

Уровень фракталкина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования - оценить уровни фракталкина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий, а также его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы: обследовано 131 пациента с ИБС (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались уровни фракталкина.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без, повышены уровни фракталкина достоверно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий ($p < 0,05$). В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения фракталкина более 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 85,5% и 95,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,909 \pm 0,0237$ (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$). Прогностическая значимость фракталкина в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена для значения фракталкина более 468 пг/мл, чувствительность и специфичность

метода становлять 88,8% і 56,6% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) - $0,742 \pm 0,0431$ (95% довірительний інтервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$). Прогностична значимість визначення рівня фракталіну для прогнозування наявності дифузної поразки коронарних артерій встановлена для значення фракталіну більше 596 пг/мл, чутливість і специфічність методу становлять 56% і 96,3% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) - $0,802 \pm 0,0396$ (95% довірительний інтервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$).

Висновки. Визначення рівня фракталіну має важливе значення як в прогнозуванні наявності атеросклеротичної поразки коронарних судин, так і діагностики гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій, дифузної поразки коронарного русла.

Ключові слова: фракталін, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, маркер ендотеліальної дисфункції.

Резюме

Рівень фракталіну і його значення в прогнозуванні наявності і вираженості атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Мета дослідження - оцінити рівні фракталіну у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в залежності від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу і характеру ураження коронарних артерій, а також його значення в прогнозуванні наявності і вираженості атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи: обстежено 131 пацієнт ІХС (89 чоловіків, 42 жінок), середній вік яких склав $59,6 \pm 9,11$ років. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на 2 групи: 1-а група ($n = 70$) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група ($n = 61$) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. У всіх хворих оцінювалися рівні фракталіну.

Результати. В ході дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ІХС як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без, підвищені рівні фракталіну достовірно в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). У осіб з дифузним ураженням

коронарних артерій як з супутнім ЦД 2-го типу, так і без рівні фракталкіну були достовірно вище, ніж в осіб без дифузного ураження коронарних артерій ($p < 0,05$). В ході дослідження прогностична значимість щодо наявності коронарного атеросклерозу встановлена для значення фракталкіну більш 466 пг/мл, чутливість і специфічність методу високі і становлять 85,5% і 95,5% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) $-0,909 \pm 0,0237$ (95% довірчий інтервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$). Прогностична значимість фракталкіну щодо наявності гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій встановлена для значення фракталкіну понад 468 пг/мл, чутливість і специфічність методу складають 88,8 % і 56,6% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) $- 0,742 \pm 0,0431$ (95% довірчий інтервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$). Прогностична значимість визначення рівню фракталкіну для прогнозування наявності дифузного ураження коронарних артерій встановлена для значення фракталкіна більш 596 пг/мл, чутливість і специфічність методу складають 56% і 96,3% відповідно, площа під ROC кривою (AUC) $- 0,802 \pm 0,0396$ (95% довірчий інтервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$).

Висновки. Визначення рівню фракталкіну має важливе значення як в прогнозуванні наявності атеросклеротичного ураження коронарних судин, так і діагностики гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій, дифузного ураження коронарного русла.

Ключевые слова: фракталкін, атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, маркер ендотеліальної дисфункції.

Abstract

Fractalkine level and its importance in forecasting presence and severity of coronary atherosclerosis

Zhuravlyova L., Lopina N.

The purpose of research - to assess the fractalkine levels in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence type 2 diabetes mellitus (T2DM), the nature of coronary artery lesions, and its value in predicting the presence and severity of coronary atherosclerotic lesions.

Materials and Methods: 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.6 ± 9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n = 70) - patients with concomitant T2DM, 2nd group (n = 61) - patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also were assessed the levels of fractalkine.

