планшета спеціальним промивним буфером. На наступному етапі в кожну лунку додають по 50 мкл хромогенного субстратного розчину А та 50 мкл субстратного розчину В. Проводиться інкубація протягом 15 хв. у темряві до досягнення температури 37оС. Реакцію зупиняють додаванням у кожну лунку по 50 мкл стоп-реагенту і через 10 хв. визначають оптичну щільність кожного випробування з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів на при довжині хвилі 450 нм. Кількість витронектіна в пробі визначають за калібрувальним графіком, який будують паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Уровень витронектина виражений у нанограммах у мілілітрі сироватки (нг / мл). Комплект реагентів: 1.Стандарт (1600 нг / л) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 3 мл. 3. Стрипірований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-перокідази хріну - 6 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30х) - 20 мл. 6. Анти-VTN антитіла мічені біотином - 1 мл. 7. Хромогенний розчин A - 6 мл. 8. Хромогенний розчин B - 6 мл. 9 Стоп -реагент - 6 мл. 10. Інструкція - 1. 11. Плівка для заклеювання планшету - 2. 12. Пакет з ZIP-замком - 1.

Pівень галектину-3 також визначали імуноферментним методом за допомогою набору Human Galectin-3 Elisa Kit, («eBioscience», Австрія). В цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення галектину-3 людини.

На першому етапі в лунки планшета, на яких попередньо сорбовані моноклональні антитіла до галектину-3, додають зразок, що містить галектин-3, і проводять інкубацію. Після цього вносяться анти-GAL3 антитіла, мічені біотином пов'язані з стрептавидин-HRP, для формування імунного комплексу. Далі проводиться інкубація і видалення з розчину не прореагувавших ферментів шляхом багаторазового промивання планшета для аналізу. На наступному етапі додаються хромогенні субстрати А і В. Після чого розчин придбає синє забарвлення а потім змінює колір на жовтий під впливом кислоти. Кольоровий градієнт розчину і концентрація галектину - 3 пов'язані позитивною кореляцією. Один тип антитіл до пептиду (біотинільований пептид) імобілізується на внутрішніх поверхнях комірок планшетів для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули галектину-3 знаходиться у наборі у вигляді кон’югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон`югат пероксидази хріну зі стрептавідином, що має високу спорідненість до біотину. Після інкубації й промивань в лунки вносять кон`югат пероксидази із стрептавідином, інкубують, промивають, вносять субстрат і вимірюють активність зв`язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів. Комплект реагентів: 1.Стандарт (1600 нг / л) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 3 мл. 3. Стрипірований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-перокідази хріну - 6 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30х) - 20 мл. 6. Анти-GAL3 антитіла мічені біотином - 1 мл. 7. Хромогенний розчин A - 6 мл. 8. Хромогенний розчин B - 6 мл. 9 Стоп -реагент - 6 мл. 10. Інструкція - 1. 11. Плівка для заклеювання планшету - 2. 12. Пакет з ZIP-замком - 1. Обладнання: Фотометр імуноферментний з довжиною хвилі 450 нм. Аналіз проводиться з використанням безпосередньо нерозведених зразків сироватки або плазми крові. Допускається зберігання зразків при температурі 2-8°С, якщо аналіз проводиться на протязі 24 годин після їхнього забору. Для більш тривалого зберігання зразки слід заморозити й зберігати при температурі не вище -20°С. Облік результатів проводиться з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, дані калібрувальних розчинів вводяться у процесор «оптична щільність/концентрація». Оптичну щільність зразків визначали на рідері «Multiscan EX» («Labsystems», Велікобританія), встановлюючи нульове поглинання на комірці зі стандартом 0.

Тропонін I визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I » (ХЕМА, Москва).

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХ) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:

КА = (ЗХ – ЛПВЩ)/ЛПВЩ, (ммоль/л), (2.2.1.)

де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ– ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л);

рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за формолою:

ЛПДНЩ = ТГ/2,2, (ммоль/л), (2.2.2.)

де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л);

рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідвальда:

ЛПНЩ = ЗХ–ТГ/ 2,2–ЛПВЩ, (ммоль/л), (2.2.3.)

де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ– ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л).

ЕКГ у стані покою виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою шестиканального електрокардіографа «Fukuda» FX˗326U (Японія).

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%) за формулами:

(мл) (2.2.4.)

де КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл), КДД – кінцево-діастолічний, діаметр ЛШ серця (см).

(мл) (2.2.5)

де КСО – кінцево-діастолічний об’єм (мл), а КСД – кінцево-систолічний діаметр (см).

Ударний об’єм (УО, см3) визначався як різниця кінцевого діастолічного (КДО, см3) та кінцевого систолічного об’ємів (КСО, см3) ЛШ (УО= КДО-КСО), а ФВ, як співвідношення УО до КДО (%):

 (2.2.6.)

де ФВ – фракція викиду (%), УО – ударний об’єм (см3), КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл).

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см).

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ, ОС, ІМТ (індекс Кетле) – маса, кг/зріст, м2. Для визначення наявності ожиріння й типу розподілу жирової тканини проводились наступні антропометричні вимірювання: рост, вага, ОТ, ОС. ОТ вимірювали як найменьший об’єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об’єм на рівні стегна; ОШ – по лінії, яка проходить через середину шийного відділу хребта й ларингеального виступу. Значення ОТ > 102 см для чоловіків, > 89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків,> 0,85 для жінок є ознакою абдомінального (АО); значення ОШ > 36 см для жінок і >39 см у чоловіків знаходяться у группі різику по ожирінню і ССЗ.

Індекс маси тіла розраховували за формулою: *ІМТ = вага(кг)/ ріст (м2).*

Критерієм наявності ожиріння вважали значення ІМТ, що перевищує 30 кг/м2 (табл. 2.3).

*Таблиця 2.3*

*Класифікація ожиріння за індексом маси тіла (ВООЗ 1997 року)*

|  |  |
| --- | --- |
| Тип маси тіла | ІМТ кг/ м2 |
| Дефіцит маси тіла | менше 18 |
| Нормальна маса тіла | 18,5˗24,9 |
| Підвищена маса тіла | 25˗29,9 |
| Ожиріння 1 ступеня | 30˗34,9 |
| Ожиріння 2 ступеня | 35˗39,9 |
| Ожиріння 3 ступеня | Більше 40 |

Для визначення наявності абдомінального АО вимірювали ОТ, ОС й розраховували індекс ОТ/ОС.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров’я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», хворі на гострий інфаркт міокарда отримували відповідну терапію. Усі хворі залучені до дослідження отримували тромболітичну терапію (стрептокіназа 1,5 млн. ОД або тенектеплазе 10000 ОД) або КВГ з наступним стентування інфаркт-залежної артерії. Комплексне лікування включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ГІМ: за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів гострої серцевої недостатності (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін 1 мл внутрішньовенно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально) і інгібітор Р2YI2 рецепторів - клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 перорально) або тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг перорально); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); бета-блокатори (метопролол до 25 мг перорально); статини (аторвастатин 80 мг перорально); діуретики (фуросемід 60-8- мг внутрішньовенно крапельно); блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг перорально), при фракції викиду ≤ 40% та при відсутності ниркової недостатності чи гіперкаліємії – конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг перорально).

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту були сформовані 2 групи пацієнтів: 1-а група хворих на ГІМ з ожирінням, яким до складу стандартної терапії було включено клопідогрель у дозі 75 мг на добу (n=37); 2-а група хворих на ГІМ з супутнім ожирінням, які ускладі стандартної терапії отримували тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу(n=38).

Математична комп’ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США). Розраховувалися: середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувались використанням критерію Фішера (F). Для оцінки ступеня взаємозв’язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r).

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 105 хворих на ГІМ, які були розподілені на групи в залежності від віку, статі, наявності супутнього ожиріння. Така кількість пацієнтів та розподіл матеріалу дозволяє належним чином співставити групи обстежених з метою підвищення ефективності терапії хворих на ГІМ з супутнім ожирінням на підставі вивчення кардіальних маркерів та їх впливу на стан гемодинаміки та прогноз частоти розвитку не фатальних та фатальних кінцевих точок.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ ВІТРОНЕКТИНУ, ГАЛЕКТИНУ-3, ТРОПОНІНУ І, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ, ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ, ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ТА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Під час дослідження виявлено, що у хворих на ГІМ та наявності ожиріння рівні вітронектину перевищували такі у пацієнтів без ожиріння на 25,9% (р<0,05). Концентрація галектину-3 була вище на 32,4% у пацієнтів за наявності ГІМ на тлі супутнього ожиріння, ніж у пацієнтів з ізольованим ГІМ. Подібні результати отримано й у відношенні кількісного тропоніну I, рівні якого були вищими на 56,6% у хворих на ГІМ з ІМТ>30кг/м2, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Даний факт щодо зростання рівня тропоніну у групі хворих на ГІМ з ожирінням може бути обумовлено тим, що у цій когорті переважали хворі з Q-позитивним ІМ, площа ураження при якому значно перевищує таку при ІМ без зубця Q і асоціюється з більш високою концентрацією маркеру некрозу міокарда тропоніну I.

Співставлення рівнів вітронектину у хворих з ГІМ та ожирінням з контрольною групою встановило відмінності у вигляді достовірного зростання концентрації даного параметра за наявності ожиріння (р<0,01). Рівень вітронектину у хворих на ГІМ без ожиріння також перевищував такий в осіб групи контролю (р<0,01). Що стосується активності галектину-3, рівень даного показника був вірогідно вище у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ожиріння при зіставленні з контрольною групою (р<0,01). Подібні відмінності отримано за рівнем тропоніну І, який був достовірно вище у хворих на ГІМ та ожиріння порівняно з групою контролю (р<0,01).

*Таблиця 3.1*

Концентрація вітронектину та аналіз антропометричних показників у хворих за наявності або відсутності супутнього ожиріння.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ГІМ | | Контрольна група  (n=15) |
| ГІМ+ожиріння (n=43) | ГІМ без ожиріння (n=23) |
| Вітронектин, нг/мл | 460,29±40,07 | 340, 99±20,33 | 237,74±10,06  р1та2 <0,05  р1та3 <0,01  р2та3 <0,01 |
| Галектин-3, нг/мл | 29,30±2,02 | 19,8±0,67 | 5,63±1,79  р1та2<0,05  р1та3 <0,01  р2та3 <0,01 |
| Тропонін I, нг/мл | 3,46±0,54 | 1,5±0,39 | 0,31±0,11  р1та2<0,05  р1та3 <0,01  р2та3 <0,01 |
| Креатинін, мкмоль/л | 98,9±10,86 | 90,6±5,06 | 85,1±6,23  р1та2 >0,05  р1та3=0,05  р2та3>0,05 |
| Лейкоцити, Г/л | 12,36±2,14 | 12,13±2,45 | 6,72±1,58  р1та2 >0,05  р1та3<0,05  р2та3<0,05 |
| ШОЕ, мм/год | 12,1±2,84 | 11,53±1,97 | 6,21±2,23  р1та2 >0,05  р1та3<0,05  р2та3<0,05 |

Рівні лейкоцитів сироватки крові та ШОЕ вірогідно відрізнялися у групах хворих на ГІМ. Вираженість лейкоцитозу була на 45,64% та 44,61% вища у групі пацієнтів з ожирінням та без нього відповідно, порівняно з контрольною групою. Також було визначено достовірне підвищення ШОЕ у хворих, що мали ГІМ на тлі ІМТ ≥30 кг/м2 на 48,8% та у хворих на ГІМ без супутнього ожиріння на 46,2% у порівнянні з контрольною групою. Рівень креатиніну сироватки крові вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння. Порівняння рівня лейкоцитів та ШОЕ у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням не виявило достовірних різниць з рівнем даних параметрів у хворих без ожиріння. Співставлення концентрації креатиніну у хворих на ГІМ з ожирінням та групою контролю визначило тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності. Змін за рівнем креатиніну при порівняні хворих на ГІМ без ожиріння та контрольної групи знайдено не було. Отримані дані представлені у таблиці 3.1.

Наявність ГІМ супроводжується зростанням концентрації вітронектину, що може бути обумовлено його властивостями як маркеру гострої фази запалення. Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так згідно De Lorenzi та співав., вітронектин володіє здатністю впливати на агрегацію та адгезію тромбоцитів [121]. Також він виявляє протективні властивості щодо тромбіна та фактора Х шляхом нейтралізації активності антитромбіну III [122] Крім того, вітронектин здатен інгібувати індуковану фібриногеном активацію плазміногену внаслідок зростання ефектів PAI-1 [123].

Таким чином, гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності ожиріння характеризується гіпервітронектинемією у порівнянні з контрольною групою, представленою практично здоровими особами. Присутність коморбідного ожиріння при гострому інфаркті міокарда супроводжується значним зростанням активності вітронектину плазми крові, порівняно з хворими без ожиріння, що свідчить про залучення жирової тканини до регуляції адгезивних властивостей формених елементів крові.

Рівень ІМТ, ОТ та ОТ/ОС були вірогідно вище у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ожиріння при порівнянні як з групою контролю, так і з хворими на ізольований ГІМ. Зіставлення рівнів антропометричних параметрів у хворих на ізольований ГІМ та групою контролю відмінностей не виявив (р>0,05). Дані наведено у таблиці 3.2.

*Таблиця 3.2*

Аналіз антропометричних показників у хворих за наявності або відсутності супутнього ожиріння.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ГІМ | | Контрольна група  (n=15) |
| ГІМ+ожиріння (n=43) | ГІМ без ожиріння (n=23) |
| ІМТ, кг/м2 | 35,47 ±0,62 | 22,86±0,41 | 22,61±0,56  р1та2 <0,05  р1та3<0,05  р2та3>0,05 |
| ОТ, см | 112,3 ± 1,45 | 88,6 ± 1,37 | 87,7 ± 1,51  р1та2 <0,05  р1та3<0,05  р2та3>0,05 |
| ОТ/ОС, см | 0,96 ± 0,08 | 0,84 ± 0,03 | 0,83±0,04  р1та2 <0,05  р1та3<0,05  р2та3>0,05 |

Дослідження параметрів ліпідного профілю у хворих на ГІМ та ожиріння та хворих на ГІМ без ожиріння показано у таблиці 3.3. Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня ЗХС (6,03±0,05 ммоль/л у порівнянні з 5,35±0,04 ммоль/л), ТГ (1,46±0,06 ммоль/л у порівнянні з 0,59±0,02 ммоль/л), ЛПНЩ (4,15±0,05 ммоль/л у порівнянні з 3,02±0,05 ммоль/л), ЛПДНЩ (0,66±0,03 ммоль/л у порівнянні з 0,44±0,01 ммоль/л) та КА (4,15±0,07 у порівнянні з 3,33±0,03) у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням у порівнянні з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,05). Щодо ЛПВЩ відзначалася зворотна динаміка: цей показник знижувався у пацієнтів з надлишковою вагою тіла у порівнянні з групою зіставлення (1,21±0,02 ммоль/л та 1,24±0,01 ммоль/л відповідно, р<0,05).

*Таблиця 3.3*

Параметри ліпідного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, од.виміру | Хворі на ГІМ та ожиріння (n=75) | Хворі на ГІМ без ожиріння (n=30) | р |
| ЗХС, ммоль/л | 6,03±0,05 | 5,35±0,04 | р<0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,46±0,06 | 0,59±0,02 | р<0,05 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 4,15±0,05 | 3,02±0,05 | р<0,05 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,66±0,03 | 0,44±0,01 | р<0,05 |
| КА | 4,15±0,07 | 3,33±0,03 | р<0,05 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,21±0,02 | 1,24±0,01 | р<0,05 |

Отримані дані свідчать про зміни ліпідограми у вигляді підвищення атерогенності у хворих ГІМ та ожирінням, що може асоціюватись з більш масивним мультиураженням коронарних артерій чи зростання відсотку стенозу. Дані, що було отримано у дослідженні, не суперечать світовій медичній літературі. Так у роботі Jun Zhu та співав. [124] визначаються основні питання щодо порушення ліпідного обміну за наявності ожиріння.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було порівняння показників, що вивчаються згідно ступеня тяжкості ожиріння у хворих на ГІМ. При порівнянні хворих з ожирінням I, II-III ступеня при ГІМ і пацієнтів без ожиріння виявлено достовірні відмінності у вигляді збільшення рівня галектина-3. Так у хворих з ожирінням I ступеня концентрація даного показника була вище на 36,7%, з ожирінням II-III ступеня - на 47,6% при зіставленні з пацієнтами без ознак ожиріння. Дані представлені в таблиці 3.4.

*Таблиця 3.4*

Рівень галектина-3, вітронектина та тропоніна I у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням різного ступеня тяжкості і нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, од.виміру | Хворі на ГІМ | | |
| Ожиріння I ступеня  (n=39) | Ожиріння II-III ступеня (n=36) | Нормальна маса тіла (n=30) |
| 1 | 2 | 3 |
| Галектин-3, нг/мл | 31,3±0,76 | 37,8±0,53 | 19,8±0,67  р 1 и 3<0,05  р 2 и 3<0,05 |
| Тропонін І, нг/мл | 6,41±1,54 | 7,51±1,82 | 5,11±1,79  р 1 и 3>0,05  р 2 и 3=0,07 |
| Вітронектин, нг/мл | 396,76±19,6 | 479,63±25,43 | 340, 99±20,33  р 1 и 3<0,05  р 2 и 3<0,05 |

Що стосується вітронектину, концентрація даного параметра у хворих на ГІМ та ожиріння I ступеня достовірно перевищувала таку у хворих на ГІМ без ожиріння. Подібні відмінності отримано у підгрупі хворих на ГІМ, що мали ожиріння II ступеня, концентрація вітронектина у яких була вище порівняно з хворими на ГІМ з нормальною масою тіла. Рівень тропоніну I у пацієнтів з ГІМ та ожирінням I ступеня не відрізнявся від концентрації даного параметра у хворих без ожиріння. При порівнянні концентрації тропоніну I у пацієнтів з ожирінням II-III ступеня та нормальною масою тіла визначається тенденція до зростання, що не досягає рівня достовірності (р = 0,07), що може бути пов'язано з переважанням осіб з ІМ з зубцем Q.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було порівняння показників, що вивчаються згідно ступеня тяжкості ожиріння у хворих на ГІМ. Дані представлені в таблиці 3.5.

*Таблиця 3.5*

Антропометричні параметри у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням різного ступеня тяжкості і нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, од.виміру | Хворі на ГІМ | | |
| Ожиріння I ступеня  (n=39) | Ожиріння II-III ступеня  (n=36) | Нормальна маса тіла (n=30) |
| 1 | 2 | 3 |
| ІМТ, кг/м2 | 34,96±0,57 | 36,12±0,38 | 22,78±1,41  р 1 и 3<0,05  р 2 и 3<0,05 |
| ОТ, см | 107,6±4,92 | 112,8±5,74 | 88,6±1,37  р 1 и 3<0,05  р 2 и 3<0,05 |
| ОТ/ОС | 0,93±0,04 | 0,96±0,02 | 0,84±0,03  р 1 и 3<0,05  р 2 и 3<0,05 |

ІМТ був достовірно вище як у осіб з ожирінням I, так і II-III ступеня при порівнянні з пацієнтами без ожиріння. Подібні результати отримані щодо показників ОТ та ОТ/ОС, рівні яких достовірно превищували такі в осіб з нормальною масою тіла при ГІМ.

У хворих на ГІМ та ожиріння I ступеня порівняно з хворими на ГІМ без ожиріння за рівнем ЗХС відмінностей виявлено не було (p>0,05) (табл. 3.6). Інші результати отримано при співставленні ЗХС у хворих з ГІМ та ожирінням II-III ступеня, у яких рівень даного показника був вище, ніж у групі зіставлення, представленої хворими на ГІМ та нормальною масою тіла. За показником ТГ у хворих як за наявності ожиріння I, так і II-III ступеня визначаються вищі рівні при зіставленні з хворими, що мали нормальну масу тіла. Подібні відмінності було отримано за параметром ЛПНЩ.

*Таблиця 3.6*

Показники ліпідного профілю у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням різного ступеня тяжкості і нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, од.виміру | Хворі на ГІМ | | |
| Ожиріння I ступеня  (n=39) | Ожиріння II-III ступеня  (n=36) | Нормальна маса тіла (n=30) |
| 1 | 2 | 3 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,38±0,16 | 5,89±0,07 | 5,35±0,04  р1і3>0,05  р2і3<0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,36±,13 | 1,41±0,06 | 0,59±0,02  р1і3<0,05  р2і3<0,05 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,76±0,11 | 3,84±0,05 | 3,02±0,05  р1і3<0,05  р2і3<0,05 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,45±19 | 0,62±0,03 | 0,44±0,01  р1і3>0,05  р2і3<0,05 |
| КА | 3,39±0,21 | 4,11±0,07 | 3,33±0,03  р1і3>0,05  р2і3<0,05 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,23±0,17 | 1,20±0,02 | 1,24±0,01  р1і3>0,05  р2і3<0,05 |

За рівнем ЛПДНЩ, КА, ЛПВЩ відмінностей між хворими на ГІМ та різним ступенем вираженості ожиріння при співставленні з хворими, що не мали ожиріння виявлено не було (p>0,05). У хворих з ожирінням II-III ступеня, порівняно з хворими на ГІМ без ожиріння, концентрації ЛПНЩ та КА достовірно перевищували такі в осіб з нормальною масою тіла (p<0,05), а ЛПВЩ - були нижче (p<0,05).

Таким чином, у хворих за наявності ожиріння та з наростанням його ступеня отримано результати, що свідчать про порушення ліпідного профілю зі зростанням атерогенних фракцій ліпідограми.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження була оцінка змін галектину-3 та вітронектину у хворих на ГІМ та ожиріння згідно наявності ускладненого госпітального періоду ІМ. Дані наведено в таблиці 3.7.

*Таблиця 3.7*

Рівень галектину-3 та вітронектину у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння згідно наявності ускладненого госпітального періоду інфаркту міокарда

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру | Хворі на ГІМ та ожиріння | |
| з ускладненнями (n=32) | без ускладнень (n=43) |
| Вітронектин, нг/мл | 454,51±17,3 | 383,52±12,01  р<0,01 |
| Галектин-3, нг/мл | 36,1±0,47 | 28,5±0,43  р<0,05 |

Як видно з таблиці 3.7, у хворих з ожирінням за умов наявності ускладнень протягом госпітального періоду ГІМ рівень вітронектину був вище, порівняно з хворими на ГІМ без ускладнень при ожирінні (р<0,01). Що стосується галектину-3, концентрація даного параметра у хворих, що мали супутнє ожиріння за наявності ускладненого перебігу ГІМ у госпітальному періоді перевищувала таку у хворих без ускладнень ГІМ (р<0,05).

Отримані результати можуть свідчити про можливість вивчення прогностичних властивостей даних маркерів щодо оцінки ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій, що детально розглянуто нами у розділі 7.

Хворі з ГІМ та ожирінням також були розподілені згідно наявності одно- та мультисудинного ураження коронарних артерій за даними ангіографічного обстеження, що обумовило наступний етап дослідження з вивчення змін активності галектину-3 та вітронектину в даних когортах хворих. Дані наведено в таблиці 3.8.

Знайдено, що рівень вітронектину у хворих на ГІМ та ожиріння за умов мультисудинного ураження достовірно перевищував такий у хворих з односудинним ураженням. Подібні відмінності простежено стосовно концентрації галектину-3, який при мультисудинному ураженні коронарних артерій був достовірно вище , ніж у хворих на ГІМ та ожиріння, що мали односудинне ураження. Даний факт свідчить на користь можливого залучення параметрів, що вивчаються, до патогенезу атеросклерозу.

*Таблиця 3.8.*

Рівні галектину -3 та вітронектину у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння згідно наявності одно- та мультисудинного ураження коронарних артерій

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру | Хворі на ГІМ та ожиріння | |
|  | Односудинне ураження КА  (n=13) | Мультисудинне ураження КА (n=18) |
| Вітронектин, нг/мл | 379,18±24,8 | 461,33±21,5  р<0,05 |
| Галектин-3, нг/мл | 27,44±1,95 | 32,17±1,15 |

Таким чином, у хворих з ГІМ спостерігається зростання активності вітронектину та галектину-3 за умов наявності та прогресування ожиріння, ускладненого перебігу госпітального періоду ГІМ та мультисудинного ураження коронарних артерій.

Дослідження показників якості життя (ЯЖ) хворих на ГІМ за умов наявності або відсутності супутнього ожиріння виявили достовірні відмінності у вигляді зниження кількості балів за параметрами фізичного (PF) та фізично-рольового функціонування (RР), загального стану здоров’я (GH), життєвої активності (VT), соціального (SF), емоціонально-рольового (RE) та ментального функціонування (MH) на 31,4 %, 75,3 %, 30,1 %, 48,3 %, 17,9 %, 64,1 % та 41,9 % відповідно у хворих із ГІМ з супутнього ожирінням порівняно з пацієнтами без ожиріння. За параметром ВР, що відображає інтенсивність болю, виявлено тенденцію, яка не досягала рівня вірогідності (р = 0,05). Дані представлені в таблиці 3.9.

*Таблиця 3.9*

Рівень якості життя хворих із гострим інфарктом міокарда за наявності чи відсутності супутнього ожиріння

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри шкали SF-36 | Група дослідження | | **p** | **F** |
| ГІМ + ожиріння  (n =75) | ГІМ без ожиріння  (n = 30) |
| Фізичне функціонування (PF) | 23,46 ± 3,9 | 34,2 ± 2,58 | < 0,05 | 17,29 |
| Фізично-рольове функціонування (RР) | 16,35 ± 5,54 | 66,2 ± 3,5 | < 0,01 | 19,03 |
| Інтенсивність болю (ВР) | 13,31 ± 2,11 | 20,2 ± 2,98 | = 0,05 | 5,58 |
| Загальний стан здоров'я (GH) | 28,96 ± 4,68 | 41,44 ± 2,02 | < 0,05 | 25,8 |
| Життєва активність (VT) | 24,23 ± 3,99 | 46,8 ± 1,8 | < 0,01 | 5,8 |
| Соціальне функціонування (SF) | 37,98 ± 5,39 | 46,29 ± 3,25 | < 0,05 | 3,6 |
| Емоціонально-рольове функціонування (RE) | 19,21 ± 4,59 | 53,3 ± 6,38 | < 0,01 | 56,4 |
| Ментальне функціонування (MH) | 35,08 ± 4,90 | 60,42 ± 3,37 | < 0,01 | 4,8 |

Згідно з наведеними вище даними, наявність ожиріння істотно змінює ЯЖ хворих із ГІМ, до того ж як за рахунок фізичного компоненту здоров’я (PF, RP, GH), так і за рахунок психо-емоційного та соціального функціонування (VT, SF, RE, MH).

Отримані результати підтверджуються наявністю та характером кореляцій. Встановлено зворотні зв’язки між ІМТ та PF (r=–0,86; p< 0,05), GH (r=–0,84; p<0,05), VT (r=–0,77; p<0,05), BP (r=–0,71; p< 0,05), MH (r=–0,61; p< 0,05), SF (r=–0,55; p<0,05), RP (r=–0,52; p<0,05), RE (r=–0,31; p<0,05).

Такі дані не суперечать результатам світової медичної літератури. Так, за даними колективу авторів [135], наявність ожиріння асоціюється з низьким рівнем фізичного благополуччя та активності в порівнянні з контрольною групою, до складу якої входять здорові добровольці. Подібні результати виявлено Wee C. C. та співавторами [136]. Важливо те, що у хворих з ожирінням та ГІМ, які були обстежені в нашому дослідженні, крім вищезазначених параметрів, суттєво страждає ментальність, інтеграція пацієнта в соціумі разом зі зростанням інтенсивності болю. Тобто характер і сила зв’язків свідчить на користь виснаження фізичних ресурсів, що негативно позначається на соціальному функціонуванні, життєвій активності та загальному стані здоров’я.

Крім наявності низького показника ЯЖ за умов супутнього ожиріння у хворих із ГІМ, привертає увагу нерівнозначність ступеня відхилення зазначених вище параметрів від групи порівняння, представленої пацієнтами з ГІМ без ожиріння.

Ранжування ступеня відхилення параметрів ЯЖ за допомогою критерія Фішера визначило, що першу рангову позицію посідає RP (F=56,4), другу – VT (F=25,8), третю – RE та MH (F=19,03 та 17,29 відповідно). Далі за зменшенням ступеня відхилення слідують GH (F=5,8), SF (F=5,58) і PF (F=4,8).

Тобто провідним фактором у зниженні ЯЖ за наявності ожиріння у хворих із ГІМ є низькі показники за шкалою рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, що свідчить про значне обмеження повсякденної діяльності пацієнта на тлі падіння життєвої активності в умовах пригніченого емоційного стану, за наявності депресії та тривоги, що обумовлюють порушення цілісності соціального благополуччя, результатом чого є низька оцінка хворим стану свого здоров’я в певний момент за відсутності перспектив лікування.

*Таблиця 3.10*

Рівень якості життя хворих з ожирінням за наявності чи відсутності ускладнень гострого інфаркту міокарда

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметри шкали SF-36 | ГІМ та ожиріння | | **p** |
| Ускладнений перебіг ГІМ  (n = 32) | Неускладнений перебіг ГІМ  (n = 43) |
| Фізичне функціонування (PF) | 24,51 ± 2,8 | 36,1 ± 1,95 | < 0,05 |
| Фізично-рольове функціонування (RР) | 17,24 ± 3,82 | 59,3 ± 2,76 | < 0,01 |
| Інтенсивність болю (ВР) | 11,12± 2,32 | 13,5 ± 2,53 | >0,05 |
| Загальний стан здоров'я (GH) | 27,51 ± 3,71 | 39,74 ± 1,81 | < 0,05 |
| Життєва активність (VT) | 29,26 ± 3,13 | 38,70 ± 1,73 | < 0,05 |
| Соціальне функціонування (SF) | 33,54 ± 4,61 | 45,18 ± 2,43 | < 0,05 |
| Емоціонально-рольове функціонування (RE) | 20,65 ± 3,31 | 49,8 ± 5,04 | < 0,05 |
| Ментальне функціонування (MH) | 34,11 ± 3,25 | 56,28 ± 3,27 | < 0,05 |

Аналіз показників ЯЖ у хворих з ожирінням залежно від наявності ускладнень ГІМ у госпітальному періоді визначив наявність вірогідних відмінностей. Знайдено зростання балів показників PF, RP та GH (p<0,05), які відображають фізичний компонент здоров’я. Інтенсивність болю (ВР) істотно не змінювалась при порівнянні хворих з ускладненим та неускладненим перебігом ГІМ у госпітальному періоді (p>0,05). Параметри емоційного компоненту також виявили відмінності. Показники VT, SF, RE, MH у хворих з ускладненим перебігом ГІМ істотно перевищували за кількістю балів такі у хворих з неускладненим перебігом ГІМ при ожирінні (p<0,05). Дані наведено в табл. 3.10.

*Таблиця 3.11*

Рівень якості життя хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням за наявності одно- та мультисудинного ураження коронарних артерій

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметри шкали SF-36 | ГІМ та ожиріння | | **p** |
| Односудинне ураження КА  (n = 13) | Мультисудинне ураження КА  (n = 18) |
| Фізичне функціонування (PF) | 27,37 ± 2,8 | 29,11 ± 1,86 | > 0,05 |
| Фізично-рольове функціонування (RР) | 17,74 ± 2,27 | 19,66 ± 2,25 | >0,05 |
| Інтенсивність болю (ВР) | 14,42± 2,44 | 13,77 ± 2,03 | >0,05 |
| Загальний стан здоров'я (GH) | 26,89 ± 3,19 | 29,06 ± 1,76 | > 0,05 |
| Життєва активність (VT) | 27,16 ± 3,28 | 29,12 ± 2,06 | > 0,05 |
| Соціальне функціонування (SF) | 32,88 ± 4,14 | 36,01 ± 2,11 | > 0,05 |
| Емоціонально-рольове функціонування (RE) | 21,17 ± 3,24 | 24,53 ± 4,66 | > 0,05 |
| Ментальне функціонування (MH) | 33,74 ± 3,05 | 34,96 ± 3,13 | > 0,05 |

Вивчення параметрів ЯЖ у хворих з ГІМ та ожирінням згідно наявності одно- або мультисудинного ураження КА не виявило вірогідних змін (р> 0,05). Дані представлені в табл. 3.11.

Таким чином, наявність ожиріння асоціюється з достовірним зниженням якості життя у хворих з ГІМ у порівнянні з пацієнтами, які мають нормальну вагу тіла, за рахунок фізичного та психо-емоційного компонентів здоров’я. Провідними факторами у відношенні низької якості життя є шкала рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, і шкала життєвої активності, що свідчить про підвищену стомлюваність пацієнтів на тлі ожиріння, відчуття знесиленості та відображає дисонанс у когнітивній сфері.

