МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ХВИСЮК МАРІЯ ОЛЕКСІІВНА

УДК 616-005.4-085.212.3:577.587.11

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертація на правах рукопису

Роботу виконано в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Науковий керівник:**доктор медичних наук, професор

**БІЛЬЧЕНКО Олександр Вікторович,**

 Харківська медична академія післядипломної освіти,

завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини

**Офіційні опоненти:**доктор медичних наук, професор

**КНЯЗЬКОВА Ірина Іванівна,**

Харківський національний медичний університет,

завідувач кафедри клінічної фармакології та внутрішньої

медицини;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

**КОЛЕСНІКОВА Олена Вадимівна,**

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»,

заступник директора з наукової роботи.

 Захист відбудеться “30” листопада 2018 року о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків, проспект Науки, 4).

Автореферат розіслано «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 року

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04

доктор медичних наук, професор Т. В. Фролова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання являються провідною причиною смерті в багатьох країнах (Коваленко В.М., 2017). Проте, успіхи у лікуванні кардіо-судинних захворювань привели до того, що в структурі смертності в 12 країнах Європи вперше серцево-судинна смертність вийшла з першого місця, поступившись смертності від онкологічних захворювань (Timmis A., 2018). Подальше зменшення серцево-судинної смертності можливо за рахунок зниження "залишкового" серцево-судинного ризику, який,в значній мірі, визначається наявністю системного запалення - пускового механізму атеротромбозу (Ridker P.M., 2017).

Великі дослідження зі статинами показали, що вони знижують серцево-судинний ризик у широкого кола пацієнтів, що користуються статинами, у тому числі такими, що не мають ознак судинних захворювань або гіперліпідемії. Проте, багато пацієнтів, що приймають статини продовжують страждати від небезпечних для життя судинних подій, які часто описуються в клінічній літературі, як проблема "залишкового серцево-судинного ризику" (Ridker P.M., 2016).

З одного боку, проблема пацієнтів з залишковим ризиком, безумовно, пов'язана з подальшим зниженням холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Наприклад, завдяки більш агресивному зниженню холестерину за допомогою інгібіторів протеїну конвертази субтилізину / кексину типу 9 (ПКСК9), які значно знижують рівень ЛПНЩ серед тих хворих, які отримують статини, а також тих, хто має непереносимість статинів, серед хворих з сімейною гіперліпідемією, що характеризуються залишковою функцією рецепторів ЛПНЩ. (Sabatine M.S., 2015; Robinson J.G., 2015). На відміну від цього, лікування, яке направлено на зниження залишкового ризику, пов'язане з високим рівнем тригліцеридів або низьким рівнем холестерину ЛПВЩ, на сьогоднішній день не було ефективними для зменшення випадків серцево-судинних подій у рандомізованих клінічних випробуваннях.

Проте, фокусування виключно на "ризику залишкового холестерину" серед пацієнтів, які лікувалися статинами, ігнорує той факт, що статини мають, як протизапальну, так і ліпідознижуючу властивості. Як послідовно з'ясувалося в дослідженнях CARE, AFCAPS / TexCAPS, REVERSAL, PROVE-IT, ASCOT, A-Z та JUPITER, високочутливий С-реактивний білок (hsCRP)є високо чутливим біомаркером, а також важливим детермінантом залишкового ризику (Ridker P.M., 2016). Серед пацієнтів в дослідженні PROVE-IT, які отримували агресивну терапію статинами, ті, хто досягав рівня ЛПНЩ <70 мг / дл, а також рівень hsCRP <2 мг / л, значно знижувалась частота повторних судинних подій, у порівнянні з тими, у кого досягнуто лише одна або не досягнуто жодна з цих незалежних цілей лікування (Ridker P.M., 2016). Концепція "подвійних цілей" була нещодавно підтверджена в дослідженні IMPROVE-IT щодо симвастатину плюс езетиміб. Це останнє підтвердження важливе тому, що додавання езетимібу до терапії статинами не тільки знижує ЛПНЩ, але також зменшує рівень hsCRP. Таким чином, як і попередні аналізи, IMPROVE-IT підтверджує, що "нижче краще" не тільки для ЛПНЩ, але і для біомаркерів судинного запалення (Bohula E.A., 2015).Подальший прогрес може покращити визначення прогностичної значимості запальних біомаркерів у відношенні серцево-судинних подій (Montecucco F., 2017).

