

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМ. М.І. ПИРОГОВА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

НАЗАРОВА МАРИНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.12-005.4+616.127-005.8-

004:616-005.6:611.1:79-055.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОМПОНЕНТІВ
АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ У ЧОЛОВІКІВ ЗІ
СТАБІЛЬНОЮ ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА
ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеню доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають

посилання на відповідне джерело _____  Назарова М.С.

Науковий керівник:

Станіславчук Микола Адамович,

доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

Назарова 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 наукового 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 підвищенню ефективності прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) з післяінфарктним кардіосклерозом шляхом визначення компонентів антифосфоліпідного синдрому (АФС), встановлення їхнього зв'язку з чинниками імунозапальної активації ендотелію та структурно-функціональними параметрами міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

За результатами комплексного дослідження (загальноклінічного, ехокардіографічного, біохімічного, імуноферментного визначення рівнів антифосфоліпідних антитіл (аФЛ), антитіл до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 (анти- $\beta 2$ -ГП1), антинейтрофільних антитіл (антитіла до протеїнази 3 / мієлопероксидази (анти-PR3/MPO), тол-подібних рецепторів (тол-подібні рецептори 2 (TLR2), тол-подібні рецептори 4 (TLR4) встановлені нові додаткові предиктори прогностично несприятливого ремоделювання ЛШ та гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) у чоловіків за стабільної ІХС та післяінфарктного кардіосклерозу.

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). Дослідження проведено із дотриманням біоетичних норм згідно Гельсінської

декларації (Гельсінкі, 1964) та інших нормативних документів, що засвідчено комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 10 від 27.10.2016; протокол № 3 від 25.05.2020). Група порівняння включала 48 чоловіків віком $52,1 \pm 8,69$ років і була репрезентативна основній групі за клініко-демографічними параметрами.

Серед обстежених пацієнтів було 75 % осіб, які перенесли Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ), 10,4 % осіб - повторні ІМ, 7,9 % осіб – ішемічний інсульт чи транзиторну ішемічну атаку, у 4,2 % осіб виявлено сітчасте ліведо. У 93 (56,7 %) хворих виявлялись позитивні рівні сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти) та антитіла до анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG, в тому числі низько позитивні рівні одного або обох видів антитіл виявлялись у 58 (35,4 %) осіб; середньопозитивні рівні - у 35 (21,3 %) осіб. Частка хворих з негативними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgM становила 43,3 % проти 70,8 % в групі порівняння ($p < 0,001$). Позитивні рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgM виявились у 11,6 % хворих на ІХС та 6,2 % осіб групи порівняння ($p = 0,55$).

У 10,4 % хворих позитивні рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG та IgM асоціювались з судинними маніфестаціями АФС в анамнезі (інсульт, транзиторні ішемічні атаки, сітчасте ліведо). Позитивність за аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG тісно асоціювалась з маніфестним інфарктом до 44 років (ВШ = 9,96, 95 % ДІ 3,52-28,2, $p < 0,0001$). Також позитивні рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG частіше виявлялись у чоловіків, що перенесли Q-ІМ (ВШ 2,58, 95 % ДІ 1,26-5,28, $p = 0,010$) та повторні інфаркти (ВШ 2,52, 95 % ДІ 0,83-7,67, $p = 0,067$). При цьому повторні інфаркти сильніше асоціювались з подвійною позитивністю за вказаними ауто-IgG (ВШ 4,64, 95 % ДІ 1,36-15,8, $p = 0,018$).

Серед обстежених хворих встановлена висока частота традиційних факторів кардіоваскулярного ризику: артеріальної гіпертензії (85,4 %), абдомінального ожиріння (50,6 %); гіперхолестеринемії (39,6 %), ХС ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л (43,9 %), ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л (29,3 %), гіпертригліцеридемії

(29,9 %); активне тютюнопаління (40,9 %). У хворих на ІХС з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG частіше виявлялись нижчі рівні ХС ЛПВЩ (в 2,77 рази, $p < 0,05$), ніж у хворих з негативними рівнями антитіл, відмінності за іншими факторами кардіоваскулярного ризику були незначними.

У 6,7 % хворих на ІХС виявлялись низькопозитивні рівні анти-PR3/МРО класу IgG на тлі позитивних рівнів аФЛ або анти- β 2-ГП1 IgG, у групі порівняння позитивних рівнів анти-PR3/МРО класу IgG не виявлено. У хворих на ІХС не було виявлено значущих відмінностей за рівнем анти-PR3/МРО залежно від віку, варіанту першого інфаркту та інших клінічних параметрів.

У хворих на ІХС було виявлено підвищення сироваткових рівнів TLR2 та TLR4 (в 2,2 та 1,8 рази відповідно, $p < 0,001$) відносно групи порівняння. Підвищення TLR2 та TLR4 достовірно асоціювалось з позитивними рівнями аФЛ класів IgG ($r = 0,31, 0,24$ відповідно, $p < 0,01$), але більш сильний зв'язок реєструвався з позитивними рівнями анти- β 2-ГП1 класу IgG ($r = 0,51, 0,36$ відповідно, $p < 0,0001$). Встановлено, що у хворих на ІХС після перенесеного Q-ІМ шанси підвищення рівнів TLR2 та TLR4 в післяінфарктному періоді суттєво зростали (ВШ 2,68; $p = 0,009$ та ВШ 2,67; $p = 0,011$ відповідно).

У хворих на ІХС з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG виявлялись більш виразне погіршення ехокардіографічних показників систолічної функції ЛШ (в 1,4 рази, $p < 0,01$), вища частота ГЛШ (в 3,0 рази, $p < 0,05$), нижча (в 2,3 рази, $p < 0,05$) частота збереженої фракції викиду (ФВ ЛШ ≥ 50 %), ніж у хворих з негативними рівнями антитіл. Встановлені достовірні зв'язки між рівнем анти- β 2-ГП1 класу IgG та структурно-функціональними показниками ЛШ: товщиною задньої стінки ЛШ, товщиною міжшлуночкової перетинки, масою міокарда ЛШ та індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) ($r = 0,29, 0,34, 0,34$ та $0,33$ відповідно, $p < 0,0001$).

Підвищення рівнів TLR2 та TLR4 тісно асоціювалось з підвищенням частоти ГЛШ (ВШ 2,89 та 2,90, $p = 0,001$). У хворих з вираженою ГЛШ рівень TLR2 та відношення TLR2 / TLR4 були вищими в 1,5 та 1,2 рази відповідно

($p < 0,01$, $p < 0,05$ відповідно), ніж у хворих з легкою ГЛШ. Між IMM ЛШ та рівнями TLR2 та TLR4 виявлялись достовірні зв'язки ($r = 0,30$; $0,30$, $p < 0,0001$). Достовірні зв'язки виявлені між рівнем TLR4 та морфофункціональними показниками стану ЛШ: кінцевого систолічного та діастолічного об'ємів, індексів ($r = 0,20$ - $0,23$, $p < 0,01$). У хворих на ІХС підвищення рівнів анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG, TLR2 та TLR4 асоціювалось з прогностично несприятливим типом ремоделювання ЛШ. За підвищення рівнів ауто-IgG (анти- $\beta 2$ -ГП1, АФЛ) та рівня TLR2 зростають шанси концентричної гіпертрофії ЛШ (ВШ 6,50, $p < 0,0001$; ВШ 2,91, $p < 0,005$ відповідно), а за підвищення рівня TLR4 зростають шанси ексцентричної гіпертрофії ЛШ (ВШ 6,03, $p < 0,001$). За результатами множинного лінійного регресійного аналізу поряд з традиційними чинниками (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) незалежними предикторами підвищення IMM ЛШ виступають високі рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG ($\beta = 0,344$, $p < 0,0001$) та TLR4 ($\beta = 0,195$, $p < 0,011$).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом проведено комплексне дослідження компонентів АФС, рівнів антинейтрофільних антитіл (анти-PR3/MPO), тол-подібних рецепторів 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, які у 6,7 % випадків асоціюються з наявністю низькопозитивних рівнів анти-PR3/MPO класу IgG. У чоловіків, які перенесли Q-ІМ та повторний ІМ, вдвічі зростає ризик виявлення подвійної позитивності за сумарними аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG у післяінфарктному періоді. Уперше засвідчено, що у хворих на ІХС позитивність за аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG є чинником значущого збільшення сироваткових рівнів TLR2, TLR4, особливо за умов перенесеного Q-ІМ. Середньопозитивні рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG асоціюються з ехокардіографічними ознаками порушення

морфо-функціонального стану ЛШ, зниженням скоротливої функції та збільшенням вираженості гіпертрофії ЛШ.

Уперше засвідчено, що у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом за підвищення рівня TLR4 суттєво підвищуються шанси ремоделювання ЛШ за варіантом ексцентричної гіпертрофії, а за підвищення рівня ауто-IgG (анти- β 2-ГП1, аФЛ) та TLR2 багаторазово зростають шанси формування концентричної гіпертрофії ЛШ. У хворих на ІХС у післяінфарктному періоді високі рівні анти- β 2-ГП1 та TLR4 виступають додатковими незалежними предикторами підвищення ІММ ЛШ.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дослідження розширено уявлення про теоретичні аспекти та клінічні особливості перебігу післяінфарктного ремоделювання міокарда у чоловіків зі стабільною ІХС залежно від асоціації з компонентами АФС. З'ясована поширеність компонентів АФС в українській когорті чоловіків, хворих на ІХС, залежно від клініко-демографічних параметрів та особливостей перенесених ІМ. Запропоновані нові додаткові критерії прогнозування перебігу післяінфарктного ремоделювання ЛШ у чоловіків зі стабільною ІХС. Обґрунтована доцільність визначення рівнів анти- β 2-ГП1 та аФЛ класу IgG та/або TLR4 в сироватці крові у хворих на ІХС, які перенесли ІМ як додаткових факторів ризику прогностично несприятливого ремоделювання міокарда та зниження функціональних резервів ЛШ.

На основі отриманих результатів доповнені прогностичні критерії перебігу післяінфарктного ремоделювання ЛШ, обґрунтована доцільність визначення рівнів анти- β 2-ГП1 та аФЛ класу IgG та/або TLR4 з метою прогнозування акселерації порушень морфо-функціонального стану ЛШ, погіршення систолічної функції, розвитку ремоделювання за варіантом ексцентричної гіпертрофії ЛШ у чоловіків, що перенесли ІМ.

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

ABSTRACT

Nazarova M.S. Clinical and pathogenetic significance of antiphospholipid syndrome components in men with stable ischemic heart disease and postinfarction cardiosclerosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in 22 «Health Care», specialty 222 «Medicine». – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2020.

The study is devoted to increasing the efficiency of predicting the course of coronary heart disease (CHD) with postinfarction cardiosclerosis by determining the components of antiphospholipid syndrome (APS), establishing their relationship with immunoinflammatory factors of endothelial activation and structural and functional parameters of the myocardium of the left ventricle (LV).

According to the results of a comprehensive study (clinical, echocardiographic, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay levels of antiphospholipid antibodies (aPL), antibodies to β 2-glycoprotein 1 (anti- β 2-GP1), antineutrophil antibodies (proteinase-3 / myeloperoxidase antibodies (anti-PR3/MPO)), toll-like receptors (toll-like receptors 2 (TLR2) and toll-like receptors 4 (TLR4)) new additional predictors of maladaptive remodeling of LV and LV hypertrophy (LVH) in men with stable CHD with postinfarction cardiosclerosis have been identified.

164 men with stable CHD and postinfarction cardiosclerosis, at the age of 53.0 ± 9.14 years ($M \pm \sigma$) were examined. The diagnosis of stable CHD was established according to the recommendations of the AHA / ACC (2014) and ESC (2013), the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 02.03.2016 № 152 (as amendment from 23.09.2016 № 994). The study was conducted in compliance with bioethic norms according to the Helsinki Declaration (Helsinki, 1964) and other regulations, as certified by the Commission on Bioethics of National Pirogov Memorial Medical University (protocol № 10 from 27.10.2016; protocol № 3 from

25.05.2020). The control group consisted of 48 men aged 52.1 ± 8.69 years and corresponded to the main group by clinical and demographic parameters.

Among the examined patients there were 75 % of people who underwent a Q - myocardial infarction (Q-MI), 10.4 % of patients with recurrent MI, 7.9 % of patients after ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), 4.2 % of patients who have livedo reticularis. 93 (56.7 %) patients showed positive levels of total aPL (to cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, phosphatidyl acid) and anti- β 2-GP1 IgG, low-positive levels of one or both types of antibodies were detected in 58 (35.4 %) patients, medium-positive levels of one or both types were detected in 35 (21.3 %) patients. The proportion of patients with negative levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgM was 43.3 % versus 70.8 % in the control group ($p < 0.001$). Positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgM were found in 11.6 % of patients with CHD and in 6.2 % of people in the control group ($p = 0.55$).

10.4 % of patients with positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG and IgM were associated with a history of vascular manifestations of APS (stroke, TIA, livedo reticularis). Positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG are closely associated with manifestation of MI up to 44 years (OR=9.96, 95 % CI 3.52-28.2, $p < 0.0001$). Besides, positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG were more common in men who underwent Q-MI (OR 2.58, 95 % CI 1.26-5.28, $p = 0.01$) and recurrent MI (OR 2.52, 95 % CI 0.83-7.67, $p = 0.067$). At the same time, recurrent MI was more associated with double positivity for aPL and anti- β 2-GP1 IgG (OR 4.64, 95 % CI 1.36-15.8, $p = 0.018$).

Among the examined patients, a high frequency of traditional cardiovascular risk factors was established: arterial hypertension (85.4 %), abdominal obesity (50.6 %); hypercholesterolemia (39.6 %), LDL cholesterol > 3.0 mmol/l (43.9 %), HDL cholesterol < 1.0 mmol/l (29.3 %), hypertriglyceridemia (29.9 %); active smoking (40.6 %). Patients with CHD with positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG more often had low levels of HDL cholesterol (in 2.77 times, $p < 0.05$) than patients with negative levels of antibodies. Differences in other cardiovascular risk factors were insignificant.

In 6.7 % of patients with CHD, low-positive levels of anti-PR3/MPO IgG were detected on the background of positive levels of aPL or anti- β 2-GP1 IgG. In the control group positive levels of anti-PR3/MPO IgG in IgG positive ones were not detected. In patients with CHD, there were no significant differences in the level of anti-PR3/MPO depending on the age, variant of the first MI and other clinical parameters.

In patients with CHD, there was an increase of levels of TLR2 and TLR4 (in 2.2 and 1.8 times respectively, $p < 0.001$) relative to the control group. Elevations of TLR2 and TLR4 were significantly associated with positive levels of aPL IgG ($r = 0.31, 0.24$ respectively, $p < 0.01$), but a stronger association was observed with positive levels of anti- β 2-GP1 IgG ($r = 0.51, 0.36$ respectively, $p < 0.0001$). It was found that chances of increasing levels of TLR2 and TLR4 in the postinfarction period increased significantly (OR 2.68, $p = 0.009$ and OR 2.67, $p = 0.011$, respectively) in patients with CHD after Q-MI.

Patients with CHD with positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG showed a more obvious deterioration of echocardiographic indicators of systolic and diastolic LV function (in 1.4 times, $p < 0.01$), a higher frequency of LVH (in 3.0 times, $p < 0.05$), lower (in 2.3 times, $p < 0.05$) frequency of the preserved LV ejection fraction (LV EF ≥ 50 %) than in patients with negative levels of antibodies. Significant relationships were found between the levels of anti- β 2-GP1 IgG and structural and functional parameters of the LV: LV posterior wall thickness, intraventricular septal thickness, LV mass and LV mass index (LVMI), ($r = 0.29, 0.34, 0.34, 0.33$ respectively, $p < 0.0001$).

The increased levels of TLR2 and TLR4 were closely associated with an increase in the frequency of LVH (OR 2.89 and 2.90, $p = 0.001$). In patients with severe LVH TLR2 and TLR4 levels were in 1.5 and 1.2 times higher respectively ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively) than in patients with light LVH. Significant relationships were found between LVMI and TLR2 and TLR4 levels ($r = 0.30; 0.30$, $p < 0.0001$). Significant relationships were found between TLR4 and morphofunctional parameters of LV: end-systolic and end-diastolic volumes, indices ($r = 0.20-0.23$, $p < 0.01$). In patients with CHD, increased levels of anti- β 2-GP1 IgG,

TLR2 and TLR4 were associated with prognostically unfavorable type of postinfarction LV remodeling. The increase of the levels of auto-IgG (anti- β 2-GP1, aPL) and the level of TLR2 aggravates the chances of concentric LVH (OR 6.50, $p < 0.0001$; OR 2.61, $p < 0.005$), and the increase of the level of TLR4 increases the chances of eccentric LVH (OR 6.03, $p < 0.001$). According to the results of multiple linear regression analysis, along with traditional factors (age, hypertension, dyslipidemia), high levels of anti- β 2-GP1 class IgG ($\beta = 0.344$, $p < 0.0001$) and TLR4 ($\beta = 0.195$, $p < 0.011$) are independent predictors of increased LVMI.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in men with stable CHD with postinfarction cardiosclerosis, a comprehensive study of APS components, levels of antineutrophil antibodies (anti-PR3/MPO), TLR2 and TLR4, their clinical, pathogenetic and predictor significance were assessed, new factors of prognostically unfavorable type of postinfarction LV remodeling were established.

It has been shown that in men with CHD in the postinfarction period in 56,7 % of cases there are low- and medium-positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG, which in 6,7 % of cases are associated with low-positive levels of anti-PR3/MPO IgG. Men who have undergone Q-MI and recurrent MI risk two times more double positivity for total aPL and anti- β 2-GP1 IgG in the postinfarction period. It was first demonstrated that in patients with CHD positivity for aPL and anti- β 2-GP1 IgG is a factor for a significant increase in serum levels of TLR2, TLR4, especially in patients who underwent Q-MI. Medium-positive levels of aPL and anti- β 2-GP1 IgG are associated with a deepening of echocardiographic signs of morpho-functional state of LV, decreased pump function and increased severity of LVH.

For the first time it was shown that the men with postinfarction cardiosclerosis who have increased level of TLR4 significantly increase the chances of eccentric LVH, and the increased level of auto-IgG (anti- β 2-GP1, aPL) and TLR2 significantly in many times increase the chances of concentric LVH. In patients with CHD in the postinfarction period, high levels of anti- β 2-GP1 and TLR4 are additional independent predictors of increased LVMI.

The practical significance of the obtained results. According to the results of the study, the idea of theoretical aspects and clinical features of postinfarction myocardial remodeling in men with stable CHD depending on the association with APS components was expanded. The prevalence of APS components in the Ukrainian cohort of men with CHD, depending on the clinical and demographic parameters and features of MI were defined. New additional criteria for predicting the course of postinfarction LV remodeling in men with stable CHD have been proposed. The expediency of determining the levels of anti- β 2-GP1 IgG and/or TLR4 in the serum of patients with CHD, who underwent MI, as additional risk factors for prognostically unfavorable type of myocardial remodeling and reduced LV functional reserves was proved.

Based on the obtained results, the prognostic criteria for the course of postinfarction LV remodeling were supplemented, the expediency of determining the levels of anti- β 2-GP1 and aPL IgG and/or TLR4 was substantiated in order to predict the acceleration of disorders of the morpho-functional state of the LV, deterioration of systolic function, the development of remodeling of LV by eccentric type in men who have undergone MI.

Key words: antiphospholipid syndrome, coronary heart disease, tol-like receptors, myocardial remodeling

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
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.
2. Назарова, М. С. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктивним 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.
3. Назарова, М. С. Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 в сироватці крові у чоловіків з післяінфарктивним 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.
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.
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.
6. Назарова, М. С. Зв'язок окремих компонентів антифосфоліпідного синдрому з різними типами ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з післяінфарктивним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією / М.С.

- Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Український кардіологічний журнал. – 2020. – Т.27, №2. – С. 16-22.
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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.

13. Назарова, М. С. Рівень С-реактивного протеїну у хворих ІХС із післяінфарктом 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.
14. Назарова, М. С. Аналіз лабораторних показників антифосфоліпідного синдрому у пацієнтів із ішемічною хворобою серця із післяінфарктом 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.
15. Назарова, М. С. Аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктом 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.
16. Назарова, М. С. Аналіз лікування хворих ішемічною хворобою серця із післяінфарктом кардіосклерозом у Вінницькій області / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Матеріали IX 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.
17. Назарова, М. С. Когнітивні порушення у хворих ІХС із післяінфарктом 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.

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.
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.
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.
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.