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА, СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ ТА ЇХ ЗВ’ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА ВІТРОНЕКТИНУ

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження був аналіз параметрів кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ за наявності та відсутності супутнього ожиріння. При співставленні показників морфо-функціонального стану ЛШ у хворих на ГІМ з ожирінням, без нього та контрольною групою, представленою здоровими особами, виявлено відмінності. Знайдено зростання кінцевого систолічного розміру (КСР) у хворих з ожирінням та ГІМ при співставленні з контрольною групою (р<0,05). Результати наведено у таблиці 4.8. Рівень кінцевого діастолічного розміру (КДР) при ожирінні достовірно перевищував такий в осіб контрольної групи (р<0,05). Подібні результати отримано за параметрами кінцевого систолічного об’єму (КСО) та кінцевого діастолічного об’єму (КДО), рівні яких були вірогідно вище при ожирінні у хворих на ГІМ порівняно з групою контролю (р<0,05).

За показниками індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) отримано відмінності при співставленні груп, що вивчаються, а саме, хворих з ГІМ та ожирінням та осіб контрольної групи, у вигляді зростання рівнів даних параметрів при ожирінні (результати достовірні, р<0,05). Порівняння значень товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та розмірів лівого передсердя (ЛП) не виявило відмінностей у хворих за наявності коморбідності ГІМ та ожиріння і групи контролю (р>0,05). Рівень Es був вище, а Еа нижче у хворих з ГІМ та ожирінням при співставленні з контрольною групою (р<0,05). Еа/Es при ожирінні у хворих з ГІМ достовірно перевищував такий у групі контролю (р<0,05).

Зіставлення показників кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ без ожиріння та осіб контрольної групи встановило зміни за рахунок зростання рівнів КСР та КДР при ГІМ (р<0,05). Дані представлені у таблиці 4.1.

*Таблиця 4.1*.

Показники морфо-функціонального стану міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда за наявності або відсутності ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниця виміру | Хворі на ГІМ | | Контрольна група  (n=20) |
| з ожирінням  (n=75) | без ожиріння  (n=30) |
| 1 | 2 | 3 |
| КСР, см | 4,78±0,11 | 4,12±0,08 | 3,38±0,15  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| КДР, см | 5,54±0,14 | 5,03±0,09 | 4,19±0,13  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| КСО, мл | 92,73±4,04 | 72,35±3,86 | 41,7±4,29  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| КДО, мл | 161,32±4,71 | 135,22±6,02 | 30,04±11,3  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| ФВ, % | 40,12±1,58 | 44,85±1,67 | 63,5±3,05  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,05 | 1,32±0,08 | 1,01±0,1  p1 i 2 >0,05  p1 i 3 >0,05  p2 i 3 >0,05 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Продовження табл. 4.1* | | | |
| ТМШП, см | 1,22±0,07 | 1,21±0,09 | 1,06±0,05  p1 i 2 >0,05  p1 i 3 >0,05  p2 i 3 >0,05 |
| ЛП, см | 3,78±0,3 | 3,95±0,7 | 3,91±0,05  p1 i 2 >0,05  p1 i 3 >0,05  p2 i 3 >0,05 |
| ВТСЛШ | 0,54±0,08 | 0,62±0,06 | 0,39±0,03  p1 i 2 >0,05  p1 i 3 >0,05  p2 i 3 >0,05 |
| ІММЛШ, г/см2 | 154,62±7,04 | 124,23±5,37 | 107,19±4,63  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| Es, мм.рт.ст./мл | 0,77±0,19 | 1,08±0,44 | 1,90±0,81  p1 i 2 >0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| Ea, мм.рт.ст./мл | 1,93±0,43 | 1,62±0,35 | 1,39±0,57  p1 i 2 =0,06  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |
| Ea/Es | 2,38±0,32 | 1,48±0,21 | 0,74±0,15  p1 i 2 <0,05  p1 i 3 <0,05  p2 i 3 <0,05 |

Що стосується параметрів КСО та КДО, їх розміри у хворих з ГІМ без ожиріння значно перевищували такі в осіб контрольної групи (p<0,05). За показниками ТЗСЛШ, ТМШП та ЛП відмінностей виявлено не було (p>0,05) при зіставленні груп хворих з ГІМ без ожиріння та групи контролю. Показники, що відображають геометрію ЛШ, а саме ВТСЛШ та ІММЛШ були вище у хворих з ГІМ без ожиріння, порівняно з контрольною групою (p<0,05). Параметри міокардіально-артеріальної жорсткості виявили відмінності у вигляді більш високих рівнів Еа та відношення Еа/Es при значно більш низькому рівні Es у хворих на ГІМ та ожиріння, ніж в осіб групи контролю (p<0,05).

Інотропна функція серця, визначена за допомогою ФВ ЛШ, в осіб контрольної групи достовірно перевищувала таку у хворих на ГІМ як за наявності. так і за відсутності ожиріння (p<0,05).

Наступним етапом дослідження було порівняння структурно-функціонального стану міокарда у хворих з ГІМ згідно наявності або відсутності супутнього ожиріння. Дані наведені в таблиці 4.1. У хворих за коморбідності ГІМ та ожиріння виявлено достовірне зростання розмірів КДР та КСР порівняно з хворими без ожиріння при ГІМ (p<0,05). А показник контрактильності ЛШ – ФВ – при ожирінні вірогідно знижувався (44,85±1,67 проти 40,12±1,58, p<0,05) при зіставленні з хворими на ГІМ без ожиріння. ТЗСЛШ, як і ТМШП та розмір ЛП при ожирінні у хворих на ГІМ були відповідними до вищезазначених параметрів у хворих без ожиріння (p>0,05). ІММЛШ був вище при ожирінні та ГІМ (p<0,05), а ВТСЛШ відповідала такій у хворих без ожиріння (p>0,05). У хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння знайдено достовірне зростання співвідношення Еа/Es порівняно з хворими без ожиріння (p<0,05). Рівень Еа виявив тенденцію до зростання, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,06), у хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з тими, що не мали ожиріння. За параметрами Es достовірних відмінностей виявлено не було при співставленні хворих на ГІМ з ожирінням та без нього (p>0,05).

Таким чином, у хворих з ГІМ за наявності коморбідного ожиріння визначається зростання розмірів і об’ємів ЛШ разом із збільшенням параметрів, відповідальних за міокардіально-аортальну жорсткість.

Згідно даних дослідників Wang та Weir [130; 131], галектин-3 є залученим до регуляції взаємозв’язків клітин екстрацелюлярного матриксу шляхом активації параметрів позаклітинної конфігурації – матриксної металопротеїнази-3, фактора фіброзу моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МСР-1) та представника системи цитокінів інтерлейкіну-8, які, в свою чергу, грають роль у процесах ремоделювання міокарда. Приймаючи до уваги вищенаведене, ми вивчали зміни параметрів морфо-функціонального стану міокарда, згідно квартілей галектину-3.

*Таблиця 4.2*

Показники морфо-функціонального стану міокарда та міокардіально-артеріальної ригідності у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням згідно квартілей галектину-3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру | Концентрація галектину-3 | | | |
| 1  квартіль  8,81 – 16,48 нг/мл | 2  квартіль  16,49 – 23,47 нг/мл | 3  квартіль  23,48 – 29,87 нг/мл | 4  квартіль  29,87 – 41,42 нг/мл |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| КДО, мл | 152,84±5,62 | 157,14±6,33  р1та 2>0,05 | 160,08±4,01  р2та 3>0,05  р1та 3 >0,05 | 165,12±3,82  р1та 4<0,05  р2та 4>0,05  р3та 4>0,05 |
| КСО, мл | 86,54±4,37 | 89,11±5,01  р1та 2>0,05 | 93,64±4,64  р2та 3>0,05  р1та 3 >0,05 | 97,16±7,22  р1та 4<0,05  р2та 4>0,05  р3та 4>0,05 |
| ФВ, % | 41,82±1,38 | 39,19±1,56  р1та 2>0,05 | 40,59±2,12  р2та 3>0,05  р1та 3 >0,05 | 38,82±1,87  р1та 4<0,05  р2та 4>0,05  р3та 4>0,05 |
| ІММЛШ, г/м2 | 144,02±3,41 | 149,26±4,18 р1та 2>0,05 | 154,33±3,95  р2та 3>0,05  р1та 3 >0,05 | 162,39±5,14  р1та 4<0,05  р2та 4=0,05  р3та 4>0,05 |
| Еа/Es | 1,28±0,05 | 1,37±0,08  р1та 2>0,05 | 1,41±0,11  р2та 3>0,05  р1та 3 >0,05 | 2,26±0,07  р1та 4<0,05  р2та 4<0,05  р3та 4<0,05 |

У таблиці 4.2 надано інформацію щодо показників кардіогемодинаміки й міокардіально-артеріальної жорсткості у хворих з ГІМ та ожирінням залежно від квартілей галектину-3.

Як видно з таблиці 4.2, порівняння параметрів КДО та КСО у 1 та 2 квартілі галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням не виявило відмінностей (р>0,05). Подібні результати отримані при співставленні ФВ та ІММЛШ у 1 та 2 квартілі галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням (р>0,05). параметр міокардіально-артеріальної ригідності Еa/Es у 1 квартілі галектину-3 відповідав такому у 2 квартілі. Порівняння показників, що вивчаються між як 2 та 3 квартілями, так і 1 та 3 квартілем концентрації галектину-3 не виявили вірогідних відмінностей (р>0,05). Зіставлення КДО між 1 і 4 квартілем виявило зміни у вигляді достовірного зростання даного параметра у 4 квартілі (р<0,05), при цьому порівняння 1,2 та 3 квартілей з квартілем 4 відмінностей не знайшли (р>0,05). Рівень КСО був вище у 4 квартілі порівняно з 1 квартілем (р<0,05), а у 2, 3 квартілях показник КСО повністю відповідав такому в 4 квартілі (р>0,05). За рівнем ФВ визначено її достовірне зниження у 4 квартілі, порівняно з квартілем 1, у той час. коли зіставлення кварті ля 4 з 2 та 3 квартілями вірогідностей не виявили (р>0,05). ІММЛШ у 1 та 2 квартілях достовірно не відрізнявся. Подібні результати отримано при порівнянні квартілей 2 і 3, 1 і 3. За параметром ІММЛШ встановлено його достовірне зростання у квартілі 4 при зіставленні з 1 квартілем. У хворих з ГІМ та ожирінням рівень ІММЛШ у 4 квартілі порівняно з 2 квартілем встановив тенденцію до зростання, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05). Зіставлення 3 та 4 квартілей галектину-3 за показником ІММЛШ вірогідних відмінностей не виявили (р>0,05). показник Еa/Es у 4 квартілі галектину-3 достовірно перевищував такий у 1 квартілі і не відрізнявся у 2 та 3 квартілях, порівняно як з квартілем 4. так і при зіставленні 1, 2 і 3 квартілей.

Таким чином, діапазон концентрації галектину-3 29,87 – 41,42 нг/мл, що відповідає 4 квартілю, асоціювався з дилатацією порожнини ЛШ, зниженням систолічної функції ЛШ. зростанням гіпертрофії ЛШ та міокардіально-артеріальної жорсткості.

Отримані дані не суперечать результатам світової медичної спільноти. Колектив співавторів під керівництвом Yakar Tuluce опублікував відомості щодо високої активностігалектину-3 у осіб з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП), що асоціюється зі зростанням гіпертрофії лівого шлуночка, проте не виявлено зв’язків з діастолічною і систолічною функціями ЛШ [132] . За даними [133] галектин-3 є незалежним маркером ремоделювання ЛШ у хворих з АГ. Підвищення концентрації галектину-3 супроводжується порушенням систолічної функції правого шлуночка [134].

*Таблиця 4.3*

Параметри кардіогемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням згідно характеру атеросклеротичного ураження коронарних артерій

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру | Хворі на ГІМ та ожиріння | |
| односудинне ураження КА, n=13 | мультисудинне ураження КА, n=18 |
| КДО, мл | 104,18±9,64 | 136,2±11,52  р<0,05 |
| КСО, мл | 79,67±6,98 | 90,44±8,52  р<0,05 |
| КДР, см | 5,45±0,81 | 5,61±0,24  р>0,05 |
| КСР, см | 4,53±0,28 | 4,64±0,17  р>0,05 |
| ФВ, % | 42,97±1,46 | 39,33±1,71  р=0,05 |

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було визначення змін показників структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у хворих з ГІМ та ожирінням згідно характеру атеросклеротичного ураження коронарних судин. У таблиці 4.3 надано інформацію про групи хворих з ГІМ та ожирінням з одно- та мультисудинним ураженням артерій коронарного русла та параметри кардіогемодинаміки. Знайдено достовірне зростання параметра КДО у хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння, що мали мультисудинне ураження коронарних артерій (КА) порівняно з хворими з одно судинним ураженням КА.

Крім того, показник КСО у групі хворих з мультисудинним ураженням КА вірогідно перевищував такий у хворих з односудинним ураженням КА. За параметром КДР достовірних відмінностей виявлено не було при співставленні груп хворих з одно- та мультисудинним ураженням КА при ГІМ та ожирінні (p>0,05). Подібні результати отримано за показником КСР, який при мультисудинному ураженні відповідав такому у хворих з односудинним ураженням КА за умов коморбідного перебігу ГІМ та ожиріння. За параметром ФВ, що відображає систолічну функцію ЛШ, знайдено тенденцію до зростання при мультисудинному ураженні КА, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05).

Дослідження показників, що вивчаються, у хворих з супутнім ожирінням згідно наявності ускладнень у гострому періоді ІМ за рахунок розвитку ГСН показало наявність змін у вигляді достовірного зростання КДО (p<0,05), КСО (p<0,05), КДР (p<0,05), ЛП (p<0,01) порівняно з хворими з ожирінням, які не мали ускладнень ГІМ. Дані наведено у таблиці 4.4.

За параметрами ТЗСЛШ, ТМШП та КСР вірогідних відмінностей отримано не було (p>0,05). Показник ФВ достовірно знижувався у хворих з ускладненим перебігом гострого періоду ІМ на тлі ожиріння порівняно з хворими, що не мали ускладнень ГІМ.

Таким чином, дослідження показало, що у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням порівняно з хворими, що мали нормальну масу тіла, знайдено зростання об’єму порожнини ЛШ, ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ та міокардіально-артеріальної жорсткості разом зі зниженням інотропізму ЛШ, які сягають максимуму у 4 квартілі галектину-3 (діапазон 29,87–41,42 нг/мл), а також за умов ускладненого перебігу гострого періоду інфаркту міокарда та мультисудинного ураження артерій коронарного русла.

*Таблиця 4.4*

Параметри структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих з ожирінням залежно від наявності ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру | Хворі на ГІМ та ожиріння | |
| Ускладнений перебіг ГІМ, n=32 | Неускладнений перебіг ГІМ, n=43 |
| КДР, см | 6,01±0,11 | 4,97±0,18  p<0,05 |
| КСР, см | 4,64±0,19 | 4,49±0,21  p>0,05 |
| КДО, мл | 142,12±9,38 | 103,91±7,53  p<0,05 |
| КСО, мл | 92,39±6,93 | 78,74±7,02  p<0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,31±0,08 | 1,32±0,06  p>0,05 |
| ТМШП, см | 1,31±0,03 | 1,31±0,02  p>0,05 |
| ЛП, см | 4,05±0,15 | 3,48±0,11  p<0,01 |
| ФВ% | 39,91±1,83 | 43,76±2,29  p<0,05 |

У хворих з ГІМ та ожирінням за даними ангіографії коронарних артерій односудинне ураження мали 13 осіб (40,7%), мультисудинне ураження коронарного русла – 18 осіб (59,3%). Кількість уражених судин коливалось від 1 до 4.

У 19 хворих на ГІМ з супутнім ожирінням згідно даних ангіографічного обстеження знайдено поєднане атеросклеротичне ураження артерій. Найбільш часто зустрічалося поєднання уражень у ПКА, ПМША та ОА, що спостерігалось у 8 випадках (25,8 %). 5 хворих (16,1%) мали атеросклеротичне ураження у ПКА та ПМША. Також виявлено поодинокі різноманітні поєднання: у 2 хворих (6,5 %) визначено ураження у ПКА та ОА, у 1 хворого (3,2%) – ураження ПМША та ОА, у 1 хворого (3,2%) – ураження стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ще у 2 хворих (6,5%) знайдено атеросклеротичне ураження всіх магістральних коронарних артерій, а саме: ПКА, стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ізольоване ураження ПМША визначено у 10 (32,3%) хворих. 2 хворих мали односудинне ураження ПКА.

Аналіз частоти ураження магістральних коронарних артерій показав, що найбільш часто атеросклеротичне ураження було знайдено у ПМША – 89% випадків. Друге місце посідає ПКА – 59,3%, близько половини хворих на ГІМ та ожиріння (48,1%)мали мали ураження ОА. Стовбур ЛКА залишався найменш часто ураженим у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням – 11%.

Що стосується коронарних артерій другого порядку, у групі досліджуваних хворих найбільш часто були уражені проксимальна та медіальна частини ПМША (41% та 52% відповідно), а також проксимальна частина ОА (37%).

При вивченні результатів ангіографії виявлено, що у всіх магістральних артеріях знайдено як гемодинамічно значущі, так і гемодинамічно незначущі стенози. Дані представлено у таблиці 4.5.

*Таблиця 4.5*

Частота ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Стовбур ЛКА | ПМША | ОА | ПКА |
| Гемодинамічно значущі стенози, % | 33% | 69,3% | 42,1% | 60,9% |
| Гемодинамічно незначущі стенози, % | 67% | 30,7% | 57,9% | 39,1% |

У ПМША та ПКА частіше констатовано гемодинамічно значущі стенози, в той час коли у ОА та стовбурі ЛКА частка гемодинамічно незначущих стенозів перевищувала таку для гемодинамічно значущих.

Середня кількість уражених судин коронарного русла у хворих на ГІМ та ожиріння складала 2,07±0,19. Кількість уражених сегментів коливалась від 1 до 6 (в середньому 2,9±0,39).

Найбільша вразливість ПМША супроводжувалася наявністю найбільш високих середніх значень стенозів – 77,3%. Результати наведено у таблиці 4.6.

*Таблиця 4.6*

Середні значення стенозів у групі хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Хворі на ГІМ та ожиріння (n=31) | | | |
| Стовбур ЛКА | ПМША | ОА | ПКА |
| Середнє значення стеноза у групах, % | 60% | 77.3% | 62,5% | 68,2% |
| Середнє значення гемодинамічно значущих стенозів, % | 89% | 89% | 84,4% | 87,4% |
| Середнє значення гемодинамічно незначущих стенозів, % | 45% | 47,5% | 48,2% | 42,2% |

Як видно з таблиці 4.6, на другому місці як за частотою, так і за ступенем ураження знаходиться ПКА, середнє значення стенозу якої склало 68,2%. Деяким чином поступалися таким за ступенем стенозу ОА та стовбур ЛКА, де середні значення стенозу були на рівні 62,5% та 60% відповідно. Середнє значення гемодинамічно значущих стенозів суттєво не відрізнялись у хворих на ГІМ та ожиріння залежно від локалізації ураження і коливались в межах 84,4 – 89%. Подібні результати отримано при вивченні середнього значення гемодинамічно незначущих стенозів, які істотно не відрізнялись у хворих з різною локалізацією ураження.

У таблиці 4.7 представлено дані щодо інформації про інфаркт-залежні коронарні артерії у хворих, що перенесли ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Розвиток переважної більшості ГІМ, а саме 57,1%, було обумовлено оклюзією ПМША.

*Таблиця 4.7*

Інфаркт-залежні коронарні артерії у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Хворі на ГІМ та ожиріння (n=31) | |
| Число випадків | % |
| ПМША | 18 | 57,1% |
| ПКА | 9 | 28,6% |
| Стовбур ЛКА | 1 | 3,6% |
| ОА | 3 | 10,7% |

Серед магістральних артерій менш часто інфаркт-залежними стали ПКА та ОА з поодинокими випадками для стовбура ЛКА.

При аналізі локалізації ураження інфаркт-залежних коронарних артерій встановлено, що найбільш часто оклюзія була розташована у проксимальній та середній частинах артерій (60,7% та 25% відповідно), менш залученими у патологічний процес були дистальні частини судин – 14,3% випадків. Дані наведено у таблиці 4.8.

*Таблиця 4.8*

Локалізація ураження в інфаркт-залежній коронарній артерії у хворих з гострим інфарктом міокарда та супутнім ожирінням

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локалізація в коронарних артеріях | Хворі на ГІМ та ожиріння (n=31) | |
| Число випадків | % |
| Проксимальне | 19 | 60,7% |
| Середнє | 8 | 25% |
| Дистальне | 4 | 14,3% |

Отримані в нашому дослідженні результати щодо частоти ураження різних коронарних артерій свідчать, що у переважній більшості випадків судинна катастрофа відбувалася у ПМША та ПКА. Такі дані узгоджуються з даними світової медичної літератури [1-4].

Згідно дизайну дослідження, хворих було розподілено на групи за ступенем ожиріння. У таблиці 4.9 представлено дані ангіографії.

*Таблиця 4.9*

Ураження коронарного русла у хворих з гострим інфарктом міокарда та різним ступенем ожиріння

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Хворі з ГІМ | | | | |
| Кількість хворих (n/%) | Односудинне ураження | Двохсудинне ураження | Мультисудинне ураження | |
| 3х-судинне ураження | 4х-судинне ураження |
| Ожиріння I ст. | 10 / 32% | 3 / 30% | 4 / 40 % | 3 / 30% | — |
| Ожиріння II ст. | 21 / 68% | 7 / 33% | 6 / 29% | 8 / 38% | |
| 6 / 29% | 2 / 9% |

При співставленні частоти односудинного ураження у хворих з ГІМ, що мали ожиріння I або II-III ступеня, істотних відмінностей виявлено не було. У хворих на ГІМ та ожиріння 1 ступеня, порівняно з хворими, що мали ожиріння II-III ступеня, знайдено деяке зростання відсотка хворих з двохсудинним ураженням. Мультисудинне ураження істотно не відрізнялось у хворих з різним ступенем ожиріння, що супроводжувало ГІМ. Деяке зростання відсотка хворих з мультисудинним залученням до атеросклеротичного процессу у хворих з ожирінням II-III ступеня при зіставленні з ожирінням I ступеня при ГІМ (38% проти 30%) обумовлено наявністю чотирьохсудинного ураження у 9% хворих, яке відсутнє у хворих на ГІМ на тлі ожиріння I ступеня.

У хворих з ГІМ та ожирінням I ступеня середня кількість гемодинамічно значущих та незначущих стенозів була співставна з аналоговими значеннями у хворих на ГІМ та ожиріння II-III ступеня. Результати наведено у таблиці 4.10.

*Таблиця 4.10*

Середнє значення стенозів та кількість уражених судин та/або сегментів у хворих з гострим інфарктом міокарда та різним ступенем ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ГІМ | |
| Ожиріння I ст. | Ожиріння II-III ст. |
| Середня кількість гемодинамічно значущих стенозів | 1,7±0,24 | 2,01±0,53  p>0,05 |
| Середня кількість гемодинамічно незначущих стенозів | 1,14±0,55 | 1,2±0,32  p>0,05 |
| Середня кількість уражених судин | 2,02±0,38 | 2,1±0,24  p>0,05 |
| Середня кількість уражених сегментів | 2,9±0,45 | 3,14±0,79  p>0,05 |

Середня кількість уражених судин та/або сегментів у хворих на ГІМ на тлі ожиріння I ступеня відповідала такій у хворих на ГІМ та ожиріння II-III ступеня. Тобто хворі з ГІМ та різним ступенем тяжкості ожиріння не мали достовірної різниці за параметрами ангіографічного обстеження коронарного русла, а саме кількістю гемодинамічно значущих та незначущих стенозів, середньою кількістю уражених судин та/або сегментів.

З метою оцінки змін параметрів, що відображають ураження коронарних артерій за даними КВГ у хворих з ГІМ та ожирінням, ми розподілили дані про вище згадувані показники згідно квартілей галектину-3. Результати представлені у таблиці 4.11.

У хворих з ГІМ та ожирінням при порівнянні 1 квартіля рівня галектину-3 та 2 квартіля достовірних відмінностей знайдено не було за кількістю уражених судин. Подібні результати отримано при зіставленні 2 та 3 квартілей рівня галектину-3, а також 3 та 4 квартілей концентрації галектину-3. Порівняння кількості ураження судин у хворих з ГІМ та ожирінням 1 квартіля рівнів галектину-3 і 3 квартіля виявило відмінності у вигляді достовірного зростання даного параметра у 3 квартілі рівнів галектину-3 (р<0,01). Що стосується зіставлення 1 та 4 квартілей концентрації галектину-3, знайдено вірогідні відмінності у бік зростання кількості уражених судин у 4 квартілі рівнів галектину-3 (р<0,01).

*Таблиця 4.11*

Стан коронарних артерій у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням залежно від концентрації галектину-3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник, одиниця виміру | Концентрація галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням | | | |
| 1 квартіль  8,81 – 16,48 нг/мл | 2 квартіль  16,49 – 23,47 нг/мл | 3 квартіль  23,48 – 29,87 нг/мл | 4 квартіль  29,87 – 41,42 нг/мл |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Кількість уражених судин | 1,25±0,16 | 1,83±0,40  р1та 2>0,05 | 2,43±0,37  р1та 3<0,01  р2та 3>0,05 | 2,86±0,40  р1та 4<0,01  р3та 4>0,05 |
| Кількість уражених сегментів | 1,50±0,19 | 3,17±1,01  р1та 2 = 0,07 | 3,29±0,71  р2та 3>0,05  р1та 3 <0,05 | 4,01±0,82  р1та 4<0,01  р3та 4>0,05 |
| Шкала Генсіні, бали | 22,13±0,88 | 33±2,91  р1та 2 = 0,06 | 56±5,27  р2та 3<0,05  р1та 3 <0,01 | 76,57±6,34  р1та 4<0,01  р3та 4<0,05 |

Отримано тенденцію до зростання кількості уражених сегментів у хворих з ГІМ та ожирінням у 2 квартілі рівнів галектину-3, порівняно з 1 квартілем даного параметра, яка не досягала вірогідності (р=0,07).

Кількість уражених сегментів у 3 та 4 квартілях достовірно перевищувала таку у 1 квартілі рівнів галектину-3 (р<0,05 та р<0,01 відповідно). При зіставленні кількості уражених сегментів як 2 та 3 квартіля, так і 3 та 4 квартіля вірогідних змін не виявлено (р>0,05).

Бали шкали Генсіні, що відображають тяжкість атеросклеротичного ураження коронарних судин, були вище у хворих з ГІМ та ожирінням у 2 квартілі концентрації галектину-3 порівняно з 1 квартілем, проте отримані зміни відображають тенденцію, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,06). Порівняння кількості балів шкали Генсіні у хворих з 2 і 3, 3 і 4 квартілями встановило достовірне їх зростання пропорційно збільшення квартіля рівнів галектину-3 (р<0,05). Визначено, що у хворих з ГІМ та ожирінням як у 3. так і у 4 квартілі бали шкали Генсіні вірогідно перевищували такі у 1 квартілі рівнів галектину-3. (р<0,01).

Таким чином, зростання концентрації галектину-3 до 23,48 – 41,42 нг/мл, що відповідає 3-4 квартілям рівнів галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням, асоціювалось зі збільшенням кількості уражених судин та сегментів разом з високими балами шкали Генсіні, що свідчить на користь зростання тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій на тлі високої концентрації галектину-3 у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням.

З метою оцінки наявності та характеру зв’язків між концентрацією галектину-3 та параметрами, що відображують ураження КА (кількість уражених судин/сегментів, бали шкали Генсіні) у хворих на ГІМ та ожиріння, використано кореляції.

На рис. 4.1 представлено зв’язки між параметрами, що вивчаються. У хворих на ГІМ та ожиріння знайдено прямий зв’язок між концентрацією галектину-3 та шкалою Генсіні (r=0,72; p<0,05), кількістю уражених судин (r=0,69; p<0,05), кількістю уражених сегментів (r=0,71; p<0,05).

Приймаючи до уваги дані про те, що зростання квартілей галектину-3 до 3-4 у хворих з ГІМ та ожирінням асоціювалось зі збільшенням кількості уражених судин та сегментів разом з високими балами шкали Генсіні, наступним етапом дослідження був аналіз характеру зв’язків між показниками, що відображують стан коронарних артерій, та вмістом галектину-3 згідно його квартілей.

r=0,69; p<0,05

r=0,72; p<0,05

r=0,71; p<0,05

Рис.4.1 Кореляційні зв’язки між галектином-3 та кількістю та кількістю уражених судин/сегментів, шкалою Генсіні у хворих з ГІМ та ожирінням.

У хворих з ГІМ та ожирінням, що увійшли до 1 та 2 квартілей концентрації галектину-3, знайдено прямі зв΄язки середньої сили між галектином-3 та кількістю уражених судин (r=0,45; p<0,05 для 1 квартіля та r=0,51; p<0,05 для 2 квартіля), кількістю уражених сегментів (r=0,49; p<0,05 та r=0,53; p<0,05 відповідно), а також з балами шкали Генсіні (r=0,56; p<0,05 та r=0,58; p<0,05). Дані представлено на рис. 4.2.

1 квартіль

r=0,45; p<0,05

r=0,56; p<0,05

r=0,49; p<0,05

2 квартіль

r=0,51; p<0,05

r=0,53; p<0,05

r=0,58; p<0,05

Рис 4.2 Кореляційні зв’язки між галектином-3 та кількістю уражених судин/сегментів, шкалою Генсіні у хворих з ГІМ та ожирінням

Аналіз наявності звʹязків між параметрами, що вивчаються у хворих, залучених до 3 і 4 квартілей, встановило прямі зв΄язки сильні за силою між рівнем галектину-3 та балами шкали Генсіні (r=0,73; p<0,05 для 3 квартіля та r=0,75; p<0,05 для 4 квартіля), кількістю уражених судин (r=0,70; p<0,05 та r=0,72; p<0,05 відповідно), кількістю уражених сегментів (r=0,71; p<0,05 та r=0,74; p<0,05 відповідно) у хворих з ГІМ та ожирінням (рис. 4.3).

Тобто у хворих з ГІМ та ожирінням зростання сироваткового рівня галектину-3 супроводжується зростанням тяжкості атеросклеротичного ураження артерій із зростанням сили зв’язків до сильних у 3-4 квартілі.

Отримані результати не суперечать даним світової медичної спільности. Галектин-3, який секретується активованими макрофагами, є залученим до імунозапалення, що лежить в основі атеросклеротичного процессу [2,3].

За даними Ozturk et al. та Papaspiridonos M. ефекти медіатора галектину-3 пов'язані з підсиленням прогресування атеросклеротичної бляшки шляхом регулювання імунозапалення [3,4] у хворих з ІХС, галектин-3 є незалежним предиктором коронарного атеросклерозу у хворих з ЦД 2 типу [3].

Таким чином, було виявлено, що найбільш вразливими коронарними артеріями згідно з даними агіографічного обстеження є права міжшлуночкова артерія та права коронарна артерія як за частотою та ступенем ураження, так і за частотою гемодинамічно значущих стенозів у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Також було продемонстровано, що зростання квартіля галектинемії до 3 та 4 супроводжується паралельним збільшенням параметрів, що характеризують прогресування атеросклеротичного ураження артерій коронарного русла.

3 квартіль

r=0,70; p<0,05

r=0,73; p<0,05

r=0,71; p<0,05

4 квартіль

r=0,72; p<0,05

r=0,75; p<0,05

r=0,74; p<0,05

Рис.4.3 – Кореляційні зв’язки між галектином-3 (3 і 4 квартілі) та кількістю уражених судин/сегментів, шкалою Генсіні у хворих з ГІМ та ожирінням

r=0,67; p<0,05

r=0,69; p<0,05

r=0,59; p<0,05

Рис.4.4 – Кореляційні зв’язки між вітронектином та параметрами агіографічного дослідження коронарних артерій у хворих з ГІМ та ожирінням.

Аналіз кореляційних зв’язків між вітронектином та параметрами ангіографії також виявили взаємини у вигляді наявних достовірних зв’язків прямого характеру між концентрацією вітронектину та кількістю уражених артерій (r=0,67, p<0,05), кількістю сегментів (r=0,59, p<0,05) та балами шкали Генсіні (r=0,69, p<0,05), що відображує тяжкість атеросклеротичного ураження судин коронарного русла (рис 4.4). отримані дані не суперечать результатам інших авторів. Так згідно даних Ekmekci H. та співав. [129] вітронектин є індикатором прогресування коронарної хвороби серця.

В свою чергу галектин-3 та вітронектин можуть розглядатися як маркери атеросклеротичного процесу у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння внаслідок зв’язків між галектинемією, вітронектинемією та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЗВ’ЯЗКІВ МІЖ ВІТРОНЕКТИНОМ, ГАЛЕКТИНОМ-3, АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ПАРАМЕТРАМИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, ФРАКЦІЯМИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ

З метою визначення наявності та характеру зв’язків у хворих з ГІМ та ожирінням було використано кореляції. Знайдено прямий зв’язок між показником ІМТ та концентрацією вітронектину (r=0,42; p<0,05), галектину-3 (r=0,55; p<0,05). Антропометричний параметр ОТ також виявив звязки прямого характеру з гуморальними показниками, а саме, з вітронектином (r=0,48; p<0,05), галектином-3 (r=0,55; p<0,05). Дані наведено на рис 5.1.