Results: The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of fractalkine compared with the control group ($p < 0.05$). In patients with diffuse coronary artery disease with concomitant T2DM and without T2DM mellitus fractalkine levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ($p < 0.05$). In the study, the predictive value for the presence of coronary atherosclerosis was set for the value of fractalkine more than 466 pg/ml, the sensitivity and specificity of high and up 85.5% and 95.5%, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.909 ± 0.0237 (95% confidence interval. 0.852 to 0.950; $p < 0.0001$). Prognostic significance for the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries is set for the value of fractalkine more than 468 pg/ml, the sensitivity and specificity of 88.8% and amount to 56.6%, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.742 ± 0.0431 (95% CI: 0.665-0.810; $p < 0.0001$). Prognostic significance determination fractalkine level for predicting the presence of diffuse coronary artery disease is set for the value of fractalkine more than 596 pg/ml, the sensitivity and specificity of 56% and account for 96.3%, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.802 ± 0.0396 (95% CI: 0.724-0.867; $p < 0.0001$).

Conclusions. Determination of fractalkine level is important in predicting the presence of atherosclerotic lesions of the coronary vessels and the presence of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

Keywords: fractalkine, atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction.

Актуальность исследования.

Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных СД 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [8,11]. По данным Huang Y. и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [7].

Семейство хемокинов в целом имеет большое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так как активизирует лейкоциты и способствует их адгезии к сосудистой стенке, то есть усиливает воспаление в эндотелии, играет важную роль на всех этапах прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний от образования атеросклеротической бляшки до её разрыва [8]. По данным Shah R. и соавт. было показано, что хемокин фракталкин (CX3CL1), источником которого является эндотелий также вырабатывается жировой тканью при ожирении [14]. Он был описан как многодоменный белок большого размера, молекулярной массой 95 кДа. Фракталкин вырабатывается в многочисленных клетках, но, более всего в активированных эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах [9,12,16].

Фракталкин усиливает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в ткани за счет повышения селектин-опосредованного связывания, вызывая адгезию и, в конечном итоге, миграцию лейкоцитов через эндотелиальный слой. В последнее время в некоторых исследованиях на культурах гладкомышечных клеток продемонстрировано, что CX3CL1 обладает антиапоптотическими свойствами, и влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток, и, как следствие, может иметь важное значение в развитии и прогрессировании сосудистой патологии, где

баланс пролиферации гладко-мышечных клеток и процессы апоптоза играют важнейшую роль в развитии стенозирования сосудов [10,16].

Shah R. и соавт. в своём исследовании показали, что фракталкин является адипохемокином, который вырабатывается адипоцитами и клетками стромы сосудов в ответ на системное воспаление в организме и находится в больших концентрациях в подкожной жировой ткани у лиц с ожирением [14]. Авторы продемонстрировали, что у лиц с СД 2-го типа имеют большие значения уровня CX3CL1 в сравнении с лицами без сопутствующего СД. Известно, что высокая концентрация глюкозы, способствует экспрессии фракталкина гладко-мышечными клетками и эндотелиальными клетками в экспериментах (in vitro), что способствует усилению адгезии моноцитов и потенциально вызывает развитие и прогрессирование атерогенеза [13,16]. Возможная связь между уровнем фракталкина, СД и атерогенезом в настоящее время до конца не изучена, показано, что увеличение уровней фракталкина у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа может способствовать замедлению разрушения моноцитов, и тем самым способствовать развитию и прогрессированию атерогенеза.

Однако, в настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость уровня хемокина фракталкина в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него. Отсутствуют целенаправленные исследования, которые изучали бы взаимосвязь указанного маркера эндотелиальной дисфункции с показателями поражения сосудов.

Цель работы - оценить уровни фракталкина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий, а также его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»

г.Харькова было обследовано 131 пациента (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клиничко-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронарорентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Лутай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4,5]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3, 6,15]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень фракталкина определялся с помощью набора реактивов RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США) иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений коронарных артерий, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [4]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения коронарных артерий стенозы как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация, в

целом, достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения коронарных артерий [4,5].

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов коронарных артерий (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий более 70%). Пациенты первой группы разделены на - 1а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%). Также в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы - 1в подгруппа - пациенты 1-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 1 г подгруппа - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий; 2в подгруппа - пациенты 2-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 2 г подгруппа - пациенты 2-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий. Диффузный характер поражения коронарных артерий подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (Табл.1.).