ЗМІСТ

	16
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ ЯК СКЛАДОВА ПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1 Ішемічна хвороба серця: стан проблеми в Україні, аспекти патогенезу	28
1.2 Антифосфоліпідний синдром: сучасні погляди на епідеміологію, діагностику, патогенетичні механізми	32
1.3 Антифосфоліпідний синдром як складова патогенезу ішемічної хвороби серця	45
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Клінічна характеристика хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом	53
2.2 Методи дослідження	63
2.3 Методи статистичної обробки цифрового матеріалу	68
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ: ЗВ'ЯЗОК З КОМПОНЕНТАМИ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ	70
3.1 Поширеність складових антифосфоліпідного синдрому у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом	71
3.2 Клінічні особливості хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від компонентів антифосфоліпідного синдрому	76
РОЗДІЛ 4 ЗВ'ЯЗОК КОМПОНЕНТІВ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ З КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ	94

РИЗИКУ ТА ЧИННИКАМИ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

- 4.1 Кардіометаболічні фактори ризику у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з компонентами антифосфоліпідного синдрому 95
- 4.2 Рівні антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/мієлопероксидази у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клінічних особливостей та компонентів антифосфоліпідного синдрому 100
- 4.3 Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клінічних особливостей та компонентів антифосфоліпідного синдрому 104
- РОЗДІЛ 5 СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ: ЗВ'ЯЗОК З КОМПОНЕНТАМИ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА РІВНЯМИ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ 117
- 5.1 Показники структурно-функціонального стану міокарда у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з компонентами антифосфоліпідного синдрому 118
- 5.2 Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від компонентів антифосфоліпідного синдрому 125

5.3	Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з ремоделюванням міокарда лівого шлуночка	18 131
5.4	Предиктори післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка та показники якості життя у чоловіків зі стабільною ішемічною хворобою серця та післяінфарктним кардіосклерозом: значення компонентів антифосфоліпідного синдрому, рівнів тол-подібних рецепторів 2 та 4	134
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ		142
ВИСНОВКИ		160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		162
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ		163
ДОДАТКИ		199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

анти- β 2-ГП1	- антитіла до β 2-глікопротеїну 1
аКЛ	- антикардіоліпінові антитіла
анти-PR3/MPO	- антитіла до протеїнази 3 і мієлопероксидази
аФЛ	- антифосфоліпідні антитіла
АФС	- антифосфоліпідний синдром
ВА	- вовчаковий антикоагулянт
ВШ	- відношення шансів
ВТМ	- відносна товщина міокарда
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночка
ДІ	- довірчий інтервал
ЕГ ЛШ	- ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ІМ	- інфаркт міокарда
ІММ ЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	- індекс маси тіла
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцевий діастолічний об'єм
КДР	- кінцевий діастолічний розмір
КСО	- кінцевий систолічний об'єм
КСР	- кінцевий систолічний розмір
КСІ	- кінцевий систолічний індекс
КДІ	- кінцевий діастолічний індекс
КА	- коронарна артерія
КР ЛШ	- концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КГ ЛШ	- концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЛП	- ліве передсердя
ЛШ	- лівий шлуночок
ММ ЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
НГ ЛШ	- нормальна геометрія лівого шлуночка
не Q-ІМ	- не Q-інфаркт міокарда
ПІТ	- площа поверхні тіла

САТ (ДАТ)	- систолічний артеріальний тиск (діастолічний АТ)
СН	- серцева недостатність
СЧВ	- системний червоний вовчак
ТГ	- тригліцериди
ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	- фракція викиду
ФК	- функціональний клас
ХС	- холестерин
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС ЛПДНЩ	- холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ЦВЗ	- цереброваскулярні захворювання
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
Q-ІМ	- Q-інфркт міокарда
RW	- реакція Вассермана
SAQ	- Seattle Angina Questionnaire
TLR	- тол-подібні рецептори
TLR2	- тол-подібні рецептори 2
TLR4	- тол-подібні рецептори 4

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ішемічна хвороба серця (ІХС) належить до найбільш поширених серцево-судинних захворювань, що асоціюються з ранньою інвалідизацією та високою летальністю дорослих осіб різного віку та статі [21, 47, 219]. Поширеність ІХС серед населення працездатного віку в Україні у 2017 р. становила 8 879,1 на 100 тис. населення, в тому числі поширеність стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ) - 3 310,8 та 48,9 на 100 тис. відповідно [21, 47]. У 2017 р. показники захворюваності на ІХС серед чоловіків та жінок старших 18 років склали 1205 та 1435,3 на 100 тис. населення (питома вага у структурі захворюваності 26,6 % та 27,0 % відповідно). В Україні рівень смертності від серцево-судинних захворювань складає близько 772,1 випадків серед чоловіків та 440,9 випадків серед жінок на 100 000 населення [20]. Це істотно перевищує показники смертності від хвороб системи кровообігу в країнах ЄС [8, 19].

Патогенез ІХС є складним багатофакторним процесом, провідними чинниками якого вважають ендотеліальну дисфункцію, атеросклероз та атеротромбоз коронарних судин на тлі метаболічних розладів (дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії, дисадипокінемії) [1, 22, 269], дисбалансу в системі гемостазу з гіперактивацією судинно-тромбоцитарної ланки [245, 258], персистенції системного імунозапального процесу [129, 164, 177, 225]. Разом із тим розвиток такої форми ІХС як ІМ не завжди асоціюється з вираженим атеросклерозом та тромбозом коронарних судин, особливо у пацієнтів молодого віку [15].

Антифосфоліпідний синдром (АФС) як незалежний чинник розвитку різних форм ІХС привертає все більшу увагу [74, 152, 241]. ІМ може бути першим маніфестом АФС, який асоціюється з розвитком тромбофілії та акселерацією атеросклерозу [78, 108, 123, 241]. У частини пацієнтів з АФС гострий ІМ виникає за відсутності обструктивного ураження коронарних артерій [119]. Серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом частота

виявлення антифосфоліпідних антитіл (аФЛ), а саме антитіл до кардіоліпіну класу IgG, коливається від 6,1 % до 43,3 % [200]. З іншого боку, серед пацієнтів з первинним АФС частота ІМ та асимптомного атеросклерозу є не дуже високою і становить близько 1,2 % та 15 %, а серед пацієнтів з вторинним АФС – близько 3,8 % та 30-35 % відповідно [152]. Існують дані, що у 100 % пацієнтів з гострим ІМ виявляються позитивні титри аФЛ класів IgG та IgM, які зростають більш суттєво за умов Q-інфарту міокарда (Q-ІМ) [52, 53]. Однак вплив різних класів аФЛ на перебіг післяінфарктного ремоделювання серця та судин у хворих на ІХС не з'ясовано.

В експериментальних дослідженнях виявлений функціональний зв'язок АФС з тол-подібними рецепторами (TLR) [79, 223], які виступають тригерними чинниками імунозапальної активації ендотелію, кардіального фіброзу [260, 267], гіпертрофії міокарда [134]. Доведено зв'язок між ступенем коронарного стенозу та рівнем TLR (тол-подібних рецепторів 2 (TLR2) / тол-подібних рецепторів 4 (TLR4)) в сироватці крові хворих на ІХС [138]. Не виключено, що порушення експресії TLR за присутності аФЛ може впливати на перебіг післяінфарктного ремоделювання міокарда у хворих на ІХС.

Вивчення клініко-патогенетичного значення складових АФС та асоційованих з ними імунозапальних чинників (TLR2/TLR4) у пацієнтів із стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом дозволить вирішити актуальну задачу сучасної кардіології – встановити нові предиктори прогностично несприятливого варіанту ремоделювання міокарда та персоніфікувати підходи до контролю за перебігом захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Метаболічні фактори ризику, серцево-судинне ремоделювання та функціональний стан нирок у хворих з серцево-судинною патологією. Можливості фармакологічної корекції» № держреєстрації 0119U101849. Автор є співвиконавцем теми.

Мета дослідження: підвищити ефективність прогнозування перебігу ІХС на основі визначення компонентів АФС та встановлення їх зв'язку з чинниками імунзапальної активації ендотелію та структурно-функціональними параметрами міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність клініко-лабораторних складових АФС (аФЛ та β_2 -глікопротеїну 1 (анти- β_2 -ГП1) класів IgG та IgM, клінічних маніфестацій) у чоловіків зі стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом та оцінити зв'язок з перебігом захворювання.

2. Дослідити зв'язок компонентів АФС з кардіометаболічними факторами ризику та імунзапальними чинниками активації ендотелію (антитіла до протеїнази 3/мієлопероксидази (анти-PR3/МРО), TLR2, TLR4) у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

3. Вивчити показники структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом та оцінити зв'язок зі складовими АФС.

4. Оцінити зв'язок чинників імунзапальної активації ендотелію (рівнів анти-PR3/МРО, TLR2, TLR4) зі структурно-функціональним станом міокарда у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

5. З'ясувати предикторну значущість складових АФС та чинників імунзапальної активації ендотелію (анти-PR3/МРО, TLR2, TLR4) для прогнозування післяінфарктного ремоделювання ЛШ у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

Об'єкт дослідження: клініко-патогенетичні особливості ІХС та післяінфарктного кардіосклерозу залежно від компонентів АФС

Предмет дослідження: рівні антифосфоліпідних антитіл, медіатори імунзапальної активації ендотелію (TLR2, TLR4, анти-PR3/МРО), структурно-функціональний стан міокарда ЛШ, клінічні особливості хворих чоловічої статі на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом.

Методи дослідження: загальноклінічні та антропометричні, визначення якості життя за допомогою опитувальника SAQ, інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія), біохімічні (ліпідний спектр крові), імуноферментні (рівні аФЛ класів IgG та IgM, анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, анти-PR3/MPO класу IgG, TLR2, TLR4), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, проведено комплексне дослідження компонентів АФС, рівнів антинейтрофільних антитіл (анти-PR3/MPO), TLR (TLR2 та TLR4), оцінена їх клініко-патогенетична та предикторна значущість, встановлені нові чинники прогностично несприятливого післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

Засвідчено, що у чоловіків, хворих на ІХС, у післяінфарктному періоді в 56,7 % випадків виявляються низько- та середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG, які у 6,7 % випадків асоціюються з наявністю низькопозитивних рівнів анти-PR3/MPO класу IgG. У чоловіків, які перенесли Q-ІМ та повторний ІМ, вдвічі зростає ризик виявлення подвійної позитивності за сумарними аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG у післяінфарктному періоді.

Уперше засвідчено, що у хворих на ІХС підвищення рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG асоціюється зі значущим збільшенням сироваткових рівнів TLR2, TLR4, особливо за умов перенесеного Q-ІМ. Середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG асоціюються із зниженням насосної функції та збільшенням вираженості гіпертрофії ЛШ (ГЛШ).

Уперше засвідчено, що у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом за підвищення рівня TLR4 суттєво підвищуються шанси ремоделювання ЛШ за варіантом ексцентричної гіпертрофії, а за підвищення рівня анти- β 2-ГП1 класу IgG та TLR2 багаторазово зростають шанси формування концентричної гіпертрофії. У хворих на ІХС у післяінфарктному періоді високі рівні анти- β 2-ГП1 та TLR4 виступають додатковими незалежними предикторами підвищення індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ).

Практичне значення одержаних результатів

За результатами дослідження розширено уявлення про теоретичні аспекти та клінічні особливості перебігу післяінфарктного ремоделювання міокарда у чоловіків зі стабільною ІХС залежно від асоціації з компонентами АФС. З'ясована поширеність компонентів АФС в українській когорті чоловіків, хворих на ІХС, залежно від клініко-демографічних параметрів та особливостей перенесених ІМ. Запропоновані нові додаткові критерії прогнозування перебігу післяінфарктного ремоделювання ЛШ у чоловіків зі стабільною ІХС. Обґрунтована доцільність визначення рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgG та TLR4 в сироватці крові у хворих на ІХС, що перенесли Q-ІМ та повторні ІМ як додаткових факторів ризику прогностично несприятливих варіантів ремоделювання міокарда та зниження функціональних резервів ЛШ.

Результати дослідження впроваджені в лікувальну практику клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради»; відділення експертизи Науково-дослідницького інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; відділення хронічної ішемічної хвороби серця комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради»; кардіологічних відділень комунального некомерційного підприємства «Хмельницький обласний серцево-судинний центр Хмельницької обласної ради»; відділень обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №1 та 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці методології дослідження, пошуку та аналізі даних літератури, проведенні клінічних досліджень, створенні бази даних та їх статистичній обробці, оформленні всіх розділів дисертаційної роботи. Основні положення дисертації, висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником і сформульовані автором самостійно. Біохімічні дослідження виконані за допомогою зав. кафедри біологічної та загальної хімії д.мед.н., проф. Заїчко Н.В. на базі НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.). Автор висловлює глибоку вдячність колегам за допомогу в проведенні досліджень, співучасть яких у виконанні роботи відмічена у спільних публікаціях. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи викладені та обговорені на XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016» (Вінниця, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2017); XV міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2018» (Вінниця, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2018); The 86th Congress of the European Atherosclerosis Society (Lisbon, 2018); XVI міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2019» (Вінниця, 2019); науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної

медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» до 70-річчя від дня народження професора О.О. Пентюка (Вінниця, 2019); науково-практичній конференції «Особливості надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання в сучасних умовах», присвяченої пам'яті академіка М.Д. Стражеска (Київ, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 21 наукова праця, в тому числі 6 статей (2 статті у закордонних фахових виданнях країн Європейського Союзу, одна з яких входить до наукометричної бази Scopus), 15 – в збірках, матеріалах з'їздів та конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 212 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 276 найменувань (60 кирилицею та 216 латиницею), а також двох додатків. Дисертація ілюстрована 6 рисунками та 56 таблицями.

РОЗДІЛ 1

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ ЯК СКЛАДОВА ПАТОГЕНЕЗУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Ішемічна хвороба серця: стан проблеми в Україні, аспекти патогенезу

Хвороби системи кровообігу і, зокрема, ІХС є основною причиною смертності, захворюваності та інвалідності працездатного населення у світі [20, 21, 47, 80, 151, 219]. Так, у світі серед 17,5 млн померлих від кардіоваскулярних захворювань нараховувалось 7,4 млн (42,3 %) хворих на ІХС [19]. У структурі смертності населення України у 2014-2018 р.р., як і у попередні 5 років, перше місце посідають хвороби системи кровообігу (67,4 % загалу померлих) [21, 47]. Рівень смертності від серцево-судинних захворювань в нашій країні є одним з найвищих в Європі. Стандартизований за віком та статтю показник смертності від усіх форм ІХС (на 100 тис. населення) в Україні становив 457,2, а у Польщі, Німеччині, Франції – 68,7, 68,9 та 26,7 відповідно. Особливо вражають відмінності чоловічої смертності від ІХС у нашій країні, яка у 3 рази вища за відповідну в розвинених країнах світу [20]. За нещодавно оприлюдненими даними ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, стандартизовані за віком показники смертності чоловіків та жінок від хвороб серця в нашій державі у 14 та 23 рази вищі, ніж у Франції [21].

Поширеність ІХС серед населення працездатного віку в Україні у 2017 р. становила 8 879,1 на 100 тис. населення, у тому числі поширеність стенокардії та ІМ - 3 310,8 та 48,9 на 100 тис. відповідно [21, 47]. У 2017 р. показники захворюваності на ІХС серед чоловіків та жінок віком 18 років та старше склали 1205 та 1435,3 на 100 тис. населення (питома вага у структурі захворюваності 26,6 % та 27,0 %) відповідно.

Не дивлячись на інновації та успіхи сучасної кардіології у діагностиці та лікуванні ІХС, кількість нових випадків захворювання та смертність від кардіоваскулярних захворювань у людей працездатного віку невпинно зростає [3, 7, 19, 21]. Найбільший приріст частоти виникнення ІХС припадає на розвиток її гострих форм, особливо ІМ [11, 20, 21]. Однак причини високої первинної кардіоваскулярної захворюваності у молодому віці, безпосередні етіологічні чинники ураження коронарних артерій і ключові патогенетичні механізми, які ініціюють гострі розлади коронарного кровообігу, залишаються дискутабельними [55].

Ключовим патогенетичним механізмом розвитку ІХС вважається атеросклеротичне ураження коронарних судин, що виникає на ґрунті комбінованої дії низки загальновідомих чинників – гіперхолестеринемії та дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, метаболічного синдрому, тютюнопаління, низької фізичної активності тощо [19, 80, 149, 151]. Додатковими незалежними факторами ураження коронарних судин та ІХС вважають гіпергомоцистеїнемію [22, 166, 232], гіперурікемію [121], підвищення рівня С-реактивного протеїну [2, 194, 197, 229, 242] та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП α , sCD40L, інтерферон γ та ін.) [2, 148].

Спільним механізмом дії вказаних факторів ураження коронарних судин є ініціювання дисфункції ендотелію, що асоціюється з дисбалансом в системі вазоконстриктори / вазодилататори, розвитком оксидативного стресу, активацією експресії прозапальних цитокінів та хемокінів, молекул адгезії та інших прозапальних медіаторів, втратою тромборезистентності судинної стінки, міграцією в інтиму судин лейкоцитарних та гладком'язових клітин, які акумулюють ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) та їх окисно-модифіковані деривати, трансформуються у пінисті клітини з подальшим ураженням субендотелію, гіперплазією комплексу інтима-медіа та формуванням атеросклеротичної бляшки [177, 225, 275].

Варто відзначити, що у молодих осіб, які перенесли ІМ, спостерігається менша поширеність і виразність традиційних факторів ризику атерогенезу, а подекуди і їх відсутність. У молодих осіб не завжди виникає класичний атеросклеротичний процес з утворенням ліпідних бляшок [17], натомість характерним є розвиток м'язово-еластичної гіперплазії інтими, первинних фіброзних бляшок без наявності будь-яких початкових порушень ліпідного обміну [16]. Описана низка генетично-детермінованих чинників (близько 40 локусів), які підвищують ризик атеросклеротичного та фібротичного ураження коронарних артерій [225].

Останнім часом спостерігається стійка тенденція до зростання випадків необструктивних форм ураження коронарних артерій. ІМ без обструкції коронарних артерій (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - MINOCA) частіше виявляється у осіб чоловічої статі, осіб із ожирінням, курців та осіб з сімейною історією ІМ [241]. Серед пацієнтів з MINOCA у 23,8 % випадків виявлялась спадкова тромбофілія, у 15,5 % - антифосфоліпідний синдром (АФС) (частіше у слабкопозитивній формі) [241]. У якості чинників необструктивного ушкодження коронарних судин розглядають клітинні та гуморальні медіатори імунзапального процесу: порушення нейтрофільно-лімфоцитарних, лімфоцитарно-моноцитарних, CD4 / CD8 співвідношень [88, 93, 191, 230], зростання рівнів прозапальних цитокінів та ядерно-транскрипційних факторів [135, 261, 270], С-реактивного протеїну [263], пентраксину 3 [99, 129].

Накопичується все більше даних, що важливу роль в механізмах розвитку кардіоваскулярної патології відіграють TLR, які забезпечують вроджений імунітет і залучені до розпізнавання чисельних екзогенних та ендогенних лігандів [222]. TLR відіграють важливу роль у функціонуванні вродженого імунітету, забезпечують розпізнавання молекулярних патернів та біополімерів різних інфекційних агентів та ініціюють каскад експресії медіаторів запального процесу [27, 222]. Через дотичність родини TLR до ураження серцево-судинної системи з'явилась «рецепторна» теорія

атеросклерозу, індукованого персистуванням субклінічного інфекційного процесу [27].

У дослідах *in vitro* та *in vivo* було засвідчено, що TLR2 можуть сприяти порушенню ендотеліального бар'єру, погіршенню життєздатності ендотеліоцитів та посиленню їх десквамації, мобілізації нейтрофілів, підвищенню вмісту міофібробластів в атеросклеротичних бляшках, поверхневе ерозування бляшок та тромботичні ускладнення [117, 208, 209]. TLR2 індукують запальну реакцію в ендотелії коронарних судин через активацію експресії NF-κB та інших прозапальних молекул [262]. При обстеженні 466 пацієнтів з ІХС та 102 осіб контрольної групи було виявлено асоціацію між стенозом коронарних артерій та рівнем експресії TLR2/4 в сироватці крові [138]. У хворих з різними формами ІХС спостерігається підвищення експресії TLR2 та TLR4 у тромбоцитах із найвищими показниками за розвитку гострого коронарного синдрому [132].

TLR2 та TLR4 можуть бути інтегровані у механізми ремоделювання міокарда та судин за умов ІХС. Так, нокаут генів TLR2 та TLR 4 попереджав гіпертрофію міокарда у щурів з моделлю ішемії / реперфузії [249]. Експериментально засвідчено, що TLR2 можуть бути залучені в механізми розвитку кардіального фіброзу через пригнічення аутофагії фібробластів [267]. Недостатність лейкоцитарної експресії TLR2 супроводжується інгібуванням запального сигналіngu та стримує розвиток дисфункції ЛШ та фіброзу міокарда у тварин з експериментальної гіпертензією [259]. Анти-TLR2 антитіла інгібують активацію ядерного транскрипційного фактора κB (NF-κB) і зменшують кардіальний фіброз, індукований високожировою дієтою, у тварин [261]. За іншими даними, TLR2-сигналінг є есенціальним чинником для протекції серця проти вік-асоціованого ремоделювання та контрактильної дисфункції міокарда у тварин [239]. В умовах дефіциту TLR2 значно зростає гіпертрофія міокарда та ремоделювання шлуночків у мишей з моделлю констрикції грудної аорти [87].

У хворих на ІХС виявлена активація експресії TLR4 в периферичних моноцитах та тканинах серця, яка асоціюється з дисфункцією ЛШ [77]. Хірургічне відновлення коронарного кровообігу (коронарне шунтування) викликає зниження експресії TLR4 у хворих на ІХС [77]. Зростання експресії TLR2/4 в поліморфноядерних лейкоцитах підвищує ризик фібриляції передсердь у пацієнтів після гострого ІМ [273]. У пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь виявлялось підвищення експресії в TLR2/4 тромбоцитах та тканинах лівого передсердя (ЛП) [131]. При дослідженні зразків тканин серця, отриманих під час оперативних втручань з приводу шунтування коронарних артерій або заміни аортальних клапанів, було встановлено, що ушкодження міокарда ішемічного та неішемічного генезу супроводжувалось локальним підвищенням експресії TLR 3, 7, 8, 10 [236].

Нещодавно встановлено, що потужними ендogenous чинниками активації ендотеліальної та міокардіальної експресії TLR2 та TLR4 можуть виступати антифосфоліпідні антитіла. Дослідження взаємозв'язку між вказаними факторами у пацієнтів з різними формами ІХС набуває все більшої актуальності

1.2 Антифосфоліпідний синдром: сучасні погляди на епідеміологію, діагностику, патогенетичні механізми

У 1986 році група англійських дослідників на чолі з Hughes G. узагальнила дані і описала новий клініко-лабораторний симптомокомплекс, що отримав назву «антикардіоліпіновий синдром» [140, 141]. У 1994 році на міжнародному симпозиумі його назвали АФС Hughes, на честь автора, внесок якого у дослідження АФС був визначальним. За сучасними уявленнями (EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults - 2019), АФС є системним аутоімунним розладом, з широким спектром судинних та акушерських маніфестацій, асоційованих з тромботичними та імунозапальними механізмами за дії аФЛ [246]. Відповідно до наказу МОЗ

України № 626 від 08.10.2007, АФС (МКХ-10: R 76.2) визначається як хронічний вазооклюзивний процес з розвитком поліорганної ішемії, а в ряді випадків і поліорганної недостатності, внаслідок рецидивуючого тромбоутворення в дрібних внутрішньоорганних судинах на тлі циркуляції в крові аФЛ [48].