Рис.5.1. – Взаємозвязки між вітронектином, галектином-3 та антропометричними параметарми у хворих з ГІМ та ожирінням

Це свідчить про те, що зростання маси тіла та розподіл жирової тканини за абдомінальним типом супроводжується підвищенням активності адгезивного глікопротеїну екстрацелюлярного матриксу вітронектину та галектину-3. При розгляді зв'язків між даними показниками у хворих з ГІМ в залежності від ступеня тяжкості супутнього ожиріння було виявлено, що у пацієнтів ожирінням I ступеня та II-III ступеня відзначається наявність прямих середніх за силою зв'язків (r=0,56; р<0,05 і r=0,58; р<0,05 відповідно). Крім того, визначаються прямі зв'язки між рівнем галектина-3 і показником ОТ як у пацієнтів з ожирінням I, так і II-III ступеня (r=0,71; р<0,05 і r=0,74; р<0,05 відповідно). Дані представлені на рис. 5.2.

r = 0,61

r = 0,58

r = 0,71

r = 0,56

Ожиріння 1 ступеня Ожиріння II-III ступеня

Рис. 5.2. – Взаємозвязки між галектином-3 та антропометричними параметрами у хворих з ГІМ в залежності від ступеня важкості ожиріння.

Привертає увагу, що за умови односпрямованості зв'язків їх сила неоднакова. Якщо зв'язки між ІМТ і гуморальними маркерами встановилися на рівні середньої сили, то з показником ОТ - сильні за силою, тобто в осіб з ГІМ і ожирінням I та II-III ступеня переважали сильніші за силою зв'язки з показником ОТ.

Прогресування ожиріння супроводжується пропорційним наростанням галектинемії, а збільшення антропометричного показника ОТ, що свідчить на користь абдомінального типу ожиріння, асоціюється з наростанням концентрації галектина-3 в більшій мірі, ніж сама підвищена маса тіла.

Отримані результати можна пояснити відомостями щодо експресії жировою тканиною у преадипоцитарній фракції галектину-3, що було продемонстровано колективом авторів під керівництвом Kiwaki K. [102].

Аналіз зв’язків між вітронектином та параметрами антропометрії у хворих на ГІМ залежно від ступеня тяжкості супутнього ожиріння не виявив відмінностей як за характером, так і за силою зв’язків між фактором, що вивчається, ІМТ та ОТ. Так отримано прямі кореляційні зв’язки середньої сили між вітронектином та ІМТ (r=0,61; р<0,05), ОТ (r=0,54; р<0,05) у хворих з ГІМ та I ступенем ожиріння, а також прямі зв’язки подібної сили між вітронектином та ІМТ (r=0,59; р<0,05), ОТ (r=0,64; р<0,05) у хворих, що мали II-III ступінь ожиріння. Дані наведено на рис.5.3.

Отримані дані свідчать про те, що зростання маси тіла у хворих з ГІМ та абдомінальним типом ожиріння супроводжується збільшенням активності маркера адгезії вітронектина. Такі результати можуть бути обумовлені тим, що дослідження останніх років показали здатність стромальної судинної фракції адипоцитарної тканини продукувати вітронектин з подальшим трансфером даного параметра до циркуляції, де він зв’язується з РАІ-1, що забезпечує активну форму останнього αvβ3 інтегрин-опосередкованим шляхом [100].

r=0,61

r=0,54

r=0,59

r=0,64

Ожиріння I ступеня Ожиріння II-III ступеня

Рис.6.3. – Кореляційні зв’язки між вітронектином та показниками антропометрії у хворих на ГІМ залежно від ступеня супутнього ожиріння

Наступним етапом у дизайні дослідження було вивчення наявності та характеру зв’язків між галектином-3, вітронектином та показниками кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ та ожирінням. Знайдено прямі кореляційні зв’язки між галектином-3 та параметрами КДО (r=0,57; р<0,05), КСО (r=0,64; р<0,05), ІММЛШ (r=0,59; р<0,05), Ea/Es (r=0,72; р<0,05) та зв’язок зворотнього характеру з ФВ (r=-0,38; р<0,05). Дані представлені на рис. 5.4.

Характер отриманих зв’язків вказує на збільшення порожнин лівого шлуночка, ступеня гіпертрофії ЛШ, міокардіально-артеріальної жорсткості у відповідь на гіперактивність галектину-3 у хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Такі результати можуть бути обумовлені залученням галектину-3 до регуляції зв’язків клітина – екстрацелюлярний матрикс шляхом активації параметрів конфігурації позаклітинного матриксу – матриксної металопротеїнази – 3, фактору фіброзу моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МСР-1) та представлення системи цитокінів інтерлейкін-8 (ІЛ-8), які в свою чергу грають роль у процесах ремоделювання міокарда.

r = - 0,38

r = 0,59

r = 0,72

r = 0,64

r = 0,57

Рис. 5.4. - Кореляційні зв’язки між галектином-3 та показниками кардіогемодинаміки та показниками антропометрії у хворих на ГІМ та ожиріння.

Примітка: - прямий зв’язок; - - - - - - зворотній зв’язок

Крім того, у дослідженні George M. у хворих з ГКС висока експресія галектину-3 супроводжується зниженням ФВ ЛШ [101], а також як зростанням ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ за даними Yakar Tuluce [102], так і міокардіального фіброзу [103].

Дослідження зв’язків між параметрами кардіогемодинаміки та рівнем вітронектину також мало результат. Знайдено прямі зв’язки між вітронектином та КДО (r=0,48; р<0,05), КСО (r=0,44; р<0,05), КДР (r=0,56; р<0,05), Еа/Es (r=0,59; р<0,05) та зворотній зв’язок з ФВ (r=-0,41; р<0,05). Дані наведено на рис. 5.5.

r=0,48

r=0,56

r= - 0,41

r=0,59

r=0,44

Рис. 5.5. – Кореляційні зв’язки між вітронектином та показниками кардіогемодинаміки та показниками антропометрії у хворих на ГІМ та ожиріння

Такі результати свідчать на користь зростання об’єму і розміру ЛШ зі зниженням інотропізму разом з наростанням міокардіально-артеріальної жорсткості у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням. Отримані дані не суперечать результатам світової медичної спільноти.

Вітронектин – це плазмовий протеїн гострої фази, який регулює клітинну адгезію та міграцію, а також взаємозв’язки між компонентами системи активатор плазміногена / система плазміна, а саме стосовно РАІ-1. Ця система грає головну роль у ремоделюванні тканин шляхом регуляції загоєння ураження після ІМ. Дослідження Pate G. та співавт. показали, що у вітронектин-негативних лабораторних тварин виявлено меншу дилятацію шлуночків та менш виражене порушення ФВ порівняно з вітронектин-позитивними тваринами (40% та 41% відповідно, p=0,01) [104]. Морфологічний аналіз визначив, що лабораторні тварини, які не мали вітронектину в сироватці крові, виявили значно меншу за площею зону некрозу.

Аналіз взаємин між маркером ураження міокарда тропоніном I та адгезивним глікопротеїном екстрацелюлярного матриксу вітронектином показав наявність прямого зв’язку середньої сили (r=0,64; р<0,05), що свідчить про зростання концентрації тропоніну I при підвищенні рівнів сироваткового вітронектину. Тобто активність адгезивного маркера вітронектину може бути пов’язана з тяжкістю та глибиною ураження міокардіальної ділянки.

Рис. 5.6 – Кореляційний зв’язок між вітронектином. галектином-3 та тропоніном I у хворих з ГІМ та ожирінням.

r=0,64

Примітка: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ - прямий зв'язок

При проведенні оцінки звязків між параметром фіброгенезу галектином-3 та тропоніном I у хворих на ГІМ з наявністю супутнього ожиріння вірогідних кореляційних звязків виявлено не було (рис. 5.6)

Отримані у нашому дослідженні результати не суперечать даним світової медичної спільноти. Так у дослідженні [203] показано відсутність зв’язків міжактивністю маркера ураження міокарда тропоніном І та маркером фіброгенезу галектином-3.

Оцінка кореляційних зв’язків у хворих з ГІМ та ожирінням між галектином-3 та віком також не виявила достовірних зв’язків (рис. 5.7). Що стосується адгезивного глікопротеїну, з даним параметром отримано прямий кореляційний зв’язок слабкий за силою (r=0,34; p<0,05). Такі результати свідчать, що концентрація вітронектину зростає зі збільшенням віку хворих.

r=0,34

Рис. 6.7 – Кореляційний зв’язок між вітронектином. галектином-3 та віком хворих на ГІМ та ожиріння.

Наступним етапом у дизайні дослідження було проведення аналізу наявності та характеру взаємин між галектином-3, вітронектином та показниками ліпідного профілю у хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Знайдено прямі кореляційні зв’язки між концентрацією галектину-3 та рівнем ЗХC (r=0,37; p<0,05), ЛПНЩ (r=0,31; p<0,05), ТГ (r=0,35; p<0,05) та зв’язок зворотнього характеру з ЛПВЩ (r=-0,39; p<0,05), що вказує на зростання атерогенних фракцій ліпідограми у відповідь на галектинемію разом зі зниженням антиатерогенних компонентів ліпідного профілю. Результати наведено на рис. 5.8. Дані дослідників стосовно взаємин між галектином-3 та показниками ліпідограми залишаються предметом дискусії. Група дослідників під керівництвом Weigert J. не виявила кореляційних зв’язків між концентрацією галектину-3 та показниками ліпідного профілю [103]. На відміну від попередників Winter M.P. проаналізував взаємини галектину-3 з про- та антиатерогенними параметрами ліпідограми, на основі яких було доведено зв’язок між дисліпідемією як індуктор формування атеросклеротичної бляшки на тлі існуючого імунозапалення та ініціатор розриву бляшки у пацієнтів з ГІМ [144]. Тобто, галектин-3 може розглядатись в якості маркера нестабільної атеросклеротичної бляшки.

Дослідження виявило наявність зв’язків між параметрами ЯЖ та антропометричними показниками. Знайдено зворотні зв'язки між ІМТ та PF (R=–0,86; p<0,05), GH (R=–0,84; p<0,05), VT (R=–0,77; p<0,05), BP (R=–0,71; p<0,05), MH (R=–0,61; p<0,05), SF (R=–0,55; p<0,05), RP (R=–0,52; p<0,05), RE (R=–0,31; p<0,05). Результати представлено у таблиці 5.1.

*Таблиця 5.1.*

Матриця інтеркореляцій показників якості життя та індексу маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | PF | GH | VT | BP | MH | SF | RP | RE | ІМТ |
| ІМТ | -0,86 | -0,84 | -0,77 | -0,71 | -0,61 | -0,55 | -0,52 | -0,31 | – |
| PF | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,86 |
| GH | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,84 |
| VT | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,77 |
| BP | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,71 |
| MH | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,61 |
| SF | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,55 |
| RP | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,52 |
| RE | – | – | – | – | – | – | – | – | -0,31 |

Зростання ІМТ супроводжується погіршенням показників ЯЖ, відповідальних за фізичний та емоційний компоненти. Тобто у хворих з ГІМ на тлі ожиріння спостерігається обмеження як фізичного, так і емоційного компоненту пропорційно до збільшення ІМТ, результуючою чого є обмеження повсякденної діяльності пацієнта на тлі падіння соціальної активності, що може мати несприятливий вплив на комплаєнтність.

r= 0,37

r= 0,35

r= 0,31

r= -0,39

Рис.5.8 – Кореляційні зв’язки між галектином-3 та параметрами ліпідограми у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням

Аналіз кореляційних зв’язків між рівнем вітронектину та параметрами ліпідного профілю не виявив достовірних взаємин, а саме знайдено прямий зв’язок між вітронектином та ЛПНЩ (r=0,12; p>0,05), ЗХС (r=0,16; p>0,05), ТГ (r=0,09; p>0,05) та ЛПВЩ (r= -0,11; p>0,05). Дані представлені на рис. 5.9.

Рис.5.9 – Кореляційні зв’язки між вітронектином та параметрами ліпідного профілю у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням

Отримано кореляції між концентрацією галектину-3 та рівнем креатиніну крові (r=0,41; p<0,05), що свідчить про зв’язок між функцією нирок і активністю галектину-3 та підтверджує опубліковані раніше відомості щодо позиції стосовно галектину-3 як маркера ураження нирок [141; 142]. Дані представлено на рис. 5.10.

r=0,41

Рис.5.10 – Кореляційний зв'язок між галектином-3 та креатиніном у хворих на ГІМ та ожиріння.

Рівень вітронектину корелював з кількістю лейкоцитів (r=0,39; p<0,05) у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням, що свідчить про ефект вітронектина як параметра гострої фази запалення (рис. 5.11).

Рис. .5.11 – Кореляційний зв'язок між вітронектином та лейкоцитами крові у хворих на ГІМ та ожиріння.

r=0,39

Таким чином, проведене дослідження виявило збільшення об’єму порожнин ЛШ зі зниженням його інотропної функції у відповідь на високу активність галектину-3 та вітронектину сироватки крові на тлі збільшення ІМТ та значення ОТ, а також зростання проатерогенних фракцій ліпідограми на тлі гіпергалектинемії.

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА ВІТРОНЕКТИНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 ПІД ВПЛИВОМ ТИКАГРЕЛОРА АБО КЛОПІДОГРЕЛЯ В СКЛАДІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА СУПУТНЄ ОЖИРІННЯ

Під час другого клініко-діагностичного обстеження через 30 днів після після початку захворювання на ГІМ, крім загально прийнятих даних, пильну увагу приділено щодо інформованості пацієнтів про захворювання протягом 1 місяця після коронарної події та їх ставлення до лікування, тобто прихильність до рекомендацій лікаря. Отримані результати свідчать про невідповідність рекомендаціям Європейського Товариства Кардіологів щодо подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ) у хворих зі STEMI [148], адже адекватне зниження агрегаційної функції за допомогою призначення комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з інгібіторами P2Y12-рецепторів (клопідогрель, тикагрелор, прасугрель) є необхідним патогенетично обґрунтованим заходом профілактики ранніх та віддалених ускладнень [149]. Сучасний представник групи інгібіторів P2Y12-рецепторів тромбоцитів, а саме, тикагрелор знижує ризик ішемічних подій, загальної смертності та смертності від серцево-судинних причин без підвищення рівня ризику геморагічних ускладнень при порівнянні з клопідогрелем та обумовлює найкраще співвідношення ефективність/безпека для тикагрелору.

Крім того, відсутність залежності антитромбоцитарної активності від поліморфізму CYP2C19 у тикагрелора порівняно з клопідогрелем разом з відстроченим початком дії останнього обумовлюють розвиток швидкого й потужного антиагрегантного ефекту тикагрелору – нового представника інгібіторів P2Y12-рецепторів [150-154]. Отримані результати дослідників узгоджуються з діючими рекомендаціями, згідно з якими тикагрелор є препаратом вибору для всіх пацієнтів з ГКС незалежно від як першорядної стратегії лікування, так і наявності елевації сегмента ST [155-158].

З іншого боку реальна клінічна практика показує, що витрати, пов’язані з необхідності самостійної купівлі лікарських засобів, значно знижують прихильність до лікування, і наша країна не є виключенням [152].

Хворі на ГІМ з супутнім ожирінням, залучені у дослідження, протягом 1 доби захворювання були розподілені на 2 групи: в 1 групі було обрано інвазивну стратегію реперфузійної терапії, а саме проведення ПКВ (n=31), для 2 групи було обрано тактику первинного тромболізису (стрептокіназа 1,5 млн ОД) (внаслідок фінансових причин) (n=44).

Лікування хворих на ГІМ здійснювалося згідно Наказу МОЗ України №455 Усі хворі отримували: тромболітичну терапію; нітрати за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів гострої серцевої недостатності (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін 1 мл внутрішньовенно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг внутрішньо) і інгібітор Р2YI2 рецепторів - клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 внутрішньо); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); бета-блокатори (метопролол до 25 мг внутрішньо); статини (аторвастатин 80 мг внутрішньо); діуретики (фуросемід 60-80 мг внутрішньовенно); блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг внутрішньо), при фракції викиду ≤ 40% конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг внутрішньо). У 100% випадків хворі на ГІМ, залучені до дослідження, були проінформовані лікуючим лікарем-кардіологом у спеціалізованому відділенні про необхідність дотримуватися рекомендацій щодо прийому препаратів після закінчення стаціонарного лікування, при детальному опитуванні виявлено, що 73% пацієнтів з ГІМ також отримали ґрунтовну інформацію шляхом самоосвіти з використанням інтернет-ресурсів.

Наступним етапом дослідження був аналіз динаміки вітронектину та галектину-3, а також змін параметрів ЯЖ у хворих після перенесеного ІМ при ожирінні. Термін спостереження складав 6 місяців.

У хворих після проведеного ПКВ рівень вітронектину вірогідно знизився на 24,4%, у той час коли в групі хворих після проведеного тромболізису зафіксовано дещо менш виразну динаміку даного параметра, а саме зниження на 13,9%.

За показником фіброгенезу галектином-3 отримано подібні зміни. У хворих після ПКВ рівень галектину-3 був достовірно менше порівняно з вихідними даними на 56,8%. У групі хворих після використання тромболітичної терапії концентрація галектину-3 зменшилась на 33,8% при порівнянні з концентрацією до лікування. Дані представлені в таблиці 6.1.

*Таблиця 6.1*

Динаміка рівнів галектину-3 та вітронектину у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням в залежності від обраної терапевтичної стратегії

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Показник, од. виміру | ПКВ (n=31) | Тромболітична терапія (n=44) |
| До лікування | Вітронектин,  нг/мл | 376,21±18,4 | 381,65±21,5 |
| Після лікування | 284,11±13,4 \* # | 328,16±15,6 \* |
| До лікування | Галектин-3,  нг/мл | 27,86±6,11 | 25,13±3,24 |
| Після лікування | 12,02±4,09 \* # | 16,64±3,31 \* |

Примітка: \* - p<0,05 при порівнянні з вихідним рівнем; # - p<0,05 при порівнянні з групою, яка отримувала тромболітичну терапію.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження була оцінка змін гуморальних параметрів, а саме галектину-3 та вітронектину залежно від обраної комбінації препаратів у складі ПАТ (АСК + тикагрелор або АСК + клопідогрель). У групі хворих на ГІМ та ожиріння, які отримували тикагрелор у поєднанні з АСК достовірно знизився рівень галектину-3 на 35,1% та концентрація вітронектину на 24,7%. Подібні зміни отримано при аналізі динаміки показників, що вивчаються, на тлі ПАТ із застосуванням клопідогрелю. Так концентрація вітронектину у групі хворих після перенесеного ІМ при ожирінні, які отримували ПАТ з залученням АСК та клопідогрелю, знизилася вірогідно на 23,04% (p<0,05). Аналіз динаміки показника фіброгенезу галектину-3 на тлі комбінації АСК та клопідогрелю у хворих після перенесеного ІМ за наявності супутнього ожиріння продемонстрував позитивні зміни у вигляді достовірного зниження даного параметра на 19,2%. Дані представлені в таблиці 6.2.

*Таблиця 6.2*

Динаміка рівнів галектину-3 та вітронектину у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням в залежності від препарату вибору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру |  | Хворі на ГІМ та ожиріння | |
| Тикагрелор + АСК (n=38) | Клопідогрель + АСК (n=37) |
| Вітронектин,  нг/мл | До лікування | 369,75 ±15,9 | 372,1±19,6 |
| Після лікування | 277,5±18,2\* | 286,29±23,3\* |
| Галектин-3,  нг/мл | До лікування | 23,16±4,31 | 27,44±3,88 |
| Після лікування | 15,05±2,52\* | 21,95±2,91\* |

Примітка: \* - p<0,05 при порівнянні з вихідним рівнем.

У таблиці 6.3 наведено інформацію щодо динаміки рівнів галектину-3 та вітронектину у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням в залежності від препарату вибору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії та ризику згідно балів GRACЕ. Застосування комбінації АСК та тикагрелору у складі ПАТ у хворих з ожирінням після перенесеного ГІМ, порівняно з використанням клопідогрелю, сприяє більш виразному зниженню маркеру адгезії вітронектину та фактору фіброгенезу галектину-3 у хворих високого ризику згідно балів GRACE, що свідчить про можливість віддавати перевагу при лікуванні даної когорти хворих комбінації АСК та тикагрелору.

*Таблиця 6.3*

Динаміка рівнів галектину-3 та вітронектину у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням в залежності від препарату вибору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії та ризику згідно балів GRACE

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, од. виміру |  | Хворі на ГІМ та ожиріння | |
| Тикагрелор + АСК (n=38) | Клопідогрель + АСК (n=37) |
| Вітронектин,  нг/мл | До лікування | 369,75 ±15,9 | 372,1±19,6 |
| Після лікування у групі середнього ризику (GRACE 89-118 балів) | 273,37±25,1\* | 281,33±14,1\* |
| Після лікування у групі високого ризику (GRACE >118 балів) | 265,82±15,4\*# | 297,16±11,6\* |
| Галектин-3,  нг/мл | До лікування | 23,16±4,31 | 27,44±3,88 |
| Після лікування у групі середнього ризику (GRACE 89-118 балів) | 16,98±3,06\* | 19,01±2,77\* |
| Після лікування у групі високого ризику (GRACE>118 балів) | 13,51±1,77\*# | 20,32±2,15\* |

Примітка: \* - p<0,05 при порівнянні з вихідним рівнем, # - p<0,05 при порівнянні групи, що отримує тикагрелор, та групи пацієнтів, які лікуються з застосуванням клопідогрелю.

Наступним етапом дослідження був аналіз розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження. Дані наведено у таблиці 6.4.

*Таблиця 6.4*

Характеристика хворих з ожирінням після перенесеного інфаркту міокарда згідно розвитку повторних коронарних подій протягом 6 місяців спостереження

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Хворі після лікування з ожирінням після перенесеного ІМ (n=75) | |
| Розвиток повторного ІМ та/або НС через 6 місяців після перенесеного ІМ | 28 (37,56%) | |
| 11 (14,76%)  АСК + тикагрелор | 17 (22,8%)  АСК + клопідогрель |

Спостереження за хворими з ожирінням після перенесеного ІМ протягом 6 місяців показало, що у 28 осіб розвинувся повторний ІМ та/або НС, що складає 37,56% всіх хворих. Аналіз балів шкали GRACE у когорті хворих з повторними серцево-судинними катастрофами виявив, що усі хворі увійшли до групи високого ризику (бали за шкалою GRACE перевищували 136 балів).

З урахуванням того факту, що до ПАТ увійшли комбінації АСК з тикагрелором або клопідогрелем, ми дослідили розвиток кардіоваскулярних подій у хворих з ожирінням через півроку після перенесеного ГКС з елевацією сегмента ST. У групі хворих, які отримували ПАТ із залученням АСК та тикагрелору в 11 осіб зафіксовано повторний ІМ та/або НС, що складає 37,56%. У той час, коли в групі хворих, що отримували ПАТ у комбінації АСК з клопідогрелем, повторні серцево-судинні катастрофи виявлено у 17 осіб, що складає 22,8%. Тобто у групі хворих, які отримували лікування з використанням АСК з тикагрелором у складі ПАТ спостерігається нижчій рівень розвитку повторних коронарних подій, ніж у групі пацієнтів, що отримували АСК з клопідогрелем.

Таким чином хворим з ожирінням після перенесеного ІМ, що увійшли до групи високого ризику за шкалою GRACE, доцільно проводити лікування з залученням комбінації АСК та тикагрелору внаслідок більш виразного зменшення ризику виникнення повторних серцево-судинних катастроф, порівняно з комбінацією АСК та клопідогрелю.

Також до дизайну нашого дослідження входила оцінка динаміки ЯЖ.

*Таблиця 6.5*

Рівень якості життя хворих із гострим інфарктом міокарда та ожирінням в залежності від обраного метода реперфузії міокарда

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри шкали SF-36 | Хворі на ГІМ + ожиріння (n = 75) | | | **p** |
| до лікування | після лікування | |
| після ПКВ  (n = 31) | після тромболітичної терапії (n = 44) |
| 1 | 2 | 3 |
| Фізичне функціонування (PF) | 23,46 ± 3,9 | 48,63 ± 3,21 | 39,17 ± 2,58 | р1 і 2< 0,05  р1 і 3< 0,05  р2 і 3< 0,05 |
| Фізично-рольове функціонування (RР) | 16,35 ± 5,54 | 78,43 ± 4,53 | 44,36 ± 3,78 | р1 і 2< 0,01  р1 і 3< 0,01  р2 і 3< 0,01 |
| Інтенсивність болю (ВР) | 13,31 ± 2,11 | 11,2 ± 1,06 | 9,7 ± 0,88 | >0,05 |
| Загальний стан здоров'я (GH) | 28,96 ± 4,68 | 64,27 ± 4,39 | 53,75 ± 2,26 | р1 і 2< 0,01  р1 і 3< 0,01  р2 і 3< 0,05 |
| Життєва активність (VT) | 24,23 ± 3,99 | 74,26 ± 3,48 | 63,71 ± 2,74 | р1 і 2< 0,01  р1 і 3< 0,01  р2 і 3< 0,05 |
| Соціальне функціонування (SF) | 37,98 ± 5,39 | 68,33 ± 5,31 | 59,19 ± 3,76 | р1 і 2< 0,01  р1 і 3< 0,05  р2 і 3< 0,05 |
| Емоціонально-рольове функціонування (RE) | 19,21 ± 4,59 | 75,21 ± 4,22 | 63,92 ± 6,47 | р1 і 2< 0,05  р1 і 3< 0,05  р2 і 3< 0,05 |
| Ментальне функціонування (MH) | 35,08 ± 4,90 | 77,18 ± 4,17 | 64,12 ± 3,25 | р1 і 2< 0,05  р1 і 3< 0,05  р2 і 3< 0,05 |

Дослідження параметрів ЯЖ у хворих з ожирінням після перенесеного ІМ в залежності від обраного метода реперфузії міокарда показало наявність змін. У хворих за наявності коморбідного ожиріння після перенесеного ІМ, яким було виконано ПКВ, спостерігалося вірогідне зростання балів за шкалою фізичного функціонування (PF). У хворих, яким було проведено тромболітичну терапію, також виявлено покращення фізичного функціонування у вигляді достовірного збільшення балів. Подібні результати отримані за параметром фізично-рольового функціонування (RP), який вірогідно зростав за кількістю балів як в групі після ПКВ, так і після проведеної тромболітичної терапії (p<0,01). У хворих після перенесеного ІМ, яким було проведено ПКВ або терапію фібринолітиками, покращилась життєва активність (VT) (p<0,01). Позитивні зміни виявлено за показником соціального функціонування, кількість балів якого зростала на 79,9% та 55,8% відповідно в групі пацієнтів після ПКВ та на тлі проведення тромболітичної терапії. Параметри, що відображають емоційний компонент ЯЖ, а саме емоційно-рольове (RE) та ментальне функціонування (MH), покращилися як при проведенні ПКВ, так і після тромболітичної терапії. Дані наведені в таблиці 6.5.

РОЗДІЛ 7

СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

На сьогоднішній день пошук нових маркерів та факторів ризику виникнення небажаних кардіоваскулярних наслідків після перенесеного ГІМ у хворих, що мають коморбідні метаболічні порушення, а саме ожиріння, є ключовим завданням сучасної медицини.

У нашому дослідженні під час 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння було виявлено, що 37,56% хворих мали в анамнезі повторні події у вигляді НС та/або повторного ГІМ. У даній виборці НС було зіфіксовано у 43,18%, а повторний ГІМ – у 56,82% хворих. Крім того, рівень ІМТ перевищував 30 кг/м2 у всіх хворих, креатинін сироватки крові коливався в межах від 57 мкмоль/л до 276 мкмоль/л, розрахунок за шкалою GRACE перевищував 127 балів та становив у середньому 136,7±4,94 балів, а галектин-3 коливався в межах від 18,56 нг/мл до 33,74 нг/мл та складав в середньому 23,83±5,27 нг/мл.

Згідно дизайну дослідження, наступний етап був присвячений аналізу предикторних властивостей показників. За допомогою ROC-аналізу встановлено прогностичну цінність ОТ, ІМТ та креатиніну щодо повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння протягом півроку спостереження. За даними ROC-кривої ОТ виявив прогностичну інформативність при його рівні більш ніж 130 см (рис. 7.1).



Рис. 7.1 – Прогностична цінність об’єму талії у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

Визначена висока специфічність параметра - 96%, проте чутливість склала лише 33,3%, що деяким чином знижує його цінність. Площа під кривою (AUC) склала 0,65.

Що стосується рівня ІМТ, то даний параметр володів кращою прогностичною цінністю за рахунок чутливості 66,7% та специфічності 79,2%, AUC склала 0,704. Дані ROC-аналізу показали, що при ІМТ>34,13кг/м2 можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння (рис. 7.2).



Рис. 7.2 – Прогностична цінність індексу маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

Дещо нижчим був показник специфічності креатиніну – 49,3%, але чутливість показала достатньо високий рівень у вигляді 75% у відношенні розвитку повторного ГІМ та/або НС протягом півроку після ГІМ, AUC склала 0,63. За даними ROC-кривої креатинін виявив предикторні властивості при рівні >85 мкмоль/л (рис. 7.3).



Рис. 7.3 – Прогностична цінність креатиніну у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

Дані щодо характеристик змінних величин представлені у таблиці 7.1.

*Таблиця 7.1*

Характеристика змінних величин, що мають прогностичні властивості щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій у хворих на гострий інфаркт міокарда та тлі супутнього ожиріння

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Змінна (величина) | Класифікація змінної | | | |
| Площа під кривою (AUC) | Достовірність  значення р(≤0,05) | Чутливість, % | Специфічність,% |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ІМТ, кг/м2 | 0,704 | 0,02 | 66,7 | 79,2 |
| ОТ, см | 0,66 | 0,06 | 33,3 | 96,0 |
| Креатинін, мкмоль/л | 0,63 | 0,049 | 75 | 49,3 |
| Галектин-3, нг/мл | 0,83 | 0,04 | 94,4 | 78,9 |

***Примітки:*** (Area under the ROC curve - AUC) – шкала значень площі під кривою, яка відображає якість діагностичного тесту; AUC = 0,9-1,0 – відмінна якість; AUC = 0,8-0,9 – висока якість; AUC = 0,7-0,8 – дуже добра якість; AUC = 0,6-0,7 – задовільна якість; AUC = 0,5-0,6 – незадовільна якість.

Дослідження виявило, що додавання до шкали GRACE показників концентрації галектину-3 протягом першої доби захворювання на ГІМ у хворих з ожирінням призвело до можливості прогнозувати високий ризик повторної коронарної події протягом 6-місячного терміну спостереження з чутливістю 94,4% та специфічністю 78,9% при рівні галектину-3 >12,83 нг/мл, AUC склала 0,83 (рис. 7.4).



Рис. 7.4 – Прогностична цінність галектину-3 у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

За результатами дослідження Цілуйко В.Й. та співав. [147], у хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка визначений на другу добу рівень концентрації галектину-3 розцінювався як незалежний фактор ризику розвитку нестабільної стенокардії, повторного ІМ та серцево-судинної смертності в наступні 30 місяців після коронарної події.

Найкращі результати щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді НС та/або ГІМ мав вітронектин, який при рівні >283,27 нг/мл володів як високою специфічністю (96%), так і чутливістю (86,7%), АUC склала 0,96 (рис 7.5).



Рис. 7.5. Прогностична цінність вітронектину у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну.