Табл.1. Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
стенозы коронарных артерий < 70%	стенозы коронарных артерий ≥70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
27%	73%	60%	40%
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
стенозы коронарных артерий < 70%	стенозы коронарных артерий ≥ 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
24,6%	75,4%	13,1%	86,9%

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики. Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применялся ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывалась площадь под рок-кривой (AUC - Area Under Curv). Модель считалась адекватной при площади под кривой более 0,5 при значении $p < 0,05$. Значения AUC 0,5-0,6 оценивались как низкая прогностическая значимость метода диагностики, 0,6-0,7 - средняя прогностическая значимость метода диагностики, 0,7-0,8 - хорошая прогностическая значимость метода диагностики, более 0,8 - как высокая прогностическая значимость метода диагностики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты и обсуждение.

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни фракталикина ($p < 0,05$). Кроме того у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены уровни фракталикина ($611,84 \pm 123,94$ пг/мл vs $495,36 \pm 95,56$ пг/мл; $p_{12} = 0,00001$) (Табл.2).

Табл.2. Оценка уровней фракталикина у больных ИБС в сравнении с контрольной группой.

Группы Показатель	Контроль ($n_k=20$)	1 группа ($n_1=70$)	2 группа ($n_2=61$)
Уровень фракталикина, пг/мл	$384 \pm 69,86$	$611,84 \pm 123,94^*/\#$	$495,36 \pm 95,56##$

Примечание: здесь и далее - количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически значимо: * $p = 0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов контрольной группы статистически значимо: # $p = 0,00001$; ## $p = 0,00001$.

При оценке показателей фракталикина у пациентов 1-ой группы выявлено его достоверное повышение у лиц 1б подгруппы с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий ($630,22 \pm 135,46$ пг/мл vs $562,53 \pm 66,24$ пг/мл; $p_{1a1b} = 0,0413$). У лиц 2б подгруппы также было отмечено статистически значимое повышение уровня фракталикина при большей выраженности атеросклеротического процесса ($514,66 \pm 80,88$ пг/мл vs $430,57 \pm 114,58$ пг/мл; $p_{2a2b} = 0,0026$) (Табл.3.).

Табл.3. Оценка уровней фракталикина у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий.

Группы	1 (n=70)	1a (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2a (n=15)	2б (n=46)
Показатель						
Уровень фракталкина, пг/мл	611,84± 123,94*	562,53± 66,24#	630,22 ±135,46	495,36 ±95,56	430,57 ±114,5##	514,66 ± 80,88

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически значимо: * $p = 0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1б подгруппы статистически значимо: # $p = 0,0413$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2б подгруппы статистически значимо: ## $p = 0,0026$.

Также нами были проанализированы уровни фракталкина у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий. Уровень фракталкина у лиц с наличием диффузного поражения коронарных артерий в подгруппах обеих групп был достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных сосудов – у пациентов 1в-подгруппы достоверно выше, чем у лиц 1г-подгруппы ($657,57 \pm 131,53$ пг/мл vs $543,25 \pm 69,65$ пг/мл; $p_{1в1г} = 0,0001$), у пациентов 2в – подгруппы достоверно выше, чем у пациентов 2г-подгруппы ($558,50 \pm 44,12$ пг/мл vs $485,83 \pm 97,81$ пг/мл; $p_{2в2г} = 0,044$) (Табл.4.).

Табл.4. Оценка уровней фрактакина у ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий.

Группы	1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения	
		Да - 1в (n=42)	Нет - 1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет - 2г (n=53)
Показатель						
Уровень фракталкина, пг/мл	611,84 ± 123,94*	657,57 ± 131,53#	543,25 ± 69,65	495,36 ± 95,56	558,50 ± 44,12##	485,83 ± 97,81

Примечание: Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически значимо: * $p = 0,00001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 1г подгруппы статистически значимо: # $p = 0,0001$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2г подгруппы статистически значимо: ## $p = 0,044$.