АФЛ представлені родиною гетерогенних ауто- та алоімуних імуноглобулінів класів IgG, IgM, IgA [4, 115], дія яких спрямована проти власних фосфоліпідів, надмолекулярних фосфоліпідно-білкових та білок-білкових комплексів, що циркулюють в крові або зв'язані з мембранними структурами ендотеліальних та інших клітин. До основних видів аФЛ належить вовчаковий антикоагулянт (ВА), антикардіоліпінові антитіла (аКЛ), антитіла до аніонних фосфоліпідів (антифосфатидилсерин, антитіла до фосфатидної кислоти, антифосфатидилінозитол, антифосфатидилгліцерол), антитіла до нейтральних фосфоліпідів (антифосфатидилетаноламін). До родини аФЛ також відносять антитіла до окремих протеїнів, які є факторами та кофакторами системи гемостазу та фібринолізу, наприклад антитіла до анти- β 2-ГП1, анти-аннексин V, антитіла до протромбіну, протеїнів C та S, тромбомодуліну, тромбіну, плазміну, комплексу тромбін-антитромбін, тканинного активатору плазміногену (t-РА), факторів XII, X, XI, VII/VIIa, прекалікреїну, окисномодифікованих ЛПНЩ та інших [4, 13, 14, 178]. Уважається, що поява аФЛ є універсальною відповіддю на дію різних чинників, як то інфекційний процес, прийом фармакологічних засобів, онкологічні захворювання, екологічні фактори (алергени рослинного та тваринного походження, радіаційний вплив) тощо. У більшості людей вироблення аФЛ відбувається у низьких титрах, має транзиторний характер і не спричиняє клінічних проявів. В окремих випадках аФЛ (ключові представники - ВА, аКЛ, анти- β 2-ГП1) продукуються у високих кількостях із тривалою персистенцією, що зумовлює розвиток АФС [46, 140,141].

Діагностичні критерії АФС були вперше сформульовані у 1998 р. у рамках міжнародного симпозіуму в місті Саппоро (Японія), у 2006 р. вони

були переглянуті і уточнені у рамках XI Міжнародного Конгресу по АФС Міжнародного товариства з вивчення тромбозів і гемостазу (ISTH) в Сідней (уточнені критерії Sapporo) [178]. У рамках EULAR-2019 були обговорені лабораторні критерії АФС, а саме дефініції середньо-високих титрів аФЛ (*medium-high aPL titres*) та аФЛ-профілі високого ризику та низького ризику (*high-risk and low-risk aPL profile*) [246].

В Україні діагностично-лікувальні критерії щодо АФС регламентовані наказом МОЗ України від 08.10.2007 р. № 626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями». У табл. 1.1 наведені клінічні та лабораторні критерії АФС з урахуванням останніх рекомендацій EULAR-2019 та вітчизняних нормативних документів (наказ МОЗ України від 08.10.2007 № 626).

Таблиця 1.1

Клініко-лабораторні діагностичні критерії АФС згідно Sapporo-2006, наказу МОЗ України № 626, рекомендацій EULAR-2019 [48, 178, 246]

1. Клінічні критерії АФС:	
Судинні тромбози	тромбоз артерій та/або вен будь-якої локалізації в тканині чи в окремих органах (доплер- чи морфологічно підтверджений)
Патологія вагітності	внутрішньоутробна смерть плоду після 10 тижнів з нормальними морфологічними ознаками, передчасні пологи до 34 тижнів з вираженою плацентарною недостатністю чи прееклампсією), три і більше самовільні аборти до 10 тижнів без гормональних порушень, дефектів матки чи хромосомних вад
Livedo reticulares (сітчатий малюнок шкіри) Геморагічний синдром	
2. Лабораторні критерії АФС: аФЛ (аКЛ класів IgG та IgM); ВА; тромбоцитопенія; хибнопозитивна реакція Вассермана (RW).	
Середні і високі титри аФЛ (<i>medium-high aPL titres*</i>)	середні та високі титри аКЛ класу IgG та/або IgM в сироватці або плазмі в титрах >40 GPL (MPL), або >99 перцентилія (за стандартизованим ELISA)
Високий ризик (<i>high-risk aPL profile*</i>)	- позитивність за ВА у 2-х та більше випадках з інтервалом щонайменш 12 тижнів (ВА визначають згідно рекомендацій ISTH) - подвійна аФЛ-позитивність (за будь-яких комбінацій ВА, аКЛ та анти-β2-ГП1);

	- потрійна аФЛ-позитивність (присутність всіх трьох маркерів ВА+ аКЛ + анти-β2-ГП1); - ізольована персистуюча позитивність високих титрів аФЛ (аКЛ)
Низький ризик (<i>low-risk aPL profile*</i>)	- ізольована позитивність за аКЛ або анти-β2-ГП1 в низьких та середніх титрах, в тому числі транзиторна позитивність

Примітки: 1. * - EULAR-2019;

2. GPL (MPL) – фосфоліпідні одиниці для IgG (IgM);

3. ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Діагноз АФС встановлюється за наявності щонайменш 1 клінічного та 1 лабораторного критерію (умовне правило «1+1»), при цьому АФС не вважається верифікованим, якщо інтервал між зазначеними клінічними та лабораторними ознаками перевищує 5 років або є меншим 12 тижнів [178, 246].

За сучасними уявленнями, виділяють наступні варіанти АФС:

- певинний АФС, який є генетично-детермінованим, виникає за відсутності будь-якої фонові аутоімунної патології і реєструється у 7-12 % випадків [Наказ 626; Miyakis S., 2006; Tektonidou MG, 2019];
- вторинний АФС, який виникає за умов аутоімунних захворювань (найчастіше за системного червоного вовчак (СЧВ), хронічних інфекцій, онкопатології, медикаментозного впливу (зокрема, при прийомі метилдофи, комбінованих оральних контрацептивів) тощо і реєструється у 88-93 % випадків [48, 178, 246];
- катастрофічний АФС (синдром Ашерсона), що характеризується швидко прогресуючим перебігом з масивною венозною тромбоемболією, гострим мультиорганним тромбозом та дихальною недостатністю, високою летальністю; аКЛ IgG та ВА виявляються у 82-83 % випадків катастрофічного АФС, який вражає переважно жінок віком близько 30 років [63, 76, 184];
- АФС при інших патологічних станах (мікроангіопатичні синдроми – тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітикоуремічний синдром), HELLP-синдром, гіпопротромбінемічний синдром [63];
- синдром Снеддона (рецидивуючі тромбози мозкових судин, сітчасте

ліведо, артеріальна гіпертензія) [268];

- серонегативний АФС, за якого клінічні маніфестації виникають за відсутності ключових лабораторних маркерів – ВА та аКЛ у плазмі крові [102, 196].

Згідно наказу МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. виділялись 3 ступені важкості АФС: I ступінь - один клінічний критерій, тромбоцити – більше 100-150 Г/л, аКЛ IgG - підвищені до 30 % від норми; II ступінь - один клінічний критерій, тромбоцити – 50-100 Г/л, аКЛ IgG-підвищені на 30-50 % від норми; III ступінь - один клінічний критерій, тромбоцити - нижче 50 Г/л, аКЛ IgG-підвищені більше, ніж на 100 % від норми [48]. Зауважимо, що згідно з останніми рекомендаціями EULAR-2019, розподіл АФС за ступенями важкості не застосовується. Адже за первинного АФС важкість та перебіг тромботичних ускладнень не корелюють з титром аФЛ, а за вторинного АФС – з активністю СЧВ.

Епідеміологія АФС та аФЛ-позитивності. В одному із перших досліджень було показано, що аФЛ можна виявити в крові 7,5 % здорових осіб [146]. У загальній популяції аФЛ виявляються приблизно у 1-5 % осіб, при цьому АФС виникає лише у незначній кількості цих носіїв [115]. При дослідженні 552 зразків крові здорових донорів аКЛ класів IgG та IgM були виявлені у 6,5 % та 9,4 % відповідно, при цьому у жодного здорового носія аФЛ у наступний рік не виникало тромботичних подій [103].

Поширеність АФС становить біля 40-50 випадків на 100 тис. населення і щорічно виявляється приблизно 5 нових випадків на 100 тис. населення [226]. За результатами масштабного мета-аналізу (120 оригінальних повнотекстових публікацій), загальна частота аФЛ-позитивності становить близько 6 % за умов патології вагітності, 13,5 % за інсультів, 11 % за ІМ та 9,5 % за тромбозів глибоких вен [71]. У США з аФЛ асоціюються приблизно 50 тис невиношувань вагітності, 110 тис інсультів, 100 тис. ІМ та 30 тис тромбозів глибоких вен США [71, 112, 169, 216,]. Як зазначено на сайті APS Foundation of America (2019), на АФС страждає 1 на 2000 американців, з АФС пов'язано

20 % тромбозів глибоких вен, 1 з 3 інсультів у людей після 50 років, 1 з 5 викиднів [72].

АФС серед жінок виявляється в 2-5 разів частіше, ніж серед чоловіків, при цьому при первинному варіанті АФС співвідношення жінок до чоловіків становить 4:1, а при вторинному варіанті – 7:1, що може пояснюватись гендерними особливостями поширеності СЧВ та інших аутоімунних захворювань [13, 14]. АФС вражає усі вікові групи - від років дитинства до глибокої старості, але більшість пацієнтів виявляється у віці від 20 до 50 років [139], але найчастіше АФС виявляється на четвертому десятку життя [103]. Описані випадки, коли маніфестація первинного АФС відбувалась у осіб віком старше 65 років [96]. Варто відзначити, що клініко-лабораторні прояви АФС у дітей та дорослих мають певні відмінності, зокрема в дитячому віці переважає первинний варіант АФС (38-50 % випадків), без суттєвих гендерних відмінностей (співвідношення хлопчики / дівчата – 1 : 1,2), маніфестується здебільшого неврологічним симптомокомплексом, тромбофілія виникає за відсутності інших класичних факторів ризику тромбозів [265]. У той же час у дорослих осіб превалюючою маніфестацією є артеріальні та венозні тромбози, гемокогуляційні розлади виникають на фоні додаткових протромботичних чинників (атеросклероз, артеріальна гіпертензія) [265].

За даними клініки Майо (Mayo Clinic, Мінесота, США) [110], у когорті обстежених за 2000-2015 р.р. було 33 випадки АФС, діагностованого за Сіднейськими критеріями (середній вік пацієнтів складав 54,2 роки, 55 % жінок, 97 % білої раси), у 18 % осіб виявлений СЧВ. Щорічна захворюваність на АФС серед дорослих осіб віком 18 років та більше становила 2,1 випадок (95 % ДІ 1,4-2,8) на 100 тис. населення, поширеність АФС - 50 випадків (95 % ДІ 42-58) на 100 тис. населення без суттєвих статевих відмінностей (51 на 100 тис. жінок та 48 на 100 тис. чоловіків) [110]. Найбільш частим маніфестом АФС були венозні тромбози. Аналіз загальної частоти смертності серед пацієнтів з АФС не виявив статистично значущих відмінностей від загальної

популяції (стандартизоване відношення летальності становило 1,6 (95 % ДІ 0,74-3,05) [110].

У мультицентровому популяційному дослідженні RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives) вивчали поширеність маркерів АФС серед жінок віком до 50 років, госпіталізованих з приводу першого інсульту або ІМ (175 пацієнтів з інсультом, 203 пацієнтів з ІМ) та серед 628 практично здорових осіб групи контролю [254]. Досліджували фактори ризику (оральні контрацептиви, артеріальна гіпертензія, паління), профіль аФЛ (ВА, аКЛ класу IgG, анти- β 2-ГПІ класу IgG та антипротромбінові антитіла класу IgG), генетичні фактори ризику тромбозів (фактор V Лейден G1691A, фактор XIII 204Phe алель). За даними RATIO, ВА виявлявся у 17 % пацієнтів з інсультом, 3 % пацієнтів з ІМ та 0,7 % осіб контрольної групи [254]. У жінок з наявністю анти- β 2-ГПІ класу IgG ризик ішемічного інсульту зростав у 2,3 рази (95 % ДІ 1,4-3,7), але ризик ІМ не підвищувався (0,9; 95 % ДІ 0,5-1,6). АКЛ та антипротромбінові антитіла не впливали на ризик ІМ або ішемічного інсульту у жінок віком до 50 років [254].

У великому проспективному когортному дослідженні, що включало 1000 пацієнтів з 10-річним спостереженням, було показано, що тромбози глибоких вен є найбільш частою клінічною маніфестацією (39 %), наступною були тромбоцитопенія (30 %), сітчасте ліведо (24 %), інсульт (24 %), легеневий тромбоемболізм (14 %), ІМ (6 %). Тромботичні події виникали у 16,6 % протягом перших 5 років, у 14,4 % - протягом наступних 5 років, 90,7 % пацієнтів через 10 років все ще залишались живими [103]. АФЛ виявляються у 10-40 % пацієнтів з СЧВ, 20 % пацієнтів з ревматоїдним артритом, з них у позитивних за ВА пацієнтів в 50 % випадків виникають тромбози упродовж 20-річного періоду [195].

В Україні інформація щодо епідеміології АФС (особливо первинного) та носійства аФЛ з урахуванням вікових та гендерних аспектів є обмеженою. У роботі Шевчука С.В. (2007) було засвідчено, що в когорті 457 хворих на СЧВ (жителів Центрального та Західного регіонів України, з них 327 жінок) у 48

(10,5 %) осіб виявлявся визначений АФС (щонайменш 2 клінічних критерії та високі рівні аКЛ класу IgG), у 42 (9,2 %) – ймовірний АФС (2 клінічних критерії та середні рівні аКЛ класу IgG, або 1 клінічний критерій та високі рівні аКЛ), а у 367 (80,3 %) пацієнтів ознак АФС не встановлено [59]. Серед 40 чоловіків, хворих на СЧВ, у 5 осіб був виявлений ймовірний АФС, у 6 осіб - визначений АФС [59]. У хворих на СЧВ з АФС з клінічних симптомів найчастіше виявлялись артеріальні та венозні тромбози (близько 27 та 31 % випадків), сітчасте ліве до (42 %), ураження клапанного апарату серця (46 %) та тромбоцитопенія (33 %), акушерська патологія (20 %), серед інших симптомів (з частотою близько 2-8 %) виявлялись асептичний некроз стегнової кістки, гемолітична анемія, хибнопозитивний результат RW, хорія [59].

Результати довготривалих проспективних клінічних спостережень за безсимптомними носіями лабораторних маркерів АФС засвідчують високий ризик тромботичних подій за умов подвійної або потрійної позитивності за аФЛ, наприклад за наявності ВА, аКЛ та/або анти- β 2-ГП1 (особливо у хворих на СЧВ), водночас позитивність за одним із лабораторних маркерів АФС не асоціювалась з суттєвим збільшенням ризику тромбозів [183]. В одному з досліджень було продемонстровано, що менше 10 % пацієнтів з початковим позитивним тестом на аФЛ в подальшому мали позитивні тести з інтервалом понад 12 тижнів, а у пацієнтів із стійким позитивним тестом упродовж 12 тижнів часто виявлялась тенденція до зменшення клінічних симптомів в інтервалі 6-12 тижнів [199]. За результатами спостереження за 225 носіями аФЛ було встановлено, що у осіб з потрійною аФЛ-позитивністю при первинному тестуванні (ВА + аКЛ + анти- β 2-ГП1) вказаний аФЛ-профіль підтверджується через 12 тижнів у 98 % випадків, у осіб з подвійною аФЛ-позитивністю – у 88 % випадків, а у осіб з ізольованою позитивністю за аФЛ – лише у 40 % випадків [201].

Серед 833 осіб з персистуючим носійством аФЛ було 96 (11,5 %) пацієнтів з клінічними проявами АФС, з них у 84 осіб були тромбози, у 12 осіб

– патологія вагітності [98]. Ризик розвитку АФС серед носіїв аФЛ був вдвічі вищим за наявності ВА, що втричі частіше виявлявся у пацієнтів з наявністю аутоантитіл (ANA, anti-dsDNA, anti-SSA/Ro) та пацієнтів з СЧВ [98].

Варто зазначити, що АФС здебільшого асоціюється з персистуванням аФЛ класів IgG та/або IgM, в той час як значення аКЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgA залишається дискутабельним. Продовжує вивчатись діагностична значущість антитіл різних класів до інших фосфоліпідів та кофакторних білків (фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, протромбіну, комплексу фосфатидилсерин/протромбін, білків C, S, Z і аннексину V, високомолекулярного та низькомолекулярного кініногену, тромбомодуліну, прекалікреїну, фактору XII), комплексів аФЛ з цитрулінованими пептидами. Вказані субтипи аФЛ не є лабораторними критеріями достовірного АФС, проте можуть виявитись більш інформативними для діагностики «ймовірного» або «пре-АФС» [178]. В окремих дослідженнях показано, що анти- β 2-ГП1 класу IgA підвищують ризик розвитку усіх видів тромбозів і можуть слугувати важливим критерієм АФС [126, 182]. У 49,1 % хворих з СЧВ та 33,9 % хворих з первинним АФС виявляються антитіла класу IgG до фактора Ха [75].

Усе більшу увагу науковців привертає так званий серонегативний АФС, адже нещодавно було показано, що у таких пацієнтів в плазмі крові присутні мінорні аФЛ до нових антигенних мішеней - антивіментин/кардіоліпінові антитіла до комплексу цитрулінованого пептиду віментину з кардіоліпіном [66, 102, 196]. Так, серед 24 пацієнтів з серонегативним АФС у 45,8 % осіб в сироватці крові виявлені антитіла класу IgG до комплексу віментин/кардіоліпін, у 12,5 % осіб – до протромбіну, у 4,2 % - до аннексину V, при цьому аКЛ чи анти- β 2-ГП1 не виявлялись [102]. Для порівняння - у хворих з первинним АФС та хворих з СЧВ антивіментин/кардіоліпінові антитіла виявлялись у 88 % та 38,8 %, антипротромбінові - у 36 % та 5,5 %, антианнексинові – у 56 та 22,2 %, аКЛ – у 100 % та 77,7 %, анти- β 2-ГП1 – у 72 % та 38,8 % відповідно [102].

Антивіментин/кардіоліпінові антитіла не були виявлені у жодного обстеженого з 32 практично здорових осіб [102].

За результатами останніх досліджень, антитіла до домену 1 β 2-ГП1 класу IgG не виявляють високу чутливість (53,5 %), але є високоспецифічними (98,8 %) за АФС і свідчать про підвищений ризик тромбозів [105]. У пацієнтів з первинним серонегативним АФС «сурогатним» еквівалентом ВА можуть слугувати антитіла до комплексу фосфатидилсерин/протромбін класу IgG та/або IgM з чутливістю та специфічністю близько 90 %, в той час як інші нетрадиційні аФЛ - анти- β 2-ГП1 класу IgA та антитіла до домену 1 β 2-ГП1 виявились менш інформативними за даних умов [163].

У 19,3% хворих з АФС виявляються циркулюючі імунні комплекси, що утворені з β 2-ГП1 та аФЛ (B2-SIC), за наявності яких багаторазово зростає ризик тромбоцитопенії, сітчастого ліведо, лейкопенії (OR 5,6-12,6 в середньому), значно нижчим є рівень білків C3 та C4 системи комплементу [203].

Непрямим підтвердженням того, що поширеність АФС у різних країнах має суттєві відмінності, можуть слугувати результати інфодеміологічного дослідження Sciascia S. et al. (2018): відносна поширеність пошукових запитів в Google щодо АФС становить 35,5 % у Європі, 12,3 % в США, 11,5 % у Південній Америці, 11,2 % в Австралії, 9,2 % в Канаді, 9,2 % в Японії та 5,1 % в Індії [227]. Дослідження щодо діагностики, критеріїв перебігу та прогнозу АФС у різних етнічних когортах залишаються актуальними.

Патогенетичні механізми розвитку АФС. Механізми патогенетичної дії аФЛ пов'язані з пригніченням функціональної активності білків каскаду згортання крові, пригніченням фібринолізу, пошкодженням ендотеліальних клітин, активацією тромбоцитів і моноцитів [165, 221].

У зв'язку з тим, що фосфоліпіди входять до складу мембран клітин та мітохондрій та беруть участь у формуванні цитолемі тромбоцитів, еритроцитів, ендотелію судин і клітин нервової тканини, аутоімунна реакція на їхні детермінанти викликає коагулопатію, яка, з одного боку, проявляється

прокоагуляцією з утворенням тромбозів, з іншого - ушкодженням тромбоцитів, еритроцитів і нейронів [10, 204].

Загальновідомо, що аФЛ впливають на згортання крові через пригнічення утворення тромбіну [6], активності АТ III, зниження активності протеїну С, пригнічення формування комплексу протеїн С-тромбін; пряме чи опосередковане (через кофакторний білок S) пригнічення активності протеїну С, зв'язування із факторами згортання Va та VIIIa та захист їх від розщеплення активованим протеїном С, індукцію дефіциту протеїну S та пригнічення аутоактивації фактора XII [165]. АФЛ зв'язуються з ферментативними доменами серинових протеаз, які беруть участь в гемостазі та фібринолізі, такими як тромбін, активований протеїн С, плазмін, тканинний активатор плазміногену, IXa фактор тощо, можуть сприяти тромбоутворенню шляхом формування тромбів та інгібування їх розчинення [94, 160]. Дефіцит протеїну С (та/або протеїну S) і резистентність до активованого протеїну С [165] є фундаментальними механізмами розвитку тромбозу, тому велике значення має здатність аФЛ пригнічувати протеїн С-залежне інгібування гемокоагуляції.

Існує думка, що один лише синтез аФЛ у людини не може спровокувати клінічно значимі порушення гомеостазу. Було запропоновано гіпотезу «подвійного удару» (two-hit hypothesis): аФЛ створюють умови для гіперкоагуляції – «перший удар», а формування тромбу індукується додатковими медіаторами, що посилюють активацію каскаду згортання крові, вже викликану аФЛ – «другий удар» [173]. Доведено, що при тютюнопалінні, після хірургічних операцій, при вроджених тромбофіліях, тобто при наявності додаткових факторів ризику у пацієнтів з аФЛ ризик гіперкоагуляції зростає. Особливо зважаючи на те, що аФЛ надзвичайно гетерогенна популяція аутоантитіл і кожен вид має свої унікальні патогенні потенціали [162].