Таким чином, за результатами нашого дослідження встановлено стійкий зв’язок між антропометричними показниками, а саме індексом маси тіла та об’ємом талії, та виникненням повторних кардіоваскулярних подій під час 6-місячного терміну спостереження за хворими на Q-позитивний інфаркт міокарда на тлі ожиріння. Функціональний стан нирок, визначений за допомогою креатинінемії, та галектинемія показали предикторні властивості щодо розвитку повторного ІМ та/або нестабільної стенокардії через 6 місяців після перенесеного ГКС з елевацією сегмента ST. За допомогою ROC-аналізу виявлено, що при рівні креатиніну сироватки крові >85 мкмоль/л, галектину - 3 >12,83 нг/мл, ІМТ >34,13 кг/м2 та ОТ >130 см можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом півроку після перенесеного ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Як приклад використання предикторних властивостей вітронектину наводимо витяг з історії хвороби № 2410. Хвора К., 67 років, перебувала на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» з 02.04.2016р. по 12.04.2016р. з діагнозом: ІХС. Гострий (01.04.16) повторний (2) задній Q-позитивний інфаркт міокарда, постінфарктний (2013) і атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти, вінцевих артерій, догоспітальний тромболізис тенектеплазою 01.04.2016. СН II А ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик дуже високий. ГЛШН – серцева астма 02.04.2016р. Негоспітальна гіпостатична пневмонія клінічно. Ожиріння I ст. Пред’являла скарги на пекучий біль за грудиною з ірадіацією в між лопатковий простір, повністю купований на догоспітальному етапі введенням морфіну, виражену загальну слабкість, задишку при фізичних навантаженнях, нудоту. З анамнезу відомо, що гіпертонічною хворобою страждає протягом 5 років з максимальними значеннями АТ 200/100 мм.рт.ст. Раніше інсульти, порушення ритму заперечує. У 2013 році перенесла інфаркт міокарда, з приводу якого проходила курс стаціонарного лікування в ХМКЛ № 8. Згідно УЗД серця від 23.04.2013 - склеротичні зміни аорти, гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка, додаткова хорда лівого шлуночка. На даний час регулярно ніяких гіпотензивних препаратів не приймає. При підвищенні цифр артеріального тиску приймає папазол. Протягом 01.04.2016 відчувала себе задовільно. Больовий синдром не турбував. Різке погіршення стану 01.04.2016, коли близько 22:00 з'явилися вищенаведені скарги. Для усунення больового синдрому хвора самостійно приймала валідол. У зв’язку з тим, що больовий синдром зберігався більше години, була викликана бригада швидкої допомоги. Була надана допомога - нітрогліцерин, АСК, морфін в/в, гепарин 4000 од в/в. Була зареєстрована ЕКГ, на якій виявлена субепікардіальна ішемія в ділянці задньої стінки. Викликана спеціалізована бригада. Додатково введено атропін, тенектеплаза 6000 ОД в / в, інгаляція кисню. Повторно зареєстрована ЕКГ. Об΄єктивно: Стан середньої тяжкості. У свідомості, адинамічна та сонлива після введення наркотичних анальгетиків. Підвищеного харчування (ІМТ=33,21 кг/м2). Шкіра і видимі слизові чисті, бліді, ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза не збільшена. Над легенями перкуторно деяке вкорочення ясного легеневого звуку від кутів обох лопаток, аускультативно - на фоні ослабленого везикулярного дихання від кутів обох лопаток вислуховуються вологі хрипи. ЧДР - 18 на 1 хв. Сатурація кисню 77%. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,5 см від средньоключичной лінії. Тони серця приглушені, діяльність серця ритмічна. АТ 160/90 мм рт. ст. ЧСС = 82 уд. в хв., PS = 82 уд. в хв. Язик вологий, у кореня обкладений білуватим нальотом. Живіт м'який, безболісний, збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирового шару. Печінка у краю реберної дуги. Периферійних набряків немає. Фізіологічні випорожнення не порушені. У хворої було визначено кількісний тропонін I (02.04.2016р – 1,23 нг/мл), вітронектин (02.04.2016р – 400,33 нг/мл; 05.05.2016р – 256,44 нг/мл), галектин-3 (02.04.2016р – 16,45 нг/мл; 05.05.2016р – 8,11 нг/мл). Згідно результатів ROC кривої отримані дані свідчать на користь прогнозу розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли ГІМ на тлі ожиріння. При проведенні діагностичних заходів також було зафіксовано синусовий ритм, субепікардіальну ішемію в ділянці задньої стінки (елевація сегмента ST до 3 мм в II, III, avF) та на ЕКГ від 02.04.16 о 06:50 – синусовий ритм, еволюцію заднього Q-позитивного інфаркта міокарда. У клінічному аналізі крові від 02.04.2016р патологічних змін виявлено не було. УЗД серця 02.04.2016р – акинезія в задній стінці, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, ФВ 20%. Проведено лікування: тромболітична терапія (тенектеплаза 6 млн. ОД), ацетилсаліцилова кислота - навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально, тикагрелор - навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг двічі на добу перорально, еноксапарин - 40 мг підшкірно; еналаприл 5 мг 2 рази на добу внутрішньо; дигоксин 0,00025г; аторвастатин 80 мг внутрішньо; фуросемід 80 мг внутрішньовенно крапельно; пантопразол 40 мг, спіронолактон 25 мг. Стало відомо, що через 4 місяці після перенесеного ІМ у хворої відбулась дестабілізація ІХС у вигляді нестабільної стенокардії, що стало причиною повторної госпіталізації хворої до спеціалізованого стаціонару.

Щодо прогностичних властивостей галектину-3, наводимо витяг з історії хвороби № 5461. Хворий М., 56 років, перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» з 04.09.2016р. по 21.09.2016р. з діагнозом: ІХС. Гострий (04.09.16) передній Q-позитивний інфаркт міокарда. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти, вінцевих артерій, госпітальний тромболізис стрептокіназою 05.09.2016. СН II А ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., ризик дуже високий. Ожиріння III ст. Хворий зазначав скарги на інтенсивного характера пекучий біль за грудиною, який з’явився близько 02:00 04.09.16р. та не був усунутий на догоспітальному етапі, також відмічав виражену загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженню. З анамнезу відомо, що хворий страждає гіпертонічною хворобою протягом 5 років з максимальними значеннями АД 200/100 мм.рт.ст. Раніше інфаркти, інсульти, порушення ритму заперечує, ніколи не лікувався в спеціалізованих кардіологічних стаціонарах. На даний час антигіпертензивну терапію не отримує. Погіршення стану відзначається з 02:00 04.09.16, коли з'явився давляче-пекучий біль за грудиною з ірадіацією під обидві лопатки, що супроводжувався холодним потом, почуттям нестачі повітря, різкої загальної слабкості. Самостійно жодних медикаментів не приймав. Визвана бригада швидкої медичної допомоги, зафіксовано АД 100/60 мм рт ст, надана допомога: клопідогрель 300 мг, нитрогліцерин 2 таблетки перорально, валідол 1 таблетка перорально, повторно зафіксовано АД 140/90 мм рт ст, пульс 96 ударів на хвилину. ЕКГ не була виконана, больовий синдром не був купований, хворого було доставлено до приймального відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27». Об΄єктивно: Загальний стан важкий. У свідомості. Значно підвищеного харчування (ІМТ= 43,61 кг/м2). Шкіра і видимі слизові чисті, бліді, ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза не збільшена. Над легенями перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання, ослаблене в задньо-базальних відділах. ЧДР - 16 на 1 хв. Сатурація кисню 92%. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,5 см від средньоключичной лінії. Тони серця приглушені, діяльність серця ритмічна. АТ 140/90 мм рт. ст. ЧСС = 92 уд. на хв., PS = 92 уд. на хв. Язик вологий, у кореня обкладений білуватим нальотом. Живіт м'який, безболісний, значно збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирового шару. Печінка біля краю реберної дуги (методом сукусії). Периферійних набряків немає. Фізіологічні випорожнення не порушені. У хворого було визначено кількісний тропонін I (04.09.2016р – 0,69 нг/мл), вітронектин (04.09.2016р – 397,16 нг/мл; 04.10.2016р – 255,8 нг/мл), галектин-3 (04.09.2016р – 31,87 нг/мл; 04.10.2016р – 14,43 нг/мл). Згідно результатів ROC аналізу, отримані дані свідчать на користь прогнозу розвитку повторного інфаркту міокарда та/або нестабільної стенокардії протягом 6-місяців після перенесеного ГІМ на тлі ожиріння. На ЕКГ від 04.09.2016 о 03:33– синусова тахікардія, блокада правої ніжки пучка Гіса, елевація сегмента ST до 5 мм по передній стінці у відведеннях V2-V5, на ЕКГ від 04.09.2016 о 17:58 – синусова тахікардія, початок еволюції переднього трансмурального інфаркту міокарда. За даними УЗД - акінезія в перетинково-верхівковій ділянці, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. ФВ – 38 %. Проведено лікування: тромболітична терапія (стрептокіназа 1,5 млн. ОД), промедол 1% - 1.0 в/в стр., нітрогліцерин 1% - 2мл на 200 мл 0,9% розчину NaCl в/в крапельно, АСК - навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально, клопідогрель - навантажувальна доза 300 мг, потім 75 мг на добу перорально, еноксапарин - 40 мг підшкірно; еналаприл 5 мг 2 рази на добу внутрішньо; метопролол 12.5 мг 2 рази на день перорально; аторвастатин 80 мг внутрішньо; фуросемід 80 мг внутрішньовенно крапельно; пантопразол 40 мг, спіронолактон 25 мг. Було встановлено, що через 5 місяців після перенесеного ІМ у хворого виник ангінозний біль тривалістю 25 хвилин, з ірадіацією в ліву руку, що стало причиною для екстреної госпіталізації хворого до спеціалізованого стаціонару з діагнозом гострого повторного інфаркту міокарда.

Тобто об’єктивно та інструментальними методами підтверджено предикторність рівня вітронектину ˃ 283,27 нг/мл та галектину-3 > 12,83 нг/мл у відношенні розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння, що надає можливість застосовувати його з метою удосконалення діагностики.

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) насьогодні є найбільш загрозливою формою ішемічної хвороби серця (ІХС) [1-4]. За статистикою щороку в світі фіксується більше 15 мільйонів нових випадків ГІМ, а його віддалені наслідки визначаються через місяці і роки. Так, за даними Американської Асоціації Серця, протягом шести років після перенесеного ГІМ 18% чоловіків і 35% жінок переносять повторний ІМ, 22% чоловіків і 46% жінок стають інвалідами через розвиток тяжкої серцевої недостатності (СН), а в 30-40 % хворих спостерігається дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) [5]

Незважаючи на те, що смертність від ГІМ поступово знижувалася протягом останніх десятиліть у країнах Західної та Східної Європи, включаючи Україну, цей стан все ще призводить до приблизно однієї третини всіх смертей серед людей старше 35 років [6-8]. За прогнозами ВОЗ, до 2030 року летальність від захворювань серця та інсульту складе близько 23,6 млн осіб [9]. Так в 2008 році від ССЗ померло 17,3 мільйона чоловік, що склало 30% всіх глобальних випадків смерті. Серед них, за оцінками, 7,3 мільйона випадків сталося в результаті ІХС, а 6,2 мільйони - від інсульту [10].

Фремінгемське дослідження, яке розпочалося в 1949 році та тривало 25 років, дозволяючи спостерігати за цілим поколінням у певному регіоні, стало першим проспективним епідеміологічним дослідженням, в якому були отримані дані для оцінки впливу факторів ризику на розвиток серцево-судинних подій [11]. Дане дослідження дало уявлення про поширеність, захворюваність, прогноз, фактори, що впливають, та детермінанти ССЗ. На сьогодні, розроблена концепція факторів ризику, що є основополягаючою та широко використовується для запобігання ССЗ, була заснована саме на даних Фремінгемського дослідження. Це спричинило висвітлення таких явищ, як наслідки вживання тютюну, нездорового харчування, гіподинамії, ожиріння, підвищеного рівня холестерину в крові, підвищеного артеріального тиску та наявності супутнього діабету при ССЗ. Наразі вищезазначені фактори ризику є головною метою глобальних та національних заходів профілактики, спрямованих на зменшення наслідків ССЗ та інших неінфекційних захворювань [12]. Однак, автори Фремінгемскої шкали ризику неодноразово попереджали, що екстраполювати результати їх досліджень на інші групи населення без урахування специфіки регіону, соціально-політичних умов, географічних та кліматичних особливостей необхідно з великою обережністю.

В часи, коли перелік неінфекційних захворювань стає все більш і більш складним, а швидка глобалізація, урбанізація, старіння суспільства та поширення хронічних захворювань становлять нові проблеми сучасній системі охорони здоров'я, ССЗ можна запобігти, але фізична бездіяльність, зловживання нікотином та втрата традиційних дієтичних звичок у нових промислових культурах призводить до збільшення їх поширеності в більшості країн. Крім того, соціальна нерівність збільшує серцево-судинну смертність та спричиняє негативний вплив на спосіб життя, такий як зниження фізичної активності та зростання ожиріння в суспільстві

Починаючи з кінця ХХ століття, ожиріння було визнане не тільки косметичною, але й медико-соціальною проблемою. Важливо відмітити, що до цього надлишкова вага сприймалася багатьма суспільствами як ознака добробуту або символ високого соціального статусу, а також те, що працівники охорони здоров'я та громадськість не оголошували ожиріння самостійною хворобою та сприяли її неналежній ідентифікації, що й обумовило відсутність ефективних стратегій громадського здоров'я для боротьби з даною патологією.

У 2015 році, згідно даних Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) 19,5% дорослого населення страждали ожирінням. Ця цифра коливається від менш ніж 6% в Кореї та Японії до 30% та більше в Угорщині, Новій Зеландії, Мексиці та Сполучених Штатах Америки. Більше одного з чотирьох дорослих страждає ожирінням в Австралії, Канаді, Чилі, Південній Африці та Об'єднаному Королівстві. Протягом останнього десятиліття рівень поширеності зайвої ваги та ожиріння збільшився у Канаді, Франції, Мексиці, Швейцарії та США, а в Англії, Італії, Кореї та Іспанії стабілізувався [13]. 2010 року в Сполучених Штатах Америки було зафіксовано близько 68% дорослого населення, що мало надмірну вагу та ожиріння [14]. У Канаді 46 % дорослого населення страждає від ожиріння, а в Мексиці – кожен сьомий мешканець країни [15].

Занепокоєність викликає також стан в європейських країнах. Згідно Звіту Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), представленого 17 травня 2017 року в Португалії під час Європейського Конгресу з питань ожиріння, 29,5% та 26,8% населення Андори та Чеської Республіки відповідно страждають на ожиріння. В Україні станом на 2017 рік на ожиріння страждає 22,1% населення, тобто майже кожен п’ятий громадянин країни [16]. Однак, явних ознак зменшення епідемії немає в жодній країні.

Ретроспективний аналіз результатів Фремінгемського дослідження продемонстрував, що ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо у жінок. Множинний логістичний аналіз показав, що відносна маса тіла (дійсна маса / ідеальна маса) на початку дослідження грала прогностичну роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) (стенокардії, нестабільної стенокардії, ГІМ, раптової смерті), серцевої смертності, серцевої недостатності у чоловіків. Вплив ожиріння на прогноз не залежало від віку, рівня систолічного артеріального тиску, холестерину, куріння сигарет в день, ступеня ГЛШ і наявності порушень толерантності до глюкози. У жінок значення відносної маси тіла мало статистично достовірний зв'язок з розвитком інфаркту міокарда, мозкового інсульту, серцевої недостатності, а також - з рівнем серцево-судинної смертності. Ожиріння мало довгострокове прогностичне значення для ССЗ, особливо у хворих не старше 50 років. Подальше збільшення маси тіла з віком підвищує ступінь ризику виникнення ГІМ як у чоловіків, так і у жінок, незалежно від початкової маси тіла або наявності інших факторів ризику, пов'язаних зі збільшенням маси тіла [19].

На Конгресі Європейського Кардіологічного Товариства у 2004 році були висвітлені результати великого міжнародного міжконтинентального епідеміологічного дослідження INTERHEART. Дане дослідження вивчало мультиетнічну когорту з 15152 хворих на ГІМ з 52 країн світу протягом 10 років. та встановило дев'ять факторів ризику, шість з яких збільшують ймовірність виникнення захворювання, інші, навпаки - знижують. Так наявність супутнього ожиріння достовірно збільшувала ризик виникнення ГІМ в 1,62 рази, незалежно від віку, статі або регіону проживання хворого [20]

За визначенням В.П. Лупанова ожиріння є «хронічним поліетіологічним захворюванням, пов'язаним з впливом ряду генетичних і неврологічних чинників, зміною функцій ендокринної системи, стилем життя і харчовою поведінкою пацієнта, а не тільки з порушенням енергетичного балансу» [21].

Жирова тканина (ЖТ), яка являє собою не тільки «камеру зберігання» жиру, а й активний ендокринний і паракрінний орган, поділяється на білу, що превалює в організмі, та буру [22]. Різні типи ЖТ мають структурні та функціональні особливості.

Адипоцит білої ЖТ містить в собі один великий жировий міхур, який займає практично всю площу клітини, з ядром на периферії. Основні завдання білої ЖТ - депонування енергії у вигляді ТГ і регуляція енергетичного балансу, а також теплоізоляція, створення механічного захисту навколо органів у вигляді жирового прошарку, ендокринна функція [23] .

Вісцеральний жир, як гормонально-активна субстанція, виконує в організмі комплексну роль: секретує естрогени (ароматаза адипоцитів сприяє синтезу естрогенів з надниркових андрогенів), ангиотензиноген, простагландини, фактор некрозу пухлини α (ФНП-α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), лептин, резистин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту 1 (ІПФР-1), інгібітор тканинного активатора плазміногену I (ІТАП I), фібриноген [3]. Вони мають різний несприятливий вплив на серцево-судинну систему, створюючи прозапальний та протромботичний стан, а також викликаючи ендотеліальні ураження та судинну гіпертрофію [26].

Вченими було доведено, що надлишок ЖТ призводить до розвитку ІР [27]. Менш добре відомо, але настільки ж важливо, що втрата селективних жирових прошарків (або відсутність ЖТ взагалі) також пов'язана з важкими формами ІР [28].

Це частково пояснюється відсутністю депо для зберігання ліпідів у звичайних умовах. Даний стан призводить до дисрегуляції рівня тригліцеридів і вільних жирних кислот, а також специфічних білків, похідних від адипоцитів, групи білків, які ми називаємо адипокінами. Як головний регулятор системного зберігання ліпідів і через секрецію ряду цих адипокінів ЖТ впливає на багато процесів, включаючи енергетичний обмін, запалення та патофізіологічні зміни, такі як рак та інфекційні захворювання [29]. На межі енергетичного обміну та запалення ЖТ також відіграє ключову роль у розвитку метаболічного синдрому. Таким чином, погляди вчених на ЖТ істотно змінилися за останні 20 років. Спочатку ЖТ вважалася інертним відділенням для зберігання тригліцеридів, новаторська робота лабораторій Spiegelman і Flier [30] у середині 1980-х років вперше показала, що адипоцити є багатим джерелом специфічного секреторного білка, який називається адипін або фактор комплемента D. У 1994 р. Група Джефрі Фрідмана [31] визначила лептин як специфічний для жирової клітини секреторний фактор, недостатній у мишей ob / ob, що опосередковує гормональну вісь між ЖТ і мозком.

У міру того, як відносна важливість загального та абдомінального ожиріння все ще обговорюється, саме абдомінальне ожиріння розглядається у фокусі атерогенного різномаїття, оскільки воно сприяє скупченню атерогенних факторів ризику, пов'язаних з резистентністю до інсуліну [35]. Абдомінальне ожиріння, представлене окружністю талії та співвідношенням талії-стегна, було показано як сильний предиктор ІХС, незалежно від загального ступеня ожиріння, хоча ІМТ також впливає на ризик ІХС [36].

У кількох регресійних аналізах традиційні маркери серцево-судинних ризиків – ІМТ, ЛПНЩ та сімейна історія цукрового діабету (ЦД) 2 типу були довгостроковими факторами накопичення вісцеральної ЖТ та підшкірних об'ємів жиру від молодих до чоловіків середнього віку [37]. Однак надмірна кількість вісцеральної ЖТ була більш патогенним фактором, ніж підшкірний жир, оскільки надмірний вміст вісцеральної ЖТ тісно пов'язаний з кардіометаболічними аномаліями та збільшення постачання вільних жирних кислот до печінки через портальний венозний дренаж за рахунок анатомічної локалізації [38]. В дослідженні Dudina А. і співавт. [43], завершеному і опублікованому в 2011 році, для виявлення кореляції між показником ІМТ та традиційними факторами ризику ССЗ, такими як вік, паління, рівень загального холестерину крові, систолічний АТ, використовувався шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). За результатами аналізу даних 12 когортних європейських досліджень було зроблено висновок: підвищення ІМТ на кожні п'ять одиниць корелює з ростом серцево-судинної смертності на 34% у чоловіків і на 29% у жінок.

В той же час 2007 року Hassani і співавт. [44] публікують результати своїх спостережень, в яких відзначається, що у пацієнтів з надмірною масою тіла та ІХС, які перенесли ендоваскулярне лікування коронарних артерій, відсоток рестенозів і летальність від кардіоваскулярних причин достовірно нижче, ніж у хворих з нормальною масою тіла. У 2009 році George D. Lundberg і співавт. [45] підтверджують, що у пацієнтів з ХСН наявність ожиріння не погіршує серцево-судинний прогноз: надлишкова маса тіла корелює зі зменшенням загальної летальності на 25%, а при ожирінні I ступеня ризик смерті знижується на 12%. Таким чином, був закріплений термін «парадокс ожиріння», запропонований 2003 року американським нефрологом Kalantar-Zadeh [46]

Результати найбільшого міжнародного дослідження MONICA - Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (загальна кількість учасників склала 10 мільйонів чоловік у віці 25-64 років), метою якого було виявити, якою мірою серцево-судинна захворюваність залежить від відомих факторів ризику її розвитку , а також щоденних звичок, способу життя і соціально-економічних чинників, продемонструвало, що класичні причини появи і прогресування атеросклерозу підтверджуються лише в 15% випадків у жінок і в 40% у чоловіків [47]

Також в системному огляді 40 досліджень з включенням 250 000 пацієнтів було проаналізовано, якою мірою ожиріння впливає на загальну і коронарну смертність у пацієнтів з ІХС [48]. За час спостереження,що склав 3,8 років, було показано, що особи з надмірною вагою і ожирінням мають більш низький ризик як загальної, так і серцево-судинної смертності в порівнянні з особами з нормальною та зниженою вагою. Однак пацієнти з ІМТ більше 35 кг/м2 достовірно частіше вмирали від кардіальних причин без підвищення загальної смертності.

У дослідженні APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) вивчався вплив ІМТ на загальну смертність в залежності від виду лікування підтвердженої ІХС [49]. Більше 30 тисяч пацієнтів спостерігали протягом 46 місяців. Вони були розділені на групи за рівнем ІМТ і виду лікування ІХС: медикаментозна терапія, стентування коронарних артерій і аорто-коронарне шунтування. У групі пацієнтів, що мали надлишкову масу тіла або ожиріння, що не перевищує 1-2-й ступінь, які отримують медикаментозну терапію, ІМТ корелював з більш низькою смертністю в порівнянні з нормальною вагою. Проте, хворі з надмірною вагою і помірним ожирінням частіше піддавалися реваскулярізуючим втручанням, незважаючи на те, що були менш схильні до прогностично несприятливого ураження лівої коронарної артерії. Останнє спостереження дослідники пов'язали з тим, що ці пацієнти частіше мали гіперхолестеринемію, АГ, порушену толерантність до глюкози або ЦД.

Аналізуючи дослідження за участю 26 тисяч пацієнтів, кому проводилося ендоваскулярне лікування ІХС, підтвердилися раніше отримані висновки: при ІМТ в діапазоні 25 – 40 кг/м2 серцево-судинний прогноз менш сприятливий. Цікаво, що в даному дослідженні, що закінчилося в 2010 р [50], виживаність в групі хворих з ІМТ 25 – 40 кг/м2 вище в порівнянні як з крайніми показниками ІМТ, так і з нормальною вагою.

У 2012 р шведськими вченими опубліковані результати великого дослідження за участю 38 000 пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) [51]. Особи з гемодинамічно значущими стенозами за результатами коронарографії були розділені за ступенем ІМТ на 9 груп. Протягом 3-річного періоду спостереження найбільша смертність від усіх причин зареєстрована у пацієнтів з дефіцитом ваги, потім з нормальною вагою, а найменша смертність - у осіб з надлишковою масою тіла. Ті ж результати спостерігалися в групі у майже 29 тисяч осіб, кому проводилося стентування коронарних артерій. Смертність достовірно знижувалася від групи з дефіцитом ваги (12,4%) до групи з надмірною вагою і ожирінням з ІМТ до 35 кг / м2 (3,9%). При ІМТ понад 35 кг/м2 смертність починала зростати. Вчені пояснили отримані результати дією деяких невстановлених чинників у пацієнтів з надмірною вагою, або наявністю кардіопротективного ефекту ЖТ.

За новою інформацією американські вчені в дослідженні, опублікованому на сайті журналу The JAMA Cardiology у лютому 2018 року, заперечують існування так званого «парадоксу ожиріння» [52]. Для цього вчені зібрали дані 190 тисяч осіб з десяти досліджень з 1964 по 2015 рік. При порівнянні було зроблено висновок, що у чоловіків з надмірною вагою (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м2) вірогідність ССЗ більше на 21%, а у жінок - на 32%. Серед людей з ожирінням (ІМТ від 30 до 39,9) такий ризик зростає до 67% у чоловіків і 85% у жінок. Але автори дослідження відзначають, що індекс маси тіла впливає безпосередньо не на тривалість життя, а тільки на ризики небезпечних захворювань.

Тож на сьогодні вивчення впливу ожиріння на перебіг серцево-судинних захворювань, особливо ГІМ, досі залишається актуальною та дискутабельною проблемою сучасної медицини внутрішніх хвороб.

Галектини - це сімейство β-галактозид-зв'язуючих лектинів з одним та більше еволюційно-консервативним вуглеводрозпізнаючим доменом (СRD) [53]. В даний час у ссавців виявлено 15 галектинів, які поділяються на три типи на основі доменної організації наступним чином: 1) прототипи – галектини з одним єдиним CRD; 2) галектини типу «тандем-повтору» з двома CRD на одній поліпептидній ланці; 3) химерні галектини – галектини, що складаються з CRD і нелектинової частини, багатої проліном і гліцином; здатні утворювати пентамер при зв'язуванні з мультивалентними вуглеводами [54]. Відомо, що галектин-3 є єдиним галектином хімерного типу.

Галектин-3 людини - білок з молекулярною масою 35 кДа, кодований геном LGALS3, розташований на 14-й хромосомі. N-кінцевий домен галектину-3 є важливим для його мультимерізації, чутливої до протеолізу матричними металопротеїназами, і може брати участь у взаємодії з іншими внутрішньоклітинними білками [55]. Крім того, перші 12 амінокислот галектину-3 необхідні для його секреції та ядерної транслокації. С-кінцевий CRD галектину відповідає за його взаємодію з глікокон'югатами, що містять N-ацетиллактозамін. Таким чином, галектин-3 зв'язує білки вуглеводзалежним та незалежним чином.

Галектин-3 широко виражений у тканинах людини, включаючи всі види імунних клітин (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, натуральні кілери та активізовані Т і В клітини), епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини та сенсорні нейрони [56]. Експресія галектину-3 в тканинах регулюється залежно від етапу розвитку – воно є більш поширеним під час ембріогенезу та розвитку в порівнянні з дорослим життям [57]. Крім того, на ранніх стадіях ембріогенезу характер вираженості його експресії більш специфічний та переважно знаходиться в епітелії, нирках, хондроцитах та печінці [58]. Галектин-3 міститься в тканинах легенів, шлунка, кишечника, печінки, підшлункової залози, селезінки, а також в тканинах серця, головного мозку і частини органів ендокринної системи [59; 60]

Експресія галектина-3 мінімальна у здорових осіб і супроводжується зв'язуванням біомаркера з рецепторами на поверхні різних клітин і глікопротеїнами. Концентрація галектина-3 залежить від статі, віку, індексу маси тіла, наявності цукрового діабету, гіперліпідемії. Також даний протеїн володіє різноманітними функціями, беручи участь в процесах запалення і фіброзування, імунної відповіді організму, зростання і апоптозу клітин, неопластичної трансформації, гіпертрофії міокарда тощо [61; 62]

Галектин-3 як біомаркер фіброзу та запалення був пов'язаний з розвитком і прогресуванням СН, і може передбачати зростання захворюваності та смертності. Два останніх мета-аналізи показали, що підвищення рівня експресії галектину-3 пов'язане зі смертю при гострій та хронічній СН [63; 64], тоді як інший систематичний огляд демонструє, що галектин-3 неефективний для прогнозування смертності від усіх причин та серцево-судинної смертності, зокрема під впливом певних клінічних факторів, включаючи оцінювання швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), фракцію викиду лівого желудочка (ФВ ЛШ) та N-кінцевого натрійуретичного пептиду pro-B типу (NT-proBNP) [65].

Проспективне когортне дослідження із 26-місячним терміном спостереження показало, що рівень експресії галектину-3 є незалежним предиктором 26-місячної смертності у пацієнтів з ХСН, а рівень галектину-3 > 21 нг / мл був пов'язаний з підвищенням смертності [66]. У хворих на ІХС та СН підвищений рівень сироваткового галектину-3 був незалежним прогностичним фактором повторної госпіталізації та смертності від усіх причин.

Роль галектину-3 у розвитку ремоделювання міокарда з формуванням ХСН знайшла підтвердження в експериментальних та клінічних роботах. Передбачається, що галектин-3 може стимулювати міграцію макрофагів у зону пошкодженого міокарда з подальшою активацією фібробластів, міофібробластів і збільшенням синтезу проколагенів I і IV та накопиченням компонентів позаклітинного матриксу, таким чином, викликаючи фіброз міокарда і формуючи, перш за все, систолічну та дистолічну дисфункцію ЛШ [67-69].

У недавньому випробуванні плазмові концентрації галектину-3 визначалися у осіб з ХСН після проведеної терапії розувастатином в субпопуляції пацієнтів, які взяли участь в дослідженні CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [70]. Метою даного дослідження була оцінка ефективності застосування розувастатину у пацієнтів з систолічною СН ішемічного генезу з низьким плазмовим рівнем галектину-3. Плазмова концентрація галектину-3 була визначена у 1492 пацієнтів, у 411 з яких протягом 33 місяців спостереження були зафіксовані випадки нефатального інсульту, ГІМ або смерть від серцево-судинних причин. Хоча терапія розувастатином не знижує частоту первинних кінцевих точок у пацієнтів з рівнем галектину-3 плазми крові нижче або рівним середньому, відзначалося достовірне зниження частоти подій на 30,4% в порівнянні з пацієнтами тієї ж групи, що одержували плацебо. Цікаво відзначити, що у пацієнтів з рівнем галектину-3 нижче або рівним середньому, які отримували розувастатин, спостерігалася значно низька частота подій. І навпаки, у пацієнтів з плазмовими концентраціями галектину-3 вище середнього рівня терапія розувастатином була неефективною [71]

У проспективному когортному дослідженні з довгостроковим контролем (середній показник 7,2 років) у пацієнтів з ІХС галектин-3 представлений як сильний незалежний предиктор серцево-судинної смертності [72]. У пацієнтів з хронічними формами ІХС збільшення рівня галектину в сироватці крові було пов'язане з більшою частотою серцево-судинних подій [73]. На відміну від цього, ще одне велике когортне дослідження з 13-річним терміном спостереження пацієнтів зі стабільною формою ІХС, після корекції для маркерів гемодинамічного стресу, пошкодження міокарда, запалення та дисфункції нирок, галектин-3 не міг самостійно прогнозувати рецидивуючі серцево-судинні події [74]. У пацієнтів з ІХС рівень галектину-3 у сироватці крові виявив суттєву позитивну асоціацію з вираженою тяжкістю ураження коронарних артерій, яка визначалася за шкалою Генсіні та кількістю уражених судин [75], а збільшення рівня галектину-3 в сироватці крові відображало підвищений ступінь фіброзу міокарда [76]. Навпаки, у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) рівень галектину-3 в сироватці крові показав достовірний позитивний зв'язок зі шкалою Генсіні, однак, не з кількістю залучених до атеросклеротичного процесу судин [77]. Крім того, у хворих на ГКС з вищими показниками експресії галектину-3 було виявлено зниження ФВ ЛШ та ШКФ [78].

У 2006 році групою вчених під керівництвом van Kimmenade R. R. було проведено дослідження з вивчення діагностичної ролі нового біомаркера галектину-3 у пацієнтів з гострою СН. У дослідження були включені 599 пацієнтів із задишкою та іншими симптомами СН. У всіх пацієнтів визначався рівень галектину-3 і NT-proBNP в плазмі крові. В результаті дослідження було показано, що рівень галектину-3 не корелював з тяжкістю стану пацієнта, що оцінювалась згідно з класифікацією NYHA, і характеризувався більш низькою діагностичною специфічністю і чутливістю для ідентифікації СН в порівнянні з NT-proBNP [79].

За даними Di Tano, у хворих з першим ГІМ передньої стінки з елевацією сегмента ST (STEMI) і оклюзією передньої нисхідної артерії, яким було проведене ПКВ, під час госпіталізації були виявлені підвищені сироваткові рівні галектину-3, і вони були пов'язані з підвищеним ризиком ремоделювання ЛШ [80]. Крім того, підвищені рівні експресії галектину-3 були найбільш ефективним незалежним прогностичним інструментом для комбінованих 30-денних основних несприятливих клінічних подій у пацієнтів з першим ГІМ без передуючої СН, лікованої методом ПКВ [81; 82]. Рівень галектину-3 також був пов'язаний з реінфарктом після вперше перенесеного ГІМ [83]. Галектин-3, визначений під час гострого періоду STEMI, проявив себе як незалежний предиктор підвищеного позаклітинного об'єму протягом півроку спостереження, який може бути корисним для тривалої стратифікації ризику [84], і може використовуватися для прогнозування ФВ ЛШ та розміру ураженої ділянки після інфаркту через 4 місяці після вимірювання його концентрації відразу після ГІМ [85]. Крім того, сироваткові рівні галектину-3 значно змінювалися за короткий проміжок часу у хворих зі STEMI, що пов’язано з часом реперфузії [86]. У пацієнтів з ГІМ рівні експресії галектину-3 були продемонстрували тісний прямий зв'язок з певними запальними факторами, тоді як інше дослідження показало, що рівень галектину-3 не змінювався протягом гострого періоду ІМ та не було знайдено зв'язку між рівнем галектину-3 та гострим ішемічним ураженням міокарда [87]. Також у хворих з ГІМ галектин-3 було виявлено зв’язок з певними біомаркерами, такими як матриксна металлопротеїназа-3, моноцитарний хемоатрактивний протеїн-1 та інтерлейкін (ІЛ)-8, що залучені до обміну позаклітинного матриксу, але з ремоделюванням ЛШ такого зв’язку виявлено не було [88]. Крім того, галектин-3 був позитивно пов'язаний з розміром ІМ та ремоделюванням ЛШ у пацієнтів з анамнезом ускладненого ІМ [87].