Кроме того, при проведении оценки чувствительности и специфичности уровня фракталкина в прогнозировании атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении коронарного атеросклероза установлена для значения фракталкина более 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют 85,5% и 95,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,909 \pm 0,0237$ (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$) (Рис.1.).

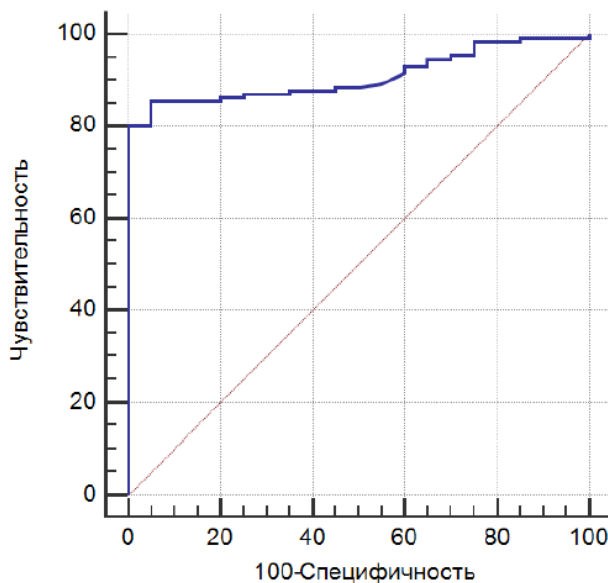


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность определения уровня фракталкина при выявлении пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Площадь под кривой (AUC)=0,909, станд.ошибка=0,0237; $p < 0,0001$, 95% ДИ=0,852-0,950.

Также нами оценивалась диагностическое значение определения уровня фракталкина в отношении прогнозирования выраженности поражения коронарных артерий – наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения коронарных артерий.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена для значения фракталкина более 468 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составляют 88,8% и 56,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,742 \pm 0,0431$ (95% доверительный интервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$) (Рис.2.).

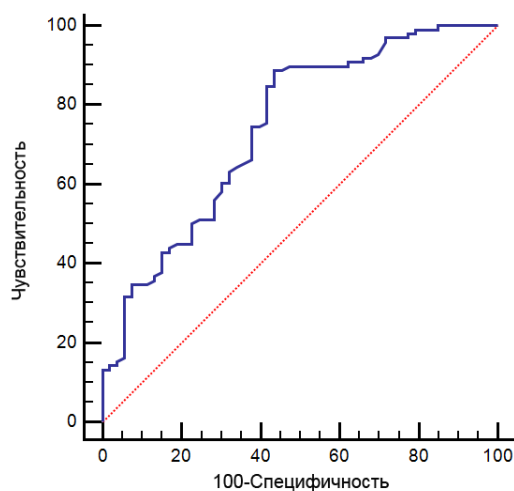


Рисунок 2. Чувствительность и специфичность определения уровня фракталкина при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с установленной ИБС. Площадь под кривой (AUC) = 0,742, станд.ошибка=0,0431; $p < 0.0001$, 95% ДИ=0,665-0,810.

Прогностическая ценность определения уровня фракталкина у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных артерий выше: информативность в отношении наличия диффузного поражения коронарных артерий у больных с ИБС установлена для значения фракталкина более 596 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составляют 56% и 96,3% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,802 \pm 0,0396$ (95% доверительный интервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$ (Рис.3.).