Кількість аутоантигенів, яка бере участь у патогенезі АФС, остаточно не з'ясована. Відомо, що аФЛ розпізнають не власне фосфоліпіди, а антигенні детермінанти фосфоліпід-зв'язуючих білків. АФЛ зв'язуються з

фосфоліпідами за допомогою білків-кофакторів, таких як β 2-ГП1, протромбін, білки C та S, аннексин V, тромбомодулін, фактори V, VII/VIIa та XII, високомолекулярний та низькомолекулярний кініноген, гепарин та інші, які в свою чергу беруть участь у згортанні крові [83].

При інфекційних захворюваннях аФЛ безпосередньо вступають в реакцію з від'ємно зарядженими (аніонними) складовими фосфоліпідів [18, 91]. Саме це стало основою для розділення аФЛ на «аутоімунний» (патогенний) та «інфекційний» підтипи. Ізотип IgM більше пов'язують з інфекційними захворюваннями, зокрема, хронічним гепатитом С, лепрою, сифілісом, лейшманіозом, парвовірусом В19 тощо [61], і він, зазвичай, не корелює з тромботичними подіями [178]. Цілком очевидно, що інфекційні чинники можуть ініціювати розвиток АФС [61]. Встановлено, що лейкоцитарний антиген HLA II людини здатний утворювати комплекс з β 2-ГП1 за відсутності фосфоліпідів. У 83,3 % хворих на АФС, в тому числі з нормальними титрами аФЛ у крові, виявляються аутоантитіла до комплексу β 2-ГП1/HLA II, що володіють комплементзалежною цитотоксичністю проти клітин, що їх утворювали [73, 205, 244]. Результати чисельних досліджень, узагальнення яких наведено в роботі Sebastiani G.D. (2016), свідчать про підвищення схильності до розвитку АФС за наявності окремих лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності MHC II та гаплотипів DQ (HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7, DQ8) [228]. У досліджах *in vivo* було підтверджено генетично-детерміновану причетність MHC II до розвитку АФС: індукція синтезу аФЛ у відповідь на імунізацію β 2-ГП1 людини найбільш інтенсивно відбувалась у трансгенних мишей з людськими алелями HLA-DQ6 (DQ6), DQ8, DR4, менш інтенсивно – у мишей дикого типу, і не відбувалась у MHC II-дефіцитних мишей [198].

β 2-ГП1 є одним із ключових антигенів, з яким зв'язуються аФЛ. Цей білок плазми крові складається з п'яти доменів (I–V) [106], з яких у першому домені розташовані епітопи, що можуть розпізнаватись В-лімфоцитами. При взаємодії β 2-ГП1 з аніонними фосфоліпідами відбуваються коформаційні

зміни, і сховані за нормальних умов епітопи стають доступними для В-лімфоцитів [62, 142]. В умовах оксидативного стресу імуногенний потенціал β 2-ГП1 посилюється, оскільки у першому епітопі вільні сульфгідрильні групи цистеїну окиснюються і формують дисульфідні зв'язки. β 2-ГП1 зв'язується з рецепторами ApoER2 в умовах активації ендотеліальних клітин, що спричиняє активацію внутрішньоклітинних сигнальних систем та механізмів тромбоутворення [153, 218]. Анти- β 2-ГП1 стимулюють експресію проадгезивних, прокоагулянтних та прозапальних медіаторів, активують експресію тканинного фактору (ключового фактору активації зовнішнього шляху зсідання крові), що ініціює активацію протромбіну та тромбоцитарних клітин [234, 237]. Декілька клітинних рецепторів залучені до реалізації протромбогенного потенціалу анти- β 2-ГП1: ендотеліальний білок аннексин А2 [272], TLR4 [101, 213], представник родини рецепторів до ЛПНЩ - ApoER2' (що експресується тромбоцитами, ендотеліоцитами, лімфоцитами) [153, 202, 218], адгезивний тромбоцитарний рецептор - глікопротеїн Іба [202]. Чисельні стани, які ініціюють розвиток оксидативного стресу – інфекції, пухлини, вагітність, паління можуть діяти як тригери початкової активації ендотелію, що позбавляє його тромборезистентності та створює умови для реалізації протромбогенного потенціалу аФЛ [115].

АФЛ можуть безпосередньо взаємодіяти з нейтрофілами та моноцитами, ініціюючи мітохондріальну дисфункцію, експресію тканинного фактору та прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлини α [115, 237]. АФЛ можуть зв'язуватись з аннексином А5 (білком ендотеліоцитів, який зв'язаний з фосфатидилсеринном і призначений для інгібування активації прокоагулянтних комплексів), що зумовлює тромбоутворення [107, 115]. В експериментальних умовах аФЛ здатні пригнічувати активність ендотеліальної синтези оксиду азоту (eNOS), що індукує порушення регуляції судинного тону, підвищує продукцію активних форм кисню та азоту, ініціює клітинну адгезію [115, 211]. У пацієнтів з первинним АФС відмічається зниження рівня NO в крові [68]. АФЛ сприяє взаємодії фактору Віллебранда з тромбоцитарними рецепторами

глікопротеїном Іb α та АроER2', підвищує продукцію тромбоксану А2, що посилює адегезивні та агрегаційні властивості тромбоцитів [253]. Вважається, що зв'язування аФЛ з мембранними фосфоліпідами тромбоцитів є чинником дисрегуляції метаболізму серотоніну і, як наслідок, розвитку аФЛ-асоціованої мігрени [192]. АФЛ здатні активувати систему комплементу внаслідок стимуляції синтезу С5а та підвищення експресії тканинного фактору [215]. За іншими даними, до реалізації тромбогенного ефекту аФЛ також може бути залучений компонент С5b-9 системи комплементу [89]. Засвідчено, що аФЛ порушують процеси тромболізу через взаємодію з тканинним активатором плазміногену та плазміном [116]. Встановлена здатність аФЛ класу IgG викликати активацію моноцитів [214]. Доведена здатність моноцитів диференціювати IgG аФЛ під час тромбозів судин та опосередковано регулювати експресію тканинного фактору [159].

Встановлення нових ізотопів та молекулярних форм аФЛ спонукає до подальшого вивчення механізмів її впливу на різні органи та системи організму, особливо тих, що не асоціюються із активацією системи гемостазу та тромбофілією, а включають різні сигнальні системи, дотичні до регуляції клітинного циклу, апоптозу, проліферації, фіброгенезу та інших процесів.

1.3 Антифосфоліпідний синдром як складова патогенезу ішемічної хвороби серця

Ураження серцево-судинної системи, асоційовані з АФС, умовно поділяють на патологію клапанного апарату, коронарних артерій та міокарда [46, 51, 152]. За аналізом поширеності кардіоваскулярної патології в Євро-фосфоліпідній когорті серед пацієнтів з первинним та вторинним АФС асимптомний атеросклероз виявлявся приблизно у 15 % та 30-35 %, ІМ – у 1,2 % та 3,8 % (за АФС-СЧВ), ураження клапанів - у 33 % та 40-50%, легенева гіпертензія – у 1-5,7 % та 0,5-14 % [152]. АФЛ у хворих з гемодинамічно значимими ураженнями клапанів зустрічаються у 30-60 % [124]. Клапанна

патологія може бути дебютом у 9 % хворих з АФС [178]. Частота враження клапанів серця у хворих з первинним АФС вища (32-38 %) у порівнянні з контрольною групою (0-4 %) [136]. G. Neshet та колеги виявили високу частоту враження клапанів серця у хворих з первинним АФС (36 %), з СЧВ при наявності аФЛ (48 %) та без аФЛ (21 %) [190]. С. Kampolis та співавтори дослідили паталогію клапанів серця у 65 % із первинним АФС та у 62 % пацієнтів із СЧВ [147]. М. Turiell та співавтори виявили клапанну патологію серця у 82 % хворих з первинним АФС та відмітили кореляцію між ступенем потовщення мітрального клапана та рівнем аКЛ IgG, також були виявлені прояви кардиту у хворих з високим рівнем аКЛ IgG [251]. За даними N. Espinola-Zavaleta та колег, за наявності клапанного враження серця при первинному АФС у 54 % хворих констатовано прогресування даної патології [113]. За сучасними уявленнями, за умов АФС найчастіше виявляються ураження мітрального клапана (порівняно з ураженнями аортального та трикуспідального клапанів), а також атеротромботичні ураження коронарних артерій, дилатаційна кардіоміопатія та інтракардіальні тромби [156].

АФС як незалежний чинник розвитку гострого ІМ та інших форм ІХС привертає все більшу увагу [152, 241]. Гострий ІМ може бути першим маніфестом АФС, який супроводжується розвитком тромбофілії та акселерацією атеросклерозу [74, 78, 108, 123, 241]. У пацієнтів з первинним та вторинним АФС ризик утворення атеросклеротичних бляшок у сонних та стегнових артеріях в 2,5 рази вищий порівняно зі здоровим контролем, незалежно від наявності традиційних факторів кардіоваскулярного ризику [154].

Серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом частота виявлення аФЛ, а саме аКЛ класу IgG, коливається від 6,1 % до 43,3 % [200]. З іншого боку, частота ІМ та асимптомного атеросклерозу серед пацієнтів з первинним АФС є не дуже високою і становить близько 1,2 % та 15 %, а серед пацієнтів з вторинним АФС – близько 3,8 % та 30-35 % відповідно [152]. У пацієнтів з АФС спостерігалось підвищення поширеності ІХС залежно від значення

шкали aGAPSS (adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score) – з 20,5 % у осіб з найнижчою категорією aGAPSS до 37,9 % у осіб з найвищою категорією aGAPSS [108]. З наявністю аФЛ пов'язують більш швидкий розвиток атеросклеротичного ураження судин у хворих на СЧВ порівняно з таким у пацієнтів без аутоімунного запального синдрому та хворих на ревматоїдний артрит [154]. За даними Шевчука С.В. (2007), у пацієнтів з СЧВ наявність АФС асоціюється з більш ранніми ураженнями серцево-судинної системи: серед пацієнтів віком до 30 років без АФС частота кардіоваскулярної патології (артеріальної гіпертензії, артеріального та венозного тромбозу, гострих порушень мозкового кровообігу, транзиторних ішемічних атак, уражень клапанного апарату) коливалась від 1,0 до 23,3 %, а за наявності АФС - від 9,0 до 54,5 % [59]. Засвідчений зв'язок аФЛ з субклінічними проявами атеросклерозу: з потовщенням комплексу інтима-медіа та виявленням бляшок в сонних і стегнових артеріях [69]. Існує думка, що у хворих з АФС підвищений ризик розвитку атеросклерозу пов'язаний із наявністю особливої популяції «атерогенних» аФЛ [51].

Нечисленні дані свідчать про те, що високий рівень аФЛ ускладнює перебіг ІХС. Засвідчено, що у хворих з гострим ІМ та нестабільною стенокардією реєструються вищі рівні аФЛ, у тому числі аКЛ, аніж у групі контролю [145]. Серед 597 хворих з ІМ у 13 % осіб були виявлені аФЛ проти 4,4 % в групі контролю [235]. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом відмічаються більш високі рівні анти- β 2-ГП1, ніж у осіб групи контролю [257]. Серед пацієнтів, які перенесли гострий ІМ виявлено збільшення концентрації ВА, аКЛ, антифосфатидилінозитулу [70]. У когорті досліджуваних, що перенесли ІМ при високому рівні аКЛ рестеноз коронарних артерій статистично зустрічається частіше [130]. У проспективному дослідженні, в якому взяли участь чоловіки середнього віку, виявлено, що високі рівні аКЛ є незалежним чинником ризику ІМ або смерті від кардіоваскулярної патології [255]. При обстеженні 61 хворого з АФС виявили, що 10 хворих перенесли ІМ [155]. На противагу наведеному, в дослідженні Diaz M.N та ін. (1994) не

виявлено достовірної різниці за рівнем аКЛ у хворих із ураженням коронарних артерій та практично здоровими людьми [109].

У хворих на ІХС за наявності АФС зростає ризик повторного ІМ та неефективного стентування коронарних артерій. З наявністю аФЛ пов'язують проблему рестенозів післяопераційних ускладнень після аортокоронарного шунтування або черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики [82, 171]. Засвідчено, що у хворих на ІХС за високого рівня аКЛ частіше розвивається пізня оклюзія шунта [179]. У третини хворих, у котрих до аортокоронарного шунтування були підвищені титри аКЛ на два стандартних відхилення відносно показників контрольної групи здорових осіб, був рестеноз шунта [122]. У пацієнтів з АФС можуть виникати множинні стенози коронарних артерій внаслідок утворення флотуючих тромбів [144]. Описані випадки підгострих тромбозів стентів у пацієнтів з гострим ІМ на тлі АФС [104]. У роботі Ahmed N. (2019) було показано, що серед 575 осіб, позитивних за аФЛ, виявилось 46 пацієнтів, які перенесли катетеризацію серця [64]. Серед 15 пацієнтів, яким була виконана реваскуляризація, 5 осіб (33 %) перенесли повторну реваскуляризацію приблизно через 6 років після першої процедури [64]. За результатами мета-аналізу 11 досліджень із загальною кількістю 2425 пацієнтів з ІХС (283 особи позитивні за аКЛ класу IgG та 2142 особи негативні за аКЛ класу IgG), із коливанням поширеності IgG аКЛ + від 6,1 % до 43,3 %, було засвідчено зростання ризику повторних несприятливих кардіоваскулярних подій (major adverse cardiac events - MACE) через 12 та 24 місяці вдвічі (відношення ризиків RR 2,17 та 2,11 відповідно) [200]. У IgG аКЛ + пацієнтів з «ювенільною» ІХС (молодших 50 років) показник ризику повторних MACE через 12 та 24 місяці зростав більш суттєво (RR 3,21 та 3,24, відповідно) [200].

Потрібно зазначити, що хворі з аФЛ, які піддаються хірургічному лікуванню, мають високий ризик тромботичних та геморагічних ускладнень [276]. За даними J.G. Erdozain та колег, смертність таких хворих у післяопераційному періоді, що обумовлена тромбозами та кровотечами, сягає

12,5 %. [111]. Результати ретроспективного аналізу підтверджують високу смертність цих хворих [81]. Проте описані і вдалі операції у хворих з АФС [86].

Привертає увагу той факт, що у частини пацієнтів з АФС гострий ІМ може виникати за відсутності обструктивного ураження коронарних артерій [119]. Так серед 40 пацієнтів з АФС, які перенесли гострий ІМ, було 8 осіб, у котрих не встановлено обструкцію коронарних артерій (MINOCA) [119]. Причиною гострого ІМ в даних випадках вважають тромботичну мікроангіопатію, яка призводить до тромботичної кардіоміопатії та діастолічної дисфункції ЛШ [158].

В одному з досліджень показано, що у 100 % пацієнтів з гострим ІМ та у 26,7 % та 16,7 % практично здорових осіб наявні невисокі титри аФЛ класів IgG та IgM відповідно [52, 53]. Більш високі титри аФЛ класу IgG були виявлені у пацієнтів, які перенесли ІМ з зубцем Q [52, 53].

Серед 344 хворих з гострим коронарним синдромом майже у 40 % осіб виявлялись аФЛ, серед яких найчастіше зустрічались анти- β 2-ГП1 (54 %) та антитіл до комплексу «окислені ЛПНЩ/ β 2-ГП1» (48 %) [182, 128]. За наявності антитіл до окисленого ЛПНЩ/ β 2-ГП1 у пацієнтів значуще підвищувалась частота несприятливих судинних подій (до 28,9 % у порівнянні з загальним показником 11,2 %) [182, 128].

В досліджах *in vitro* доведено, що аФЛ та анти- β 2-ГП1 безпосередньо підвищують апоптоз кардіоміоцитів через активацію проапоптичних сигнальних шляхів [85]. Негативний вплив аФЛ на стан серця та судин може реалізуватись через активацію TLR, які виступають тригерними чинниками імунозапальної активації ендотелію, кардіального фіброзу [260, 267] та гіпертрофії міокарда [134]. Виявлений тісний функціональний зв'язок АФС з різними типами TLR [79, 223]. АФЛ, зокрема анти- β 2-ГП1 можуть активувати ендотеліальні клітини через TLR4-залежні сигнальні системи [212, 256]. В одному із перших досліджень щодо зв'язку АФС з TLR-залежними сигнальними системами було показано, що β 2-ГП1 через електростатичні взаємодії може зв'язуватись з катіонними сайтами фосфоліпідів та різними

аніонними структурами, а також незалежно взаємодіяти з анексином-II та TLR4-рецепторами ендотеліальних клітин [174]. Засвідчено, що аФЛ зв'язуються з лише з активованими та апоптичними ендотеліальним клітинами, але не впливають на ендотеліоцити у стані спокою (resting endothelial cells) [95]. Уведення аФЛ викликало зниження ендотелій-залежної релаксації мезентеріальних артерій та підвищення експресії тканинного фактору лише у мишей дикого типу, але не впливало на ці показники у TLR-2- або TLR-4-нокаутуваних мишей [79]. Інкубація ембріональних фібробластів мишей дикого типу з аФЛ та анти- β 2-ГП1 індукувала підвищення експресії прозапальних медіаторів (MCP-1, ICAM-1, IL-6), аналогічна відповідь спостерігалась у ембріональних фібробластів TLR-4-нокаутуваних мишей, у TLR-1- та TLR-6-дефіцитних фібробластів відмічалось зниження прозапальної відповіді, натомість у TLR-2-дефіцитних фібробластів запальної реакції не виникало взагалі [223]. *In vitro* аФЛ пацієнтів з певинним АФС викликали підвищення експресії TLR-2 та не впливали на експресію TLR-4 в культурах ендотеліальних клітин пупкової вени (HUVECs) та ембріональних клітин нирок людини (HEK293) [224].

У пацієнтів з первинним АФС відмічались ознаки ендотеліальної дисфункції (підвищення товщини інтима-медіа, зниження ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії), зниження біодоступності NO, підвищення рівня показників ліпопероксидації, прозапальних та протромботичних медіаторів (ФНП- α , тканинного фактору), що асоціювалось з підвищенням експресії TLR2/TLR4 в циркулюючих моноцитах [79].

На рис. 1.1 представлені сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку АФС, що можуть впливати на перебіг ІХС за носійства аФЛ.

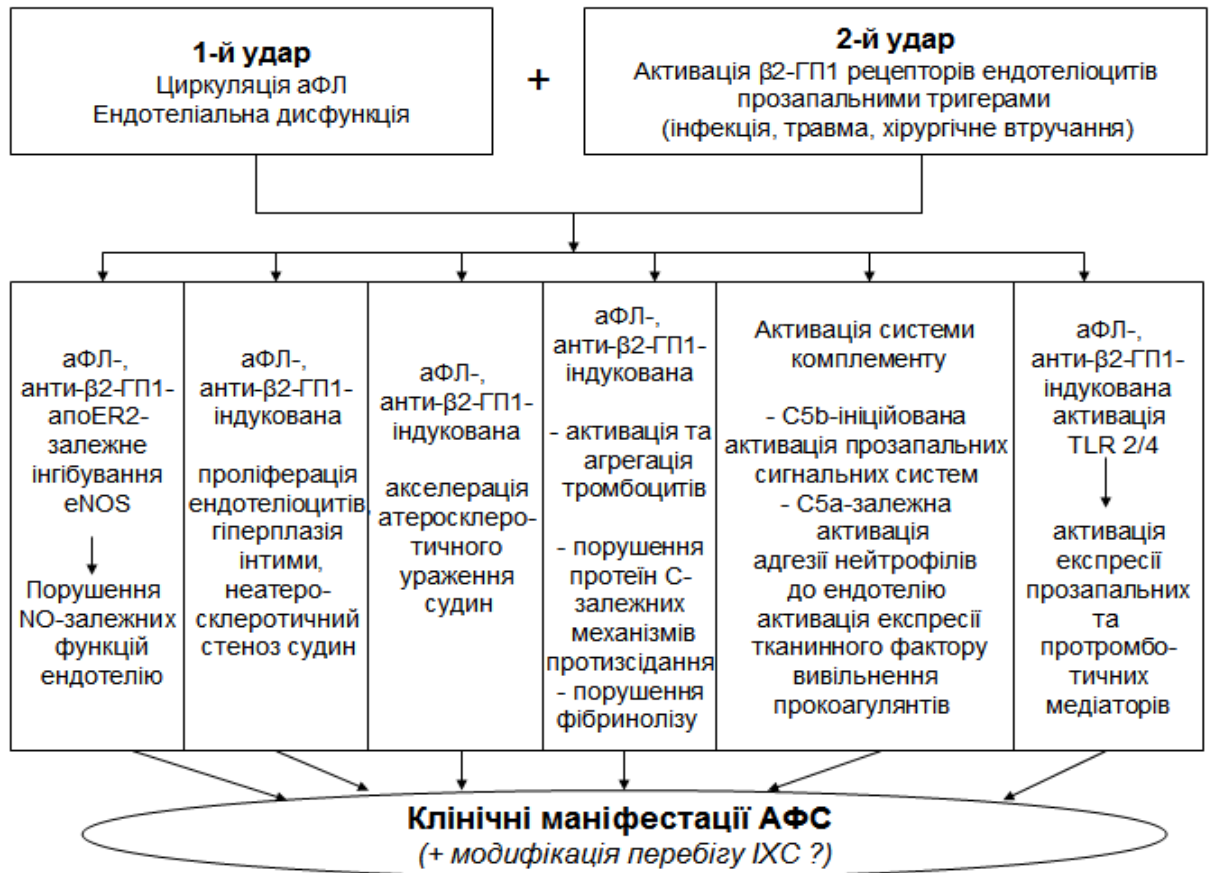


Рис.1.1 Механізми розвитку АФС, що можуть бути дотичними до модифікації перебігу ІХС (адаптовано за Corban M.T. et al., 2017 [103] і доповнено згідно [79, 223, 224]).

