

АНОТАЦІЯ

Назарової М.С. Клініко-патогенетичне значення компонентів антифосфоліпідного синдрому у чоловіків зі стабільною ішемічною хворобою серця та післяінфарктним кардіосклерозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної медицини – підвищенню ефективності прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) з післяінфарктним кардіосклерозом шляхом визначення компонентів антифосфоліпідного синдрому (АФС), встановлення їхнього зв'язку з чинниками імунзапальної активації ендотелію та структурно-функціональними параметрами міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

На підставі комплексного багатоетапного дослідження (клініко-лабораторного, імуноферментного, інструментального, визначення якості життя анкетуванням, статистичного) з'ясовано частоту виявлення та особливості продукції антифосфоліпідних антитіл та імунзапальних чинників активації ендотелію (антитіл до протеїнази 3/мієлопероксидази (анти-PR3/MPO), TLR2, TLR4) у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом, встановлено їх зв'язок з структурно-функціональним станом міокарда ЛШ.

Обстежено 164 чоловіки зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом віком $53,0 \pm 9,14$ (M $\pm\sigma$) років. Діагноз стабільної ІХС встановлювали за рекомендаціями АНА/ACC (2014) та ESC (2013), згідно Наказу МОЗ України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994). Серед обстежених пацієнтів 75 % перенесли Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ). Серед супутніх захворювань найчастіше виявлялись артеріальна гіпертензія та абдомінальне ожиріння. У 93 (56,7 %) хворих виявлялись позитивні рівні

сумарних антифосфоліпідних антитіл (аФЛ) (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти) та антитіла до антитіл до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 (анти- $\beta 2$ -ГП1) класу IgG. Група порівняння складалась з 48 чоловіків віком $52,1 \pm 8,69$ років і була репрезентативна основній групі за клініко-демографічними параметрами.

Уперше у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом проведено комплексне дослідження компонентів АФС, рівнів анти-PR3/MPO, TLR2 та TLR4, оцінена їх клініко-патогенетична та предикторна значущість, встановлені нові чинники прогностично несприятливого ремоделювання ЛШ. Засвідчено, що у чоловіків, хворих на ІХС, у післяінфарктному періоді в 56,7 % випадків виявляються низько- та середньопозитивні рівні аФЛ або анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG, у тому числі у 33,5 % пацієнтів одночасно виявлялись обидва типи антитіл. У 10,4 % хворих позитивні рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG та IgM асоціювались з судинними маніфестаціями АФС в анамнезі (інсультами, транзиторними ішемічними атаками, сітчастим ліведо). Наявність позитивних рівнів аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG асоціювалась з перенесеними ІМ до 44 років (ВШ 9,96, $p < 0,001$), Q-ІМ (ВШ 2,58, $p = 0,01$).

Уперше встановлено, що у хворих на ІХС позитивність за аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG є чинником значущого збільшення сироваткових рівнів TLR2 та TLR4 (у 2,2 та 1,8 рази відповідно, $p < 0,001$), ймовірність зростання рівнів TLR2 та TLR4 істотно збільшувалась у разі перенесеного Q-ІМ (ВШ 2,68 та 2,67 відповідно, $p < 0,01$). Позитивність за аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG асоціювалась з більш вираженою дисліпідемією (рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності $< 1,0$ ммоль/л зустрічались частіше в 2,8 рази, $p < 0,05$). Не встановлено значущих асоціацій між анти-PR3/MPO та клінічними параметрами у хворих на ІХС.

Уперше засвідчено, що у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом наявність позитивних рівнів аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG асоціювалась з більш тяжким порушенням морфо-

функціонального стану ЛШ: зменшенням фракції викиду ЛШ в 1,2 рази ($p<0,01$); збільшенням кінцевого систолічного об'єму та кінцевого діастолічного об'єму в 1,4 та 1,2 рази відповідно ($p<0,001$); частіше в 3,9 рази виявлялись кінцевий систолічний індекс ≥ 43 мл/м² ($p<0,05$), у 1,8 рази – розмір лівого передсердя $>4,0$ см ($p<0,05$) та в 3,0 рази – гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) з індексом маси міокарда ЛШ (ИММ ЛШ) >115 г/м² ($p<0,05$). Встановлені достовірні зв'язки рівнів анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG з масою міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та ИММ ЛШ ($r=0,34$ та $0,33$ відповідно, $p<0,0001$), товщиною задньої стінки ЛШ та товщиною міжшлуночкової перетинки ($r=0,29$ та $0,34$, $p<0,0001$).