Три групи молекул адгезії грають ключову роль в процесі взаємодії клітин запалення і ендотелію: селектини, інтегрини і різні імуноглобуліни (Pothineni N.V.K., 2017). Значення цих молекул підтверджено відсутністю розвитку атеросклеротичного процесу у мишей з експериментальною дисліпідемією при нульовому варіанті генотипу макрофаг-колонії-стимулюючого фактору (M-CSF) або P-селектину (Ray M., 2017).

Таким чином, численні експериментальні і клінічні дані свідчать про ключову роль запалення в розвитку атеросклеротичного ураження і його ускладнень. Більш того, ступінь активності запального процесу корелюють з тяжкістю ураження і наслідками у хворих з ішемічною хворобою серця (Pothineni N.V.K., 2017). Вважають, що маркери запалення можуть бути предикторами розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у осіб з безсимптомним атеросклерозом. Вивчаються різні маркери запалення, деякі з них в клініці (Pant S., 2013).

В даний час в якості стандарту оцінки рівня системного запалення у хворих використовується високочутливий С-реактивний білок, який не поступається по прогностичнії значимості холестерину ЛПНЩ (Ridker P.M., 2016). Однак, в системній запальній відповіді, що грає ключову роль в процесі розвитку атеротромбозу, беруть участь різні типи клітин, що продукують цитокіни, хемокіни, молекули адгезії. Причому, ці механізми можуть мати різну ступінь активації у різних хворих (Swirski F.K., 2013).В той же час, цукровий діабет 2 типу характеризується інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та різним ступенем гіперглікемії, що через багато років призводить до розвитку атеросклеротичних бляшок та атеротромбозу, який розвивається внаслідок запальних процесів. У зв'язку з чим, ведеться активний пошук нових біомаркерів запалення, що володіють високою прогностичної цінністю у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, оцінка факторів, в тому числі, порушень вуглеводного обміну, що впливають на активацію різних механізмів запалення. До числа таких перспективних біомаркерів запалення відносяться Р-селектин і Галектин-3.

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему «Клітинно-молекулярні механізми запалення, асоційованого із хронічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 015U001186) та "Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією" (№ державної реєстрації 0111U003579). Здобувач є співвиконавцем тем. Здобувач приймала участь у проведені аналітичного огляду наукової літератури та патентно-інформаційному пошуку, підборі пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу, їх комплексному обстеженні, аналізі результатів та написанні наукових праць.

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

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі **завдання** дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Практичне значення отриманих результатів.**

На підставі оцінки рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу запропоновано метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 140 нг/мл прогнозується ураження 3-х коронарних артерій, а якщо рівень Р-селектину нижче, ніж 45 нг/мл прогнозується ураження у хворого однієї коронарної артерії.

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

На підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівні Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця запропоновано індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю, а саме, перед початком терапії антитромбоцитарними препаратами визначається рівень Р-селектину в плазмі і в разі, якщо він перевищує 100 нг/мл терапія починається з клопідогрелю в дозі 75 мг, або терапія змінюється з аспірину 75 мг на добу на клопідогрель 75 мг на добу.

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

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

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем сформульовані мета та завдання дослідження, розроблено дизайн та його методологія. Особисто здобувачем здійснено клінічний етап дослідження, до якого входив відбір пацієнтів на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлення первинної медичної документації, формування електронної бази даних. Здобувач самостійно проводила статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів. На підставі отриманих даних, обґрунтовані висновки та розроблені практичні рекомендації, підготовлені та оформлені матеріали до друку. Здобувач особисто представляла основні положення результатів на наукових конференціях різних рівнів, впроваджувала результати дисертаційної роботи у практичну діяльність закладів охорони здоров’я і навчальний процес вищих медичних навчальних закладів.