Резюме. ІХС залишається основною причиною смертності та інвалідності працездатного населення у різних популяціях. В Україні показники захворюваності на ІХС та асоційованої з нею летальності залишаються одними з найвищих у Європі [21]. Одним із чинників, що може істотно прискорювати розвиток різних форм ІХС, є АФС, зумовлений підвищеною продукцією аФЛ [152]. Поширеність носійства аФЛ серед здорових осіб складає близько 6 %, а серед пацієнтів з кардіоваскулярною патологією – близько 11 % [71]. За іншими даними, у пацієнтів з гострим коронарним синдромом частота виявлення аКЛ класу IgG коливається від 6,1 % до 43,3 % [200]. Засвідчено, що аФЛ в субпорогових концентраціях виявляються у 100 % пацієнтів з гострим ІМ, при цьому більш високі титри аФЛ класу IgG були виявлені у осіб з Q-ІМ [52, 53]. Встановлення нових ізотипів аФЛ та їх надмолекулярних

комплексів з різними протеїнами спонукає до подальшого вивчення механізмів впливу окремих складових АФС на різні органи та системи. Особливий інтерес становлять ті патогенетичні ланки АФС, що не асоціюються із активацією системи гемостазу та тромбофілією, а включають інші сигнальні системи, дотичні до регуляції клітинного циклу, апоптозу, проліферації, фіброгенезу та інших процесів. Наприклад, не з'ясовано зв'язок між продукцією різних класів аФЛ та експресією TLR2/TLR4 у хворих на різні форми ІХС, в тому числі у осіб з післяінфарктним кардіосклерозом. Також залишаються дискутабельними гендерні та вікові аспекти впливу аФЛ на перебіг різних патологічних станів. Вивчення клініко-патогенетичного значення складових АФС та асоційованих з ними імунозапальних чинників (TLR2/TLR4) у пацієнтів із стабільною ІХС, що перенесли ІМ, дозволить вирішити актуальну задачу сучасної кардіології – встановити нові предиктори несприятливих типів ремоделювання міокарда та персоніфікувати підходи до контролю за перебігом захворювання.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом

Для вирішення поставлених задач було обстежено 164 хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (100 % особи чоловічої статі). Усі хворі обстежені амбулаторно у поліклінічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова упродовж 2013- 2018 р.р. Дослідження було проведено із дотриманням морально-правових та біотичних норм згідно Гельсінської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", затвердженою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, 1964) із подальшими переглядами [9], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 10 від 27.10.2016; протокол № 3 від 25.05.2020)

Діагноз стабільної ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (МКХ-10 I20-I25) встановлювали за рекомендаціями АНА/ACC (2014) та ESC (2013), Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994) «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця», у рамках якого затверджено «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця» [58].

Верифікацію післяінфарктного кардіосклерозу проводили на підставі вивчення відповідної медичної документації, результатів інструментальних досліджень згідно нормативних положень наказу МОЗ України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994).

Функціональний клас серцевої недостатності визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association (NYHA) Functional Classification) [67] згідно з наказом МОЗ України 03.07.2006 № 436 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія" (із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 384 від 24.05.2012; № 455 від 02.07.2014), «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю») [49].

Діагностика супутньої соматичної патології проводилась лікарями-спеціалістами відповідного фаху, доповнювалась в разі необхідності результатами допоміжних інструментальних та лабораторних досліджень і підтверджувалась записами в медичній документації.

Перед початком дослідження потенційні учасники були ознайомлені з протоколом, метою та завданнями, алгоритмом проведення клініко-діагностичних процедур, можливими наслідками і підтвердили згоду взяти участь у дослідженні особистим підписом.

Були окреслені наступні критерії включення хворих у дослідження: чоловіча стать; вік >25 років; верифікований діагноз стабільної ІХС; верифікований післяінфарктний кардіосклероз; з тривалістю захворювання від 3-х та більше місяців після останнього ІМ; згода пацієнта взяти участь у дослідженні. Критеріями виключення були: відмова пацієнта взяти участь у дослідженні; жіноча стать; гострий коронарний синдром; неконтрольована артеріальна гіпертензія (сistolічний тиск артеріальний тиск 180 мм рт.ст. та вище, діастолічний артеріальний тиск 100 мм рт.ст. та вище); серцева недостатність (СН) IV функціонального класу за NYHA; гемодинамічно

нестабільні аритмії, постійна форма фібриляції передсердь, порушення синоатріальної та атріовентрикулярної провідності II-III ступеню; цукровий діабет 1 та 2 типу, інша ендокринна патологія; важкі та декомпенсовані стани; онкологічні захворювання; алкогольна та наркотична залежність.

У табл. 2.1 представлена клініко-демографічна характеристика хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, включених у дослідження. Вік обстежених пацієнтів коливався від 26 до 78 років і в середньому становив 53,0 роки. Серед хворих на ІХС, відповідно до класифікації ВООЗ [266], превалювали особи середнього віку (44-60 років), у той час як частка осіб молодого віку (до 44 років) становила 12,8 %, а частка осіб похилого віку – 14,6 %. Вік хворих на момент першого ІМ коливався від 25 до 68 років і в середньому становив $49,0 \pm 8,87$ років, при цьому частка осіб молодого віку становила 25,0 %, а частка осіб похилого віку – 7,3 %. Таким чином, у більшості чоловіків перший ІМ розвинувся у віці 44-60 років, що відповідає даним літератури [1, 21].

В обстежених пацієнтів загальна тривалість ІХС на момент дослідження коливалась від 6 місяців до 27 років і в середньому становила 3,5 [1,2; 8,3] роки (або 42,0 [14; 99] місяці). Зауважимо, що частка пацієнтів з тривалістю ІХС ≤ 5 років становила 65,2 %, в той час як частка пацієнтів з тривалістю захворювання понад 5 років була вдвічі меншою і становила 34,8 % відповідно. За даними анамнезу та згідно ретроспективного аналізу медичної документації, у включених в дослідження хворих тривалість ІХС на момент розвитку першого ІМ коливалась від 0 до 14 років із медіаною та інтерквартильним інтервалом 0,0 [0,0; 2,0] років. Отже, у більшості пацієнтів діагноз ІХС був встановлений водночас з діагнозом гострий ІМ, і лише у 59 (36 %) осіб діагноз стабільної стенокардії напруги випереджав розвиток ІМ приблизно на 3,0 [1,7; 6,5] роки.

Таблиця 2.1

Клініко-демографічна характеристика хворих на ІХС, які були включені у дослідження (n=164)

Характеристика		Хворі на ІХС, n=164
Стать (чоловіки)	n (%)	164 (100%)
Середній вік, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	53,0 [47; 57]
<44 років	n (%)	21 (12,8 %)
44-60 років	n (%)	119 (72,6 %)
>60 років	n (%)	24 (14,6 %)
Середній вік на момент першого ІМ, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	49,0 [43,8; 53,3]
<44 років	n (%)	41 (25,0 %)
44-60 років	n (%)	111 (67,7 %)
>60 років	n (%)	12 (7,3 %)
Середня тривалість захворювання, місяці	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	42,0 [14; 99]
Тривалість ІХС <2 років	n (%)	51(31,1 %)
Тривалість ІХС 2-5 років	n (%)	56 (34,1 %)
Тривалість ІХС >5 років	n (%)	57 (34,8 %)
Тривалість ІХС на момент ІМ, місяці	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	0,0 [0,0; 24,0]
Діагноз ІХС встановлено разом з ІМ	n (%)	105 (64,0 %)
Діагноз ІХС випереджав ІМ	n (%)	59 (36,0 %)
Середня кількість перенесених ІМ	M±σ	1,11±0,33
- перенесли один ІМ	n (%)	147 (89,6 %)
- перенесли більше одного ІМ	n (%)	17 (10,4 %)
ФК (NYHA)	M±σ	2,1±0,51
ФК I (NYHA)	n (%)	10 (6,1 %)
ФК II (NYHA)	n (%)	121 (73,8 %)
ФК III (NYHA)	n (%)	33 (20,1 %)

За даними анамнезу та результатами вивчення медичної документації, середня кількість ІМ у загальній групі хворих на ІХС становила $1,11 \pm 0,33$, при цьому було виявлено 16 (9,8 %) пацієнтів, що перенесли два ІМ, та один (0,6 %) пацієнт, що переніс три ІМ. Ознаки серцевої недостатності II-III функціонального класу (ФК) за NYHA виявлялись у 93,9 % пацієнтів, в той час як частка пацієнтів з ФК I становила лише 6,1 %.

За результатами ретроспективного аналізу характеристик першого ІМ ,включених у дослідження хворих на ІХС, було виявлено 123 (75 %) пацієнтів, які перенесли Q-ІМ та 41 (25 %) пацієнтів, що перенесли не Q-ІМ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика першого ІМ у хворих на ІХС, що були включені у дослідження (n=164)

Характеристика	Хворі на ІХС, n=164 (100 %)		Питома вага в структурі ІМ, %
	Абс.	%	
Перенесли перший Q-ІМ, в т.ч.	123	75,0	100 %
- передньо-перетинковий	19	11,6	15,4 %
- передньо-перетинково-верхівковий	15	9,1	12,2 %
- передньо-перетинково-верхівково-боковий	13	7,9	10,6 %
- нижній	58	35,4	47,2 %
- нижньо-боковий	9	5,5	7,3 %
- нижній + інша локалізація	9	5,5	7,3 %
Перенесли перший не Q-ІМ, в т.ч.	41	25,0	100 %
- передньо-перетинковий	13	7,9	31,7 %*
- передньо-перетинково-верхівковий	9	5,5	22,0 %
- передньо-перетинково-верхівково-боковий	7	4,3	17,1 %
- нижній	9	5,5	22,0 %**
- нижньо-боковий	1	0,6	2,4 %
- нижній + інша локалізація	2	1,2	4,8 %

Примітка. * - $p < 0,05$ (** - $p < 0,01$) відносно показників групи «Q-ІМ».

Встановлено, що перший Q-ІМ у більшості випадків був інфарктом нижньої стінки ЛШ (або нижньо-боковим чи поєднанням з передньо-перетинковою локалізацією) із питомою вагою 61,8 %, у той час як у пацієнтів з не Q-ІМ така локалізація виявлялась достовірно рідше – із питомою вагою 29,2 % ($p < 0,01$) відповідно. Натомість, у хворих з не Q-ІМ вдвічі частіше виявлялись передньо-перетинкові інфаркти, ніж серед хворих з Q-ІМ – 31,7 % проти 15,4 % ($p < 0,05$) відповідно.

Ретроспективний аналіз медичної документації засвідчив, що заходи по реваскуляризації міокарда були проведені лише у 71 (43,3 %) обстежених пацієнтів, в тому числі у 60 (36,6 %) осіб з Q-ІМ та 11 (6,7 %) осіб - з не Q-ІМ (табл. 2.3). У структурі заходів по реваскуляризації переважало стентування коронарних артерій із загальною питомою вагою 81,7 %, з яких у 15,5 % випадків стентування поєднувалось із застосуванням тромболісису. Питома вага виключно фармакологічних заходів по реваскуляризації міокарда або аортокоронарного шунтування була незначною й не перевищувала 10 %.

Таблиця 2.3

Структура перенесених заходів по реваскуляризації міокарда у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (n=164)

Характеристика	Q-ІМ, n=123		Не Q-ІМ, n=41		Всі, n=164 (100 %)		Питома вага в струк- турі заходів
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Реваскуляризація міокарда, в т.ч.	60	36,6	11	6,7	71	43,3	100 %
- фармакологічна (тромболісис)	7	4,3	0	0	7	4,3	9,9 %
- стентування	39	23,8	8	4,9	47	28,7	66,2 %
- тромболісис + стентування	10	6,1	1	0,6	11	6,7	15,5 %
- аортокоронарне шунтування	4	2,4	2	1,2	6	3,6	8,4 %

На підставі вивчення анамнезу, медичної документації, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень було встановлено

високу загальну частоту супутньої патології, яка виявлялась у 143 (87,2 %) хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (табл. 2.4). Серед хворих на ІХС у більшості осіб виявлялось поєднання двох та більше коморбідних станів - 122 (74,4 %) випадки.

Найбільш часто в обстежених пацієнтів виявлялись артеріальна гіпертензія та абдомінальне ожиріння I-II ступеню – у 140 (85,4 %) та 83 (50,6 %) осіб відповідно. При цьому поєднання артеріальної гіпертензії та абдомінального ожиріння виявлялось у 77 (47 %) осіб. Також серед обстежених пацієнтів виявлялось 67 (40,9 %) активних курців тютюну, а 78 (46,7 %) були колишніми курцями. У структурі коморбідності вище зазначені традиційні фактори ризику ІХС мали найбільшу питому вагу, зокрема артеріальна гіпертензія – 97,9 %, ожиріння – 58 %, активне тютюнопаління – 46,9 % відповідно. У структурі коморбідності питома вага інших супутніх захворювань, а саме цереброваскулярної патології, атеросклерозу каротидних судин та артерій нижніх кінцівок, захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), сполучної тканини, органів дихання, не перевищувала 10 %. Зауважимо, що хворі із таким важливим фактором ризику ІХС як цукровий діабет 1 або 2 типу у дослідження не залучались. Однак згідно критеріїв IDF 2006 (Міжнародної діабетологічної федерації) [30, 65] у 69 (42,1 %) осіб були виявлені клініко-лабораторні ознаки метаболічного синдрому. Згідно з IDF 2006 [30, 65] про наявність метаболічного синдрому у чоловіків свідчить наступне: ожиріння центрального типу, що визначено за окружністю талії (ОТ ≥ 94 см), із наявністю будь-яких 2-х факторів з 4-х перерахованих: рівень тригліцеридів (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,03$ ммоль/л або гіполіпідемічна терапія; артеріальна гіпертензія або гіпотензивна фармакотерапія; рівень глюкози у плазмі крові натще вище 5,6 ммоль/л.

Серед хворих на ІХС виявилось 24 (14,6 %) особи із сімейним анамнезом ІМ в одного чи обох батьків або інших близьких членів родини.

Структура супутньої патології у хворих на ІХС з післяінфарктним
кардіосклерозом (n=164)

Характеристика	Хворі на ІХС, n=164 (100 %)		Питома вага у структурі супутньої патології, %
	Абс.	%	
Супутня патологія	143	87,2	100 %
Наявність 2-х та більше супутніх захворювань	122	74,4	85,3 %
Артеріальна гіпертензія	140	85,4	97,9 %
Цереброваскулярна патологія (в анамнезі), в т.ч.	13	7,9	9,1 %
- ішемічний інсульт	10	6,1	7,7 %
- геморагічний інсульт	1	0,6	0,7 %
- транзиторна ішемічна атака	2	1,2	1,4 %
Атеросклероз нижніх кінцівок	4	2,4	2,8 %
Атеросклероз каротидних артерій	9	5,5	6,3 %
Абдомінальне ожиріння I-II ступеню	83	50,6	58,0 %
Остеоартрит	4	2,4	2,8 %
Хронічні захворювання ШКТ (гастроуденіт, панкреатит)	12	7,3	8,4 %
ХОЗЛ	8	4,9	5,6 %
Тютюнопаління (активне)	67	40,9	46,9 %
Обтяжена спадковість	24	14,6	16,8 %

Варто зазначити, що клініко-демографічні параметри сформованої виборки чоловіків, хворих на стабільну ІХС, з післяінфарктним кардіосклерозом у цілому відповідали даним щодо української популяції [1, 8, 19, 22].

Згідно з Наказами МОЗ України від 23.11.2011 № 816 та від 02.03.2016 № 152 включені в дослідження пацієнти отримували фармакотерапевтичне лікування, яке включало обов'язковий прийом щонайменш одного препарату, що корегує симптоми стенокардії, та препаратів, які запобігають розвитку

ускладнень. У табл. 2.5 наведена характеристика фармакотерапевтичних заходів, які проводились у хворих на ІХС. Лікування тривалого контролю симптомів і попередження нападів стенокардії включало прийом препаратів першого ряду: β -адреноблокатори приймали 150 (91,5 %) пацієнтів, блокатори кальцієвих каналів - 14 (8,5) пацієнтів. Нітрати пролонгованої дії отримували 54 (32,9 %) хворих, у яких препарати першого ряду не виявили достатньої ефективності, або викликали побічні ефекти, або були протипоказання. З метою профілактики артеріальних тромбозів всі хворі отримували антиагрегантні засоби, при цьому препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в дозі 75-100 мг на добу отримували 59,1 % осіб, 7,3 % осіб отримували клопідогрель (75 мг на добу), а 33,5 % осіб отримували клопідогрель у поєднанні з АСК.

Констатоване медикаментозне лікування артеріальної гіпертензії, наявної у 140 обстежених хворих на ІХС, проводилось відповідно до Наказу МОЗ України від 24.05.2012 № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" [50]. Антигіпертензивну терапію систематично отримували 85,4 % чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом, в тому числі інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту - 77 (47 %) осіб, сартани - 28 (17,1 %) осіб, діуретики – 65 (39,6 %), комбіновану терапію - 118 (72,0 %) осіб.

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994), рекомендацій Європейського товариства кардіологів (EAS/ESC) всім хворим на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, незалежно від рівня загального холестерину (ХС) або ХС ЛПНЩ, проводилась ліпідзнижувальна терапія. Усі пацієнти отримували гіполіпідемічні засоби першого ряду - статини у максимально переносимій дозі (аторвастатин 40 мг/день, розувастатин 20-40 мг/день). Згідно з рекомендаціями EAS/ESC (2016), для хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом за умов ліпідознижувальної терапії цільовим є рівень ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л [90].

Фармакотерапія хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (n=164)

Характеристика	Хворі на ІХС, n=164 (100 %)	
	Абс.	%
Фармакотерапія ІХС	164	100
- β-адреноблокатори	150	91,5
- блокатори кальцієвих каналів	14	8,5
- нітрати пролонгованої дії	54	32,9
Антиагрегантні засоби	164	100
- АСК (75-150 мг на добу)	97	59,1
- клопідогрель (75 мг на добу)	12	7,3
- АСК + клопідогрель	55	33,5
Антигіпертензивна терапія	140	85,4
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	77	47,0
- сартани	28	17,1
- комбінована терапія	118	72,0
Ліпідзнижувальна терапія	164	100
- аторвастатин (20 - 40 мг на добу)	80	48,8
- розувастатин (20 - 40 мг на добу)	82	50,0
- симвастатин (40 мг на добу)	2	1,2

На момент включення в дослідження такого рівня ХС ЛПНЩ досягли 26 (15,9 %) пацієнтів. Застосовані підходи до ліпідзнижувальної терапії узгоджуються з оновленими клінічними рекомендаціями EAS/ESC 2019 з лікування дисліпідемій [167]. Фармакотерапія інших супутніх захворювань, виявлених у обстежених хворих на ІХС, проводилась за потреби згідно з відповідними діючими медико-технологічними документами.

Відповідно до завдань дослідження, додатково була сформована група порівняння, в яку увійшло 48 чоловіків середнім віком $52,1 \pm 8,69$ років без ІХС та післяінфарктного кардіосклерозу. У групу порівняння включались особи, які проходили обстеження на базі Вінницької обласної клінічної лікарні

ім. М.І. Пирогова, за відсутності скарг із боку внутрішніх органів, патологічних змін при фізикальному обстеженні, значних відхилень антропометричних параметрів. Усім особам, включеним в групу порівняння, було проведено інструментальне й лабораторне обстеження, що включало електрокардіографію, флюорографію органів грудної клітки, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рутинні біохімічні показники сироватки крові (креатинін, глюкоза крові, білірубін). Група порівняння була репрезентативна основній групі за клініко-демографічними параметрами та основними коморбідними станами (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Порівняльна характеристика групи хворих на ІХС та групи порівняння

Характеристика	Хворі на ІХС, n=164	Група порівняння, n=48	p
Вік, роки	53,0±9,14	52,1±8,69	0,860
ІМТ, кг/м ² (M±σ)	29,9±3,74	29,2±2,68	0,141
ІМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	83 (50,6 %)	18 (37,5 %)	0,139
ОТ, см (M±σ)	102,9±9,0	100,5±9,9	0,110
ОТ ≥ 94 см, n (%)	133 (81,1%)	34 (70,8 %)	0,159
Артеріальна гіпертензія, n (%)	140 (85,4%)	36 (75,0 %)	0,124
САТ, мм рт. ст. (M±σ)	138,4±15,5	134,7±12,5	0,261
ДАТ, мм рт. ст. (M±σ)	86,9±10,1	85,6±10,2	0,592
Тютюнопаління, n (%)	67 (40,9 %)	15 (31,3 %)	0,243

2.2 Методи дослідження

Протокол дослідження включав наступні етапи: 1) комплексне вивчення анамнезу, з'ясування та деталізацію скарг хворого, вивчення показників якості життя пацієнтів; 2) фізикальне обстеження з оцінкою антропометричних параметрів (індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ)); 3) загальноклінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі,

загальноновживані біохімічні показники крові (креатинін, глюкоза, білірубін, аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза); 4) інструментальні дослідження (визначення артеріального тиску; електрокардіографія в 12 стандартних відведеннях; ехокардіографічне дослідження в М-, В- і Д-режимах); 5) показники ліпідного спектру крові; 6) додаткові біохімічні (імуноферментні) дослідження: визначення рівнів аФЛ класів IgG та IgM (сумарних аФЛ до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти; анти- β_2 -ГП1), анти-PR3/MPO класу IgG, розчинних TLR2 та TLR4 в сироватці крові.

Антропометричні показники. Масу тіла, зріст, ОТ визначали у стандартних умовах стандартними методами [240].

ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ визначали за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{Маса тіла, кг} / (\text{Зріст, м})^2.$$

Оцінювали ІМТ за критеріями ВООЗ: 1) $<18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ – дефіцит маси тіла; 2) $18,5\text{-}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – варіант норми; 3) $25,0\text{-}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – надлишкова маса тіла); 4) $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожиріння, в тому числі I ступеня – $30\text{-}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; II ступеня – $35\text{-}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; III ступеня $>40 \text{ кг}/\text{м}^2$. Наявність ожиріння центрального типу підтверджували за показником ОТ, см – для чоловіків (ОТ ≥ 94 см).

Показники якості життя. Вивчали вікові особливості обстежених хворих, спадковість, відомості про шкідливі звички, самооцінку стану здоров'я та функціональну здатність хворих.