Уперше засвідчено, що наявність ГЛШ у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом асоціювалась з більш високими значеннями TLR2 та TLR4 (у 1,2 рази, $p<0,01$). Підвищення рівнів TLR2 та TLR4 асоціювалось зі збільшенням ИММ ЛШ ($r=0,30$, $p<0,0001$) та частоти ГЛШ (ВШ 2,89; 2,90 відповідно, $p=0,001$). Підвищення кінцевих систолічного та діастолічного розмірів, об'ємів та індексів корелювало зі збільшенням рівня TLR4 ($r=0,20$ - $0,24$, $p<0,01$).

Уперше встановлено, що у чоловіків зі стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом підвищення рівнів анти- $\beta 2$ -ГП1 та аФЛ класу IgG, рівнів TLR2 та TLR4 асоціювалось з прогностично несприятливими варіантами післяінфарктного ремоделювання ЛШ. За позитивних рівнів ауто-IgG (анти- $\beta 2$ -ГП1, аФЛ) та високого рівня TLR2 суттєво зростала ймовірність формування концентричної гіпертрофії ЛШ (ВШ 6,50, $p<0,0001$; ВШ 2,91, $p<0,005$ відповідно), у той час як за високого рівня TLR4 – ексцентричної гіпертрофії ЛШ (ВШ 6,03, $p<0,001$). Позитивні рівні і анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG та підвищений рівень TLR4, поряд з традиційними чинниками (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), є незалежними предикторами збільшення ИММ ЛШ і несприятливого ремоделювання ЛШ ($\beta=0,344$, $p<0,0001$; $\beta=0,195$, $p<0,011$ відповідно).

Практичне значення одержаних результатів підтверджують наступні положення: у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом для стратифікації характеру перебігу захворювання слід проводити додаткову лабораторну діагностику компонентів АФС (визначати рівні анти- β 2-ГП1 та аФЛ класу IgG), визначати рівні TLR 2 та TLR 4, оцінювати відношення TLR2/TLR4. За наявності позитивних рівнів анти- β 2-ГП1 та аФЛ класу IgG та/або вмісту TLR4 вище 0,55 нг/мл слід віднести до групи високого ризику формування несприятливого післяінфарктного ремоделювання ЛШ (ексцентричної гіпертрофії) і прогресування міокардіальної дисфункції з метою подальшого визначення особливостей терапевтичної тактики (хірургічної реваскуляризації, корекції фармакотерапії, мультидисциплінарного підходу).

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, ішемічна хвороба серця, тол-подібні рецептори, ремоделювання міокарда

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Назарова, М.С. Проблеми надання медичної допомоги кардіологічним хворим у Вінницькій області / М.С. Назарова, М.А. Станіславчук, Л.В. Бурдейна, С.В. Шершун // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т.16, №4(56). – С. 167-169. *(Здобувачем особисто проведено збір та узагальнення наукової інформації, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*

2. Назарова, М. С. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна, Ю.М. Мазорчук, Н.В. Щугарева // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – Т.21, №2. – С. 436-440. *(Здобувачем особисто проведено клінічні обстеження, статистичний аналіз*

матеріалу, узагальнення наукової інформації, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

3. Назарова, М. С. Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 в сироватці крові у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з компонентами антифосфоліпідного синдрому / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, , Л. В. Бурдейна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т.23, №4. – С. 599-604. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, участь у визначенні рівня TLR2, TLR4, антифосфоліпідних антитіл, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*

4. Nazarova, M. Features of myocardial remodeling in men with post-infarction cardiosclerosis and its relationship with toll-like receptors 2 and 4 in serum / M. Nazarova, M. Stanislavchuk, L. Burdeina // Sciences of Europe. – 2020. – Vol. 2, №48. – P. 22-26. *(Фахове видання Чехії. Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, участь у визначенні рівня TLR2, TLR4 та виконанні УЗД серця, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*

5. Nazarova, M. S. Antiphospholipid and antineutrophil antibodies levels in men with stable coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis and its relationship with the disease manifestation / M.S. Nazarova, M.A. Stanislavchuk, L.V. Burdeina, N. V. Zaichko // Wiadomosci Lekarskie. – 2020. – Vol. 73, №3. – P. 466-470. *(Фахове видання Польщі, включено до бази даних Scopus. Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, участь у визначенні антифосфоліпідних антитіл, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*