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

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

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 145 сторінках машинопису, складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, в яких викладено клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Роботу проілюстровано таблицями 27 та рисунками 20. Список використаних джерел викладений на 18 сторінках, містить джерела (кирилицею 2 та латиницею 140).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.**Відповідно до мети та завдань дослідження на клінічній базі Харківської медичної академії післядипломної освіти в кардіологічному відділенні № 2 КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні № 8»~~,~~ та Харківській міській поліклініки №26 було проведено відбір хворих для участі в дослідженні.

В дослідження включались хворі згідно критеріїв включення: наявність підтвердженої стабільної ішемічної хвороби серця, а саме, стабільної стенокардії напруження I-IV ФК (або атеросклеротичне уражання коронарних артерій, підтверджене результатами коронарографії) та/або цукрового діабету 2 типу; наявність письмової інформованої згоди хворого на участь в дослідженні.

Діагноз ішемічної хвороби серця встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування стенокардії (2013 рік) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2015 рік).Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювався на підставі оцінки вуглеводного обміну у відповідності з критеріями Американської діабетологічної Асоціації (2013-2016).

В дослідження не включались хворі, які мали хоча б один з критеріїв виключення: гострий коронарний синдром (інфаркт міокарду) на момент включення в дослідження; гемо динамічно значущі вади серця; резистентна артеріальна гіпертензія; хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка III-IV функціонального класу; декомпенсація у хворих на цукровий діабет; супутні гострі та хронічні захворювання, які супроводжуються активацією системного запалення; супутні онкологічні захворювання; хронічна хвороба нирок стадії III-IV; збільшення рівня трансаміназ печінки (АСТ, АЛТ) більше ніж в три рази.

Загалом, у дослідження було включено 121 хворий, з них 51 жінка і 70 чоловіків у віці від 38 до 89 років (середній вік 63,96 + 11,77 років).

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

У 91 хворого була верифікована стабільна стенокардія на підставі клінічних проявів, даних навантажувальних проб і коронароангіографії, з них у 55 хворих (група 1) був встановлений діагноз супутнього цукрового діабету 2 типу та у 36 хворих (група 2) цукровий діабет був виключений. Групу контролю (група 3) склали 30 хворих з цукровим діабетом 2 типу, у яких не було стабільної стенокардії. Хворі, включені в 3 групи порівняння не відрізнялися достовірно за віком та статтю.

Всім хворим проводилася стандартна терапія, відповідно до вищезазначених рекомендацій, крім випадків протипоказань і непереносимості препаратів.

Вимірювання АТ проводилося за методом Scipione Riva-Rocci в модифікації Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) після 5-хвилинного відпочинку в положенні сидячи.ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях на електрокардіографічному комплексі КардіоЛаб 2000. ЕхоКГ проводили на апараті «Acuson X2000» (Siemens, Німеччина). Візуалізацію серця здійснювали по довгій осі в парастернальній позиції, по короткій осі на рівні аортального та мітрального клапанів, папілярних м'язів та верхівкових сегментів, у апікальних дво- та чотирьохкамерній, субкостальній та супрастернальній позиціях, в положенні пацієнта, лежачи на лівому боці з синхронізованою ЕКГ від кінцівок. КТ-ангіографію проводили на комплексі Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з використанням внутрішньовенного контрастування томогексол-350, 50 мл.Велоергометрію с записом ЕКГ проводили на велоергометрі Kettler ergometer x5 Cardiolab 142 у режимі трихвилинного наростаючого, безперервного навантаження, згідно з рекомендаціями європейської та української асоціації кардіологів.Добовий моніторинг ЕКГ проводили на апараті Beecardia.com-Arnika. Реєстратор - Arnika Bee 0152. Версія програмного забезпечення – ver8.4.005.Коронароангіографія виконувалася лікарями клініки «АРХИ-МЕД» на ангіографічній цифровій системі BRANSISST alexa, SHIMADZU CORPORATION, Японія.

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за формулою: ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою: ХС ЛПНЩ = ХС - (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПДНЩ). Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою Клімова: КА = (ХС - ХС ЛПВЩ) / ХСЛПВЩ.