Функціональну здатність хворих на ІХС визначали за анкетною стану здоров'я **SAQ (Seattle Angina Questionnaire)** [238], яка включає 19 питань, що розподілені на 5 шкал: 1) шкала обмеження фізичного навантаження PL (Physical limitation); 2) шкала стабільності нападів AS (Angina stability); 3) шкала частоти нападів AF (Angina frequency); 4) шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction); 5) шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception). Шкалі PL відповідали запитання з першого по 9-те, шкалі AS – 10-те запитання, шкалі AF – 11-те та 12-те запитання, шкалі TS – з 13-го по 16-те запитання, шкалі DP – з 17-го по 19-те запитання опитувальника.

Хворі самостійно заповнювали бланки анкети SAQ (на паперовому носії). У подальшому 19 отриманих оцінок трансформувались у фінальні показники шкал SAQ за спеціальними формулами (Q_n - код відповіді пацієнта на питання з номером n):

- 1) $PL = 100 \% * (Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + Q5 + Q6 + Q7 + Q8 + Q9 - 9) / 45;$
- 2) $AS = 100 \% * (Q10 - 1) / 4;$
- 3) $AF = 100 \% * (Q11 + Q12 - 2) / 10;$
- 4) $TS = 25 \% * (Q13 - 1) / 5 + 75 \% * (Q14 + Q15 + Q16 - 3) / 12;$
- 5) $DP = 100 \% * (Q17 + Q18 + Q19 - 3) / 12$

Показники кожної шкали SAQ визначались у відсотках, де 0 % - найгірший показник, а 100 % - найкращий. Загальну оцінку якості життя пацієнта за SAQ визначали як середньо-арифметичний показник оцінок з п'яти зазначених шкал.

Інструментальні дослідження. Для оцінки стану серцево-судинної системи усім хворим проводили електрокардіографію та ехокардіографію. Реєстрацію електрокардіограми виконували в 12 стандартних відведеннях за стандартною методикою на електрокардіографі Юкард-200 № 00243. Оцінювали електрокардіографічні показники порушення ритму серця, його провідності, наявність гіпертрофії ЛШ визначали за відомими критеріями Sokolow-Lyon ($Rv5(6) + Sv1 \geq 35$ мм).

Ехокардіографію та доплерехокардіографію проводили за стандартною методикою в М-, В- і D-режимах на ультразвуковому діагностичному медичному апараті «Imagic Sigma 5000 PLUS Kontron Medical». Стан систолічної функції серця оцінювали за такими показниками в М-режимі: кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри ЛШ (КСР і КДР); товщина задньої стінки ЛШ у діастолі (ТЗСЛШд); товщина міжшлуночкової перетинки у діастолі (ТМШПд). Обчислювали кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єми (КСО і КДО) в мл; масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) в грамах за формулами Penn Convention та ASE [170]; ІММ ЛШ; відносну товщину (ВТМ) міокарда ЛШ визначали за формулою

« $VTM = (TЗСЛШд + ТМШПд) / КДР$ ». Визначали фракцію викиду ЛШ (ФВ) у 100 %; як додатковий показник стану діастолі оцінювали передньозадній розмір лівого передсердя.

ГЛШ у обстежених чоловіків діагностували при значеннях ІММ ЛШ $>115 \text{ г/м}^2$ [168, 264]. Визначення типу структурно-геометричного ремоделювання ЛШ проводили за принципом Ganaou [25, 118]. Відповідно до рекомендацій АСС [150, 161] виділяли чотири основні типи: нормальна геометрія – ІММ ЛШ $\leq 115 \text{ г/м}^2$; $VTM \leq 0,42$; концентричне ремоделювання ЛШ – ІММ ЛШ $\leq 115 \text{ г/м}^2$; $VTM > 0,42$; концентрична гіпертрофія ЛШ – ІММ ЛШ $> 115 \text{ г/м}^2$; $VTM > 0,42$; ексцентрична гіпертрофія ЛШ – ІММ ЛШ $> 115 \text{ г/м}^2$; $VTM \leq 0,42$.

Лабораторні дослідження – загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), уніфіковані біохімічні дослідження виконані в клініко-діагностичній лабораторії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Показники ліпідного обміну (ХС, ХС ЛПВЩ, ТГ) були визначені на біохімічному аналізаторі за стандартними наборами реактивів відповідно до інструкції фірми-виробника.

Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за відомою формулою Friedwald як описано [22]: $ХС \text{ ЛПНЩ} = ХС - ХС \text{ ЛПВЩ} - (0,45 \times ТГ)$.

Оцінку показників ліпідного обміну здійснювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу ESC/EAS (2016), відповідно до яких критеріями дисліпідемії вважали наступні: рівні загального ХС вище 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - вище 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - нижче 1,0 ммоль/л (для чоловіків), ТГ - вище 1,7 ммоль/л [90, 264].

Верифікацію клініко-лабораторних компонентів АФС у хворих на ІХС здійснювали згідно з діагностичними критеріями Sapporo (2006) [178] та останніми рекомендаціями EULAR-2019 [246]. Спеціалізовані біохімічні (імуноферментні) дослідження були виконані на базі науково-дослідної

клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію МОЗ України №049/15 від 02.03.2015). Кров для досліджень отримували в стандартних умовах, вранці натщесерце (після нічного голодування). Перед маніпуляцією забору крові обстежуваним особам рекомендували утримувались від важкого фізичного навантаження, вживання алкоголю та жирної їжі, стресових ситуацій та паління. Плазму та сироватку крові виділяли загальноприйнятими методами [29] і до проведення дослідження аліквоти зберігали в мікропробірках Еппендорф при -20°C .

Сумарні аФЛ до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти визначали імуноферментним методом за набором Anti-Phospholipid Screen IgG/ IgM (ORG 529, Orgentec Diagnostika GmbH, Німеччина) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої для антитіл класу IgG / IgM – 0; 6,3; 12,5; 25; 50; 100 Од/мл. Визначення проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм). Чутливість методу – 0,5 Од/мл, коефіцієнт варіації – $<10\%$. Нормальний діапазон <10 Од/мл, позитивний результат ≥ 10 Од/мл.

Анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG та IgM в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Aeskulisa $\beta 2$ -Glyco-GM (AESKU diagnostics, Німеччина, lot 18200) відповідно до інструкції фірми-виробника. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої для антитіл класу IgG / IgM – 0; 3; 10; 30; 100 та 300 Од/мл. Визначення проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм). Чутливість методу - 1 Од/мл, коефіцієнт варіації $<10\%$. Нормальний діапазон < 12 Од/мл, сумнівний результат – 12-18 Од/мл, позитивний результат - > 18 Од/мл.

Антитіла проти PR3/MPO (протеїнази-3 / мієлопероксидази) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Aeskulisa

Vasculitis-Screen (AESKU diagnostics, Німеччина, lot 16280) відповідно до інструкції фірми-виробника. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої для антитіл класу IgG – 0; 3; 10; 30; 100 та 300 Од/мл. Визначення проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм). Чутливість методу - 1 Од/мл, коефіцієнт варіації <10 %. Нормальний діапазон <12 Од/мл, сумнівний – 12-18 Од/мл, позитивний результат >18 Од/мл.

Рівень TLR2 та TLR4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Toll Like Receptor 2 (TLR2) (L180705520, SEA663Hu, Cloud-Clone Corp., USA) та Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Toll Like Receptor 4 (TLR4) (L161111689, SEA753Hu, Cloud-Clone Corp., Wuhan, PRC) відповідно до інструкції фірми-виробника. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальних кривих – 0,0; 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5; 10 та 20 нг/мл. Визначення проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм). Чутливість методу для TLR2 $\leq 0,112$ нг/мл, для TLR4 $\leq 0,118$ нг/мл, коефіцієнт варіації <10 %.

2.3. Методи статистичної обробки цифрового матеріалу

Обробку первинного матеріалу проводили, застосовуючи Microsoft Excel для Windows-2010 та універсальні статистичні програми SPSS Statistics 22.0 та STATISTICA 6.0 (ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) Для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовували параметричний t-критерій Ст'юдента, а при розподілі, що відрізнявся від нормального – U критерії Манна-Уїтні. Нормальність розподілу перевіряли за критеріям Коломогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Для визначення зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз за Пірсоном, при порівнянні частоти змін користувались точним методом Фішера. Оцінювали шансові відношення (ВШ), довірчі

інтервали (ДІ). Для оцінки предикторної значущості показників застосовували множинний лінійний регресійний аналіз. Результати представлено у вигляді $M \pm \sigma$. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Резюме. Клініко-демографічні параметри рандомізованих у дослідження 164 чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом відповідають описаним в літературі показникам щодо української популяції хворих на стабільну ІХС, методи дослідження відповідають завданням роботи і дозволяють встановити поширеність та клініко-патогенетичне значення складових АФС у хворих на стабільну ІХС.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ: ЗВ'ЯЗОК З КОМПОНЕНТАМИ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

АФС є доведеним фактором ризику ІМ, що виникає внаслідок коронарного атеротромбозу на тлі персистуючого тромбофілічного стану [74, 78, 108, 123, 241]. Однак не у всіх випадках АФС маніфестується гострим ІМ чи асоціюється з розвитком ІХС. З іншого боку, власне ІМ може ініціювати розвиток АФС, оскільки за ішемії міокарда пошкоджуються мітохондріальні структури кардіоміоцитів і в циркуляторне русло вивільняється кардіоліпін – фосфоліпід з найбільш потужними імуногенними властивостями, що виступає тригером антигензалежного синтезу аФЛ [179]. У загальній популяції аФЛ виявляються приблизно у 1-5 % осіб, при цьому клінічні маніфестації АФС виникають лише у незначній кількості носіїв аФЛ [115]. У той же час, в одному дослідженні було засвідчено, що у 100 % хворих у гострому періоді ІМ виявляються аФЛ класів IgG та IgM, у той час як в групі контролю було біля 26 % та 16 % носіїв аФЛ класів IgG та IgM відповідно [52, 53]. Виникає питання, чи відбувається персистування продукції аФЛ у різні терміни післяінфарктного періоду і їх можливий вплив на процеси ремоделювання у міокарда та перебіг ІХС.

Завданням цього розділу було встановити поширеність клініко-лабораторних складових АФС у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, та оцінити зв'язок з віком, тривалістю захворювання, особливостями перенесених ІМ.

3.1 Поширеність складових антифосфоліпідного синдрому у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом

Відкрите перехресне дослідження було проведено за принципом випадок-контроль. Обстежено 164 чоловіки, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, середнім віком $53,0 \pm 9,14$ років та загальною тривалістю захворювання $42,0 [14; 99]$ місяці. Група порівняння складалась із 48 чоловіків середнім віком $52,1 \pm 8,69$ років і була репрезентативна основній групі за клініко-демографічними параметрами (див. розділ 2).

Серед 164 хворих на ІХС було виявлено 17 (10,4 %) осіб, які перенесли повторні ІМ, 13 (7,9 %) осіб, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, 7 (4,3 %) осіб з livedo reticulares, 8 (4,9 %) осіб з тромбоцитопенією. Варто відзначити, що у 4-х випадках було виявлено поєднання livedo reticulares з повторним ІМ, а у 3-х випадках – з ішемічним інсультом, а у 2-х випадках було виявлено поєднання тромбоцитопенії ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) з повторним ІМ. Серед обстежених не було виявлено жодної особи з хибно-позитивною реакцією Вассермана. Таким чином, серед включених у дослідження пацієнтів з ІХС у 28 (17,7 %) осіб можна було припустити ймовірний первинний АФС.

Саме тому подальше дослідження було зосереджено на виявленні лабораторних критеріїв АФС у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом. Всім хворим проводилось визначення сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти) класів IgG та IgM, антитіл до $\beta 2$ -ГП1 (анти- $\beta 2$ -ГП1) класів IgG та IgM.

Визначення рівня сумарних аФЛ проводилось методом ELISA і, згідно з інструкцією до набору, результати інтерпретували наступним чином: негативний результат (нормальний рівень) – показник менше 10 Од/мл, позитивний результат - показник ≥ 10 Од/мл. З огляду на сучасні діагностичні критерії АФС (EULAR-2019), рівні аФЛ вище 40 Од/мл вважали

високопозитивними [246], 20-40 Од/мл – середньопозитивними, 10-20 Од/мл – низькопозитивними.

Встановлено (табл. 3.1), що в групі порівняння рівні сумарних аФЛ класу IgG у діапазоні 0-10 Од/мл (негативний результат) виявлялись у 81,2 % осіб, низькопозитивні рівні - у 16,7 % осіб, середньопозитивний рівень - у 1 (2,1 %) особи. Частка осіб з негативними рівнями аФЛ класу IgM була більшою і становила 93,8 %, низькопозитивні рівні аФЛ IgM виявились лише у 3 (6,2 %) осіб, осіб з середньопозитивними рівнями аФЛ IgM не виявлено. Варто відзначити, що в групі порівняння не виявлено жодної особи з високопозитивними рівнями аФЛ класів IgG та IgM: фактичний рівень аФЛ класу IgG коливався від 0 до 20,6 Од/мл, а класу IgM - від 0 до 11,2 Од/мл відповідно.

Серед хворих на ІХС рівні аФЛ класу IgG в діапазоні 0-10 Од/мл були виявлені у 49,4 % осіб, що достовірно нижче в 1,64 рази, ніж в групі порівняння. У той же час, серед хворих на ІХС загальна частка осіб з позитивними рівнями аФЛ класу IgG була у 2,69 рази вищою, ніж в групі порівняння ($p < 0,001$), у тому числі частки осіб з низькопозитивними та середньопозитивними рівнями були в 2,22 та 6,38 рази вищими відповідно.

Серед пацієнтів з ІХС частота виявлення негативних рівнів аФЛ класу IgM становила 88,4 %, що було в 1,79 рази вищим, ніж частота негативних рівнів аФЛ класу IgG ($p < 0,001$). Також в групі пацієнтів з ІХС низькопозитивні та середньопозитивні рівні аФЛ IgM виявлялись в 5,1 та 3,1 рази рідше, ніж рівні аФЛ класу IgG ($p < 0,001$). У хворих на ІХС відмінності за частотою виявлення негативних та низькопозитивних рівнів аФЛ класу IgM відносно групи порівняння були незначущими, але виявлялась тенденція до підвищення частоти виявлення середньопозитивних рівнів аФЛ класу IgM.

Варто відзначити, що серед хворих на ІХС, як і в групі порівняння, не було виявлено осіб з високопозитивними рівнями аФЛ класів IgG та IgM. У хворих на ІХС фактичний рівень аФЛ класу IgG коливався від 2,3 до 32,5 Од/мл, а класу IgM - від 1,2 до 21,2 Од/мл відповідно, що за середніми

величинами достовірно перевищувало показники в групі порівняння в 1,75 та 1,81 рази ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1

Рівні сумарних антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти класів IgG та IgM у чоловіків, хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом

Характеристика групи	Рівень аФЛ, Од/мл	Ранжирування рівня сумарних аФЛ, n (%)		
		Негативний (норма)	Низько-позитивний	Середньо-позитивний
	$M \pm \sigma$	<10 Од/мл	10-20 Од/мл	20-40 Од/мл
Сумарні аФЛ класу IgG				
Група порівняння, n=48	6,56±3,67	39 (81,2 %)	8 (16,7 %)	1 (2,1 %)
Хворі на ІХС, n=164	11,5±5,89	81 (49,4 %)	61 (37,2 %)	22 (13,4 %)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Сумарні аФЛ класу IgM				
Група порівняння, n=48	3,38±2,26	45 (93,8 %)	3 (6,2 %)	0 (0,0 %)
Хворі на ІХС, n=164	6,14±4,07	145 (88,4 %)	12 (7,3 %)	7 (4,3 %)
p	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

Визначення рівня анти- $\beta 2$ -ГП1 проводилось методом ELISA і, згідно з інструкцією до набору, результати інтерпретували наступним чином: негативний результат (нормальний рівень) – показник менше 12 Од/мл, низькопозитивний (сумнівний) – 12-18 Од/мл, позитивний – вище 18 Од/мл, в тому числі середньопозитивний - 18-40 Од/мл, високопозитивний – вище 40 Од/мл.

Встановлено (табл. 3.2), що в групі порівняння рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG у діапазоні 0-12 Од/мл (негативний результат) виявлялись у 85,4 % осіб, низькопозитивні рівні - у 12,5 % осіб, середньопозитивний рівень - у 1 (2,1 %) особи. Частка осіб з негативними рівнями анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgM була вищою і становила 91,7 %, низькопозитивні рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 IgM виявились у 4 (8,3 %) осіб, осіб з середньопозитивними рівнями анти- $\beta 2$ -ГП1 IgM не

виявлено взагалі. Також в групі порівняння не виявлено осіб з високопозитивними рівнями анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM: абсолютний рівень анти- β 2-ГП1 класу IgG коливався від 0 до 18,2 Од/мл, а класу IgM - від 0 до 13,1 Од/мл відповідно.

Серед хворих на ІХС рівні анти- β 2-ГП1 класу IgG в діапазоні 0-10 Од/мл були виявлені у 47,0 % осіб, що достовірно нижче в 1,82 рази, ніж в групі порівняння. Серед хворих на ІХС загальна частка осіб з позитивними рівнями анти- β 2-ГП1 класу IgG була у 3,63 рази вищою, ніж в групі порівняння ($p < 0,001$), а частки осіб з низькопозитивними та середньопозитивними рівнями були в 3,07 та 6,95 рази вищими відповідно.

Серед пацієнтів з ІХС частота виявлення негативних рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgM становила 87,8 %, що було в 1,86 рази вищим, ніж частота негативних рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgG ($p < 0,001$). Також в групі пацієнтів з ІХС низькопозитивні та середньопозитивні рівні анти- β 2-ГП1 IgM виявлялись в 4,22 та 4,87 рази рідше, ніж рівні анти- β 2-ГП1 класу IgG ($p < 0,001$). У хворих на ІХС відмінності за частотою виявлення негативних та низькопозитивних рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgM відносно групи порівняння були незначущими і відмінності спостерігались лише за частотою середньопозитивних рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgM.

Серед хворих на ІХС, як і в групі порівняння, не було виявлено осіб з високопозитивними рівнями анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM. У хворих на ІХС фактичний рівень анти- β 2-ГП1 класу IgG коливався від 2,6 до 38,4 Од/мл, а класу IgM - від 1,3 до 19,8 Од/мл відповідно, що за середніми величинами достовірно перевищувало показники в групі порівняння в 1,89 та 1,78 рази ($p < 0,001$).

Рівні антитіл до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 класів IgG та IgM у чоловіків,
хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом

Характеристика групи	Рівень анти- $\beta 2$ -ГП1, Од/мл	Ранжирування рівня анти- $\beta 2$ -ГП1, n (%)		
		Негативний (норма)	Низько-позитивний	Середньо-позитивний
	$M \pm \sigma$	<12 Од/мл	12-18 Од/мл	18-40 Од/мл
анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG				
Група порівняння, n=48	6,70 \pm 3,67	41 (85,4 %)	6 (12,5 %)	1 (2,1 %)
Хворі на ІХС, n=164	12,7 \pm 6,74	77 (47,0 %)	63 (38,4 %)	24 (14,6 %)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgM				
Група порівняння, n=48	3,80 \pm 2,91	44 (91,7 %)	4 (8,3 %)	0 (0,0 %)
Хворі на ІХС, n=164	6,72 \pm 3,93	144 (87,8 %)	15 (9,1 %)	5 (3,0 %)
p	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

Таким чином, найбільш суттєві відмінності між групою порівняння та групою хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом виявлялись за частотою позитивних рівнів антитіл класу IgG до негативнозаряджених фосфоліпідів (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти) та кофакторного білка $\beta 2$ -ГП1, на відміну від аналогічних антитіл класу IgM. Тому на наступному етапі ми проаналізували варіанти носійства антитіл класу IgG в групі порівняння та у хворих на ІХС.

Встановлено (табл. 3.3), що негативні результати за обома видами антитіл (аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1) класу IgG в групі порівняння зустрічаються в 1,63 рази частіше, ніж у хворих на ІХС, а саме у 70,8 % проти 43,3 % осіб відповідно ($p < 0,001$). Низькопозитивні рівні одного з видів антитіл виявлялись у 20,8 % осіб групи порівняння та у 9,8 % хворих на ІХС ($p < 0,05$). Поєднання низькопозитивних рівнів аФЛ + анти- $\beta 2$ -ГП1 виявлено у 25,6 % хворих на ІХС, що було в 6,1 рази вище, ніж в групі порівняння. Також у хворих на ІХС наявність середньопозитивних рівнів одного з видів антитіл (аФЛ або анти- $\beta 2$ -

ГП1) як правило поєднувалась з наявністю низькопозитивних рівнів іншого виду антитіл, а у 11 (6,7 %) пацієнтів середньопозитивні рівні обох видів антитіл виявлялись одночасно. У групі порівняння середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 були виявлені у двох різних осіб.

Таблиця 3.3

Варіанти виявлення рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG у чоловіків, хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом

Група	Частота носійства антитіл до фосфоліпідів класу IgG, n (%)						
	Норма	Низькопозитивні рівні			Середньопозитивні рівні		
		аФЛ	анти- β 2-ГП1	аФЛ+ анти- β 2-ГП1	аФЛ	анти- β 2-ГП1	аФЛ + анти- β 2-ГП1
Група порівняння, n=48	34 (70,8 %)	6 (12,5 %)	4 (8,3 %)	2 (4,2 %)	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)	0 (0,0 %)
Хворі на ІХС, n=164	71 (43,3 %)	7 (4,3 %)	9 (5,5 %)	42 (25,6 %)	11* (6,7 %)	13* (7,9 %)	11 (6,7 %)
p	<0,001	0,078	0,496	<0,001	0,305	0,199	0,073

Примітка. * - середньопозитивні рівні одного типу антитіл поєднувались з низькопозитивними рівнями іншого типу антитіл.

Таким чином, у 93 (56,7 %) хворих на ІХС виявлялись підвищені рівні антитіл до фосфоліпідів класу IgG, при цьому у 55 (33,5 %) осіб одночасно виявлялись низько- та /або середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1, у той час як в групі порівняння, як правило, виявлявся лише один із видів вказаних антитіл в низькопозитивних рівнях. На наступному етапі була проведена оцінка клінічних особливостей чоловіків, хворих на стабільну ІХС, з негативними та позитивними рівнями антитіл до фосфоліпідів.