Короткострокова прогностична цінність галектину-3 вивчалася в дослідженні PRIDE за участю 209 пацієнтів з гострою задишкою, що надійшли до відділення інтенсивної терапії. Протягом 60-денного періоду спостереження за хворими, що мали високі рівні галектину-3 при надходженні до клініки, рецидив гострої СН відзначався у 29% хворих, а 8% померли. Грунтуючись на цих даних, дослідниками був визначений прогностичний показник 60-денний смертності для Г3, рівний 9,42 нг/мл. Загальна частота смертності і рецидивів гострої СН була найбільш високою у пацієнтів з комбінацією високих рівнів як галектину-3, так і NT-proBNP. Таким чином, хоча діагностична цінність NT-proBNP для СН перевищувала таку у галектину-3, останній був більш потужним предиктором короткострокової смертності [89].

Беручи до уваги результати нещодавнього дослідження Erkilet з співавт. [90], а також результати дослідження COACH [91], можна підтвердити той факт, що галектин-3 є не тільки кардіоспецифічним біомаркером. Виходячи з того, що прогностична потужність цього біомаркера може бути обумовлена нирковою дисфункцією, будь-які висновки, що грунтуються на плазмових рівнях галектина-3, повинні завжди розглядатися в контексті коморбідних станів.

Дослідження Kiwaki К. et al.[102] продемонструвало, що галектин-3 експресується переважно в преадипоцитарній фракції в жировій тканині людини. Крім того, екзогенний галектин-3 стимулює синтез ДНК у дозозалежній формі за допомогою лектин-вуглеводної взаємодії, оскільки він може бути суттєво інгібований лактозою, дисахаридом, який є конкурентоспроможним для зв'язування вуглеводів галектином-3. Взяті разом дані дозволяють припустити, що ендогенний галектин-3 може відігравати важливу роль при ожирінні

Вітронектин, також відомий як сироватковий розповсюджувальний фактор, S-білок та епіболін - це багатофункціональний глікопротеїн, присутній у крові у вигляді компонента альфа-гранул тромбоцитів, сечі, амніотичній рідині та екстрацелюлярному матриксі тканин. Він відіграє роль у регулюванні комплементу і системи коагуляції, зв'язується з гепарином і нейтралізує інактивацію тромбіну антитромбіном III [104]. Також відомо, що вітронектин відіграє ключову роль у регуляції клітинної диференціації, проліферації, міграції та морфогенезу [105].

Структурні особливості вітронектину визначають його участь у багатьох процесах, що мають місце при нормальному і патологічному станах системи гемостазу. Циркулюючий в крові вітронектин представлений, в основному, мономерной формою, однак під дією активаторів він переходить в більш активну мультимерну форму, яка пов'язує гепарин, і утворює стабільний комплекс з інгібітором активатора плазміногену (PAI-1). У мультимерній формі вітронектин виявляють в складі атеросклеротичних бляшок і в ділянках судинного пошкодження або запалення. До теперішнього часу в літературі з'явилися нові дані щодо функціональної ролі цього білка, що знаходяться в протиріччі з колишніми уявленнями [111].

На сьогодні інтенсивне впровадження в практику сучасних стандартів лікування та профілактики є поштовхом для збільшення рівня виживаності хворих на ГІМ. В останні роки разом з постійною медикаментозною терапією значно збільшилася значимість і реваскуляризації міокарда, однак, як показали результати, хоча в багатьох випадках і дискутабельні, дослідження COURAGE, правильно підібрана та постійно застосовувана терапія порівняна за результативністю з інвазивними методами [112]. Незалежно від додаткового застосування інвазивних методів лікування, антитромбоцитарна терапія залишається основною терапевтичною стратегією як в ситуації гострого коронарного синдрому (ГКС), так і після для вторинної профілактики наступних небажаних кардіоваскулярних подій та представляє собою комбінацію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та інгібітора P2Y12-рецепторів. Пригнічення агрегації тромбоцитів шляхом впливу на рецептори P2Y12 застосовується в клінічній практиці вже більше 15 років, коли в клінічному дослідженні CURE блокатор рецепторів P2Y12 клопідогрель, доданий до АСК у паціент з ГКС без елевації сегменту ST, показав перевагу перед використанням монотерапії АСК щодо запобігання несприятливих кардіоваскулярних подій (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт) [113]. Більш того, до різних аспектів, що стосуються особливостей застосування подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ), в останні роки була прикута особлива увага дослідників, і саме ця ланка лікування ГКС зазнала найбільш серйозних змін. В першу чергу це пов’язано з появою нових антитромбоцитарних препаратів - прасугрела і тикагрелора.

Прасугрел, як і клопідогрель, за своєю структурою є тієнопіридинами, які селективно пригнічують зв’язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшу активацію комплексу GPIIb/IIIa під дією АДФ , таким чином пригнічуючи агрегацію тромбоцитів. Тикагрелор в свою чергу відноситься до іншої хімічної групи - він є похідним циклопентілтріазолопірімідина. Від інших блокаторів рецепторов P2Y12 тикагрелор в першу чергу відрізняється тим, що його дія на тромбоцити є оборотною, тобто здатність тромбоцитів до агрегації повністю відновлюється після того, як зв'язок препарату з рецепторами розірветься [114-116].

Крім оборотності дії важливою особливістю тикагрелору є те, що, на відміну від тієнопірідинів, він є не модифікованими проліками, а активно діючою сполукою. Тобто після всмоктування з гастроінтестінального тракту клопідогрель і прасугрел проходять етап метаболізму до трансформації в активний препарат, а тикагрелор, потрапляючи в кровотік, безпосередньо, без подальших перетворень, з'єднується з P2Y12 рецепторами тромбоцитів. Саме завдяки цій особливості антиагрегантна дія тикагрелору починається вже через 30 хвилин після його прийому, а пік концентрації і пік дії фіксуються через 2 години [114]. Незважаючи на досить чіткі рекомендації міжнародних експертів, проблема вибору оптимального інгібітора P2Y12-рецепторів хвилює світову медичну спільноту.

До моменту появи тикагрелора золотим стандартом лікування хворих на ГКС та осіб, яким було проведене ПКВ був клопідогрель. У невеликому дослідженні ONSET/OFFSET було показано, що антиагрегантна активність тикагрелора виявлялася достовірно раніше, а сила його дії була достовірно вище в порівнянні з клопідогрелем [117].

Клінічна ефективність і безпека використання тикагрелору у паціентів з ГКС була вивчена в клінічному дослідженні PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes) [118]. PLATO було організовано як рандомізоване подвійне сліпе дослідження, до якого було залучено когорту пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST, яким було заплановано ПКВ, і хворі на ГКС без елевації сегменту ST, незалежно від стратегії лікування госпіталізовані в перші 24 години від початку симптомів ГКС. В дослідженні PLATO тикагрелор порівнювався з клопідогрелем в складі ПАТ у хворих на ГКС.

При аналізі ефективності двох препаратів було продемонстровано, що частота подій первинної кінцевої точки в групі пацієнтів, які отримували тикагрелор, в порівнянні з тими, хто отримував клопідогрель, була достовірно менше – 9,8% проти 11,7%. Було продемонстровано, що прийом тикагрелора в поєднанні з АСК був пов'язаний з абсолютним зниженням ризику настання випадків серцево-судинної смерті (ССС) або нового ІМ, або інсульту на 1,9% і з відносним сниженням ризику настання цих подій на 16% в порівнянні з використанням клопідогрелю [119].

Також, зважаючи на швидкість дії тикагрелору, резонно було б припустити, що максимально рано призначений препарат зможе надавати максимальний ефект. З цією метою - оцінити користь від максимально раннього залучення до терапевтичної стратегії тикагрелора на догоспітальному етапі, у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST було проведено клінічне дослідження ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery) [120]. В якості критерію користі від раннього призначення тикагрелору було оцінено ступінь поліпшення коронарної перфузії. За результатами аналізу дослідження ATLANTIC було встановлено, що між групами, де навантажувальна доза тикагрелора вперше була отримана на догоспітальному етапі та в стаціонарі, не було достовірних відмінностей щодо первинної кінцевої точки. Також тикагрелора виявив подібний ефект в обох групах за частотою виникнення небажаних серцево-судинних подій у вигляді ССС, інсульту або екстреної реваскуляризації, а також за виникненням кровотеч протягом 30 днів спостереження. Однак було отримано достовірні відмінності за частотою розвитку тромбозу стента, який значно рідше відзначався в групі догоспитального початку прийому тикагрелора в порівнянні з внутрішньогоспітальним через 30 днів після ПКВ [121].

Обстежено 105 хворих на ГІМ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології і алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Було залучено хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ із супутнім ожирінням (n=75), 2 групу‒ хворі на ГІМ без ожиріння (n=30). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Середній вік хворих 1 групи склав 62,28±1,23 років, а 2 групи ‒ 66,16±1,61років.

Діагноз ГІМ було встановлено на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів у 2012 році та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров’я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».

Критеріями виключення хворих із дослідження були: гострі та хронічні запальні процеси, цукровий діабет, дифузні захворювання сполучної тканини, супутнi захворювання щитоподiбної залози, онкологічні захворювання, психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія.

Середній час від моменту початку больового синдрому до госпіталізації до спеціалізованого стаціонару складав 14,27 2,06 годин.

Діагноз ГІМ може бути встановлено за наявності як мінімуму двох з наступних критеріїв:

* затяжний (більше 20 хвилин) ангінозний напад в стані спокою;
* наявність типових змін ЕКГ;
* наявність біохімічних маркерів некрозу міокарда.

Для характеристики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ).

У даний час використовується класифікація, заснована на визначенні індексу маси тіла (ІМТ). Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute ˗ NHI) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. Окружність талії (ОТ) вимірювали як найменший об’єм нижче грудної клітини над пупком; окружність стегон (ОС) – як найбільшу окружність на рівні стегна.

Значення ОТ >102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

При встановленні діагнозу ГСН ми користувалися класифікацією за Killip, раніше розробленою для СН при ГІМ. Вона заснована на клінічній симптоматиці й результатах рентгенографії органів грудної порожнини: стадія I − немає ознак серцевої недостатності; стадія II − (вологі хрипи в нижній половині легеневих полів, III тон, ознаки венозної гіпертензії в легенях); стадія III − важка серцева недостатність (явний набряк легенів; вологі хрипи поширюються більш, ніж на нижню половину легеневих полів); стадія IV − кардіогенний шок (систолічний АТ менш 90 мм рт. ст. з ознаками периферичної вазоконстрикції: олігурія, ціаноз, пітливість).

Для характеристики ожиріння використовувались ІМТ, середні значення якого дорівнювали у 1-й групі 35,43 ±0,52 кг/м2, а у 2-й групі – 24,04±0,56 кг/м2; було визначено наявність ожиріння за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС, який у 1-й групі склав 0,983±0,09, а у 2-й групі - 0,761±0,012. В 1-й групі було встановлено, що ожиріння І ступеня мали 39 хворих (52 %), ІІ ступеня – 31 (41,3 %) і III ступеня – 5 (6,66 %) осіб згідно ІМТ. В 1-й групі 32 хворих (42,7 %) мали ГСН, з яких 2 клас за Killip – у 17 хворих (44,8 %), 3 клас – у 15 хворих (55,2 %), в 2-й групі було 6 (20 %) осіб з ГСН, серед яких 2 та 3 клас за Killip визначалися у 4 (66,7 %) та 2 (33,3 %) осіб відповідно. У 5 обстежених хворих 1-ї групи мав місце рецидив ІМ (6,66 %), в той час як в групі порівняння рецидиву зафіксовано не було.

При аналізі даних АТ було визначено у всіх пацієнтів (100 %). Середній АТ у хворих 1-ї групи склав: систолічний артеріальний тиск (САТ) – 148,6±3,21 мм.рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – 91,63±1,74 мм.рт.ст, а у 2-й групі – САТ – 136,3±5,26 мм.рт.ст., ДАТ – 82,11±3,72 мм.рт.ст. Наявність АГ була присутня в обох групах в 100% випадків.

Серед усіх хворих було виявлено 16 осіб з повторним ІМ (15,2 %), серед яких 10 (62,5 %) страждали на супутнє ожиріння, а 6 (37,5 %) не мали метаболічних порушень. У 89 осіб (84,8 %) ГІМ виник вперше. При розподілі хворих за ураженою стінкою було визначено. що 36 хворих мали ураження задньої стінки (34,3 %), 47 (44,8 %) – передньої, у 12 хворих (11,4 %) визначено поєднане ураження передньої та бокової стінок, а у 10 (9,5 %) – задньої та бокової стінок.

До загального клінічного дослідження входило визначення електрокардіографії (ЕКГ). У пацієнтів з наявністю супутнього ожиріння було зареєстровано 48 випадків (64 %) Q-позитивного ГІМ та 27 випадків (36 %) Q-негативного ГІМ, тоді як в групі хворих без ожиріння зафіксовано 16 (53,3 %) та 14 (46,7 %) випадків Q-позитивного та Q-негативного ГІМ відповідно. У хворих на ГІМ за наявності або відсутності ожиріння за даними ЕКГ спостерігалося порушення ритму та провідності. Так у 16 хворих 1 групи (21,3 %) було зареєстровано порушення ритму у вигляді фібриляції передсердь (ФП), з них у 4 осіб (25 %) спостерігалася постійна форма ФП, а у 12 (75 %) – персистуюча форма з наявністю пароксизму на момент госпіталізації. В групі порівняння було зафіксовано 4 випадки ФП, з яких 100 % припадало на пароксизм персистуючої форми.

Екстрасистолічна аритмія спостерігалась у 39 хворих на ГІМ з супутнім ожирінням (52 %) та 14 хворих на ізольований ГІМ (46,7 %). Так в першій групі шлуночкові екстрасистоли були зафіксовані у 12 осіб (30,8 %), суправентрикулярні – у 27 осіб (69,2 %), а в другій групі у 4 (28,6 %) та 10 (71,4 %) хворих відповідно. Фатальні порушення ритму у вигляді фібриляції шлуночків (ФШ) було визначено у 2 хворих основної групи (2,67 %). В обох випадках хворі отримали реанімаційні заходи в повному обсязі з позитивним ефектом. В групі порівняння ФШ не спостерігалось. Що стосується порушення провідності, 13 хворих (17,3 %) на ГІМ з супутнім ожиріння мали атріовентрикулярну (АВ) блокаду, з яких АВ-блокада I ступеня зафіксована у 9 осіб (69,2 %), II ступеня – у 4 осіб (30,8 %). В групі хворих на ГІМ без ожиріння виявлено 3 випадки АВ-блокади (10 %), серед яких 100% - АВ-блокада I ступеня. При проведенні ЕКГ-дослідження блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) в 1-й групі була зареєстрована у 23 осіб (30,6 %), в 2-й – у 8 осіб (26,6 %). Також відзначалося 24 випадки блокади правої ніжки пучка Гіса серед хворих основної групи (32 %) та 13 – серед хворих групи порівняння (43,3 %).

Згідно даних ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження морфо-функціональних показників, проведеного протягом першої доби захворювання була визначена систолічна дисфункція лівого шлуночка у вигляді зниження фракції викиду <40 %у 1-й групі – у 46 хворих (61,3 %), у 2-й групі – у 14 хворих (46,7 %).

З метою оцінки серцево-судинного сполучення (ССС) проводилось обчислення співвідношення ефективної еластичності (Еа) до кінцево-систолічної еластичності ЛШ (Es) на підставі аналізу кривої об’єм-тиск ЛШ: ССС=Еа/Es. Еа та Es розраховувались неінвазивно за ехокардіографічними показниками.

*Еа = КСТ / УО*

Кінцевий систолічний тиск (КСТ) розраховувався за формулою:

*КСТ = 0,9 × САТ,*

де САТ – систолічний артеріальний тиск.

*Es = КСТ / КСО*

Величина співвідношення Еа/Es в межах від 0,6 до 1,2 в фізіологічних умовах приймалася за показник, що відображує оптимальну взаємодію між артеріальною системою та ЛШ.

Коронаровентрикулографію (КВГ) з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії проведено 31 пацієнту (41,3 %) з ГІМ та ожирінням. Серед них 24 хворим (77,4 %) було встановлено елютінг-стенти та 7 (22,6 %) – стенти без покриття. КВГ було проведено згідно Наказу Міністерства охорони здоров’я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» протягом 1 доби від початку больового синдрому.

Всі інші хворі на ГІМ отримали в якості реперфузійної стратегії тромболітичну терапію, серед яких 44 хворих мали в анамнезі супутнє ожиріння (58,6 %), а 30 хворих не мали супутніх метаболічних порушень (100 %). Препаратами вибору для проведення тромболізису були тенектеплазе (металізе) або стрептокіназа.

Для стратифікації ризику госпітальної та 6-місячної летальності була використана шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). В якості факторів ризику шкала GRACE вік, клас ГСН за Killip,показники гемодинаміки (ЧСС та САТ), рівень креатиніна крові, наявність порушень провідності, підвищення кардіоспецифічних ферментів та елеваці. сегмента ST на кардіограмі при надходженні пацієнта до стаціонару. Це – єдина модель, що дозволяє оцінити ризик не тільки летальності, але й не фатального рецидиву ІМ та може бути застосована до всіх хворих незалежно від метода реперфузії міокарда.

Вивчення балів за шкалою GRACE у хворих з ГІМ та ожирінням виявило наявність груп низького, середнього та високого ризику. Переважали хворі високого ризику (52 особи), середній ризик мали 20 осіб, до групи низького ризику увійшло 3 пацієнта.

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили тричі: при надходженні до стаціонару, через 1 місяць та через 6 місяців.

Усім хворим, які включені до дослідження, та хворим контрольної групи було проведено обстеження, яке включало:

- збір скарг та анамнезу з подальшою їх деталізацією з метою визначення показань та можливих протипоказань стосовно майбутньої тромболітичної або антикоагулянтної терапії;

- клінічний огляд та фізикальне обстеження (оцінка свідомості, дихання, кровообігу та огляд відповідно до вимог оформлення історії хвороби (форма 003/о), візуальна оцінка кольору шкірних покривів та слизових оболонок,

- наявність набухання шийних вен та набрякового синдрому, антропометричні дані;

- оцінка стану серцево-судинної та дихальної систем пацієнта (пульс, його характеристика, рівень АТ, частота дихальних рухів, його характеристика, пальпація, перкусія, аускультація серця та легень, обстеження черевної порожнини та оцінка неврологічного статусу);

- реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях;

- моніторинг ЕКГ, артеріального тиску та пульсоксиметрії;

- лабораторне визначення тропоніну І - маркеру ушкодження міокарда;

- біохімічний аналіз задля визначення рівня АлТ, АсТ, білірубіну, натрію, калію;

- загальний аналіз крові;

- загальний аналіз сечі;

- аналіз крові на вміст глюкози;

- ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, - тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності);

- ехокардіографія;

- рентгенографія органів грудної порожнини за наявності показань;

- коронаровентрикулографія.

Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епендорфи). Зберігали зразки при температурі – 20 ºС не більш 3 місяців до проведення дослідження.

Вміст вітронектину та галектину-3 визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline–90» (Австрія) з використанням комерційних тест–систем згідно прикладених до них інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення вітронектину використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Нuman Vitronectin ELISA Kit, USA. В цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення вітронектину людини.

Перед використанням всі реагенти та зразки доводяться до кімнатної температури (18-25оС). На першому етапі в відповідні лунки спеціального планшета, який входить до складу набору, додають по 40 мкл стандартів і досліджених проб. В кожну лунку додають 10 мкл розчину VTN-антитіл та по 50 мкл розчину HRP-стрептовідину. Далі проводиться інкубація протягом 1 хвилини при температурі 37оС на шейкері і видалення з розчину не прореагувавших ферментів шляхом багаторазового промивання планшета спеціальним промивним буфером. На наступному етапі в кожну лунку додають по 50 мкл хромогенного субстратного розчину А та 50 мкл субстратного розчину В. Проводиться інкубація протягом 15 хв. у темряві до досягнення температури 37оС. Реакцію зупиняють додаванням у кожну лунку по 50 мкл стоп-реагенту і через 10 хв. визначають оптичну щільність кожного випробування з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів на при довжині хвилі 450 нм. Кількість витронектіна в пробі визначають за калібрувальним графіком, який будують паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Уровень витронектина виражений у нанограммах у мілілітрі сироватки (нг/мл). Комплект реагентів: 1.Стандарт (1600 нг/л) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 3 мл. 3. Стрипірований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-перокідази хріну - 6 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30х) - 20 мл. 6. Анти-VTN антитіла мічені біотином - 1 мл. 7. Хромогенний розчин A - 6 мл. 8. Хромогенний розчин B - 6 мл. 9 Стоп -реагент - 6 мл. 10. Інструкція - 1. 11. Плівка для заклеювання планшету - 2. 12. Пакет з ZIP-замком - 1.

Pівень галектину-3 також визначали імуноферментним методом за допомогою набору Human Galectin-3 Elisa Kit, («eBioscience», Австрія). В цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення галектину-3 людини.

На першому етапі в лунки планшета, на яких попередньо сорбовані моноклональні антитіла до галектину-3, додають зразок, що містить галектин-3, і проводять інкубацію. Після цього вносяться анти-GAL3 антитіла, мічені біотином пов'язані з стрептавидин-HRP, для формування імунного комплексу. Далі проводиться інкубація і видалення з розчину не прореагувавших ферментів шляхом багаторазового промивання планшета для аналізу. На наступному етапі додаються хромогенні субстрати А і В. Після чого розчин придбає синє забарвлення а потім змінює колір на жовтий під впливом кислоти. Кольоровий градієнт розчину і концентрація галектину - 3 пов'язані позитивною кореляцією. Один тип антитіл до пептиду (біотинільований пептид) імобілізується на внутрішніх поверхнях комірок планшетів для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули галектину-3 знаходиться у наборі у вигляді кон’югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон`югат пероксидази хріну зі стрептавідином, що має високу спорідненість до біотину. Після інкубації й промивань в лунки вносять кон`югат пероксидази із стрептавідином, інкубують, промивають, вносять субстрат і вимірюють активність зв`язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів. Комплект реагентів: 1.Стандарт (1600 нг / л) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 3 мл. 3. Стрипірований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-перокідази хріну - 6 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30х) - 20 мл. 6. Анти-GAL3 антитіла мічені біотином - 1 мл. 7. Хромогенний розчин A - 6 мл. 8. Хромогенний розчин B - 6 мл. 9 Стоп -реагент - 6 мл. 10. Інструкція - 1. 11. Плівка для заклеювання планшету - 2. 12. Пакет з ZIP-замком - 1. Обладнання: Фотометр імуноферментний з довжиною хвилі 450 нм. Аналіз проводиться з використанням безпосередньо нерозведених зразків сироватки або плазми крові. Допускається зберігання зразків при температурі 2-8°С, якщо аналіз проводиться на протязі 24 годин після їхнього забору. Для більш тривалого зберігання зразки слід заморозити й зберігати при температурі не вище -20°С. Облік результатів проводиться з використанням автоматичного фотометру для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, дані калібрувальних розчинів вводяться у процесор «оптична щільність/концентрація». Оптичну щільність зразків визначали на рідері «Multiscan EX» («Labsystems», Велікобританія), встановлюючи нульове поглинання на комірці зі стандартом 0.

Тропонін I визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I » (ХЕМА, Москва).

Біохімічне дослідження включало визначення рівня ЗХС і ЛПВЩ, що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності за формулою Клімова А.М.:

КА = (ЗХ – ЛПВЩ)/ЛПВЩ, (ммоль/л), (2.2.1.)

де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ– ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л);

ЕКГ у стані покою виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою шестиканального електрокардіографа «Fukuda» FX˗326U (Японія).

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали наступні параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%) за формулами:

(мл) (2.2.4.)

де КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл), КДД – кінцево-діастолічний, діаметр ЛШ серця (см).

(мл) (2.2.5)

де КСО – кінцево-діастолічний об’єм (мл), а КСД – кінцево-систолічний діаметр (см).

Ударний об’єм (УО, см3) визначався як різниця кінцевого діастолічного (КДО, см3) та кінцевого систолічного об’ємів (КСО, см3) ЛШ (УО= КДО-КСО), а ФВ, як співвідношення УО до КДО (%):

 (2.2.6.)

де ФВ – фракція викиду (%), УО – ударний об’єм (см3), КДО – кінцево-діастолічний об’єм (мл).

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см).

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ, ОС, ІМТ (індекс Кетле) – маса, кг/зріст, м2. Для визначення наявності ожиріння й типу розподілу жирової тканини проводились наступні антропометричні вимірювання: рост, вага, ОТ, ОС. ОТ вимірювали як найменьший об’єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об’єм на рівні стегна; ОШ – по лінії, яка проходить через середину шийного відділу хребта й ларингеального виступу. Значення ОТ >102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС >0,90 для чоловіків,>0,85 для жінок є ознакою абдомінального (АО); значення ОШ > 36 см для жінок і >39 см у чоловіків знаходяться у группі різику по ожирінню і ССЗ.

Індекс маси тіла розраховували за формулою: *ІМТ = вага(кг)/ ріст (м2).*

Критерієм наявності ожиріння вважали значення ІМТ, що перевищує 30 кг/м2

Для визначення наявності абдомінального АО вимірювали ОТ, ОС й розраховували індекс ОТ/ОС.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров’я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», хворі на гострий інфаркт міокарда отримували відповідну терапію. Усі хворі залучені до дослідження отримували тромболітичну терапію (стрептокіназа 1,5 млн. ОД або тенектеплазе 10000 ОД) або КВГ з наступним стентування інфаркт-залежної артерії. Комплексне лікування включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ГІМ: за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів гострої серцевої недостатності (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін 1 мл внутрішньовенно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально) і інгібітор Р2YI2 рецепторів - клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 перорально) або тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг перорально); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); бета-блокатори (метопролол до 25 мг перорально); статини (аторвастатин 80 мг перорально); діуретики (фуросемід 60-8- мг внутрішньовенно крапельно); блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг перорально), при фракції викиду ≤ 40% та при відсутності ниркової недостатності чи гіперкаліємії – конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг перорально).

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту були сформовані 2 групи пацієнтів: 1-а група хворих на ГІМ з ожирінням, яким до складу стандартної терапії було включено клопідогрель у дозі 75 мг на добу (n=37); 2-а група хворих на ГІМ з супутнім ожирінням, які ускладі стандартної терапії отримували тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу(n=38).

Математична комп’ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США). Розраховувалися: середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувались використанням критерію Фішера (F). Для оцінки ступеня взаємозв’язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r).

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 105 хворих на ГІМ, які були розподілені на групи в залежності від віку, статі, наявності супутнього ожиріння. Така кількість пацієнтів та розподіл матеріалу дозволяє належним чином співставити групи обстежених з метою підвищення ефективності терапії хворих на ГІМ з супутнім ожирінням на підставі вивчення кардіальних маркерів та їх впливу на стан гемодинаміки та прогноз частоти розвитку не фатальних та фатальних кінцевих точок.

Під час дослідження виявлено, що у хворих на ГІМ та наявності ожиріння рівні вітронектину перевищували такі у пацієнтів без ожиріння на 25,9% (р<0,05). Концентрація галектину-3 була вище на 32,4% у пацієнтів за наявності ГІМ на тлі супутнього ожиріння, ніж у пацієнтів з ізольованим ГІМ. Подібні результати отримано й у відношенні кількісного тропоніну I, рівні якого були вищими на 56,6% у хворих на ГІМ з ІМТ>30кг/м2, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Даний факт щодо зростання рівня тропоніну у групі хворих на ГІМ з ожирінням може бути обумовлено тим, що у цій когорті переважали хворі з Q-позитивним ІМ, площа ураження при якому значно перевищує таку при ІМ без зубця Q і асоціюється з більш високою концентрацією маркеру некрозу міокарда тропоніну I.

Співставлення рівнів вітронектину у хворих з ГІМ та ожирінням з контрольною групою встановило відмінності у вигляді достовірного зростання концентрації даного параметра за наявності ожиріння (р<0,01). Рівень вітронектину у хворих на ГІМ без ожиріння також перевищував такий в осіб групи контролю (р<0,01). Що стосується активності галектину-3, рівень даного показника був вірогідно вище у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ожиріння при зіставленні з контрольною групою (р<0,01). Подібні відмінності отримано за рівнем тропоніну І, який був достовірно вище у хворих на ГІМ та ожиріння порівняно з групою контролю (р<0,01).

Рівні лейкоцитів сироватки крові та ШОЕ вірогідно відрізнялися у групах хворих на ГІМ. Вираженість лейкоцитозу була на 45,64% та 44,61% вища у групі пацієнтів з ожирінням та без нього відповідно, порівняно з контрольною групою. Також було визначено достовірне підвищення ШОЕ у хворих, що мали ГІМ на тлі ІМТ ≥30 кг/м2 на 48,8% та у хворих на ГІМ без супутнього ожиріння на 46,2% у порівнянні з контрольною групою. Рівень креатиніну сироватки крові вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння. Порівняння рівня лейкоцитів та ШОЕ у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням не виявило достовірних різниць з рівнем даних параметрів у хворих без ожиріння. Співставлення концентрації креатиніну у хворих на ГІМ з ожирінням та групою контролю визначило тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності. Змін за рівнем креатиніну при порівняні хворих на ГІМ без ожиріння та контрольної групи знайдено не було.

Наявність ГІМ супроводжується зростанням концентрації вітронектину, що може бути обумовлено його властивостями як маркеру гострої фази запалення. Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так згідно De Lorenzi та співав., вітронектин володіє здатністю впливати на агрегацію та адгезію тромбоцитів [121]. Також він виявляє протективні властивості щодо тромбіна та фактора Х шляхом нейтралізації активності антитромбіну III [122] Крім того, вітронектин здатен інгібувати індуковану фібриногеном активацію плазміногену внаслідок зростання ефектів PAI-1 [123].

Таким чином, гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності ожиріння характеризується гіпервітронектинемією у порівнянні з контрольною групою, представленою практично здоровими особами. Присутність коморбідного ожиріння при гострому інфаркті міокарда супроводжується значним зростанням активності вітронектину плазми крові, порівняно з хворими без ожиріння, що свідчить про залучення жирової тканини до регуляції адгезивних властивостей формених елементів крові.

Рівень ІМТ, ОТ та ОТ/ОС були вірогідно вище у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ожиріння при порівнянні як з групою контролю, так і з хворими на ізольований ГІМ. Зіставлення рівнів антропометричних параметрів у хворих на ізольований ГІМ та групою контролю відмінностей не виявив (р>0,05).

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня ЗХС (6,03±0,05 ммоль/л у порівнянні з 5,35±0,04 ммоль/л), ТГ (1,46±0,06 ммоль/л у порівнянні з 0,59±0,02 ммоль/л), ЛПНЩ (4,15±0,05 ммоль/л у порівнянні з 3,02±0,05 ммоль/л), ЛПДНЩ (0,66±0,03 ммоль/л у порівнянні з 0,44±0,01 ммоль/л) та КА (4,15±0,07 у порівнянні з 3,33±0,03) у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням у порівнянні з хворими на ГІМ без ожиріння (р<0,05). Щодо ЛПВЩ відзначалася зворотна динаміка: цей показник знижувався у пацієнтів з надлишковою вагою тіла у порівнянні з групою зіставлення (1,21±0,02 ммоль/л та 1,24±0,01 ммоль/л відповідно, р<0,05).

Отримані дані свідчать про зміни ліпідограми у вигляді підвищення атерогенності у хворих ГІМ та ожирінням, що може асоціюватись з більш масивним мультиураженням коронарних артерій чи зростання відсотку стенозу. Дані, що було отримано у дослідженні, не суперечать світовій медичній літературі. Так у роботі Jun Zhu та співав. [124] визначаються основні питання щодо порушення ліпідного обміну за наявності ожиріння.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було порівняння показників, що вивчаються згідно ступеня тяжкості ожиріння у хворих на ГІМ. При порівнянні хворих з ожирінням I, II-III ступеня при ГІМ і пацієнтів без ожиріння виявлено достовірні відмінності у вигляді збільшення рівня галектина-3. Так у хворих з ожирінням I ступеня концентрація даного показника була вище на 36,7%, з ожирінням II-III ступеня - на 47,6% при зіставленні з пацієнтами без ознак ожиріння.