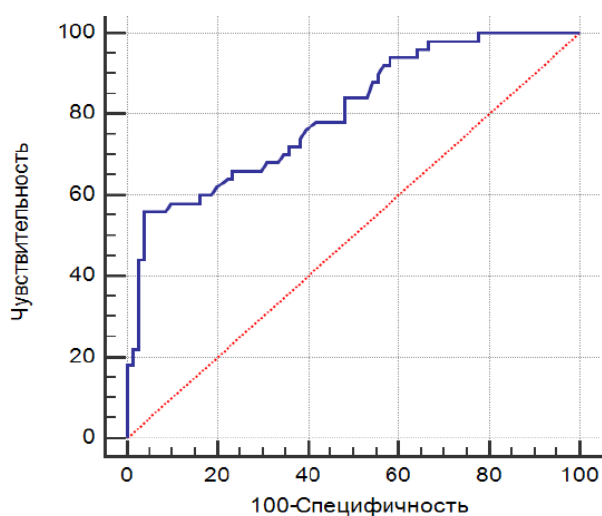


Рисунок 3. Чувствительность и специфичность определения уровня фракталкина при прогнозировании наличия диффузного поражения коронарных артерий у пациентов с установленной ИБС.

артерий у пациентов с установленной ИБС. Площадь под кривой (AUC) = 0,802, станд.ошибка=0,0396; $p < 0,0001$, 95% ДИ= 0,724-0,867.

По данным проведенного нами исследования определение уровня фракталкина имеет высокую прогностическую значимость в отношении диагностики коронарного атеросклероза (площадь под ROC кривой (AUC) - 0,909 \pm 0,0237 (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$)). Прогностическая значимость определения уровня фракталкина в отношении диагностики гемодинамически значимых стенозов хорошая (площадь под ROC кривой (AUC) - 0,742 \pm 0,0431 (95% доверительный интервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$)). Прогностическая значимость определения уровня фракталкина в отношении диагностики диффузного поражения коронарных артерий высокая (площадь под ROC кривой (AUC) - 0,802 \pm 0,0396 (95% доверительный интервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$)).

Выводы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркера эндотелиальной дисфункции – фракталкина, участвующего в хемотаксисе лейкоцитов, развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса, у пациентов с ИБС и его прогностическую диагностическую ценность, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни фракталкина достоверно в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).
2. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина в сравнении с подгруппой больных ИБС без гемодинамически значимых стенозов ($p < 0,05$).
3. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий ($p < 0,05$).
4. В ходе исследования прогностическая значимость в отношении наличия коронарного атеросклероза установлена для значения фракталкина более 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют

85,5% и 95,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,909 \pm 0,0237$ (95% доверительный интервал: 0,852 до 0,950; $p < 0,0001$).

5. Прогностическая значимость фракталкина в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий установлена для значения фракталкина более 468 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составляют 88,8% и 56,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,742 \pm 0,0431$ (95% доверительный интервал: 0,665-0,810; $p < 0,0001$).
6. Прогностическая значимость определения уровня фракталкина для прогнозирования наличия диффузного поражения коронарных артерий установлена для значения фракталкина более 596 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составляют 56% и 96,3% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,802 \pm 0,0396$ (95% доверительный интервал: 0,724-0,867; $p < 0,0001$).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего СД. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий. Определение уровня фракталкина имеет важное значение как в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов, так и наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, диффузного поражения коронарного русла.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець //

- Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледощук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. –К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
 3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6–70.
 4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
 5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.
 6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
 7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // Annals of Medicine. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
 8. Ikejima H. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris / H. Ikejima, T. Imanishi, H. Tsujioka et al. // Circulation Journal. – 2010. – Vol. 74. – P.337–345.
 9. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // Blood. – 2011. – Vol.118. – e156–e167.
 10. Liu H. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice / H. Liu, D. Jiang, S. Zhang, B. Ou // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2010. – Vol. 24. – P.17–24.

11. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol.191. – P.211–9.
12. Maegdefessel L. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects / L. Maegdefessel, A. Schlitt, S. Pippig, et al. // *Vascular Health and Risk Management*. – 2009. – Vol. 5. – P.849–857.
13. Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33. – P.2297–2305.
14. Shah R. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C.C. Hinkle, J.F. Ferguson et al. // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P.1512–1518.
15. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.
16. White G.E. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G.E. White, T.C. Tan, A.E. John, C. Whatling, W.L. McPheat, D.R. Greaves // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 85. – P.825–835.