3.2 Клінічні особливості хворих на стабільну ішемічну хворобу

серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від компонентів антифосфоліпідного синдрому

Для подальшого аналізу клінічних особливостей хворих на ІХС залежно від наявності лабораторних складових АФС було сформовано 4 групи: група 1 включала 71 пацієнта з негативним результатом за двома видами антитіл класу IgG (аФЛ та анти- β 2-ГП1); група 2 – 58 пацієнтів з низькопозитивними результатами за аФЛ та/або анти- β 2-ГП1 класу IgG; група 3 – 24 пацієнти з середньопозитивними результатами за одним видом антитіл (аФЛ або анти- β 2-ГП1) класу IgG; група 4 – 11 пацієнтів з середньопозитивними рівнями обох антитіл (аФЛ + анти- β 2-ГП1) класу IgG.

Як відомо, продукція антифосфоліпідних антитіл відбувається у осіб різного віку - як дітей, так і дорослих, однак клінічні маніфестації АФС можуть бути відтермінованими [51, 265]. Вважається, що у дорослих осіб серцево-судинні маніфестації АФС найчастіше виявляються у віці до 45-50 років [152].

Серед обстежених хворих на ІХС було виявлено 21 (12,8 %) пацієнта віком до 44 років, 111 (67,7 %) пацієнтів віком 44-60 років та 12 (7,3 %) пацієнтів старших 60 років. Вікова характеристика хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від лабораторних складових АФС виявила наступні закономірності (табл. 3.4). Між групами пацієнтів із нормальними (група 1) та низькопозитивними (група 2) рівнями антифосфоліпідних антитіл достовірних відмінностей за середнім віком не виявлялось. У той же час, середній вік хворих в групах 3 та 4 (із середньопозитивними рівнями аФЛ та/або анти- β 2-ГП1) був достовірно нижчим на 10,0 % та 15,4 % відповідно, ніж в групі 1, та на 9,1 % та 14,7 % відповідно нижчим, ніж в групі 2. Виявилось, що частки хворих на ІХС молодого віку (менше 44 років) в групах 3 та 4 були достовірно вищими (в 13,4 та 13,0 рази відповідно), ніж в групі 1, а також достовірно вищими (в 3,64 та 3,53 рази відповідно), ніж в групі 2.

Вікова характеристика хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Середній вік, роки ($M \pm \sigma$)	Частка хворих на ІХС молодого віку (<44 років), n (%)	Частка хворих на ІХС віком ≥ 44 років, n (%)
Група 1, n=71	54,3 \pm 5,48	2 (2,8 %)	69 (97,2 %)
Група 2, n=58	53,8 \pm 10,7	6 (10,3 %)	52 (89,7 %)
Група 3, n=24	48,9 \pm 10,2	9 (37,5 %)	15 (62,5 %)
Група 4, n=11	45,9 \pm 6,09	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,01	<0,01	<0,01
p ₂₋₃	<0,01	<0,05	<0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,05	<0,05
p ₂₋₄	<0,001	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	<0,001	>0,05	>0,05

Примітка. Група 1 – негативні (нормальні) рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1; група 2 – низькопозитивні рівні аФЛ та/або анти- $\beta 2$ -ГП1; група 3 – середньопозитивні рівні аФЛ або анти- $\beta 2$ -ГП1; група 4 – середньопозитивні рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 (тут і далі).

За даними анамнезу та згідно ретроспективного аналізу медичної документації, вік обстежених хворих на момент першого ІМ коливався від 25 до 68 років, при цьому у 41 (25,0 %) осіб перший ІМ виник у віці до 44 років. Аналіз розподілу хворих на ІХС з різними рівнями антифосфоліпідних антитіл залежно від віку, у якому виник перший ІМ, виявив статистично вагомій відмінності (табл. 3.5). У групах 1 та 2 середній вік хворих на момент першого ІМ достовірно не відрізнявся, у той же час, у групах 3 та 4 цей показник був достовірно нижчим, ніж у групі 1 (на 11,3 % та 19,4 % відповідно) та групі 2 (на 8,9 % та 17,1 % відповідно). Більш значні міжгрупові відмінності були виявлені при аналізі показників вікового розподілу в окремих групах хворих на ІХС. Зокрема, виявилось, що в групі 2 частка хворих віком до 44 років була

достовірно вищою в 3,1 рази, ніж в групі 1. У групах 3 та 4 частки осіб, у яких ІМ виник до 44 років, достовірно перевищували таку в групі 1 (у 14,1 та 12,9 рази відповідно) та в групі 2 (4,60 та 4,23 рази відповідно). Варто відзначити, що в групі 4 не виявлено пацієнтів, у яких ІМ виник у віці після 60 років, на відміну від інших груп. Таким чином, серед хворих з негативними та низькопозитивними рівнями аФЛ та/або анти- β 2-ГП1 класу IgG переважали особи, у яких ІМ виник після 44 років, а серед хворих з середньопозитивними рівнями аФЛ та/або анти- β 2-ГП1 класу IgG переважали особи, у яких ІМ виник до 44 років. У цілому, позитивність за аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG тісно асоціювалась з маніфестним ІМ до 44 років (ВШ=9,96, 95 % ДІ 3,52–28,2, $p < 0,0001$).

Таблиця 3.5

Вік на момент першого інфаркту у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Вік на момент першого ІМ, роки	Розподіл хворих на ІХС за віком на момент першого ІМ, n (%)		
	М \pm σ	<44 років	44-60 років	>60 років
Група 1, n=71	51,0 \pm 6,16	4 (5,6 %)	64 (90,1 %)	3 (4,2 %)
Група 2, n=58	49,6 \pm 9,95	10 (17,2 %)	43 (74,1 %)	5 (8,6 %)
Група 3, n=24	45,2 \pm 10,8	19 (79,2 %)	2 (8,3 %)	3 (12,5 %)
Група 4, n=11	41,1 \pm 4,35	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)	0 (0,0 %)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
p ₂₋₃	<0,05	<0,05	<0,001	>0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05
p ₂₋₄	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05
p ₃₋₄	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

Оцінка середніх рівнів антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM засвідчила достовірні відмінності між хворими на ІХС залежно від віку, у

якому розвинувся перший ІМ (рис. 3.1). Так у пацієнтів з ІХС, у яких перший ІМ розвинувся у молодому віці (до 44 років), середні рівні аФЛ класів IgG та IgM становили $16,6 \pm 6,10$ та $9,91 \pm 5,66$ Од/мл, а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – $18,0 \pm 7,10$ та $9,92 \pm 4,57$ Од/мл відповідно. У пацієнтів з ІХС, у яких перший ІМ розвинувся після 44 років, рівні аФЛ класів IgG та IgM були в 1,68 та 2,03 рази нижчими ($9,86 \pm 4,77$ та $4,88 \pm 2,29$ Од/мл відповідно, $p < 0,01$), а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – у 1,63 та 1,75 рази нижчими ($11,0 \pm 5,65$ та $5,65 \pm 3,03$ Од/мл відповідно, $p < 0,01$), ніж у групі осіб, у яких ІМ розвинувся в молодому віці.

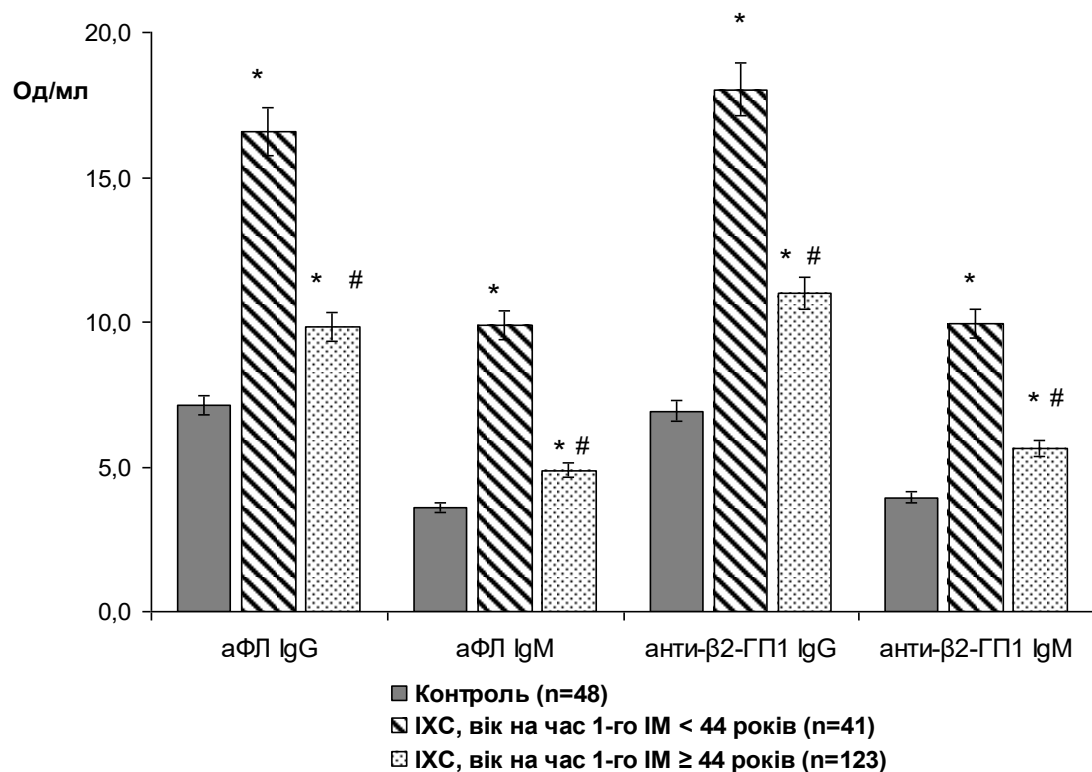


Рис. 3.1 Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM у пацієнтів залежно від віку, у якому розвинувся ІМ.

Примітка. * - $p < 0,001$ по відношенню до групи порівняння, # - $p < 0,001$ по відношенню до групи «ІХС, вік на час ІМ < 44 років».

У загальній групі хворих тривалість ІХС на момент дослідження коливалась від 6 місяців до 27 років і в середньому становила $64,6 \pm 64,4$ місяців. При цьому, частка пацієнтів з тривалістю ІХС до 5 років була основною і

становила 65,2 %, у тому числі було виявлено 31,1 % осіб з тривалістю захворювання менше 2 років. Аналіз середньої тривалості захворювання не виявив достовірних відмінностей між групами хворих на ІХС з різними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 (табл. 3.6). Однак при аналізі розподілу хворих за тривалістю захворювання до 2 років, від 2 до 5 років та більше 5 років, виявилась тенденція до зростання частки пацієнтів з тривалістю ІХС до 2 років з підвищенням рівня антифосфоліпідних антитіл. Зокрема, в групі 4 частка таких пацієнтів була достовірно вищою в 2,66, 1,94 та 1,91 рази ($p < 0,05$), ніж в групах 1, 2 та 3 відповідно.

Таблиця 3.6

Тривалість захворювання у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Тривалість ІХС, міс	Розподіл хворих на ІХС за тривалістю захворювання, n (%)		
	M \pm σ	<2 років	2-5 років	>5 років
Група 1, n=71	63,0 \pm 55,4	17 (23,9 %)	31 (43,7 %)	23 (32,4 %)
Група 2, n=58	65,3 \pm 61,7	19 (32,7 %)	18 (31,0 %)	21 (36,2 %)
Група 3, n=24	69,1 \pm 66,1	8 (33,3 %)	6 (25,0 %)	10 (41,7 %)
Група 4, n=11	60,3 \pm 52,8	7 (63,6 %)	1 (9,1 %)	3 (27,3 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₄	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

За даними анамнезу та медичної документації, у 59 (36 %) пацієнтів діагноз ІХС був встановлений на декілька років раніше (в середньому на 4,18 \pm 3,55 роки), ніж розвинувся перший ІМ. Однак у більшості обстежених пацієнтів діагноз ІХС був верифікований лише при госпіталізації з приводу діагнозу гострого ІМ.

Аналіз розподілу хворих на ІХС за тривалістю захворювання на момент розвитку ІМ залежно від лабораторних складових АФС виявив достовірні відмінності (табл. 3.7). Серед хворих з негативними чи низькопозитивними рівнями антифосфоліпідних антитіл класу IgG частка пацієнтів з ІХС, яка діагностована до розвитку першого ІМ, виявилась вищою, ніж серед хворих з середньопозитивними рівнями аФЛ та/або анти-β2-ГПІ IgG. Зокрема, в групах 3 та 4 частки пацієнтів, у яких першою маніфестацією ІХС був ІМ, в 1,59 та 1,74 рази перевищували частку таких осіб в групі 1.

Таблиця 3.7

Розподіл хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом за тривалістю захворювання на момент першого ІМ залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Діагноз ІХС встановлено разом з першим ІМ (n=105)	Діагноз ІХС випереджав перший ІМ (n=59)
	n (%)	n (%)
Група 1, n=71	37 (52,1 %)	34 (47,9 %)
Група 2, n=58	38 (65,5 %)	20 (34,5 %)
Група 3, n=24	20 (83,3 %)	4 (16,7 %)
Група 4, n=11	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,01	<0,01
p ₂₋₃	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,01	<0,01
p ₂₋₄	<0,05	<0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05

Оцінка середніх рівнів антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM засвідчила достовірні відмінності між хворими на ІХС залежно від терміну виникнення 1 ІМ (рис. 3.2). Так, у пацієнтів з ІХС, яка маніфестувалась ІМ, середні рівні аФЛ класів IgG та IgM становили 12,6±6,26 та 6,93±4,67 Од/мл відповідно, а рівні анти-β2-ГПІ – 13,9±7,19 та 7,42±4,32 Од/мл відповідно. У

пацієнтів з ІХС, виявленою до ІМ, середні рівні аФЛ класів IgG та IgM були в 1,30 та 1,46 рази нижчими ($9,67 \pm 4,67$ та $4,74 \pm 2,05$ Од/мл відповідно, $p < 0,01$), а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – у 1,31 та 1,35 рази нижчими ($10,7 \pm 5,33$ та $5,47 \pm 2,73$ Од/мл відповідно, $p < 0,01$), ніж у попередній групі «ІХС разом з ІМ».

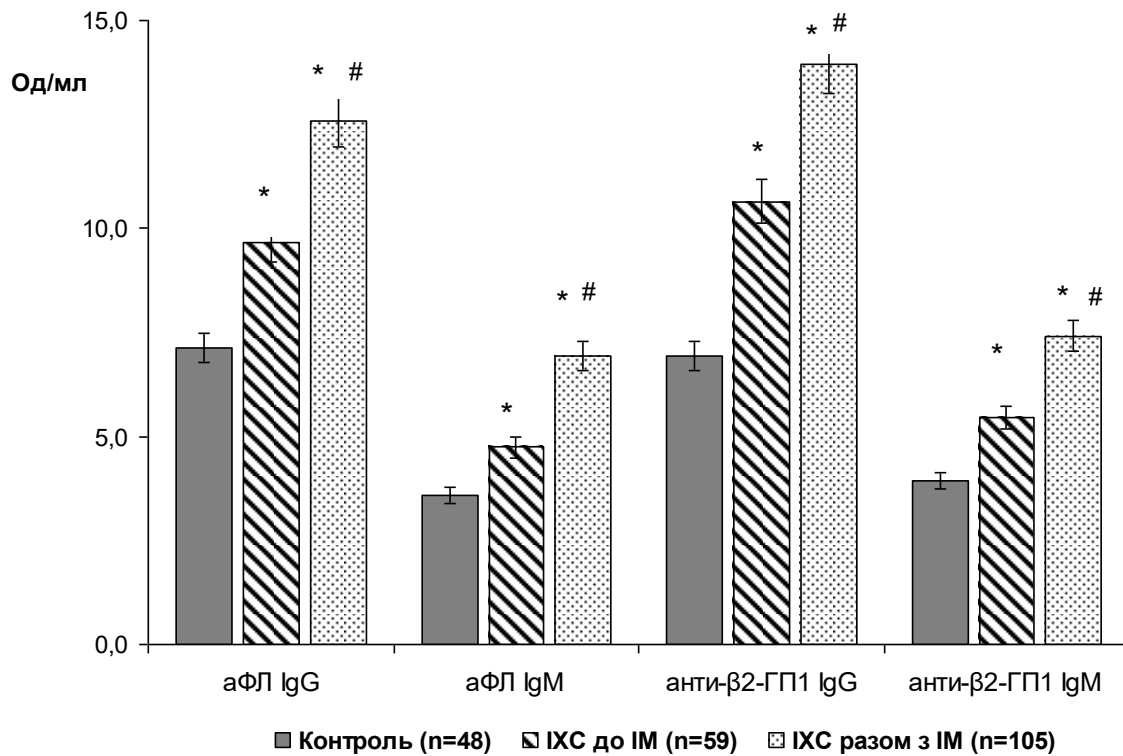


Рис. 3.2 Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM у пацієнтів, у яких діагноз ІХС встановлений до /або під час розвитку першого ІМ.

Примітка. * - $p < 0,01$ по відношенню до групи порівняння, # - $p < 0,05$ по відношенню до групи «ІХС до ІМ».

У загальній групі хворих на ІХС було виявлено 16 (9,8 %) пацієнтів, що перенесли два ІМ, та 1 (0,6 %) пацієнт, що переніс три ІМ. Виявилось, що пацієнти, які перенесли більше одного ІМ, накопичувались в групі осіб з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG (табл. 3.8). У групі 4 частка пацієнтів, що перенесли повторні ІМ, становила 54,5 % і була достовірно вищою, ніж в групах 1, 2 та 3.

Кількість перенесених ІМ хворими на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Розподіл хворих на ІХС за кількістю ІМ, n (%)		
	Середня кількість (M±σ)	Один ІМ (n=147)	Повторні ІМ (n=17)
Група 1, n=71	1,06±0,23	67 (94,4 %)	4 (5,6 %)
Група 2, n=58	1,10±0,36	53 (91,4 %)	5 (8,6 %)
Група 3, n=24	1,08±0,28	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)
Група 4, n=11	1,55±0,52	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,01	<0,01
p ₂₋₄	<0,001	<0,05	<0,05
p ₃₋₄	<0,001	<0,05	<0,05

Дослідження середніх рівнів антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM підтвердили наявність статистично значущих відмінностей між хворими на ІХС залежно від кількості перенесених ІМ (рис. 3.3). У пацієнтів з ІХС, які перенесли 1 ІМ, середні рівні аФЛ класів IgG та IgM становили 10,9±5,22 та 5,82±3,86 Од/мл відповідно, а рівні анти-β2-ГП1 – 12,0±5,68 та 6,37±3,53 Од/мл відповідно. У пацієнтів з ІХС, які перенесли повторні ІМ, рівні аФЛ класів IgG та IgM були в 1,56 та 1,53 рази вищими (17,1±8,32 та 8,92±4,85 Од/мл відповідно, p<0,05), а рівні анти-β2-ГП1 – у 1,6 та 1,52 рази вищими (19,2±10,9 та 9,71±5,72 Од/мл відповідно, p<0,05), ніж у групі хворих з 1 ІМ.

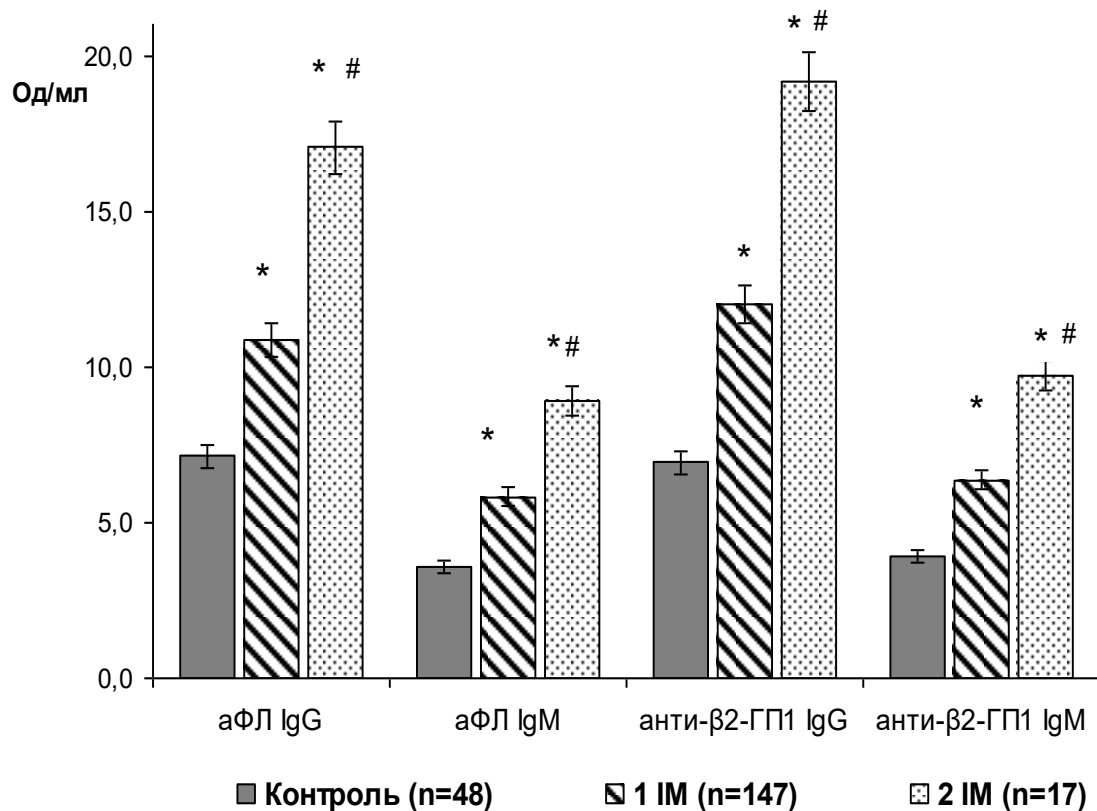


Рис. 3.3 Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM у хворих на ІХС, які перенесли 1 ІМ та повторні ІМ.

Примітка. * - $p < 0,001$ по відношенню до групи порівняння, # - $p < 0,01$ по відношенню до групи «1 ІМ».