Що стосується вітронектину, концентрація даного параметра у хворих на ГІМ та ожиріння I ступеня достовірно перевищувала таку у хворих на ГІМ без ожиріння. Подібні відмінності отримано у підгрупі хворих на ГІМ, що мали ожиріння II ступеня, концентрація вітронектина у яких була вище порівняно з хворими на ГІМ з нормальною масою тіла. Рівень тропоніну I у пацієнтів з ГІМ та ожирінням I ступеня не відрізнявся від концентрації даного параметра у хворих без ожиріння. При порівнянні концентрації тропоніну I у пацієнтів з ожирінням II-III ступеня та нормальною масою тіла визначається тенденція до зростання, що не досягає рівня достовірності (р=0,07), що може бути пов'язано з переважанням осіб з ІМ з зубцем Q.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було порівняння показників, що вивчаються згідно ступеня тяжкості ожиріння у хворих на ГІМ.

ІМТ був достовірно вище як у осіб з ожирінням I, так і II-III ступеня при порівнянні з пацієнтами без ожиріння. Подібні результати отримані щодо показників ОТ та ОТ/ОС, рівні яких достовірно превищували такі в осіб з нормальною масою тіла при ГІМ.

У хворих на ГІМ та ожиріння I ступеня порівняно з хворими на ГІМ без ожиріння за рівнем ЗХС відмінностей виявлено не було (p>0,05). Інші результати отримано при співставленні ЗХС у хворих з ГІМ та ожирінням II-III ступеня, у яких рівень даного показника був вище, ніж у групі зіставлення, представленої хворими на ГІМ та нормальною масою тіла. За показником ТГ у хворих як за наявності ожиріння I, так і II-III ступеня визначаються вищі рівні при зіставленні з хворими, що мали нормальну масу тіла. Подібні відмінності було отримано за параметром ЛПНЩ.

За рівнем ЛПДНЩ, КА, ЛПВЩ відмінностей між хворими на ГІМ та різним ступенем вираженості ожиріння при співставленні з хворими, що не мали ожиріння виявлено не було (p>0,05). У хворих з ожирінням II-III ступеня, порівняно з хворими на ГІМ без ожиріння, концентрації ЛПНЩ та КА достовірно перевищували такі в осіб з нормальною масою тіла (p<0,05), а ЛПВЩ - були нижче (p<0,05).

Таким чином, у хворих за наявності ожиріння та з наростанням його ступеня отримано результати, що свідчать про порушення ліпідного профілю зі зростанням атерогенних фракцій ліпідограми.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження була оцінка змін галектину-3 та вітронектину у хворих на ГІМ та ожиріння згідно наявності ускладненого госпітального періоду ІМ.

Встановлено, що хворих з ожирінням за умов наявності ускладнень протягом госпітального періоду ГІМ рівень вітронектину був вище, порівняно з хворими на ГІМ без ускладнень при ожирінні (р<0,01). Що стосується галектину-3, концентрація даного параметра у хворих, що мали супутнє ожиріння за наявності ускладненого перебігу ГІМ у госпітальному періоді перевищувала таку у хворих без ускладнень ГІМ (р<0,05).

Отримані результати можуть свідчити про можливість вивчення прогностичних властивостей даних маркерів щодо оцінки ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій.

Хворі з ГІМ та ожирінням також були розподілені згідно наявності одно- та мультисудинного ураження коронарних артерій за даними ангіографічного обстеження, що обумовило наступний етап дослідження з вивчення змін активності галектину-3 та вітронектину в даних когортах хворих.

Знайдено, що рівень вітронектину у хворих на ГІМ та ожиріння за умов мультисудинного ураження достовірно перевищував такий у хворих з односудинним ураженням. Подібні відмінності простежено стосовно концентрації галектину-3, який при мультисудинному ураженні коронарних артерій був достовірно вище , ніж у хворих на ГІМ та ожиріння, що мали односудинне ураження. Даний факт свідчить на користь можливого залучення параметрів, що вивчаються, до патогенезу атеросклерозу.

Таким чином, у хворих з ГІМ спостерігається зростання активності вітронектину та галектину-3 за умов наявності та прогресування ожиріння, ускладненого перебігу госпітального періоду ГІМ та мультисудинного ураження коронарних артерій.

Дослідження показників якості життя (ЯЖ) хворих на ГІМ за умов наявності або відсутності супутнього ожиріння виявили достовірні відмінності у вигляді зниження кількості балів за параметрами фізичного (PF) та фізично-рольового функціонування (RР), загального стану здоров’я (GH), життєвої активності (VT), соціального (SF), емоціонально-рольового (RE) та ментального функціонування (MH) на 31,4 %, 75,3 %, 30,1 %, 48,3 %, 17,9 %, 64,1 % та 41,9 % відповідно у хворих із ГІМ з супутнього ожирінням порівняно з пацієнтами без ожиріння. За параметром ВР, що відображає інтенсивність болю, виявлено тенденцію, яка не досягала рівня вірогідності (р = 0,05).

Згідно з наведеними вище даними, наявність ожиріння істотно змінює ЯЖ хворих із ГІМ, до того ж як за рахунок фізичного компоненту здоров’я (PF, RP, GH), так і за рахунок психо-емоційного та соціального функціонування (VT, SF, RE, MH).

Отримані результати підтверджуються наявністю та характером кореляцій. Встановлено зворотні зв’язки між ІМТ та PF (r = –0,86; p < 0,05), GH (r = –0,84; p < 0,05), VT (r = –0,77; p < 0,05), BP (r = –0,71; p < 0,05), MH (r = –0,61; p < 0,05), SF (r = –0,55; p < 0,05), RP (r = –0,52; p < 0,05), RE (r = –0,31; p < 0,05).

Крім наявності низького показника ЯЖ за умов супутнього ожиріння у хворих із ГІМ, привертає увагу нерівнозначність ступеня відхилення зазначених вище параметрів від групи порівняння, представленої пацієнтами з ГІМ без ожиріння.

Ранжування ступеня відхилення параметрів ЯЖ за допомогою критерія Фішера визначило, що першу рангову позицію посідає RP (F = 56,4), другу – VT (F = 25,8), третю – RE та MH (F = 19,03 та 17,29 відповідно). Далі за зменшенням ступеня відхилення слідують GH (F = 5,8), SF (F = 5,58) і PF (F = 4,8).

Тобто провідним фактором у зниженні ЯЖ за наявності ожиріння у хворих із ГІМ є низькі показники за шкалою рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, що свідчить про значне обмеження повсякденної діяльності пацієнта на тлі падіння життєвої активності в умовах пригніченого емоційного стану, за наявності депресії та тривоги, що обумовлюють порушення цілісності соціального благополуччя, результатом чого є низька оцінка хворим стану свого здоров’я в певний момент за відсутності перспектив лікування.

Аналіз показників ЯЖ у хворих з ожирінням залежно від наявності ускладнень ГІМ у госпітальному періоді визначив наявність вірогідних відмінностей. Знайдено зростання балів показників PF, RP та GH (p<0,05), які відображають фізичний компонент здоров’я. Інтенсивність болю (ВР) істотно не змінювалась при порівнянні хворих з ускладненим та неускладненим перебігом ГІМ у госпітальному періоді (p>0,05). Параметри емоційного компоненту також виявили відмінності. Показники VT, SF, RE, MH у хворих з ускладненим перебігом ГІМ істотно перевищували за кількістю балів такі у хворих з неускладненим перебігом ГІМ при ожирінні (p<0,05).

Вивчення параметрів ЯЖ у хворих з ГІМ та ожирінням згідно наявності одно- або мультисудинного ураження КА не виявило вірогідних змін (р>0,05).

Таким чином, наявність ожиріння асоціюється з достовірним зниженням якості життя у хворих з ГІМ у порівнянні з пацієнтами, які мають нормальну вагу тіла, за рахунок фізичного та психо-емоційного компонентів здоров’я. Провідними факторами у відношенні низької якості життя є шкала рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, і шкала життєвої активності, що свідчить про підвищену стомлюваність пацієнтів на тлі ожиріння, відчуття знесиленості та відображає дисонанс у когнітивній сфері.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження був аналіз параметрів кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ за наявності та відсутності супутнього ожиріння. При співставленні показників морфо-функціонального стану ЛШ у хворих на ГІМ з ожирінням, без нього та контрольною групою, представленою здоровими особами, виявлено відмінності. Знайдено зростання кінцевого систолічного розміру (КСР) у хворих з ожирінням та ГІМ при співставленні з контрольною групою (р<0,05). Рівень кінцевого діастолічного розміру (КДР) при ожирінні достовірно перевищував такий в осіб контрольної групи (р<0,05). Подібні результати отримано за параметрами кінцевого систолічного об’єму (КСО) та кінцевого діастолічного об’єму (КДО), рівні яких були вірогідно вище при ожирінні у хворих на ГІМ порівняно з групою контролю (р<0,05).

За показниками індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) отримано відмінності при співставленні груп, що вивчаються, а саме, хворих з ГІМ та ожирінням та осіб контрольної групи, у вигляді зростання рівнів даних параметрів при ожирінні (результати достовірні, р<0,05). Порівняння значень товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та розмірів лівого передсердя (ЛП) не виявило відмінностей у хворих за наявності коморбідності ГІМ та ожиріння і групи контролю (р>0,05). Рівень Es був вище, а Еа нижче у хворих з ГІМ та ожирінням при співставленні з контрольною групою (р<0,05). Еа/Es при ожирінні у хворих з ГІМ достовірно перевищував такий у групі контролю (р<0,05).

Зіставлення показників кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ без ожиріння та осіб контрольної групи встановило зміни за рахунок зростання рівнів КСР та КДР при ГІМ (р<0,05).

Що стосується параметрів КСО та КДО, їх розміри у хворих з ГІМ без ожиріння значно перевищували такі в осіб контрольної групи (p<0,05). За показниками ТЗСЛШ, ТМШП та ЛП відмінностей виявлено не було (p>0,05) при зіставленні груп хворих з ГІМ без ожиріння та групи контролю. Показники, що відображають геометрію ЛШ, а саме ВТСЛШ та ІММЛШ були вище у хворих з ГІМ без ожиріння, порівняно з контрольною групою (p<0,05). Параметри міокардіально-артеріальної жорсткості виявили відмінності у вигляді більш високих рівнів Еа та відношення Еа/Es при значно більш низькому рівні Es у хворих на ГІМ та ожиріння, ніж в осіб групи контролю (p<0,05).

Інотропна функція серця, визначена за допомогою ФВ ЛШ, в осіб контрольної групи достовірно перевищувала таку у хворих на ГІМ як за наявності. так і за відсутності ожиріння (p<0,05).

Наступним етапом дослідження було порівняння структурно-функціонального стану міокарда у хворих з ГІМ згідно наявності або відсутності супутнього ожиріння. Дані наведені в таблиці 4.1. У хворих за коморбідності ГІМ та ожиріння виявлено достовірне зростання розмірів КДР та КСР порівняно з хворими без ожиріння при ГІМ (p<0,05). А показник контрактильності ЛШ – ФВ – при ожирінні вірогідно знижувався (44,85±1,67 проти 40,12±1,58, p<0,05) при зіставленні з хворими на ГІМ без ожиріння. ТЗСЛШ, як і ТМШП та розмір ЛП при ожирінні у хворих на ГІМ були відповідними до вищезазначених параметрів у хворих без ожиріння (p>0,05). ІММЛШ був вище при ожирінні та ГІМ (p<0,05), а ВТСЛШ відповідала такій у хворих без ожиріння (p>0,05). У хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння знайдено достовірне зростання співвідношення Еа/Es порівняно з хворими без ожиріння (p<0,05). Рівень Еа виявив тенденцію до зростання, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,06), у хворих з ГІМ та ожирінням порівняно з тими, що не мали ожиріння. За параметрами Es достовірних відмінностей виявлено не було при співставленні хворих на ГІМ з ожирінням та без нього (p>0,05).

Таким чином, у хворих з ГІМ за наявності коморбідного ожиріння визначається зростання розмірів і об’ємів ЛШ разом із збільшенням параметрів, відповідальних за міокардіально-аортальну жорсткість.

Згідно даних дослідників Wang та Weir [130; 131], галектин-3 є залученим до регуляції взаємозв’язків клітин екстрацелюлярного матриксу шляхом активації параметрів позаклітинної конфігурації – матриксної металопротеїнази-3, фактора фіброзу моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МСР-1) та представника системи цитокінів інтерлейкіну-8, які, в свою чергу, грають роль у процесах ремоделювання міокарда. Приймаючи до уваги вищенаведене, ми вивчали зміни параметрів морфо-функціонального стану міокарда, згідно квартілей галектину-3.

Надано інформацію щодо показників кардіогемодинаміки й міокардіально-артеріальної жорсткості у хворих з ГІМ та ожирінням залежно від квартілей галектину-3.

Порівняння параметрів КДО та КСО у 1 та 2 квартілі галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням не виявило відмінностей (р>0,05). Подібні результати отримані при співставленні ФВ та ІММЛШ у 1 та 2 квартілі галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням (р>0,05). параметр міокардіально-артеріальної ригідності Еa/Es у 1 квартілі галектину-3 відповідав такому у 2 квартілі. Порівняння показників, що вивчаються між як 2 та 3 квартілями, так і 1 та 3 квартілем концентрації галектину-3 не виявили вірогідних відмінностей (р>0,05). Зіставлення КДО між 1 і 4 квартілем виявило зміни у вигляді достовірного зростання даного параметра у 4 квартілі (р<0,05), при цьому порівняння 1,2 та 3 квартілей з квартілем 4 відмінностей не знайшли (р>0,05). Рівень КСО був вище у 4 квартілі порівняно з 1 квартілем (р<0,05), а у 2, 3 квартілях показник КСО повністю відповідав такому в 4 квартілі (р>0,05). За рівнем ФВ визначено її достовірне зниження у 4 квартілі, порівняно з квартілем 1, у той час. коли зіставлення кварті ля 4 з 2 та 3 квартілями вірогідностей не виявили (р>0,05). ІММЛШ у 1 та 2 квартілях достовірно не відрізнявся. Подібні результати отримано при порівнянні квартілей 2 і 3, 1 і 3. За параметром ІММЛШ встановлено його достовірне зростання у квартілі 4 при зіставленні з 1 квартілем. У хворих з ГІМ та ожирінням рівень ІММЛШ у 4 квартілі порівняно з 2 квартілем встановив тенденцію до зростання, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05). Зіставлення 3 та 4 квартілей галектину-3 за показником ІММЛШ вірогідних відмінностей не виявили (р>0,05). показник Еa/Es у 4 квартілі галектину-3 достовірно перевищував такий у 1 квартілі і не відрізнявся у 2 та 3 квартілях, порівняно як з квартілем 4. так і при зіставленні 1, 2 і 3 квартілей.

Таким чином, діапазон концентрації галектину-3 29,87 – 41,42 нг/мл, що відповідає 4 квартілю, асоціювався з дилатацією порожнини ЛШ, зниженням систолічної функції ЛШ. зростанням гіпертрофії ЛШ та міокардіально-артеріальної жорсткості.

Отримані дані не суперечать результатам світової медичної спільноти. Колектив співавторів під керівництвом Yakar Tuluce опублікував відомості щодо високої активностігалектину-3 у осіб з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП), що асоціюється зі зростанням гіпертрофії лівого шлуночка, проте не виявлено зв’язків з діастолічною і систолічною функціями ЛШ [132] . За даними [133] галектин-3 є незалежним маркером ремоделювання ЛШ у хворих з АГ. Підвищення концентрації галектину-3 супроводжується порушенням систолічної функції правого шлуночка [134].

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було визначення змін показників структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у хворих з ГІМ та ожирінням згідно характеру атеросклеротичного ураження коронарних судин. У таблиці 4.3 надано інформацію про групи хворих з ГІМ та ожирінням з одно- та мультисудинним ураженням артерій коронарного русла та параметри кардіогемодинаміки. Знайдено достовірне зростання параметра КДО у хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння, що мали мультисудинне ураження коронарних артерій (КА) порівняно з хворими з одно судинним ураженням КА.

Крім того, показник КСО у групі хворих з мультисудинним ураженням КА вірогідно перевищував такий у хворих з односудинним ураженням КА. За параметром КДР достовірних відмінностей виявлено не було при співставленні груп хворих з одно- та мультисудинним ураженням КА при ГІМ та ожирінні (p>0,05). Подібні результати отримано за показником КСР, який при мультисудинному ураженні відповідав такому у хворих з односудинним ураженням КА за умов коморбідного перебігу ГІМ та ожиріння. За параметром ФВ, що відображає систолічну функцію ЛШ, знайдено тенденцію до зростання при мультисудинному ураженні КА, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,05).

Дослідження показників, що вивчаються, у хворих з супутнім ожирінням згідно наявності ускладнень у гострому періоді ІМ за рахунок розвитку ГСН показало наявність змін у вигляді достовірного зростання КДО (p<0,05), КСО (p<0,05), КДР (p<0,05), ЛП (p<0,01) порівняно з хворими з ожирінням, які не мали ускладнень ГІМ. Дані наведено у таблиці 4.4.

За параметрами ТЗСЛШ, ТМШП та КСР вірогідних відмінностей отримано не було (p>0,05). Показник ФВ достовірно знижувався у хворих з ускладненим перебігом гострого періоду ІМ на тлі ожиріння порівняно з хворими, що не мали ускладнень ГІМ.

Таким чином, дослідження показало, що у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням порівняно з хворими, що мали нормальну масу тіла, знайдено зростання об’єму порожнини ЛШ, ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ та міокардіально-артеріальної жорсткості разом зі зниженням інотропізму ЛШ, які сягають максимуму у 4 квартілі галектину-3 (діапазон 29,87 – 41,42 нг/мл), а також за умов ускладненого перебігу гострого періоду інфаркту міокарда та мультисудинного ураження артерій коронарного русла.

У хворих з ГІМ та ожирінням за даними ангіографії коронарних артерій односудинне ураження мали 13 осіб (40,7%), мультисудинне ураження коронарного русла – 18 осіб (59,3%). Кількість уражених судин коливалось від 1 до 4.

У 19 хворих на ГІМ з супутнім ожирінням згідно даних ангіографічного обстеження знайдено поєднане атеросклеротичне ураження артерій. Найбільш часто зустрічалося поєднання уражень у ПКА, ПМША та ОА, що спостерігалось у 8 випадках (25,8 %). 5 хворих (16,1%) мали атеросклеротичне ураження у ПКА та ПМША. Також виявлено поодинокі різноманітні поєднання: у 2 хворих (6,5 %) визначено ураження у ПКА та ОА, у 1 хворого (3,2%) – ураження ПМША та ОА, у 1 хворого (3,2%) – ураження стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ще у 2 хворих (6,5%) знайдено атеросклеротичне ураження всіх магістральних коронарних артерій, а саме: ПКА, стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ізольоване ураження ПМША визначено у 10 (32,3%) хворих. 2 хворих мали односудинне ураження ПКА.

Аналіз частоти ураження магістральних коронарних артерій показав, що найбільш часто атеросклеротичне ураження було знайдено у ПМША – 89% випадків. Друге місце посідає ПКА – 59,3%, близько половини хворих на ГІМ та ожиріння (48,1%)мали мали ураження ОА. Стовбур ЛКА залишався найменш часто ураженим у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням – 11%.

Що стосується коронарних артерій другого порядку, у групі досліджуваних хворих найбільш часто були уражені проксимальна та медіальна частини ПМША (41% та 52% відповідно), а також проксимальна частина ОА (37%).

При вивченні результатів ангіографії виявлено, що у всіх магістральних артеріях знайдено як гемодинамічно значущі, так і гемодинамічно незначущі стенози.

У ПМША та ПКА частіше констатовано гемодинамічно значущі стенози, в той час коли у ОА та стовбурі ЛКА частка гемодинамічно незначущих стенозів перевищувала таку для гемодинамічно значущих.

Середня кількість уражених судин коронарного русла у хворих на ГІМ та ожиріння складала 2,07±0,19. Кількість уражених сегментів коливалась від 1 до 6 (в середньому 2,9±0,39).

Найбільша вразливість ПМША супроводжувалася наявністю найбільш високих середніх значень стенозів – 77,3%. На другому місці як за частотою, так і за ступенем ураження знаходиться ПКА, середнє значення стенозу якої склало 68,2%. Деяким чином поступалися таким за ступенем стенозу ОА та стовбур ЛКА, де середні значення стенозу були на рівні 62,5% та 60% відповідно. Середнє значення гемодинамічно значущих стенозів суттєво не відрізнялись у хворих на ГІМ та ожиріння залежно від локалізації ураження і коливались в межах 84,4 – 89%. Подібні результати отримано при вивченні середнього значення гемодинамічно незначущих стенозів, які істотно не відрізнялись у хворих з різною локалізацією ураження.

Представлено дані щодо інформації про інфаркт-залежні коронарні артерії у хворих, що перенесли ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Розвиток переважної більшості ГІМ, а саме 57,1%, було обумовлено оклюзією ПМША.

Серед магістральних артерій менш часто інфаркт-залежними стали ПКА та ОА з поодинокими випадками для стовбура ЛКА.

При аналізі локалізації ураження інфаркт-залежних коронарних артерій встановлено, що найбільш часто оклюзія була розташована у проксимальній та середній частинах артерій (60,7% та 25% відповідно), менш залученими у патологічний процес були дистальні частини судин – 14,3% випадків.

Отримані в нашому дослідженні результати щодо частоти ураження різних коронарних артерій свідчать, що у переважній більшості випадків судинна катастрофа відбувалася у ПМША та ПКА. Такі дані узгоджуються з даними світової медичної літератури [1-4].

Згідно дизайну дослідження, хворих було розподілено на групи за ступенем ожиріння.

При співставленні частоти односудинного ураження у хворих з ГІМ, що мали ожиріння 1 або 2 ступеня, істотних відмінностей виявлено не було. У хворих на ГІМ та ожиріння 1 ступеня, порівняно з хворими, що мали ожиріння 2 ступеня, знайдено деяке зростання відсотка хворих з двохсудинним ураженням. Мультисудинне ураження істотно не відрізнялось у хворих з різним ступенем ожиріння, що супроводжувало ГІМ. Деяке зростання відсотка хворих з мультисудинним залученням до атеросклеротичного процессу у хворих з ожирінням 2 ступеня при зіставленні з ожирінням 1 ступеня при ГІМ (38% проти 30%) обумовлено наявністю чотирьохсудинного ураження у 9% хворих, яке відсутнє у хворих на ГІМ на тлі ожиріння 1 ступеня.

У хворих з ГІМ та ожирінням 1 ступеня середня кількість гемодинамічно значущих та незначущих стенозів була співставна з аналоговими значеннями у хворих на ГІМ та ожиріння 2 ступеня.

Середня кількість уражених судин та/або сегментів у хворих на ГІМ на тлі ожиріння 1 ступеня відповідала такій у хворих на ГІМ та ожиріння 2 ступеня. Тобто хворі з ГІМ та різним ступенем тяжкості ожиріння не мали достовірної різниці за параметрами ангіографічного обстеження коронарного русла, а саме кількістю гемодинамічно значущих та незначущих стенозів, середньою кількістю уражених судин та/або сегментів.

З метою оцінки змін параметрів, що відображають ураження коронарних артерій за даними КВГ у хворих з ГІМ та ожирінням, ми розподілили дані про вище згадувані показники згідно квартілей галектину-3.

У хворих з ГІМ та ожирінням при порівнянні 1 квартіля рівня галектину-3 та 2 квартіля достовірних відмінностей знайдено не було за кількістю уражених судин. Подібні результати отримано при зіставленні 2 та 3 квартілей рівня галектину-3, а також 3 та 4 квартілей концентрації галектину-3. Порівняння кількості ураження судин у хворих з ГІМ та ожирінням 1 квартіля рівнів галектину-3 і 3 квартіля виявило відмінності у вигляді достовірного зростання даного параметра у 3 квартілі рівнів галектину-3 (р<0,01). Що стосується зіставлення 1 та 4 квартілей концентрації галектину-3, знайдено вірогідні відмінності у бік зростання кількості уражених судин у 4 квартілі рівнів галектину-3 (р<0,01).

Отримано тенденцію до зростання кількості уражених сегментів у хворих з ГІМ та ожирінням у 2 квартілі рівнів галектину-3, порівняно з 1 квартілем даного параметра, яка не досягала вірогідності (р=0,07).

Кількість уражених сегментів у 3 та 4 квартілях достовірно перевищувала таку у 1 квартілі рівнів галектину-3 (р<0,05 та р<0,01 відповідно). При зіставленні кількості уражених сегментів як 2 та 3 квартіля, так і 3 та 4 квартіля вірогідних змін не виявлено (р>0,05).

Бали шкали Генсіні, що відображають тяжкість атеросклеротичного ураження коронарних судин, були вище у хворих з ГІМ та ожирінням у 2 квартілі концентрації галектину-3 порівняно з 1 квартілем, проте отримані зміни відображають тенденцію, яка не досягала рівня вірогідності (р=0,06). Порівняння кількості балів шкали Генсіні у хворих з 2 і 3, 3 і 4 квартілями встановило достовірне їх зростання пропорційно збільшення квартіля рівнів галектину-3 (р<0,05). Визначено, що у хворих з ГІМ та ожирінням як у 3. так і у 4 квартілі бали шкали Генсіні вірогідно перевищували такі у 1 квартілі рівнів галектину-3. (р<0,01).

Таким чином, зростання концентрації галектину-3 до 23,48 – 41,42 нг/мл, що відповідає 3-4 квартілям рівнів галектину-3 у хворих з ГІМ та ожирінням, асоціювалось зі збільшенням кількості уражених судин та сегментів разом з високими балами шкали Генсіні, що свідчить на користь зростання тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій на тлі високої концентрації галектину-3 у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням.

З метою оцінки наявності та характеру зв’язків між концентрацією галектину-3 та параметрами, що відображують ураження КА (кількість уражених судин / сегментів, бали шкали Генсіні) у хворих на ГІМ та ожиріння, використано кореляції. У хворих на ГІМ та ожиріння знайдено прямий зв’язок між концентрацією галектину-3 та шкалою Генсіні (r=0,72; p<0,05), кількістю уражених судин (r=0,69; p<0,05), кількістю уражених сегментів (r=0,71; p<0,05).

Приймаючи до уваги дані про те, що зростання квартілей галектину-3 до 3-4 у хворих з ГІМ та ожирінням асоціювалось зі збільшенням кількості уражених судин та сегментів разом з високими балами шкали Генсіні, наступним етапом дослідження був аналіз характеру зв’язків між показниками, що відображують стан коронарних артерій, та вмістом галектину-3 згідно його квартілей.

У хворих з ГІМ та ожирінням, що увійшли до 1 та 2 квартілей концентрації галектину-3, знайдено прямі зв΄язки середньої сили між галектином-3 та кількістю уражених судин (r=0,45; p<0,05 для 1 квартіля та r=0,51; p<0,05 для 2 квартіля), кількістю уражених сегментів (r=0,49; p<0,05 та r=0,53; p<0,05 відповідно), а також з балами шкали Генсіні (r=0,56; p<0,05 та r=0,58; p<0,05).

Аналіз наявності звʹязків між параметрами, що вивчаються у хворих, залучених до 3 і 4 квартілей, встановило прямі зв΄язки сильні за силою між рівнем галектину-3 та балами шкали Генсіні (r=0,73; p<0,05 для 3 квартіля та r=0,75; p<0,05 для 4 квартіля), кількістю уражених судин (r=0,70; p<0,05 та r=0,72; p<0,05 відповідно), кількістю уражених сегментів (r=0,71; p<0,05 та r=0,74; p<0,05 відповідно) у хворих з ГІМ та ожирінням.

Тобто у хворих з ГІМ та ожирінням зростання сироваткового рівня галектину-3 супроводжується зростанням тяжкості атеросклеротичного ураження артерій із зростанням сили зв’язків до сильних у 3-4 квартілі.

Отримані результати не суперечать даним світової медичної спільности. Галектин-3, який секретується активованими макрофагами, є залученим до імунозапалення, що лежить в основі атеросклеротичного процессу [2,3].

За даними Ozturk et al. та Papaspiridonos M. ефекти медіатора галектину-3 пов'язані з підсиленням прогресування атеросклеротичної бляшки шляхом регулювання імунозапалення [3,4] у хворих з ІХС, галектин-3 є незалежним предиктором коронарного атеросклерозу у хворих з ЦД 2 типу [3].

Таким чином, було виявлено, що найбільш вразливими коронарними артеріями згідно з даними агіографічного обстеження є права міжшлуночкова артерія та права коронарна артерія як за частотою та ступенем ураження, так і за частотою гемодинамічно значущих стенозів у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Також було продемонстровано, що зростання квартіля галектинемії до 3 та 4 супроводжується паралельним збільшенням параметрів, що характеризують прогресування атеросклеротичного ураження артерій коронарного русла.

Аналіз кореляційних зв’язків між вітронектином та параметрами ангіографії також виявили взаємини у вигляді наявних достовірних зв’язків прямого характеру між концентрацією вітронектину та кількістю уражених артерій (r=0,67, p<0,05), кількістю сегментів (r=0,59, p<0,05) та балами шкали Генсіні (r=0,69, p<0,05), що відображує тяжкість атеросклеротичного ураження судин коронарного русла. отримані дані не суперечать результатам інших авторів. Так згідно даних Ekmekci H. та співав. [129] вітронектин є індикатором прогресування коронарної хвороби серця.

В свою чергу галектин-3 та вітронектин можуть розглядатися як маркери атеросклеротичного процесу у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння внаслідок зв’язків між галектинемією, вітронектинемією та ступенем тяжкості ураження коронарних артерій.

З метою визначення наявності та характеру зв’язків у хворих з ГІМ та ожирінням було використано кореляції. Знайдено прямий зв’язок між показником ІМТ та концентрацією вітронектину (r=0,42; p<0,05), галектину-3 (r=0,55; p<0,05). Антропометричний параметр ОТ також виявив звязки прямого характеру з гуморальними показниками, а саме, з вітронектином (r=0,48; p<0,05), галектином-3 (r=0,55; p<0,05).

Це свідчить про те, що зростання маси тіла та розподіл жирової тканини за абдомінальним типом супроводжується підвищенням активності адгезивного глікопротеїну екстрацелюлярного матриксу вітронектину та галектину-3. При розгляді зв'язків між даними показниками у хворих з ГІМ в залежності від ступеня тяжкості супутнього ожиріння було виявлено, що у пацієнтів ожирінням I ступеня та II-III ступеня відзначається наявність прямих середніх за силою зв'язків (r = 0,56; р <0,05 і r = 0,58; р <0,05 відповідно). Крім того, визначаються прямі зв'язки між рівнем галектина-3 і показником ОТ як у пацієнтів з ожирінням I, так і II-III ступеня (r=0,71; р<0,05 і r=0,74; р<0,05 відповідно).

Привертає увагу, що за умови односпрямованості зв'язків їх сила неоднакова. Якщо зв'язки між ІМТ і гуморальними маркерами встановилися на рівні середньої сили, то з показником ОТ - сильні за силою, тобто в осіб з ГІМ і ожирінням I та II-III ступеня переважали сильніші за силою зв'язки з показником ОТ.

Прогресування ожиріння супроводжується пропорційним наростанням галектинемії, а збільшення антропометричного показника ОТ, що свідчить на користь абдомінального типу ожиріння, асоціюється з наростанням концентрації галектина-3 в більшій мірі, ніж сама підвищена маса тіла.

Отримані результати можна пояснити відомостями щодо експресії жировою тканиною у преадипоцитарній фракції галектину-3, що було продемонстровано колективом авторів під керівництвом Kiwaki K. [102].

Аналіз зв’язків між вітронектином та параметрами антропометрії у хворих на ГІМ залежно від ступеня тяжкості супутнього ожиріння не виявив відмінностей як за характером, так і за силою зв’язків між фактором, що вивчається, ІМТ та ОТ. Так отримано прямі кореляційні зв’язки середньої сили між вітронектином та ІМТ (r=0,61; р<0,05), ОТ (r=0,54; р<0,05) у хворих з ГІМ та I ступенем ожиріння, а також прямі зв’язки подібної сили між вітронектином та ІМТ (r=0,59; р<0,05), ОТ (r=0,64; р<0,05) у хворих, що мали II-III ступінь ожиріння.

Отримані дані свідчать про те, що зростання маси тіла у хворих з ГІМ та абдомінальним типом ожиріння супроводжується збільшенням активності маркера адгезії вітронектина. Такі результати можуть бути обумовлені тим, що дослідження останніх років показали здатність стромальної судинної фракції адипоцитарної тканини продукувати вітронектин з подальшим трансфером даного параметра до циркуляції, де він зв’язується з РАІ-1, що забезпечує активну форму останнього αvβ3 інтегрин-опосередкованим шляхом [100].

Наступним етапом у дизайні дослідження було вивчення наявності та характеру зв’язків між галектином-3, вітронектином та показниками кардіогемодинаміки у хворих з ГІМ та ожирінням. Знайдено прямі кореляційні зв’язки між галектином-3 та параметрами КДО (r=0,57; р<0,05), КСО (r=0,64; р<0,05), ІММЛШ (r = 0,59; р<0,05), Ea/Es (r = 0,72; р<0,05) та зв’язок зворотнього характеру з ФВ (r=-0,38; р<0,05).