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

Включеним у дослідження хворим проводилося, крім стандартних методів дослідження, визначення рівня нових біомаркерів запалення Р-селектину, Галектину-3 і референтного маркера системного запалення - високочутливого СРБ (hs-СРБ). Для кількісного визначення Р-селектину був використаний набір реагентів «Human sP-selectin Platinum ELISA». Мінімальна визначувана концентрація Р-селектину становила 0,2 нг/мл. З метою кількісного визначення людського Галектину-3 був використаний набір «Людський Галектин-3 Elisa». Мінімальна визначувана концентрація Галектину-3 становила 0,12 нг/мл. Для кількісного визначення hs-СРБ був використаний набір реагентів «СРБ-ІФА-Бест (високочутливий)». Обумовлена концентрація СРБ становила 0,1 - 10 мг/л. Специфічність аналізу забезпечувалася використанням моноклональних антитіл, що мають високу специфічність до СРБ.

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичної програми Exсel for Windows із застосуванням параметричних методів при нормальному розподілі показників у вибірках. У групах порівняння визначалися середні значення і стандартне відхилення. Достовірність відмінностей вибірок оцінювалася з використанням t-критерію Стьюдента. Для оцінки взаємозв'язку показників виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів парної кореляції і лінійну регресію. Результати аналізу у вибірках з непараметричним розподілом даних представлені у вигляді Ме (медіан). Для оцінки міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Відкидання нульової гіпотези проводилося при рівні значущості р < 0,05.

Наявність несприятливих серцево-судинних подій оцінювалося проспективно через 3 роки від включення хворих у дослідження за сумарною кінцевою точкою (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, ішемічний церебральний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація). Для порівняння відмінностей між групами з різним вихідним рівнем Р-селектину використовували процедуру Каплана-Мейєра з побудовою кривих кумулятивного періоду без виникнення подій згідно сумарної кінцевої точки.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оптимізація терапії у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу спрямована на зниження рівня біомаркерів запалення та прогресування атеросклерозу, що призводить до зменшення виникнення коронарного атеротромбозу та зменшення випадків клінічної ішемії у відповідних хворих.

**ВИСНОВКИ**

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

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

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

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

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

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

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

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендується використовувати на підставі оцінки рівня Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця метод оцінки тяжкості атеросклеротичного ураження коронарних судин, а саме, при визначенні у хворого рівня Р-селектину в плазмі вище, ніж 140 нг/мл прогнозується ураження 3-х коронарних артерій, а якщо рівень Р-селектину нижче, ніж 45 нг/мл прогнозується ураження у хворого однієї коронарної артерії;
2. Рекомендується застосовуватина підставі оцінки прогностичного значення вихідного рівня Р-селектину метод прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, а саме, при рівні Р-селектину, який відноситься до верхнього третилю (вище, ніж 130 нг/мл) прогнозуються несприятливий перебіг захворювання відносно серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, реваскуляризація)
3. Рекомендуєтьсяна підставі дослідження впливу клопідогрелю на рівні Р-селектину у хворих на ішемічну хворобу серця використовувати індивідуалізований підхід до призначення клопідогрелю, а саме, перед початком терапії антитромбоцитарними препаратами визначається рівень Р-селектину в плазмі і в разі, якщо він перевищує 100 нг/мл, то препаратом вибору є клопідогрель, у дозі 75 мг на добу.