6. Назарова, М. С. Зв'язок окремих компонентів антифосфоліпідного синдрому з різними типами ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, , Л. В. Бурдейна // Український кардіологічний журнал. – 2020. – Т.27, №2. – С. 16-22. *(Здобувачем особисто проведено*

клінічні дослідження, участь у визначенні антифосфоліпідних антитіл, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Назарова, М. С. Компоненти антифосфоліпідного синдрому: задачі на майбутнє / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 15-16 квітня 2015 р., Вінниця, 2015. – С. 18-19. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

8. Назарова, М. С. Інформаційний блок по гострому інфаркту міокарда до річного звіту кардіологічної служби Вінницької області за 2014 рік / М.С. Назарова, Л. В. Бурдейна, С.В. Шершун // Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 15-16 квітня 2015 р., Вінниця, 2015. – С. 93-94. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

9. Назарова, М. С. Оцінка якості життя пацієнтів чоловічої статі з ішемічною хворобою серця, які перенесли інфаркт міокарда та різним рівнем антитіл до фосфоліпідів / М.С. Назарова // Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку 2016" 7-8 квітня 2016 р., Вінниця, 2016. – С. 259. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

10. Назарова, М. С. Рівень сумарних антифосфоліпідних антитіл у хворих ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 27-28 квітня 2016 р., Вінниця, 2016. – С. 88-89. *(Здобувачем особисто проведено клінічні*

дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).

11. Назарова, М. С. Вміст РФМК у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівня лабораторних маркерів АФС / М.С. Назарова // Матеріали XIV міжнародної студентської наукової конференції "Перший крок в науку 2017" 26-28 квітня 2017 р., Вінниця, 2017. – С. 342. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

12. Станіславчук, М. А. Антифосфоліпідна васкулопатія та ішемічна хвороба серця / М. А. Станіславчук, М.С. Назарова, Л. В. Бурдейна // Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 25-26 квітня 2017 р., Вінниця, 2017. – С. 75–79. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

13. Назарова, М. С. Рівень С-реактивного протеїну у хворих ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом з різним вмістом лабораторних маркерів АФС / М.С. Назарова // Матеріали XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених присячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І.Я. Горбачевського 24-26 квітня 2017р., Тернопіль, 2017. – С. 26. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

14. Назарова, М. С. Аналіз лабораторних показників антифосфоліпідного синдрому у пацієнтів із ішемічною хворобою серця із післяінфарктним кардіосклерозом / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Тези наукових доповідей VII національний конгрес ревматологів України. Український ревматологічний журнал. – 2017. – №3 (69). – С. 67-68. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

15. Назарова, М. С. Аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна, С.В. Шершун, Ю.М. Мазорчук, Н.В. Щугарева // Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини», збірник наукових робіт до 100-річного ювілею Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, Вінниця, 2017. – С. 73-74. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

16. Назарова, М. С. Аналіз лікування хворих ішемічною хворобою серця із післяінфарктним кардіосклерозом у Вінницькій області / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» 16-17 листопада 2017 р., Вінниця, 2017. – С. 225–227. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

17. Назарова, М. С. Когнітивні порушення у хворих ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом з різним рівнем лабораторних маркерів АФС / М.С. Назарова // Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку – 2018" 18-20 квітня 2018 р., Вінниця, 2018. – С. 318. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

18. Назарова, М. С. Якість сну у чоловіків з ішемічною хворобою серця, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від рівня антитіл до фосфоліпідів / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 26 квітня 2018 р., Вінниця, 2018. – С. 37–38. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

19. Nazarova, M. AB0602 Antiphospholipid syndrome components in patients with coronary heart disease / M. Nazarova, M. Stanislavchuk, L. Burdeina // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR- 2018), 13–16 June, 2018, Amsterdam, The Netherlands. Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol.77 (Suppl 2). – P. 1452. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

20. Nazarova, M. Clinical and pathogenetic significance of antiphospholipid syndrome components in patients with coronary heart disease / M. Nazarova //, EAS 2018 Congress 05-08 May, 2018 Lisbon, Portugal. Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275, E. 108. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*

21. Назарова, М. С. Статинотерапія – сьогодення практики / М.С. Назарова, Л. В. Бурдейна, Ю.М. Мазорчук, Н.В. Щугарева // Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 25 квітня 2019 р., Вінниця, 2019. – С. 36-37. *(Здобувачем особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення наукового матеріалу, написання тез).*