Характер отриманих зв’язків вказує на збільшення порожнин лівого шлуночка, ступеня гіпертрофії ЛШ, міокардіально-артеріальної жорсткості у відповідь на гіперактивність галектину-3 у хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Такі результати можуть бути обумовлені залученням галектину-3 до регуляції зв’язків клітина – екстрацелюлярний матрикс шляхом активації параметрів конфігурації позаклітинного матриксу – матриксної металопротеїнази – 3, фактору фіброзу моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МСР-1) та представлення системи цитокінів інтерлейкін-8 (ІЛ-8), які в свою чергу грають роль у процесах ремоделювання міокарда.

Крім того, у дослідженні George M. у хворих з ГКС висока експресія галектину-3 супроводжується зниженням ФВ ЛШ [101], а також як зростанням ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ за даними Yakar Tuluce [102], так і міокардіального фіброзу [103].

Дослідження зв’язків між параметрами кардіогемодинаміки та рівнем вітронектину також мало результат. Знайдено прямі зв’язки між вітронектином та КДО (r=0,48; р<0,05), КСО (r=0,44; р<0,05), КДР (r=0,56; р<0,05), Еа/Es (r=0,59; р<0,05) та зворотній зв’язок з ФВ (r=-0,41; р<0,05).

Такі результати свідчать на користь зростання об’єму і розміру ЛШ зі зниженням інотропізму разом з наростанням міокардіально-артеріальної жорсткості у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням. Отримані дані не суперечать результатам світової медичної спільноти.

Вітронектин – це плазмовий протеїн гострої фази, який регулює клітинну адгезію та міграцію, а також взаємозв’язки між компонентами системи активатор плазміногена / система плазміна, а саме стосовно РАІ-1. Ця система грає головну роль у ремоделюванні тканин шляхом регуляції загоєння ураження після ІМ. Дослідження Pate G. та співавт. показали, що у вітронектин-негативних лабораторних тварин виявлено меншу дилятацію шлуночків та менш виражене порушення ФВ порівняно з вітронектин-позитивними тваринами (40% та 41% відповідно, p=0,01) [104]. Морфологічний аналіз визначив, що лабораторні тварини, які не мали вітронектину в сироватці крові, виявили значно меншу за площею зону некрозу.

Аналіз взаємин між маркером ураження міокарда тропоніном I та адгезивним глікопротеїном екстрацелюлярного матриксу вітронектином показав наявність прямого зв’язку середньої сили (r=0,64; р<0,05), що свідчить про зростання концентрації тропоніну I при підвищенні рівнів сироваткового вітронектину. Тобто активність адгезивного маркера вітронектину може бути пов’язана з тяжкістю та глибиною ураження міокардіальної ділянки.

При проведенні оцінки звязків між параметром фіброгенезу галектином-3 та тропоніном I у хворих на ГІМ з наявністю супутнього ожиріння вірогідних кореляційних звязків виявлено не було.

Отримані у нашому дослідженні результати не суперечать даним світової медичної спільноти. Так у дослідженні [203] показано відсутність зв’язків міжактивністю маркера ураження міокарда тропоніном І та маркером фіброгенезу галектином-3.

Оцінка кореляційних зв’язків у хворих з ГІМ та ожирінням між галектином-3 та віком також не виявила достовірних зв’язків (рис. 5.7). Що стосується адгезивного глікопротеїну, з даним параметром отримано прямий кореляційний зв’язок слабкий за силою (r=0,34; p<0,05). Такі результати свідчать, що концентрація вітронектину зростає зі збільшенням віку хворих.

Наступним етапом у дизайні дослідження було проведення аналізу наявності та характеру взаємин між галектином-3, вітронектином та показниками ліпідного профілю у хворих на ГІМ на тлі супутнього ожиріння. Знайдено прямі кореляційні зв’язки між концентрацією галектину-3 та рівнем ЗХС (r=0,37; p<0,05), ЛПНЩ (r=0,31; p<0,05), ТГ (r=0,35; p<0,05) та зв’язок зворотнього характеру з ЛПВЩ (r=-0,39; p<0,05), що вказує на зростання атерогенних фракцій ліпідограми у відповідь на галектинемію разом зі зниженням антиатерогенних компонентів ліпідного профілю. Дані дослідників стосовно взаємин між галектином-3 та показниками ліпідограми залишаються предметом дискусії. Група дослідників під керівництвом Weigert J. не виявила кореляційних зв’язків між концентрацією галектину-3 та показниками ліпідного профілю[103]. На відміну від попередників Winter M.P. проаналізував взаємини галектину-3 з про- та антиатерогенними параметрами ліпідограми, на основі яких було доведено зв’язок між дисліпідемією як індуктор формування атеросклеротичної бляшки на тлі існуючого імунозапалення та ініціатор розриву бляшки у пацієнтів з ГІМ [144]. Тобто, галектин-3 може розглядатись в якості маркера нестабільної атеросклеротичної бляшки.

Дослідження виявило наявність зв’язків між параметрами ЯЖ та антропометричними показниками. Знайдено зворотні зв'язки між ІМТ та PF (R=–0,86; p<0,05), GH (R=–0,84; p<0,05), VT (R=–0,77; p<0,05), BP (R=–0,71; p<0,05), MH (R=–0,61; p<0,05), SF (R=–0,55; p<0,05), RP (R=–0,52; p<0,05), RE (R=–0,31; p<0,05).

Зростання ІМТ супроводжується погіршенням показників ЯЖ, відповідальних за фізичний та емоційний компоненти. Тобто у хворих з ГІМ на тлі ожиріння спостерігається обмеження як фізичного, так і емоційного компоненту пропорційно до збільшення ІМТ, результуючою чого є обмеження повсякденної діяльності пацієнта на тлі падіння соціальної активності, що може мати несприятливий вплив на комплаєнтність.

Аналіз кореляційних зв’язків між рівнем вітронектину та параметрами ліпідного профілю не виявив достовірних взаємин, а саме знайдено прямий зв’язок між вітронектином та ЛПНЩ (r=0,12; p>0,05), ЗХС (r=0,16; p>0,05), ТГ (r=0,09; p>0,05) та ЛПВЩ (r= -0,11; p>0,05).

Отримано кореляції між концентрацією галектину-3 та рівнем креатиніну крові (r=0,41; p<0,05), що свідчить про зв’язок між функцією нирок і активністю галектину-3 та підтверджує опубліковані раніше відомості щодо позиції стосовно галектину-3 як маркера ураження нирок [141; 142].

Рівень вітронектину корелював з кількістю лейкоцитів (r=0,39; p<0,05) у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням, що свідчить про ефект вітронектина як параметра гострої фази запалення.

Таким чином, проведене дослідження виявило збільшення об’єму порожнин ЛШ зі зниженням його інотропної функції у відповідь на високу активність галектину-3 та вітронектину сироватки крові на тлі збільшення ІМТ та значення ОТ, а також зростання проатерогенних фракцій ліпідограми на тлі гіпергалектинемії.

Під час другого клініко-діагностичного обстеження через 30 днів після після початку захворювання на ГІМ, крім загально прийнятих даних, пильну увагу приділено щодо інформованості пацієнтів про захворювання протягом 1 місяця після коронарної події та їх ставлення до лікування, тобто прихильність до рекомендацій лікаря. Отримані результати свідчать про невідповідність рекомендаціям Європейського Товариства Кардіологів щодо подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ) у хворих зі STEMI [148], адже адекватне зниження агрегаційної функції за допомогою призначення комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) з інгібіторами P2Y12-рецепторів (клопідогрель, тикагрелор, прасугрель) є необхідним патогенетично обґрунтованим заходом профілактики ранніх та віддалених ускладнень [149]. Сучасний представник групи інгібіторів P2Y12-рецепторів тромбоцитів, а саме, тикагрелор знижує ризик ішемічних подій, загальної смертності та смертності від серцево-судинних причин без підвищення рівня ризику геморагічних ускладнень при порівнянні з клопідогрелем та обумовлює найкраще співвідношення ефективність / безпека для тикагрелору.

Крім того, відсутність залежності антитромбоцитарної активності від поліморфізму CYP2C19 у тикагрелора порівняно з клопідогрелем разом з відстроченим початком дії останнього обумовлюють розвиток швидкого й потужного антиагрегантного ефекту тикагрелору – нового представника інгібіторів P2Y12-рецепторів [150]. Отримані результати дослідників узгоджуються з діючими рекомендаціями, згідно з якими тикагрелор є препаратом вибору для всіх пацієнтів з ГКС незалежно від як першорядної стратегії лікування, так і наявності елевації сегмента ST [149; 151; 152].

З іншого боку реальна клінічна практика показує, що витрати, пов’язані з необхідності самостійної купівлі лікарських засобів, значно знижують прихильність до лікування, і наша країна не є виключенням [152].

Хворі на ГІМ з супутнім ожирінням, залучені у дослідження, протягом 1 доби захворювання були розподілені на 2 групи: в 1 групі було обрано інвазивну стратегію реперфузійної терапії, а саме проведення ПКВ (n=31), для 2 групи було обрано тактику первинного тромболізису (стрептокіназа 1,5 млн ОД) (внаслідок фінансових причин) (n=44).

Лікування хворих на ГІМ здійснювалося згідно Наказу МОЗ України №455 Усі хворі отримували: тромболітичну терапію; нітрати за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів гострої серцевої недостатності (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін 1 мл внутрішньовенно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг внутрішньо) і інгібітор Р2YI2 рецепторів - клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 внутрішньо); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); бета-блокатори (метопролол до 25 мг внутрішньо); статини (аторвастатин 80 мг внутрішньо); діуретики (фуросемід 60-80 мг внутрішньовенно); блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг внутрішньо), при фракції викиду ≤ 40% конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг внутрішньо). Проведення первинного перкутанного втручання було критерієм виключення. У 100% випадків хворі на ГІМ, залучені до дослідження, були проінформовані лікуючим лікарем-кардіологом у спеціалізованому відділенні про необхідність дотримуватися рекомендацій щодо прийому препаратів після закінчення стаціонарного лікування, при детальному опитуванні виявлено, що 73% пацієнтів з ГІМ також отримали ґрунтовну інформацію шляхом самоосвіти з використанням інтернет-ресурсів.

Наступним етапом дослідження був аналіз динаміки вітронектину та галектину-3, а також змін параметрів ЯЖ у хворих після перенесеного ІМ при ожирінні. Термін спостереження складав 6 місяців.

У хворих після проведеного ПКВ рівень вітронектину вірогідно знизився на 24,4%, у той час коли в групі хворих після проведеного тромболізису зафіксовано дещо менш виразну динаміку даного параметра, а саме зниження на 13,9%.

За показником фіброгенезу галектином-3 отримано подібні зміни. У хворих після ПКВ рівень галектину-3 був достовірно менше порівняно з вихідними даними на 56,8%. У групі хворих після використання фібринолітичної терапії концентрація галектину-3 зменшилась на 33,8% при порівнянні з концентрацією до лікування.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження була оцінка змін гуморальних параметрів, а саме галектину-3 та вітронектину залежно від обраної комбінації препаратів у складі ПАТ (АСК + тикагрелор або АСК + клопідогрель). У групі хворих на ГІМ та ожиріння, які отримували тикагрелор у поєднанні з АСК достовірно знизився рівень галектину-3 на 35,1% та концентрація вітронектину на 24,7%. Подібні зміни отримано при аналізі динаміки показників, що вивчаються, на тлі ПАТ із застосуванням клопідогрелю. Так концентрація вітронектину у групі хворих після перенесеного ІМ при ожирінні, які отримували ПАТ з залученням АСК та клопідогрелю, знизилася вірогідно на 23,04% (p<0,05). Аналіз динаміки показника фіброгенезу галектину-3 на тлі комбінації АСК та клопідогрелю у хворих після перенесеного ІМ за наявності супутнього ожиріння продемонстрував позитивні зміни у вигляді достовірного зниження даного параметра на 19,2%.

Застосування комбінації АСК та тикагрелору у складі ПАТ у хворих з ожирінням після перенесеного ГІМ, порівняно з використанням клопідогрелю, сприяє більш виразному зниженню маркеру адгезії вітронектину та фактору фіброгенезу галектину-3 у хворих високого ризику згідно балів GRACE, що свідчить про можливість віддавати перевагу при лікуванні даної когорти хворих комбінації АСК та тикагрелору.

Наступним етапом дослідження був аналіз розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження.

Спостереження за хворими з ожирінням після перенесеного ІМ протягом 6 місяців показало, що у 28 осіб розвинувся повторний ІМ та/або НС, що складає 37,56% всіх хворих. Аналіз балів шкали GRACE у когорті хворих з повторними серцево-судинними катастрофами виявив, що усі хворі увійшли до групи високого ризику (бали за шкалою GRACE перевищували 136 балів).

З урахуванням того факту, що до ПАТ увійшли комбінації АСК з тикагрелором або клопідогрелем, ми дослідили розвиток кардіоваскулярних подій у хворих з ожирінням через півроку після перенесеного ГКС з елевацією сегмента ST. У групі хворих, які отримували ПАТ із залученням АСК та тикагрелору в 11 осіб зафіксовано повторний ІМ та/або НС, що складає 37,56%. У той час, коли в групі хворих, що отримували ПАТ у комбінації АСК з клопідогрелем, повторні серцево-судинні катастрофи виявлено у 17 осіб, що складає 22,8%. Тобто у групі хворих, які отримували лікування з використанням АСК з тикагрелором у складі ПАТ спостерігається нижчій рівень розвитку повторних коронарних подій, ніж у групі пацієнтів, що отримували АСК з клопідогрелем.

Таким чином хворим з ожирінням після перенесеного ІМ, що увійшли до групи високого ризику за шкалою GRACE, доцільно проводити лікування з залученням комбінації АСК та тикагрелору внаслідок більш виразного зменшення ризику виникнення повторних серцево-судинних катастроф, порівняно з комбінацією АСК та клопідогрелю.

Також до дизайну нашого дослідження входила оцінка динаміки ЯЖ. Дослідження параметрів ЯЖ у хворих з ожирінням після перенесеного ІМ в залежності від обраного метода реперфузії міокарда показало наявність змін. У хворих за наявності коморбідного ожиріння після перенесеного ІМ, яким було виконано ПКВ, спостерігалося вірогідне зростання балів за шкалою фізичного функціонування (PF). У хворих, яким було проведено фібринолітичну терапію, також виявлено покращення фізичного функціонування у вигляді достовірного збільшення балів. Подібні результати отримані за параметром фізично-рольового функціонування (RP), який вірогідно зростав за кількістю балів як в групі після ПКВ, так і після проведеної тромболітичної терапії (p<0,01). У хворих після перенесеного ІМ, яким було проведено ПКВ або терапію фібринолітиками, покращилась життєва активність (VT) (p<0,01). Позитивні зміни виявлено за показником соціального функціонування, кількість балів якого зростала на 79,9% та 55,8% відповідно в групі пацієнтів після ПКВ та на тлі проведення тромболітичної терапії. Параметри, що відображають емоційний компонент ЯЖ, а саме емоційно-рольове (RE) та ментальне функціонування (MH), покращилися як при проведенні ПКВ, так і після фібринолітичної терапії.

На сьогоднішній день пошук нових маркерів та факторів ризику виникнення небажаних кардіоваскулярних наслідків після перенесеного ГІМ у хворих, що мають коморбідні метаболічні порушення, а саме ожиріння, є ключовим завданням сучасної медицини.

У нашому дослідженні під час 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння було виявлено, що 37,56% хворих мали в анамнезі повторні події у вигляді нестабільної стенокардії (НС) та/або повторного ГІМ. У даній виборці НС було зіфіксовано у 43,18%, а повторний ГІМ – у 56,82% хворих. Крім того, рівень ІМТ перевищував 30 кг/м2 у всіх хворих, креатинін сироватки крові коливався в межах від 57 мкмоль/л до 276 мкмоль/л, розрахунок за шкалою GRACE перевищував 127 балів та становив у середньому 136,7±4,94 балів, а галектин-3 коливався в межах від 18,56 нг/мл до 33,74 нг/мл та складав в середньому 23,83±5,27 нг/мл.

Згідно дизайну дослідження, наступний етап був присвячений аналізу предикторних властивостей показників. За допомогою ROC-аналізу встановлено прогностичну цінність ОТ, ІМТ та креатиніну щодо повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння протягом півроку спостереження. За даними ROC-кривої ОТ виявив прогностичну інформативність при його рівні більш ніж 130 см. Визначена висока специфічність параметра - 96%, проте чутливість склала лише 33,3%, що деяким чином знижує його цінність. Площа під кривою (AUC) склала 0,65.

Що стосується рівня ІМТ, то даний параметр володів кращою прогностичною цінністю за рахунок чутливості 66,7% та специфічності 79,2%, AUC склала 0,704. Дані ROC-аналізу показали, що при ІМТ>34,13кг/м2 можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Дещо нижчим був показник специфічності креатиніну – 49,3%, але чутливість показала достатньо високий рівень у вигляді 75% у відношенні розвитку повторного ГІМ та/або НС протягом півроку після ГІМ, AUC склала 0,63. За даними ROC-кривої креатинін виявив предикторні властивості при рівні >85 мкмоль/л.

Дослідження виявило, що додавання до шкали GRACE показників концентрації галектину-3 протягом першої доби захворювання на ГІМ у хворих з ожирінням призвело до можливості прогнозувати високий ризик повторної коронарної події протягом 6-місячного терміну спостереження з чутливістю 94,4% та специфічністю 78,9% при рівні галектину-3 >12,83 нг/мл, AUC склала 0,83.

За результатами дослідження Цілуйко В.Й. та співав. [147], у хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка визначений на другу добу рівень концентрації галектину-3 розцінювався як незалежний фактор ризику розвитку нестабільної стенокардії, повторного ІМ та серцево-судинної смертності в наступні 30 місяців після коронарної події.

Найкращі результати щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді НС та/або ГІМ мав вітронектин, який при рівні >283,27 нг/мл володів як високою специфічністю (96%), так і чутливістю (86,7%), АUC склала 0,96.

Таким чином, за результатами нашого дослідження встановлено стійкий зв’язок між антропометричними показниками, а саме індексом маси тіла та об’ємом талії, та виникненням повторних кардіоваскулярних подій під час 6-місячного терміну спостереження за хворими на Q-позитивний інфаркт міокарда на тлі ожиріння. Функціональний стан нирок, визначений за допомогою креатинінемії, та галектинемія показали предикторні властивості щодо розвитку повторного ІМ та/або нестабільної стенокардії через 6 місяців після перенесеного ГКС з елевацією сегмента ST. За допомогою ROC-аналізу виявлено, що при рівні креатиніну сироватки крові >85 мкмоль/л, галектину - 3>12,83 нг/мл, ІМТ>34,13 кг/м2 та ОТ>130 см можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом півроку після перенесеного ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Як приклад використання предикторних властивостей вітронектину наводимо витяг з історії хвороби № 2410. Хвора К., 67 років, перебувала на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» з 02.04.2016р. по 12.04.2016р. з діагнозом: ІХС. Гострий (01.04.16) повторний (2) задній Q-позитивний інфаркт міокарда, постінфарктний (2013) і атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти, вінцевих артерій, догоспітальний тромболізис тенектеплазою 01.04.2016. СН II А ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик дуже високий. ГЛШН – серцева астма 02.04.2016р. Негоспітальна гіпостатична пневмонія клінічно. Ожиріння I ст. Пред’являла скарги на пекучий біль за грудиною з ірадіацією в між лопатковий простір, повністю купований на догоспітальному етапі введенням морфіну, виражену загальну слабкість, задишку при фізичних навантаженнях, нудоту. З анамнезу відомо, що гіпертонічною хворобою страждає протягом 5 років з максимальними значеннями АТ 200/100 мм.рт.ст. Раніше інсульти, порушення ритму заперечує. У 2013 році перенесла інфаркт міокарда, з приводу якого проходила курс стаціонарного лікування в ХМКЛ № 8. Згідно УЗД серця від 23.04.2013 - склеротичні зміни аорти, гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка, додаткова хорда лівого шлуночка. На даний час регулярно ніяких гіпотензивних препаратів не приймає. При підвищенні цифр артеріального тиску приймає папазол. Протягом 01.04.2016 відчувала себе задовільно. Больовий синдром не турбував. Різке погіршення стану 01.04.2016, коли близько 22:00 з'явилися вищенаведені скарги. Для усунення больового синдрому хвора самостійно приймала валідол. У зв’язку з тим, що больовий синдром зберігався більше години, була викликана бригада швидкої допомоги. Була надана допомога - нітрогліцерин, АСК, морфін в/в, гепарин 4000 од в/в. Була зареєстрована ЕКГ, на якій виявлена субепікардіальна ішемія в ділянці задньої стінки. Викликана спеціалізована бригада. Додатково введено атропін, тенектеплаза 6000 ОД в/в, інгаляція кисню. Повторно зареєстрована ЕКГ. Об΄єктивно: Стан середньої тяжкості. У свідомості, адинамічна та сонлива після введення наркотичних анальгетиків. Підвищеного харчування (ІМТ=33,21 кг/м2). Шкіра і видимі слизові чисті, бліді, ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза не збільшена. Над легенями перкуторно деяке вкорочення ясного легеневого звуку від кутів обох лопаток, аускультативно - на фоні ослабленого везикулярного дихання від кутів обох лопаток вислуховуються вологі хрипи. ЧДР - 18 на 1 хв. Сатурація кисню 77%. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,5 см від средньоключичной лінії. Тони серця приглушені, діяльність серця ритмічна. АТ 160/90 мм рт. ст. ЧСС = 82 уд. в хв., PS = 82 уд. в хв. Язик вологий, у кореня обкладений білуватим нальотом. Живіт м'який, безболісний, збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирового шару. Печінка у краю реберної дуги. Периферійних набряків немає. Фізіологічні випорожнення не порушені. У хворої було визначено кількісний тропонін I (02.04.2016р – 1,23 нг/мл), вітронектин (02.04.2016р – 400,33 нг/мл; 05.05.2016р – 256,44 нг/мл), галектин-3 (02.04.2016р – 16,45 нг/мл; 05.05.2016р – 8,11 нг/мл). Згідно результатів ROC кривої отримані дані свідчать на користь прогнозу розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли ГІМ на тлі ожиріння. При проведенні діагностичних заходів також було зафіксовано синусовий ритм, субепікардіальну ішемію в ділянці задньої стінки (елевація сегмента ST до 3 мм в II, III, avF) та на ЕКГ від 02.04.16 о 06:50 – синусовий ритм, еволюцію заднього Q-позитивного інфаркта міокарда. У клінічному аналізі крові від 02.04.2016р патологічних змін виявлено не було. УЗД серця 02.04.2016р – акинезія в задній стінці, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, ФВ 20%. Проведено лікування: тромболітична терапія (тенектеплаза 6 млн. ОД), ацетилсаліцилова кислота - навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально, тикагрелор - навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг двічі на добу перорально, еноксапарин - 40 мг підшкірно; еналаприл 5 мг 2 рази на добу внутрішньо; дигоксин 0,00025г; аторвастатин 80 мг внутрішньо; фуросемід 80 мг внутрішньовенно крапельно; пантопразол 40 мг, спіронолактон 25 мг. Стало відомо, що через 4 місяці після перенесеного ІМ у хворої відбулась дестабілізація ІХС у вигляді НС, що стало причиною повторної госпіталізації хворої до спеціалізованого стаціонару.

Щодо прогностичних властивостей галектину-3, наводимо витяг з історії хвороби № 5461. Хворий М., 56 років, перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27» з 04.09.2016р. по 21.09.2016р. з діагнозом: ІХС. Гострий (04.09.16) передній Q-позитивний інфаркт міокарда. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти, вінцевих артерій, госпітальний тромболізис стрептокіназою 05.09.2016. СН II А ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., ризик дуже високий. Ожиріння III ст. Хворий зазначав скарги на інтенсивного характера пекучий біль за грудиною, який з’явився близько 02:00 04.09.16р. та не був усунутий на догоспітальному етапі, також відмічав виражену загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженню. З анамнезу відомо, що хворий страждає гіпертонічною хворобою протягом 5 років з максимальними значеннями АД 200/100 мм.рт.ст. Раніше інфаркти, інсульти, порушення ритму заперечує, ніколи не лікувався в спеціалізованих кардіологічних стаціонарах. На даний час антигіпертензивну терапію не отримує. Погіршення стану відзначається з 02:00 04.09.16, коли з'явився давляче-пекучий біль за грудиною з ірадіацією під обидві лопатки, що супроводжувався холодним потом, почуттям нестачі повітря, різкої загальної слабкості. Самостійно жодних медикаментів не приймав. Визвана бригада швидкої медичної допомоги, зафіксовано АД 100/60 мм рт ст, надана допомога: клопідогрель 300 мг, нитрогліцерин 2 таблетки перорально, валідол 1 таблетка перорально, повторно зафіксовано АД 140/90 мм рт ст, пульс 96 ударів на хвилину. ЕКГ не була виконана, больовий синдром не був купований, хворого було доставлено до приймального відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27». Об΄єктивно: Загальний стан важкий. У свідомості. Значно підвищеного харчування (ІМТ= 43,61 кг/м2). Шкіра і видимі слизові чисті, бліді, ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза не збільшена. Над легенями перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання, ослаблене в задньо-базальних відділах. ЧДР - 16 на 1 хв. Сатурація кисню 92%. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,5 см від средньоключичной лінії. Тони серця приглушені, діяльність серця ритмічна. АТ 140/90 мм рт. ст. ЧСС = 92 уд. на хв., PS = 92 уд. на хв. Язик вологий, у кореня обкладений білуватим нальотом. Живіт м'який, безболісний, значно збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирового шару. Печінка біля краю реберної дуги (методом сукусії). Периферійних набряків немає. Фізіологічні випорожнення не порушені. У хворого було визначено кількісний тропонін I (04.09.2016р – 0,69 нг/мл), вітронектин (04.09.2016р – 397,16 нг/мл; 04.10.2016р – 255,8 нг/мл), галектин-3 (04.09.2016р – 31,87 нг/мл; 04.10.2016р – 14,43 нг/мл). Згідно результатів ROC аналізу, отримані дані свідчать на користь прогнозу розвитку повторного інфаркту міокарда та/або нестабільної стенокардії протягом 6-місяців після перенесеного ГІМ на тлі ожиріння. На ЕКГ від 04.09.2016 о 03:33– синусова тахікардія, блокада правої ніжки пучка Гіса, елевація сегмента ST до 5 мм по передній стінці у відведеннях V2-V5, на ЕКГ від 04.09.2016 о 17:58 – синусова тахікардія, початок еволюції переднього трансмурального інфаркту міокарда. За даними УЗД - акінезія в перетинково-верхівковій ділянці, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. ФВ – 38 %. Проведено лікування: тромболітична терапія (стрептокіназа 1,5 млн. ОД), промедол 1% - 1.0 в/в стр., нітрогліцерин 1% - 2мл на 200 мл 0,9% розчину NaCl в/в крапельно, АСК - навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально, клопідогрель - навантажувальна доза 300 мг, потім 75 мг на добу перорально, еноксапарин - 40 мг підшкірно; еналаприл 5 мг 2 рази на добу внутрішньо; метопролол 12.5 мг 2 рази на день перорально; аторвастатин 80 мг внутрішньо; фуросемід 80 мг внутрішньовенно крапельно; пантопразол 40 мг, спіронолактон 25 мг. Було встановлено, що через 5 місяців після перенесеного ІМ у хворого виник ангінозний біль тривалістю 25 хвилин, з ірадіацією в ліву руку, що стало причиною для екстреної госпіталізації хворого до спеціалізованого стаціонару з діагнозом гострого повторного інфаркту міокарда.

Тобто об’єктивно та інструментальними методами підтверджено предикторність рівня вітронектину˃283,27 нг/мл та галектину-3>12,83 нг/мл у відношенні розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння, що надає можливість застосовувати його з метою удосконалення діагностики.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням на підставі оцінки активності вітронектину та галектину-3, а також дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.
2. У хворих на гострий інфаркт міокарда спостерігається зростання рівня галектину-3 на 32,4% та концентрації вітронектину на 25,9% разом зі збільшенням проатерогенних ліпопротеїдів низької щільності, за умов співставних рівнів креатиніну при зниженні якості життя за рахунок рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, за наявності ожиріння, мультисудинного ураження коронарних артерій та ускладненого перебігу госпітального періода кардіоваскулярної події. Наявність гіпергалектинемії та вітронектинемії у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння супроводжується збільшенням балів шкали Генсіні, що характеризують тяжкість атеросклеротичного ураження коронарних судин.
3. У хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням визначається збільшення розмірів і об’ємів лівого шлуночка та зниження його контрактильності разом зі зростанням ступеня гіпертрофії лівого шлуночка та параметрів, відповідальних за міокардіально-артеріальну жорсткість, за умов ускладненого перебігу госпітального періоду інфаркту міокарда та мультисудинного ураження коронарних артерій.
4. Зростання індексу маси тіла та прогресування ожиріння абдомінального типу у хворих на гострий інфаркт міокарда супроводжується гіпервітронектинемією та гіпергалектинемією, що взаємопов’язані зі збільшенням кінцевого систолічного (r=0,44, p<0,05 та r=0,64, p<0,05 відповідно) та кінцевого діастолічного (r=0,48; p<0,05 та r=0,57; p<0,05 відповідно) об’ємів та зниженням контрактильності (r=-0,41; p<0,05 та r=-0,38; p<0,05 відповідно) разом зі збільшенням ліпопротеїдів низької щільності при зниженні ліпопротеїдів високої щільності за умов високої активності галектину - 3.
5. Застосування ацетилсаліцилової кислоти у комбінації як з тикагрелором, так і з клопідогрелем у складі подвійної антитромбоцитарної терапії після перенесеного гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням сприяло виразному зниженню маркеру адгезії вітронектину та галектину-3, а також супроводжується більш значним зниженням ризику кардіоваскулярних подій за умов проведеного первинного перкутанного втручання як метода реперфузії та при залученні до лікування ацетилсаліцилової кислоти з тикагрелором в групі високого ризику у віддаленому постінфарктному періоді.
6. Рівні галектину >12,83 нг/мл та вітронектину >283,26 нг/мл разом з показниками об'єму талії >130 см, індексу маси тіла >34,12 кг/м2, креатиніну >85 мкмоль/л можливо розглядати в якості предикторів виникнення повторних серцево-судинних подій протягом 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендується використання рівня вітронектину як маркера прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння при рівні >283,26 нг/мл.

2. Для прогнозування виникнення повторних кардіоваскулярних катастроф рекомендується визначати рівень галектину-3, зростання якого вище 12,83 нг/мл при рівнях об’єму талії >130 см, індексу маси тіла >34,13 кг/м2, креатиніну сироватки крові >85 мкмоль/л виявляє предикторні властивості у хворих на гострий інфаркт міокарда з ожирінням протягом півроку спостереження.