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ,**

**ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Хвисюк МА,Бильченко АВ.Влияние нарушений углеводного обмена на уровни бимаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией.GeorgianMedicalNews.2018;275(2):48-53. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*)
2. Хвисюк МА,Бильченко АВ, Бильченко АА. Новые маркеры воспаления у больных с ишемической болезнью сердца, патогенетическое и клиническое значение. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2014;(3):75-7.(*Здобувач проводила набір хворих, статистичну обробку даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*).
3. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Зміни біомаркерів запалення Р-селектину і Галектину 3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. Український кардіологічний журнал.2016;(Дод. 3: Матеріали XVIIНаціонального конгресу кардіологів України; 2016 Верес. 21-23; Харків, Україна):124-5. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів).*
4. Хвисюк МА. Изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на уровень Р-селектина и Галектина-3 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2016;(4):76-9.
5. Хвисюк МА. Исследование новых биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. ScienceRise: Medical Science.2016;9(5):71-4.
6. Хвисюк МА. Сравнительный анализ новых биомаркеров воспаления Галектин-3, Р-селектин и HS-СРБ у пациентов со стабильной ИБС. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2017;(2):81-4.
7. Хвисюк МА, Бильченко АВ, Руденко ТА. Влияние терапии на уровни биомаркеров воспаления Р-селектина и Галектина-3 у больных стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(3):113-8. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*)
8. Більченко ОВ, ХвисюкМО. Р-селектин і Галектин-3 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2-типу. Український кардіологічний журнал. 2017;(Дод. 1:Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України: Тези наукових доповідей; 2017 Верес.20-22; Київ, Україна):44-5. *(Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів)*
9. Хвисюк МА. Изменения уровней биомаркеров воспаления в плазме больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от данных коронароангиографии. Проблеми безперервної медичної освіти та науки.2018;(1):68-71.
10. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Вплив антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів на рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією. Ліки України. 2018;(1):39-41. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*)
11. Хвисюк МА. Изменение уровней биомаркеров воспаления в плазме у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от проведенного шунтирования коронарных артерий. В: Фундаментальные и прикладные исследования в современной науке. V научная конференция: Материалы трудов; 2017; Харьков, Украина. Харьков; 2017. с. 23.
12. Хвисюк МА. Клиническая и патогенетическая роль новых биомаркеров воспаления у больных, страдающих ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.В: Медицина ХХІ століття: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2014; Харків, Україна. Харків; 2014.с. 120-1.
13. Хвисюк МА. Взаимосвязь уровня Р-селектина в плазме больных ишемической сердца со степенью поражения коронарных артерий по данным коронарографии. В: Університетська клініка. Патологія судин з позиції поліпрофільного підходу:Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 Берез. 16; Харків, Україна. Харків; 2018. с. 87-9.
14. Хвисюк МА. Взаимосвязь курения с уровнем новых маркеров воспаления Галектина-3и Р-селектина у больных с ишемической болезнью сердца. В: Актуальні проблеми сучасної медицини.XVМіжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців до 213-річчя зі дня заснування та 25-річчя зі дня відродження медичного факультету Харківського національного університету ВН. Каразіна:Тези доповідей;2018 Квіт. 25-26; Харків, Україна. Харків; 2018.с. 217-8.
15. Хвисюк МО, Більченко ОВ. Взаємозв'язок рівнів Р-селектину і Галектину -3 з показниками гемодинаміки у хворих на ІХС. В: Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 Квіт. 20; Харків, Україна. Харків; 2018.с. 240. (*Здобувачу належить набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів*)
16. Хвисюк МА. Изменение уровня новых биомаркеров воспаления Галектина-3 и Р-селектина со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. В: МедицинаXXIстоліття: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2017 Листоп. 23; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 95-7.
17. Хвисюк МО, Більченко ОВ, Павлов СБ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, власник. Спосіб діагностики кількості ураження коронарних судин у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу. Україна патент UA 123572. 2018 Лют. 26.
18. Хвисюк МО, Більченко ОВ, Павлов СБ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, власник. Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом 2 типу. Україна патент UA 123574. 2018 Лют. 26.

**АНОТАЦІЯ**

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

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

Встановлено що рівні Р-селектину і Галектину-3 у хворих зі стабільною стенокардією демонструють взаємозв'язок між собою, проте значно варіюють на індивідуальному рівні, при цьому обидва біомаркери запалення не пов'язані з рівнем hs-СРБ, що створює передумови для персоналізації терапевтичних цілей щодо зменшення системної запальної відповіді. На рівні Р-селектину і Галектину-3 в плазмі хворих на стенокардію впливали стать, вік пацієнтів та вік, в якому вперше виявлена стенокардія. При цьому, в різних вікових групах переважали різні механізми запальної відповіді. Однак, найбільший вплив на рівні Р-селектину і Галектину-3 мали ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій і тяжкість стенокардії за даними навантажувальних проб та особливо, перенесена в анамнезі реваскулярізація. При кумулятивному аналізі подій у хворих, розділених на підгрупи по третілям в залежності від вихідного рівня Р-селектину, було виявлено, що у хворих підгрупи 1 (верхній третіль за рівнем Р-селектину) кількість подій було достовірно нижче, ніж у хворих групи 3 (нижній третіль по вихідного рівня Р-селектину. У хворих, які отримували терапію клопідогрелем в дозі 75 мг/д рівень Р-селектину був достовірно нижче в порівнянні з хворими, які не отримували терапію антитромбоцитарними препаратами і з хворими, що отримували монотерапію аспірином.