3. При призначенні подвійної антитромбоцитарної терапії хворим на гострий інфаркт міокарда групи високого ризику повторних серцево-судинних подій та ожиріння перевагу слід віддавати комбінації ацетилсаліцилової кислоти та тикагрелору у складі стандартної терапії внаслідок більш виразного зниження ризику виникнення кардіоваскулярних подій у віддаленому постінфарктному періоді на тлі ожиріння, порівняно з клопідогрелем.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров’я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України. Київ; 2016. 261 с.
2. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Укр. кардіол. журн. 2016;Дод. 3 Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України:5-14.
3. Теренда НО, Панчишин НЯ, Литвинова ОН, Петрашик ЮМ. Фактори ризику в розвитку інфаркту міокарда та шляхи їх корекції. Україна. Здоров’я Нації. 2017;(3):266-9.
4. Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Ринчак ПІ. Копептин, MRproADM і показники кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності ожиріння. Буковин. мед. вісн. 2015;19(1):65-8.
5. Quadros AS, Cambruzzi E, Sebben J, David RB, Abelin A, Welter D, et al. Red versus white thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: clinical and angiographic outcomes. Am Heart J. 2012 Oct;164(4):553-60. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.022. PubMed PMID: 23067914.
6. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008 Jan 29;117(4):e25-146. PubMed PMID: 18086926.
7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010 Feb 23;121(7):948-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666. PubMed PMID: 20177011.
8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J. 2014 Nov 7;35(42):2929. doi: 10.1093/eurheartj/ehu378. PubMed PMID: 25381246.
9. Rich MW. Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. Am J Geriatr Cardiol. 2006 Jan-Feb;15(1):7-11. Review. PubMed PMID: 16415640.
10. Fu G, Jia L, Zhao X, Wang Y, Chen X, Yang Y, et al. A comparison of intracoronary with intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Interv Cardiol. 2012 Jun;25(3):223-34. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00711.x. PubMed PMID: 22413751.
11. Куликов ВА. Фремингемское Исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. 2012;11(2):16-24.
12. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. Prog Cardiovasc Dis. 2010 Jul-Aug;53(1):10-4. doi: 10.1016/j.pcad.2010.01.001. PubMed PMID: 20620420.
13. Cecchini M, Warin L. Impact of food labelling systems on food choices and eating behaviours: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. Obes Rev. 2016 Mar;17(3):201-10. doi: 10.1111/obr.12364. PubMed PMID: 26693944.
14. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014 Feb 26;311(8):806-14. doi: 10.1001/jama.2014.732. PubMed PMID: 24570244.
15. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. Gastroenterology. 2007 May;132(6):2087-102. PubMed PMID: 17498505.
16. Гарапко ТВ. Зміни структурної організації тканини і органів внаслідок ожиріння. Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія: Медицина. 2017;(2):137-40.
17. Wever MCM, Dingemans AE, Geerets T, Danner UN. Screening for Binge Eating Disorder in people with obesity. Obes Res Clin Pract. 2018 May-Jun;12(3):299-306. doi: 10.1016/j.orcp.2018.02.002. PubMed PMID: 29530586.
18. Фадеенко ГД, Гриднев АЕ. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Ліки України. 2009;(7):55-64.
19. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983 May;67(5):968-77. PubMed PMID: 6219830.
20. Yusuf S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects. In: The European Society for Cardiology Congress; 2004 Aug 29 – Sept 1; Munich, Germany. Munich: Murphy M.S.A., 2004.
21. Лупанов ВП. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. РМЖ. 2003;(6):331.
22. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving lives, protecting people [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Overweight and obesity; [updated 2018 Sept 17; cited 2018 Dec 20]. Available from: https://www.cdc.gov/obesity/.
23. Guilherme A, Pedersen DJ, Henchey E, Henriques FS, Danai LV, Shen Y, et al. Adipocyte lipid synthesis coupled to neuronal control of thermogenic programming. Mol Metab. 2017 May 31;6(8):781-96. doi: 10.1016/j.molmet.2017.05.012. PubMed PMID: 28752043.
24. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. EMBO J. 2017 Jul 14;36(14):1999-2017. doi: 10.15252/embj.201696206. Review.
25. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2009 Apr;30(7):850-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehn573. PubMed PMID: 19136488.
26. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet. 2011 Mar 26;377(9771):1085-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0. PubMed PMID: 21397319.
27. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013 Mar;7(1):14-24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6. Review. PubMed PMID: 23471659.
28. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011 May;300(5):E877-85. doi: 10.1152/ajpendo.00626.2010. PubMed PMID: 21343542.
29. Russo A, Pirisinu I, Vacca C, Reginato E, Tomaro ES, Pippi R, et al. An intensive lifestyle intervention reduces circulating oxidised low-density lipoprotein and increases human paraoxonase activity in obese subjects. Obes Res Clin Pract. 2018 Jan - Feb;12(1S1):108-14. doi: 10.1016/j.orcp.2016.11.006. PubMed PMID: 27956218.
30. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. Science. 1987 Jul 24;237(4813):402-5. PubMed PMID: 3299705.
31. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994 Dec 1;372(6505):425-32. PubMed PMID: 7984236.
32. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem. 1996 May 3;271(18):10697-703.
33. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm. 2013 Dec 22;2013:139239. doi: 10.1155/2013/139239. PubMed PMID: 24455420.
34. Rebiger L, Lenzen S, Mehmeti I. Susceptibility of brown adipocytes to pro-inflammatory cytokine toxicity and reactive oxygen species. Biosci Rep. 2016 Jan 21;36(2). pii: e00306. doi: 10.1042/BSR20150193. PubMed PMID: 26795216.
35. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013 Mar;7(1):14-24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6. Review. PubMed PMID: 23471659.
36. Despres JP. Targeting abdominal obesity and the metabolic syndrome to manage cardiovascular disease risk. Heart. 2009 Jul;95(13):1118-24. doi: 10.1136/hrt.2008.151274. PubMed PMID: 19525261.
37. Skarn SN, Eggesbo HB, Flaa A, Kjeldsen SE, Rostrup M, Brunborg C, et al. Predictors of abdominal adipose tissue compartments: 18-year follow-up of young men with and without family history of diabetes. Eur J Intern Med. 2016 Apr;29:26-31. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.027. PubMed PMID: 26712453.
38. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007 Jul 3;116(1):39-48. PubMed PMID: 17576866.
39. Lalia AZ, Dasari S, Johnson ML, Robinson MM, Konopka AR, Distelmaier K, et al. Predictors of Whole-Body Insulin Sensitivity Across Ages and Adiposity in Adult Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):626-34. doi: 10.1210/jc.2015-2892. PubMed PMID: 26709968.
40. Goldani H, Adami FS, Antunes MT, Rosa LH, Fassina P, Quevedo Grave MT, et al. Applicatility of the visceral adiposity index (VAI) in the prediction of the components of the metabolic syndrome in elderly. Nutr Hosp. 2015 Oct 1;32(4):1609-15. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.9589. PubMed PMID: 26545525.
41. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, Jerosch-Herold M, Blankstein R, Petersen SE, et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Jul;25(7):667-76. doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.016. PubMed PMID: 26033394.
42. Djousse L, Bartz TM, Ix JH, Zieman SJ, Delaney JA, Mukamal KJ, et al. Adiposity and incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study. Obesity (Silver Spring). 2012 Sep;20(9):1936-41. doi: 10.1038/oby.2011.320.
43. Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD, Backer GD, Ducimetiere P, Jousilahti P, et al. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011 Oct;18(5):731-42. doi: 10.1177/1741826711412039. PubMed PMID: 21642320.
44. Hassani SE, Chu WW, Wolfram RM, Kuchulakanti PK, Xue Z, Gevorkian N, et al. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in dialysis patients. J Invasive Cardiol. 2006 Jun;18(6):273-7.
45. Lundberg GD. Is there a relationship between waist circumference and mortality? Medscape J Med. 2008;10(8):202. PubMed PMID: 18924654.
46. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 21;43(8):1439-44. PubMed PMID: 15093881.
47. Keil U. [The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives]. Gesundheitswesen. 2005 Aug;67 Suppl 1:S38-45. German.
48. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006 Aug 19;368(9536):666-78. Review. PubMed PMID: 16920472.
49. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezekowitz JA, Sharma AM, et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. Eur Heart J. 2009 Nov;30(21):2584-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehp288.
50. Rajamanickam A, Kapadia S, Butler S, Ellis S, Young JB. Does «The Obesity Paradox» exist for survival after a Percutaneous intervention? J Am Coll Cardiol. 2010 Mar;55(10 Suppl):A126.E1179. doi: 10.1016/S0735-1097(10)61180-1.
51. Angeras O, Albertsson P, Karason K, Ramunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Eur Heart J. 2013 Feb;34(5):345-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehs217. PubMed PMID: 22947610.
52. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. JAMA Cardiol. 2018 Apr 1;3(4):280-7. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022. PubMed PMID: 29490333.
53. Argueso P, Panjwani N. Focus on molecules: galectin-3. Exp Eye Res. 2011 Jan;92(1):2-3. doi: 10.1016/j.exer.2010.11.009. PubMed PMID: 21111733.
54. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. Autoimmun Rev. 2017 Jan;16(1):34-47. doi: 10.101 6/j.autrev.2016.09.023. PubMed PMID: 27666815.
55. Newlaczyl AU, Yu LG. Galectin-3 – a jack-of-all-trades in cancer. Cancer Lett. 2011 Dec 27;313(2):123-8. doi: 10.1016/j.canlet.2011.09.003. Review.
56. 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.
57. 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. Review. PubMed PMID: 24940712.
58. Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, Landa Ade L, Kipper B, Fard A, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. Cardiovasc Diagn Ther. 2012 Jun;2(2):147-64. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2012.06.03.
59. Березин ИИ. Патогенетическое и прогностическое значение галектина-3 при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии [автореферат дисертации]. Самара: Самар. гос. мед. ун-т; 2013. 28 с.
60. Chang YY, Chen A, Wu XM, Hsu TP, Liu LY, Chen YH, et al. Comparison the prognostic value of galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with chronic systolic heart failure. Int J Med Sci. 2014 Aug 13;11(11):1098-106. doi: 10.7150/ijms.8083. PubMed PMID: 25170292.
61. Кремзер АА. Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Патологiя. 2014;(2):60-5.
62. Morrow DA, O'Donoghue ML. Galectin-3 in cardiovascular disease: a possible window into early myocardial fibrosis. J Am Coll Cardiol. 2012 Oct 2;60(14):1257-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.032. PubMed PMID: 22939562.
63. 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.
64. 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. Review. PubMed PMID: 25577755.
65. 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.
66. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. Minerva Cardioangiol. 2016 Dec;64(6):595-602. PubMed PMID: 27119370.
67. Щукин ЮВ, Березин ИИ, Медведева ЕА, Селезнев ЕИ, Дьячков ВА, Слатова ЛН. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. Рос. кардиол. журн. 2013;(2):45-9. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-45-49.
68. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011 Feb;43(1):60-8. doi: 10.3109/07853890.2010.538080. PubMed PMID: 21189092.
69. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):391-403. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.038. PubMed PMID: 23219302.
70. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). JACC Heart Fail. 2014 Jun;2(3):289-97. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.007. PubMed PMID: 24952697.
71. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). Eur Heart J. 2012 Sep;33(18):2290-6.
72. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, et al. 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.
73. Tunon J, Blanco-Colio L, Cristobal C, Tarin 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.
74. 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.
75. Aksan G, Gedikli O, Keskin K, Nar G, İnci S, Yildiz 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.
76. Lepojarvi ES, Piira OP, Paakko E, Lammentausta E, Risteli J, Miettinen JA, et al. 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.
77. 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.
78. 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.
79. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006 Sep 19;48(6):1217-24. PubMed PMID: 16979009.
80. 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.
81. Szadkowska I, Wlazel RN, Migala M, Szadkowski K, Zielinska 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.
82. 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.
83. Szadkowska I, Wlazel RN, Migala M, Bajon-Laskowska K, Szadkowski K, Zielinska 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.
84. 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;223:458-64. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.070. PubMed PMID: 27544605.
85. 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.
86. Milner TD, Viner AC, MacKinnon AC, Sethi T, Flapan AD. Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. Acta Cardiol. 2014 Dec;69(6):595-602. PubMed PMID: 25643429.
87. 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.
88. 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.
89. Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuee J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012 Jan;14(1):74-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151. PubMed PMID: 22089058.
90. Erkilet G, Ozpeker C, Bothig D, Kramer F, Rofe D, Bohms B, et al. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. J Heart Lung Transplant. 2013 Feb;32(2):221-30. doi: 10.1016/j.healun.2012.11.011. PubMed PMID: 23352394.
91. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011 Feb;43(1):60-8. doi: 10.3109/07853890.2010.538080. PubMed PMID: 21189092.
92. 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.
93. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. Eur J Heart Fail. 2015 Feb;17(2):214-23. doi: 10.1002/ejhf.203. PubMed PMID: 25418979
94. Teixeira A, Arrigo M, Vergaro G, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Clinical benefits of natriuretic peptides and galectin-3 are maintained in old dyspnoeic patients. Arch Gerontol Geriatr. 2017 Jan - Feb;68:33-8. doi: 10.1016/j.archger.2016.08.010.
95. McEvoy JW, Chen Y, Halushka MK, Christenson E, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Galectin-3 and Risk of Heart Failure and Death in Blacks and Whites. J Am Heart Assoc. 2016 May 13;5(5). pii: e003079. doi: 10.1161/JAHA.115.003079. PubMed PMID: 27178204.
96. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. Eur J Heart Fail. 2013 May;15(5):511-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs205.
97. Lala RI, Darabantiu D, Pilat L, Puschita M. Galectin-3: A Link between Myocardial and Arterial Stiffening in Patients with Acute Decompensated Heart Failure? Arq Bras Cardiol. 2016 Feb;106(2):121-9. doi: 10.5935/abc.20150149. English, Portuguese. PubMed PMID: 26760784.
98. Piper SE, de Courcey J, Sherwood RA, Amin-Youssef GF, McDonagh TA. Serial galectin-3 for the monitoring of optimally treated stable chronic heart failure: A pilot study. Int J Cardiol. 2016 Mar 15;207:279-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.179.
99. Miller WL, Saenger AK, Grill DE, Slusser JP, Bayes-Genis A, Jaffe AS. Prognostic Value of Serial Measurements of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 and Galectin-3 in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. J Card Fail. 2016 Apr;22(4):249-55. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.07.017. PubMed PMID: 26277907.
100. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. Circ Heart Fail. 2013 Mar;6(2):219-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129. PubMed PMID: 23395934.
101. Beltrami M, Ruocco G, Dastidar AG, Franci B, Lucani B, Aloia E, et al. Additional value of Galectin-3 to BNP in acute heart failure patients with preserved ejection fraction. Clin Chim Acta. 2016 Jun 1;457:99-105. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.007. PubMed PMID: 27067445.
102. Kiwaki K, Novak CM, Hsu DK, Liu FT, Levine JA. Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. Obesity (Silver Spring). 2007 Jan;15(1):32-9. PubMed PMID: 17228029.
103. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Mar;95(3):1404-11. doi: 10.1210/jc.2009-1619. PubMed PMID: 20080851.
104. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. Pharmacol Res. 2008 Aug;58(2):88-111. doi: 10.1016/j.phrs.2008.06.007. PubMed PMID: 18620057.
105. Ekmekci OB, Ekmekci H. Vitronectin in atherosclerotic disease. Clin Chim Acta. 2006 Jun;368(1-2):77-83. Review. PubMed PMID: 16460719.
106. Preissner KT. Structure and biological role of vitronectin. Annu Rev Cell Biol. 1991;7:275-310. Review. PubMed PMID: 1725600.
107. Жерносеков ДД, Золотарева ЭН. Cтруктурно-функциональная характеристика витронектина и его роль в системе гемостаза. Biopolym. Cell. 2011;27(4):258-63. doi: 10.7124/bc.000107.
108. Chillakuri CR, Jones C, Mardon HJ. Heparin binding domain in vitronectin is required for oligomerization and thus enhances integrin mediated cell adhesion and spreading. FEBS Lett. 2010 Aug 4;584(15):3287-91. doi: 10.1016/j.febslet.2010.06.023. PubMed PMID: 20600001.
109. Thys M, Nauwynck H, Vandaele L, Bijttebier J, Maes D, Favoreel H et al. Vitronectin and Its Receptor (Integrin αvβ3) During Bovine Fertilization In Vitro. In: Perez-Marin CC, editor. A Bird's-Eye View of Veterinary Medicine [Internet]. [place unknown]: InTech; 2012. Available from: http://www.intechopen.com/books/a-bird-s-eye-view-of-veterinary-medicine/vitronectin-and-its-receptorintegrin-v-3-during-bovine-fertilization-in-vitro. doi: 10.5772/37408.
110. Reheman A, Gross P, Yang H, Chen P, Allen D, Leytin V, et al. Vitronectin stabilizes thrombi and vessel occlusion but plays a dual role in platelet aggregation. J Thromb Haemost. 2005 May;3(5):875-83. PubMed PMID: 15733060.
111. Zhong J, Yang HC, Kon V, Fogo AB, Lawrence DA, Ma J. Vitronectin-binding PAI-1 protects against the development of cardiac fibrosis through interaction with fibroblasts. Lab Invest. 2014 Jun;94(6):633-44. doi: 10.1038/labinvest.2014.51.
112. Коваль ЕА. Двойная антитромбоцитарная терапия у больных с острым инфарктом миокарда: вопросы, новые рекомендации и практика. Артер. гипертензия. 2012; (5):41-5.
113. Xian Y, Wang TY, McCoy LA, Effron MB, Henry TD, Bach RG, et al. Association of Discharge Aspirin Dose With Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the Treatment with ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. Circulation. 2015 Jul 21;132(3):174-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014992. PubMed PMID: 25995313.
114. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al.; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4. PubMed PMID: 20817281.
115. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2015 Jul 14;36(27):1762-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104. Review.
116. Collet JP, Kerneis M, Hulot JS, O'Connor SA, Silvain J, Mansencal N, et al. Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. Thromb Haemost. 2016 Jan;115(2):382-91. doi: 10.1160/TH15-05-0394.
117. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al.; Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. Circulation. 2012 Feb 28;125(8):978-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912.
118. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J. 2011 Dec;32(23):2933-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehr422. PubMed PMID: 22090660.
119. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. Am Heart J. 2014 Jan;167(1):68-76.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.010. PubMed PMID: 24332144.
120. Міністерство охорони здоров’я України. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»: Наказ № 455. Київ: МОЗ України; 2014 Лип 2. 92 с.
121. De Lorenzi V, Sarra Ferraris GM, Madsen JB, Lupia M, Andreasen PA, Sidenius N. Urokinase links plasminogen activation and cell adhesion by cleavage of the RGD motif in vitronectin. EMBO Rep. 2016 Jul;17(7):982-98. doi: 10.15252/embr.201541681. PubMed PMID: 27189837.
122. Zhong J, Yang HC, Kon V, Fogo AB, Lawrence DA, Ma J. Vitronectin-binding PAI-1 protects against the development of cardiac fibrosis through interaction with fibroblasts. Lab Invest. 2014 Jun;94(6):633-44. doi: 10.1038/labinvest.2014.51.
123. Rodrigues L, Mota M. Bioinspired Materials for Medical Applications. Braga, Portugal: Woodhead Publishing; 2016. 544 p.
124. Zhu J, Su X, Li G, Chen J, Tang B, Yang Y. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. Arch Med Sci. 2014 Oct 27;10(5):855-62. doi: 10.5114/aoms.2014.46206. Review.
125. Tobbia P, Brodie BR, Witzenbichler B, Metzger C, Guagliumi G, Yu J, et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. EuroIntervention. 2013 Feb 22;8(10):1134-42. doi: 10.4244/EIJV8I10A176. PubMed PMID: 23425539.
126. Aksan G, Gedikli O, Keskin K, Nar G, İnci S, Yildiz 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.
127. Ozturk D, Celik O, Satilmis S, Aslan S, Erturk M, Cakmak HA, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. Coron Artery Dis. 2015 Aug;26(5):396-401. doi: 10.1097/MCA.0000000000000252.
128. Papaspyridonos M, McNeill E, de Bono JP, Smith A, Burnand KG, Channon KM, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar;28(3):433-40. PubMed PMID: 18096829.
129. Ekmekci H, Sonmez H, Ekmekci OB, Ozturk Z, Domanic N, Kokoglu E. Plasma vitronectin levels in patients with coronary atherosclerosis are increased and correlate with extent of disease. J Thromb Thrombolysis. 2002 Dec;14(3):221-5.
130. Wang CH, Yang NI, Liu MH, Hsu KH, Kuo LT. Estimating systemic fibrosis by combining galectin-3 and ST2 provides powerful risk stratification value for patients after acute decompensated heart failure. Cardiol J. 2016;23(5):563-572. doi: 10.5603/CJ.a2016.0053. PubMed PMID: 27515479.
131. 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.
132. Yakar Tuluce S, Tuluce K, Cil Z, Emren SV, Akyildiz Zİ, 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.
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 Jun;18(6):506-11. doi: 10.1111/jch.12757. PubMed PMID: 26693954.
134. 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.
135. Егиев ВН, Майорова ЮБ, Мелешко АВ, Зорин ЕА. Определение качества жизни пациентов с морбидным ожирением с одномоментным анализом трех опростников -sf-36, gioli и анкеты ИКЖ. Вестн. РУДН. 2015;(1):46-53.
136. Wee CC, Davis RB, Huskey KW, Jones DB, Hamel MB. Quality of life among obese patients seeking weight loss surgery: the importance of obesity-related social stigma and functional status. J Gen Intern Med. 2013 Feb;28(2):231-8. doi: 10.1007/s11606-012-2188-0. PubMed PMID: 22956443.
137. Crandall DL, Busler DE, McHendry-Rinde B, Groeling TM, Kral JG. Autocrine regulation of human preadipocyte migration by plasminogen activator inhibitor-1. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2609-14.
138. 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.
139. Yakar Tuluce S, Tuluce K, Cil Z, Emren SV, Akyıldız Zİ, 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.
140. Lepojarvi ES, Piira OP, Paakko E, Lammentausta E, Risteli J, Miettinen JA, et al. 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.
141. Pate GE, Walinski HP, Bohunek L, Podor TJ. Validation of the vitronectin knockout mouse as a model for studying myocardial infarction: Vitronectin appears to influence left ventricular remodelling following myocardial infarction. Exp Clin Cardiol. 2013 Winter;18(1):43-7. PubMed PMID: 24294037.
142. Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, Akgul O, Ornek V, Yildirim HA, et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity. Kardiol Pol. 2017;75(4):351-9. doi: 10.5603/KP.a2016.0185.
143. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Mar;95(3):1404-11. doi: 10.1210/jc.2009-1619. PubMed PMID: 20080851.
144. Winter MP, Wiesbauer F, Alimohammadi A, Blessberger H, Pavo N, Schillinger M, et al. Soluble galectin-3 is associated with premature myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2016 May;46(5):386-91. doi: 10.1111/eci.12605.
145. 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.
146. Ji F, Zhang S, Jiang X, Xu Y, Chen Z, Fan Y, et al. Diagnostic and prognostic value of galectin-3, serum creatinine, and cystatin C in chronic kidney diseases. J Clin Lab Anal. 2017 Sep;31(5). doi: 10.1002/jcla.22074.
147. Целуйко ВИ, Лозовая ТА, Сасюк ОС. Галектин-3 как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Медицина неотлож. состояний. 2016;(5):70-4.
148. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PubMed PMID: 28886621.
149. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
150. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018 Jan 14;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. PubMed PMID: 28886622.
151. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Dec 23;130(25):2354-94. doi: 10.1161/CIR.0000000000000133. PubMed PMID: 25249586.
152. Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Librero J, Garcia-Sempere A, Pena LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. Heart. 2017 Jul;103(14):1082-8. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310610. PubMed PMID: 28249992.
153. Dunlay SM, Weston SA, Killian JM, Bell MR, Jaffe AS, Roger VL. Thirty-day rehospitalizations after acute myocardial infarction: a cohort study. Ann Intern Med. 2012 Jul 3;157(1):11-8. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201207030-00004.
154. Shah VK, Shalia KK, Nabar A, Pawar PP. Analysis of Soluble Factors During Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevated MI. Enliven [Internet]. Clin Cardiol Res. 2015;1(1):007. Available from: http://www.enlivenarchive.org/articles/analysis-of-soluble-factors-during-percutaneous-coronary-intervention-in-st-elevated-mi.pdf
155. Syvolap VD, Kyselov SM. Regulation of extracellular matrix in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy. Патология. 2014;(1):56-8.
156. Liu HL, Yang Y, Yang SL, Luo JP, Li H, Jing LM, et al. Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study. Clin Ther. 2013 Mar;35(3):261-72. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.009.
157. Kukuk S, Kretschmer A, Bruck H, Roth S, Brandt AS. [Retroperitoneal fibrosis: development of a biomarker profile for diagnosis and therapy monitoring]. Urologe A. 2015 Jan;54(1):52-61. doi: 10.1007/s00120-014-3713-z. German.
158. Celik A, Kalay N, Sahin O, Duran M, Korkmaz H, Kobat MA, et al. The importance of cardiac biomarkers on remodelling after myocardial infarction. J Clin Med Res. 2012 Feb;4(1):20-5. doi: 10.4021/jocmr759w. PubMed PMID: 22383923.
159. Di Diego JM, Antzelevitch C. Acute myocardial ischemia: cellular mechanisms underlying ST segment elevation. J Electrocardiol. 2014 Jul-Aug;47(4):486-90. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.02.005. PubMed PMID: 24742586.
160. Ma Y, de Castro Bras LE, Toba H, Iyer RP, Hall ME, Winniford MD, et al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. Pflugers Arch. 2014 Jun;466(6):1113-27. doi: 10.1007/s00424-014-1463-9. Review. PubMed PMID: 24519465.
161. Valavanis IK, Mougiakakou SG, Grimaldi KA, Nikita KS. A multifactorial analysis of obesity as CVD risk factor: use of neural network based methods in a nutrigenetics context. BMC Bioinformatics. 2010 Sep 8;11:453. doi: 10.1186/1471-2105-11-453. PubMed PMID: 20825661; PubMed Central PMCID: PMC2941694.

**ДОДАТКИ**

Додаток А.

**Список публікацій здобувача**

1. Боровик ЕН, Рындина НГ, Кравчун ПГ. Уровень галектина-3 у пациентов с острым инфарктом миокарда и ожирением различной степени тяжести: связь с антропометрией. Georgian Medical News. 2016;(12):42-5. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
2. Боровик КМ, Риндіна НГ, Кравчун ПГ, Сапричова ЛВ. Особливості вітронектинемії та антропометричних параметрів у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності ожиріння. Акт. проблеми сучас. медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. 2017; 17(1):60-2. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
3. Боровик КМ, Кравчун ПГ, Риндіна НГ. Вітронектин як маркер прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння. Буков. мед. вісн. 2017;21(3):8-14. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
4. Боровик КМ, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Глєбова ОВ, Леонідова ВІ. Якість життя у хворих за коморбідності гострого інфаркту міокарда та ожиріння: фокус на фізичний і емоційний компоненти. Кардіологія: від науки до практики. 2017;(1):26-32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
5. Боровик КМ, Кравчун ПГ, Риндіна НГ. Особливості ліпідограми, рівнів тропоніну та аналіз показників якості життя у хворих на Q-позитивний інфаркт міокарда за наявності супутнього ожиріння. Пробл. ендокрин. патології. 2017;(2):20-6. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
6. Боровик КМ. Фактори ризику розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння. Укр. журн. медицини, біології та спорту. 2017;(6):63-7. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
7. Borovyk KM, Kravchun PG, Ryndina NG. Forecasting of recurrent cardiovascular events in 6 months of monitoring of patients after acute myocardial infarction with concomitant obesity. Science Review. 2018;(1):41-5. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
8. Borovyk KM, Kravchun PG, Ryndina NG, Tytova GYu, Yermak OS. Gensini score as a marker of the coronary artery atherosclerotic lesions severity and its relation with galectin-3 concentration in patients with acute myocardial infarction and abdominal obesity. World Science. 2018;(4):22-7. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
9. Боровик КМ, Риндіна НГ, Кравчун ПГ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем вітронектину. Патент України UА 121305 U. 2017 Лист 27. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*
10. Боровик КМ, Риндіна НГ, Кравчун ПГ, винахідники; Харківський національний медичний університет патентовласник. Спосіб оцінки факторів ризику розвитку повторного інфаркту міокарда після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST та ожирінням. Патент України UА 123559. 2018 Лют 26. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*
11. Боровик ЕН, Кравчун ПГ, Рындина НГ. Особенности эмоциональной составляющей качества жизни у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим ожирением. В: VəliYusifOğluAxundovun: 100 illikyubileyinə həsrhəsredilmiş elmi-praktikkonfransıntezislər. Баку; 2016. с. 91. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
12. Боровик КМ, Риндіна НГ, Кравчун ПГ. Визначення ефектів галектину-3 на розвиток та прогресування перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням. В: Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л. Т. Малої. 2016 Квіт 25-26; Харків, Україна. Харків; 2016. с. 54. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
13. Боровик ЕН, Мухамедова Н. Оценка качества жизни больных с острым инфарктом миокарда с сопутствующим ожирением. В: Медицинская наука: достижения и перспективы. Материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан. 2016 Апр 29; Душанбе, Таджикистан. Душанбе; 2016. с. 19. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
14. Боровик КМ, Риндіна НГ, Кравчун ПГ. Роль вітронектину та галектину-3 у розвитку та прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням. В: Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л. Т. Малої. 2016 Квіт 25-26; Харків, Україна. Харків; 2016. с. 55. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
15. Боровик КМ, Риндіна НГ. Визначення особливостей основних складових якості життя у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння. В: Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2016 Лист 4; Харків, Україна. Харків; 2016. с. 32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
16. Боровик ЕН, Кравчун ПГ, Рындина НГ. Влияние физического и эмоционального компонента на качество жизни больных с коморбидной патологией острого инфаркта миокарда и ожирения. В: Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма. Тезисы Республиканской научно-практической конференции. 2016 Апр 15; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2016. с. 21. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
17. Боровик КМ, Риндіна НГ, Кравчун ПГ. Визначення ефектів вітронектину на розвиток та прогресування перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням. В: Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л. Т. Малої. 2016 Квіт 25-26; Харків, Україна. Харків; 2016. с. 53. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
18. Borovyk K, Saiika AI. The features of the quality of life in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity. In: Actual problems of clinical and theoretical medicine. Materials of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students; 2016 Apr 25-26; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2016. p. 317. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
19. Боровик КМ, Кравчун ПГ, Риндіна НГ. Вплив вітронектину та галектину-3 на розвиток та прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ожирінням. В: Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології. П’ятнадцяті Данілевські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2016 Бер 10-11; Харків, Україна. Харків; 2016. с. 35. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
20. Боровик КМ, Пайміна ІС. Зміни активності вітронектинемії у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння з урахуванням типу розподілу жирової тканини. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 105. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
21. Боровик ЕН, Рындина НГ. Взаимосвязь концентрации витронектина с индексом массы тела у больных с острым инфарктом миокарда и ожирением абдоминального типа. В: Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины. Тезисы Республиканской научно-практической конференции; 2017 Апр13; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2017. с. 32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
22. Боровик КМ, Риндіна НГ. Аналіз показників антропометрії та вітронектинемії у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням. В: Матеріали 78-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених; 2017 Квіт 26-28; Львів, Україна. Львів; 2017. с. 11-12. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
23. Borovyk KM, Koteliukh MYu, Ryndina NG. The features of acute myocardial infarction in patients with metabolic disorders. In: 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists; 2017 May 24-26; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2017. p. 50. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
24. Боровик КМ, Єрмак ОС, Риндіна НГ. Визначення рівнів вітронектину як маркера прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності ожиріння. В: Цукровий діабет як інтегральна проблема в внутрішньої медицини. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2017 Вер 7; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 42. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
25. Боровик КМ, Риндіна НГ. Асоціація вітронектинемії з індексом маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння абдомінального типу. В: Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер 20-22; Київ, Україна. Київ; 2017. с. 45. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*
26. Боровик КМ, Фарес А. Аналіз основних показників якості життя у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST на тлі абдомінального ожиріння. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2018 Січ 22-24; Харків, Україна. Харків; 2018. с. 91-2. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
27. Боровик КМ, Мартовицкий ДВ, Глєбова ОВ. Оцінка ризику розвитку повторного інфаркту міокарда у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння протягом 6-місячного терміну спостереження. В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2018 Січ 22-24; Харків, Україна. Харків; 2018. с. 92. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
28. Боровик КМ, Риндіна НГ, Глєбова ОВ. Зв'язок вітронектину та показників антропометрії у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі ожиріння. В: Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики. Науково-практична конференція з міжнародною участю. 2018 Квіт 20; Харків, Україна. Харків; 2018 с. 24. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
29. Боровик КМ, Риндіна НГ, Сапричова ЛВ. Предикторні властивості галектину-3 щодо розвитку повторного інфаркту міокарда у хворих після перенесенного гострого коронарного синдрому в елевацією сегмента ST за наявності ожиріння протягом 6-місячного терміну спостереження. В: Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики. Науково-практична конференція з міжнародною участю. 2018 Квіт 20; Харків, Україна. Харків; 2018 с. 25. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
30. Боровик КМ, Риндіна НГ, Цівенко ВМ. Вітронектин та особливості реактивності організму хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння. В: Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики. Науково-практична конференція з міжнародною участю. 2018 Квіт 20; Харків, Україна. Харків; 2018 с. 26. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
31. Боровик КМ, Риндіна НГ, Ткаченко МО. Галектин-3 як маркер атеросклеротичного ураження артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння. В: Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки; 2018 Трав 24; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 9. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
32. Боровик КМ, Риндіна НГ, Глєбова ОВ, Цівенко ВМ. Асоціація вітронектину та індексу маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі абдомінального ожиріння. В: Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки; 2018 Трав 24; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 10. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
33. Borovyk K, Sultan N. The relation between galectin-3 concentration and coronary artery atherosclerotic lesions severity in patients with acute myocardial infarction and abdominal obesity. In: ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: Abstract book; 2018 May 23-25; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2018. p. 94. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*
34. Borovyk K, Davis H, Yermak OS. The frequency of the coronary arteries damage in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity. In: ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: Abstract book; 2018 May 23-25; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2018. p. 99. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

**Додаток Б**

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма. Тезисы Республиканской научно-практической конференции. 2016 Апр 15; Ташкент, Узбекистан - публікація тез.
2. Медицинская наука: достижения и перспективы. Материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан. 2016 Апр 29; Душанбе, Таджикистан - публікація тез.
3. Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л.Т. Малої. 2016 Квіт 25-26; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
4. Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2016 Лист 4; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
5. Actual problems of clinical and theoretical medicine. Materials of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students; 2016 Apr 25-26; Kharkiv, Ukraine - стендова доповідь та публікація тез.
6. Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології. П’ятнадцяті Данілевські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2016 Бер 10-11; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
7. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
8. 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists; 2017 May 24-26; Kharkiv, Ukraine - доповідь та публікація тез.
9. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер 20-22; Київ, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
10. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2018 Січ 22-24; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
11. Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики. Науково-практична конференція з міжнародною участю. 2018 Квіт 20; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.
12. II International Scientific and Practical Conference «Science of the XXI Century: Problems and Prospects of Researches» Nov 18, 2018; Warsaw, Poland - доповідь та публікація статті.
13. IV International Scientific and Practical Conference «Methodology of Modern Research» 2018, March 31; Dubai, UAE - доповідь та публікація статті.