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

**АННОТАЦИЯ**

**Хвисюк М.А. Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на основании изучения Р-селектина и Галектина-3. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 «Внутренние болезни». - Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2018.

Диссертация посвящена оптимизации прогнозирования клинического течения и лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на основании изучения Р-селектина и Галектина-3.

Установлено, что уровни Р-селектина и Галектина-3 у больных со стабильной стенокардией демонстрируют взаимосвязь между собой, однако значительно варьируют на индивидуальном уровне, при этом оба биомаркера воспаления не связаны с уровнем hs-СРБ, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей по уменьшению системного воспалительного ответа. На уровни Р-селектина и Галектина-3 в плазме больных стенокардией влияли пол, возраст пациентов и возраст, в котором впервые обнаружена стенокардия. При этом в разных возрастных группах преобладали различные механизмы воспалительного ответа. Однако, наибольшее влияние на уровни Р-селектина и Галектина-3 имели степень атеросклеротического поражения коронарных артерий и тяжесть стенокардии по данным нагрузочных проб и особенно перенесенная в анамнезе реваскуляризация. При кумулятивном анализе событий у больных, разделенных на подгруппы по третилям в зависимости от исходного уровня Р-селектина, было обнаружено, что у больных группы 1 (верхний третиль по уровню Р-селектина) количество событий было достоверно ниже, чем у больных группы 3 ( нижний третиль по исходному уровню Р-селектина. У больных, получавших терапию клопидогрелем в дозе 75 мг / д уровень Р-селектина был достоверно ниже по сравнению с больными, не получавших терапию антитромбоцитарными препаратами и с больными, получавшими монотерапию аспирином.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, системное воспаление, Р-селектин, Галектин-3, антитромбоцитарная терапия

**ANNOTATION**

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

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

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

It has been established that levels of P-selectin and Galeсtin-3 in patients with stable angina pectoris show a relationship between them, but vary significantly at the individual level, with both biomarkers of inflammation and not related to the level of hs-CRP, which creates preconditions for the personalization of therapeutic goals to reduce the systemic inflammatory response. Level of P-selectin and Galeсtin-3 was influenced by the sex of the patients with angina, age of patients and the age at which angina was first detected. At the same time, various mechanisms of inflammatory response prevailed in different age groups. However, the greatest influence on the level of P-selectin and Gautlekina-3 had the degree of atherosclerotic damage to the coronary arteries and the severity of angina according to the loading tests, and especially, the history of revascularization was postponed. In the cumulative analysis of events in patients divided into tertils depending on the initial level of P-selectin, it was found that in patients with group 1 (top three on the level of Р-selectin) the number of events was significantly lower than in patients in group 3 ( lower third on the original level of P-selectin.In patients treated with clopidogrel in a dose of 75 mg / d, the level of P-selectin was significantly lower compared with patients who did not receive antiplatelet therapy and patients who received monotherapy with aspirin.

**Key words:** coronary heart disease, type 2 diabetes, systemic inflammation, P-selectin, Galectin-3, antiplatelet therару.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ артеріальна гіпертензія

ІМТ індекс маси тіла

ІХС ішемічна хвороба серця

ПАТ подвійна антитромбоцитарна терапія

САТ систолічний артеріальний тиск

ДАТ діастолічний артеріальний тиск

СРБ С-реактивний білок

ССЗ серцево-судинні захворювання

ТГ тригліцериди

ХС загальний холестерин

ХСЛПВЩ холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХСЛПДНЩ холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХСЛПНЩ холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД 2Т цукровий діабет 2-го типу

ЧСС частота серцевих скорочень

ESC Європейське товариство кардіологів

ФК функціональний клас

M-CSFмакрофаг-колонії-стимулюючого фактору