У загальній групі хворих на ІХС було виявлено 123 (75 %) пацієнтів, які перенесли перший Q-ІМ та 41 (25 %) пацієнтів, які перенесли перший не Q-ІМ. Виявилось, що серед хворих на ІХС з негативними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG частка осіб, які перенесли перший не Q-ІМ, була вищою в 2,04 та 2,8 рази, ніж серед осіб з низькопозитивними та середньопозитивними рівнями вказаних антитіл (табл. 3.9). У групі 4 частка пацієнтів, що перенесли перший Q-ІМ, була вищою, ніж в групі 1, але між-групові відмінності не сягали межі достовірності. Натомість, в групі 4 частка осіб, які перенесли повторний Q-ІМ, були вищою, ніж в групах 1, 2 та 3.

Частота Q- та не Q-ІМ у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Перший ІМ, n (%)		Повторний ІМ, n (%)	
	Q-ІМ (n=123)	не Q-ІМ (n=41)	Q-ІМ (n=10)	не Q-ІМ (n=7)
Група 1, n=71	46 (64,8 %)	25 (35,2 %)	3 (4,2 %)	1 (1,4 %)
Група 2, n=58	48 (82,8 %)	10 (17,2 %)	1 (1,7 %)	4 (6,9 %)
Група 3, n=24	21(87,5 %)	3 (12,5 %)	1 (4,2 %)	1 (4,2 %)
Група 4, n=11	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	1 (9,1 %)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Аналіз середніх рівнів антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM підтвердив наявність достовірних відмінностей між хворими на ІХС, що перенесли першим Q-ІМ або не Q-ІМ (рис. 3.4). У пацієнтів з ІХС, які перенесли не Q-ІМ, середні рівні аФЛ класів IgG та IgM становили $9,75 \pm 5,81$ та $5,01 \pm 3,20$ Од/мл, а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – $10,2 \pm 6,85$ та $5,29 \pm 3,66$ Од/мл відповідно. У пацієнтів з ІХС, які перенесли Q-ІМ, рівні аФЛ класів IgG та IgM були в 1,24 та 1,28 рази вищими ($12,0 \pm 5,51$ та $6,43 \pm 4,08$ Од/мл відповідно, $p < 0,05$), а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – у 1,33 та 1,36 рази вищими ($13,6 \pm 6,46$ та $7,18 \pm 3,89$ Од/мл відповідно, $p < 0,05$), ніж в групі хворих з не Q-ІМ.

Оцінка відношення шансів засвідчила достовірний зв'язок між виявленням позитивних рівнів аФЛ, анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG та перенесеним першим Q-ІМ, повторними інфарктами у чоловіків з ІХС (табл. 3.10)

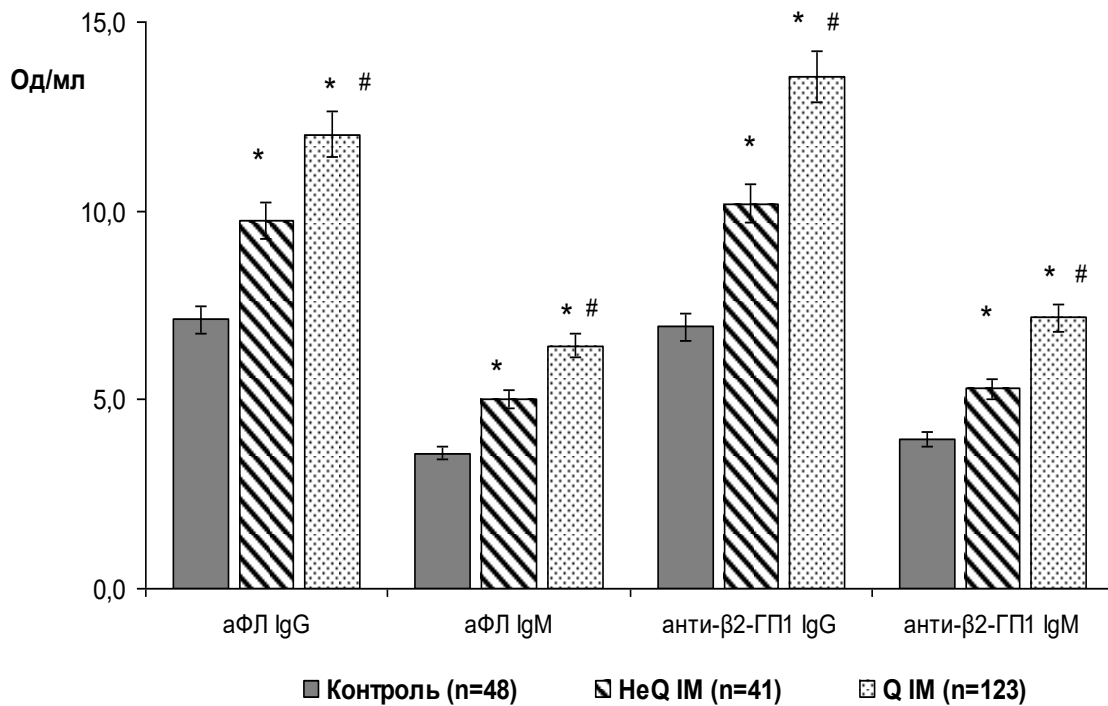


Рис. 3.4 Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM у хворих на ІХС, які перенесли перший Q-ІМ або не Q-ІМ.

Примітка. * - $p < 0,001$ по відношенню до групи порівняння, # - $p < 0,05$ по відношенню до групи «не Q ІМ».

Таблиця 3.10

Відношення шансів щодо ІМ у чоловіків з ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від лабораторних складових АФС

Рівні аФЛ IgG анти-β2-ГП1 IgG	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)		p ₁	p ₂
	Перший Q-ІМ	Повторний ІМ		
Негативні	1	1	-	-
Позитивні	2,58 (1,26-5,28)	2,52 (0,83-7,67)	0,010	0,067
У тому числі:				
Середньопозитивні	2,63 (0,98-7,18)	4,64 (1,36-15,8)	0,059	0,018
Низькопозитивні	2,53 (1,11-5,77)	1,54 (0,66-5,64)	0,028	0,730

Примітка. p₁ – достовірність щодо «перший Q-ІМ»; p₂ – «повторний ІМ».

Серед обстежених хворих на ІХС переважали особи з серцевою СН II-III ФК за NYHA – їх частка складала 93,9 %, у той час як частка пацієнтів з I ФК становила лише 6,1 %. Аналіз розподілу хворих на ІХС залежно від ФК не

виявив значущих відмінностей між групами з негативними та позитивними рівнями антифосфоліпідних антитіл (табл. 3.11). Спостерігалась слабка тенденція до зниження частки осіб з I ФК в групах з низько-та середньопозитивними рівнями антитіл: в групі 1 їх частка становила 7 %, а в групі 4 – такі пацієнти були відсутні, відповідно, частка осіб з ФК II була вищою.

Оцінка середніх рівнів антитіл до фосфоліпідів засвідчила їх статистично незначуще ($p > 0,05$) підвищення у пацієнтів з більш високим ФК серцевої недостатності. Зокрема, рівні аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГПІ класів IgG/IgM становили у пацієнтів з СН ФК I $10,6 \pm 3,93$; $5,83 \pm 3,42$; $12,4 \pm 5,77$ та $6,21 \pm 2,80$ Од/мл відповідно; з ФК II – $11,8 \pm 5,79$; $6,27 \pm 4,07$; $13,0 \pm 6,96$ та $6,92 \pm 4,10$ Од/мл відповідно; з ФК III – $11,5 \pm 6,63$; $6,09 \pm 4,33$; $12,4 \pm 6,18$ та $6,50 \pm 3,61$ Од/мл відповідно.

Таблиця 3.11

Частота та важкість серцевої недостатності у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Частота серцевої недостатності (за NYHA), n (%)		
	ФК I (n=10)	ФК II (n=121)	ФК III (n=33)
Група 1, n=71	5 (7,0 %)	52 (73,2 %)	14 (19,7 %)
Група 2, n=58	4 (6,9 %)	41 (70,7 %)	13 (22,4 %)
Група 3, n=24	1 (4,2 %)	19 (79,1 %)	4 (16,7 %)
Група 4, n=11	0 (0,0 %)	9 (81,8 %)	2 (18,2 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05

Як відомо, у осіб чоловічої статі до найбільш вагомих судинних маніфестацій АФС належать венозні та артеріальні тромбози, церебральні інсульти переважно ішемічного генезу, транзиторні ішемічні атаки, судинний головний біль, сітчасте ліведо. У обстежених пацієнтів найбільш поширеною судинною коморбідністю виявилась артеріальна гіпертензія – її частота становила 85,4 %, у той час як частота іншої судинної патології коливалась в межах 4-8 %. Зокрема, частота цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) становила 7,9 %, атеросклерозу некоронарної локалізації (сонних артерій та артерій нижніх кінцівок) - 7,9 %, сітчастого ліведо - 4,3 % відповідно.

Аналіз частоти судинної патології у хворих на ІХС залежно від рівнів антифосфоліпідних антитіл класу IgG не виявив статистично значущих відмінностей за частотою артеріальної гіпертензії у пацієнтів з негативними, низько- та середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Частота судинної патології у хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Характеристика групи	Частота судинної патології, n (%)			
	Артеріальна гіпертензія, n=140	ЦВЗ, n=13	Атеросклероз некоронарної локалізації, n=13	Сітчасте ліведо, n=7
Група 1, n=71	60 (84,5 %)	1 (1,4 %)	5 (7,0 %)	0 (0,0 %)
Група 2, n=58	51 (87,9 %)	6 (10,3 %)	4 (6,9 %)	0 (0,0 %)
Група 3, n=24	20 (83,3 %)	3 (12,5 %)	2 (8,3 %)	3 (12,5 %)
Група 4, n=11	9 (81,8 %)	3 (27,3 %)	2 (18,2 %)	4 (36,4 %)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У той же час спостерігалась тенденція до збільшення частоти атеросклерозу некоронарної локалізації зі збільшенням рівня антитіл до фосфоліпідів у хворих на ІХС. Частота ЦВЗ в групах 2 та 4 була достовірно вищою (в 7,35 та 19,5 рази), а групі 3 вищою на рівні стійкої тенденції ($p=0,1$) порівняно з групою 1. Пацієнти з сітчастим ліведо виявлялись лише в групах 3 та 4 (серед осіб з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1).

Аналіз середніх рівнів антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM підтвердив наявність достовірних відмінностей між хворими на ІХС залежно від наявності ЦВЗ та ліведо (рис. 3.5). У пацієнтів з ІХС без клінічних ознак АФС середні рівні аФЛ класів IgG та IgM становили $10,8 \pm 5,43$ та $5,81 \pm 3,97$ Од/мл відповідно, а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – $12,0 \pm 6,31$ та $6,35 \pm 3,79$ Од/мл відповідно. У хворих на ІХС, з ЦВЗ та ліведо рівні аФЛ класів IgG та IgM були в 1,72 та 1,61 рази вищими ($18,6 \pm 7,40$ та $9,36 \pm 4,17$ Од/мл, $p < 0,001$), а рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 – у 1,66 та 1,59 рази вищими ($19,9 \pm 6,96$ та $10,1 \pm 3,76$ Од/мл, $p < 0,001$), ніж у групі хворих на ІХС без судинних симптомів АФС.

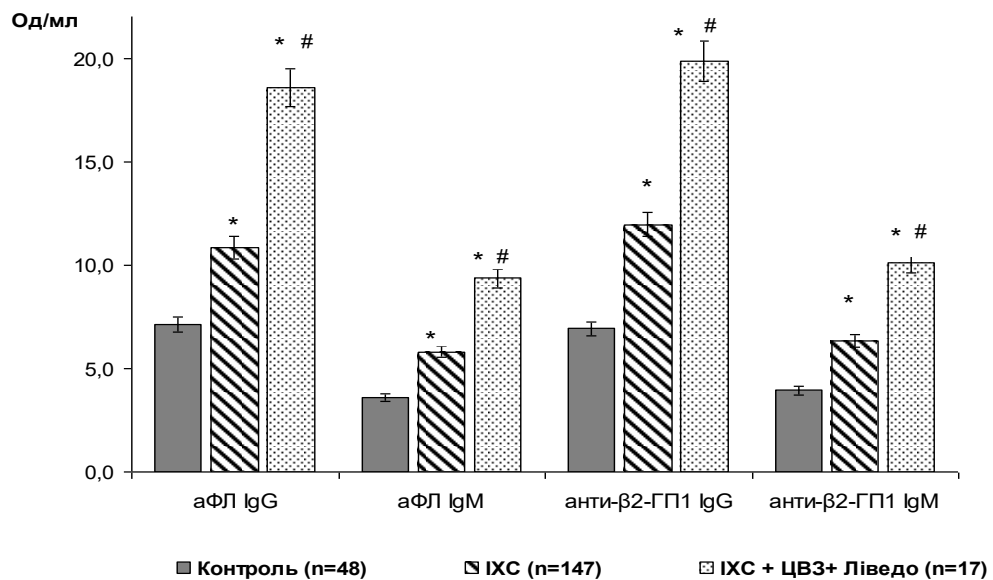


Рис. 3.5 Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM у хворих на ІХС залежно від наявності судинних маніфестацій АФС.

Примітка. * - $p < 0,001$ по відношенню до групи порівняння, # - $p < 0,001$ по відношенню до групи «ІХС».

Таким чином, у 17 (10,4 %) обстежених чоловіків з післяінфарктними кардіосклерозом наявність в анамнезі судинних маніфестацій АФС чітко асоціювалась з вперше виявленим носійством низько- та середньопозитивних рівнів сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти) та анти- β 2-ГП1 класу IgG у поєднанні з низькопозитивними рівнями аФЛ та/або анти- β 2-ГП1 класу IgM, що дає підстави констатувати наявність первинного АФС.

До клініко-лабораторних проявів АФС належить тромбоцитопенія. Варто відзначити, що в загальній групі хворих на ІХС було виявлено 8 (4,9 %) осіб з тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $<150 \cdot 10^9/\text{л}$). Детальний аналіз показників периферійної крові не виявив статистично значущих відмінностей за кількістю еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та рівнем гемоглобіну між хворими на ІХС з негативними, низько-та середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG (табл. 3.13). В усіх групах середні значення еритроцитарних індексів (середній об'єм еритроцита (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC), розподіл еритроцитів за об'ємом (RDW) відповідали загальноновизнаним нормативним показникам [23, 24].

Усі групи були співставні за частотою виявлення осіб зі зниженим рівнем гемоглобіну, але спостерігалась тенденція до збільшення частоти тромбоцитопенії у осіб з позитивними рівнями антитіл класу IgG. Так, у групі 1 був виявлений 1 (1,4 %) пацієнт з тромбоцитопенією, а в об'єднаній групі із 93 хворих з позитивними рівнями аФЛ та/або анти- β 2-ГП1 IgG – 7 (7,5 %) осіб ($p=0,068$). Зауважимо, що всі включені у дослідження пацієнти постійно приймали антиагрегантні засоби – АСК та/або клопідогрель, які могли спричинити зниження рівня тромбоцитів в периферійній крові.

Отже, у обстежених хворих на ІХС статистично значущих відмінностей щодо частоти тромбоцитопенії залежно від рівнів антифосфоліпідних антитіл не встановлено.

Показники периферійної крові у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів класу IgG

Показник		Група 1, n=71	Група 2, n=58	Група 3, n=24	Група 4, n=11
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	M±σ	6,67±1,74	7,08±1,99	7,06±1,51	6,70±1,38
Гемоглобін, г/л	M±σ	145,4±12,2	148,4±11,3	146,8±17,6	149,5±12,3
Гемоглобін < 130 г/л	n (%)	6 (8,5 %)	3 (5,2 %)	2 (8,3 %)	1 (9,1 %)
Еритроцити, 10 ¹² /л	M±σ	4,58±0,53	4,74±0,45	4,64±0,51	4,90±0,42
MCV, фл	M±σ	92,9±4,50	93,3±4,23	94,1±2,85	93,7±5,32
MCH, пг	M±σ	30,7±1,55	30,6±1,74	31,1±1,31	30,5±1,87
MCHC, г/л	M±σ	328±8,26	328±6,96	330±9,26	327±10,3
RDW, %	M±σ	13,8±0,75	14,1±0,68	13,8±0,79	14,1±0,94
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	M±σ	224±50,8	211±60,2	235±59,9	206±59,9
Тромбоцити < 150·10 ⁹ /л	n (%)	1 (1,4 %)	3 (5,2 %)	1 (4,2 %)	3 (27,3 %)

Примітка. MCV - середній об'єм еритроцита, MCH - середній вміст гемоглобіну в еритроциті, MCHC - середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, RDW - розподіл еритроцитів за об'ємом.

Резюме

У 93 (56,7 %) чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, виявлялись підвищені рівні сумарних антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти та кофакторного білку β2-ГП1 класу IgG, у тому числі у 55 (33,5 %) осіб одночасно виявлялись низько- або середньопозитивні рівні аФЛ та анти-β2-ГП1, на відміну від групи порівняння, у якій у 14 (29,2 %) осіб виявлялись низькопозитивні рівні лише одного із вказаних антитіл (p<0,001). Натомість у групі порівняння негативні результати за аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG виявлялись у 70,8 % осіб проти 43,3 % у хворих на ІХС (p<0,001). У хворих на ІХС низькопозитивні та середньопозитивні рівні аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgM виявлялись у 3-5 разів рідше (p<0,001), ніж класу IgG.

У 17 (10,4 %) чоловіків з післяінфарктними кардіосклерозом носійство низько- та середньопозитивних рівнів сумарних аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, яке було виявлено вперше, асоціювалось з судинними маніфестаціями (інсультами, транзиторними ішемічними атаками, сітчастим ліведо) в анамнезі, що ймовірно свідчить про наявність АФС.

Позитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG частіше виявлялись у пацієнтів, які перенесли ІМ до 44 років (ВШ=9,96, 95 % ДІ 3,52–28,2, $p<0,0001$). У хворих, які перенесли перший Q-ІМ, середні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM були вищими в 1,24-1,36 рази відповідно ($p<0,05$), ніж у хворих з не Q-ІМ.

Загальна позитивність за аФЛ та анти- β 2-ГП1 достовірно асоціювалась з Q-ІМ (ВШ 2,58, 95 % ДІ 1,26-5,28, $p=0,010$) та повторними ІМ (ВШ 2,52, 95 % ДІ 0,83-7,67, $p=0,067$). Варто відзначити, що значимо повторні ІМ асоціювались з подвійною позитивністю за аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG (ВШ 4,64, 95% ДІ 1,36-15,8, $p=0,018$).

Виникає питання, через які механізми персистенція антифосфоліпідних антитіл може впливати на перебіг післяінфарктного періоду. Тому на наступному етапі було проведено дослідження зв'язку між рівнем вищезазначених антитіл до фосфоліпідів, традиційними факторами ризику ІХС та імунозапальними чинниками активації ендотелію (TLR2 та TLR4).

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені в одній статті у фаховому журналі України [56] та у одинадцяти тезах науково-практичних конференцій [32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 57, 185, 187].

РОЗДІЛ 4

ЗВ'ЯЗОК КОМПОНЕНТІВ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ З КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ТА ЧИННИКАМИ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

Накопичується все більше доказів, що в розвитку атеротромботичного та необструктивного ураження коронарних артерій тригерна роль належить імунозапальній активації ендотелію за дії прозапальних цитокінів [100, 148], ядерно-транскрипційних факторів [135, 261, 270], антитіл до фосфоліпідів [103]. Патогенетична дія аФЛ на серцево-судинну систему може реалізуватись не лише через розвиток тромбофілії, а й через інші механізми. Запальну активацію ендотелію судин, в тому числі і коронарних артерій, можуть спричиняти анти-PR3/МРО [143, 210, 231]. Засвідчено, що анти-PR3/МРО та аФЛ можуть одночасно виявлятися у пацієнтів з васкулітом [271].

Також модуляторами ендотеліальних функцій можуть виступати TLR, які відповідають за трансдукцію прозапального сигналу в клітини [Salvador B, 2016]. Активація TLR2 спричиняє порушення ендотеліального бар'єру, підвищення міофібробластів в атеросклеротичних бляшках, ерозуювання бляшок та тромботичні ускладнення [117, 208, 209]. Нещодавно у хворих на ІХС було засвідчено асоціацію між стенозом коронарних артерій та рівнем експресії TLR2/4 [138]. Зв'язок між складовими АФС, TLR, анти-PR3/МРО у хворих на ІХС залишається невизначеним.

Тому завданнями цього розділу роботи було встановити поширеність традиційних кардіометаболічних факторів ризику у чоловіків за стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клініко-лабораторних складових АФС; визначити рівні анти-PR3/МРО, TLR2, TLR4, оцінити їх зв'язок зі складовими АФС та клінічними характеристиками захворювання.

4.1 Кардіометаболічні фактори ризику у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок із компонентами антифосфоліпідного синдрому

У загальній групі хворих на ІХС, що перенесли ІМ, була підтверджена висока поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику – артеріальної гіпертензії, ожиріння, метаболічного синдрому, тютюнопаління (розділ 2). У розділі 3 було засвідчено, що між групами хворих на ІХС з негативними, низько- та середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 не виявлялось статистично значущих відмінностей за частотою артеріальної гіпертензії. На наступному етапі ми проаналізували частоту кардіометаболічних факторів ризику залежно від рівнів антифосфоліпідних антитіл у хворих на ІХС.

Підвищення ІМТ вище 30 кг/м^2 було виявлено у 50,6 % осіб, а підвищення окружності талії вище 94 см - у 81,1 % осіб, що свідчить про ожиріння. Аналіз ІМТ у хворих на ІХС засвідчив слабку тенденцію до підвищення цього показника зі збільшенням рівня антифосфоліпідних антитіл (табл. 4.1). Так у групі 4 (у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG) за середніми величинами ІМТ був достовірно вищим (на 5,1 %), ніж в групі 1 (у пацієнтів з негативними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1).

Пацієнти з нормальним ІМТ (менше 25 кг/м^2) рівномірно розподілялись серед осіб з нормальними та низькопозитивними рівнями антитіл (між групами 1 та 2) – їх частки становили 11,3 % та 10,3 % відповідно, у той час як в групах 3 та 4 таких осіб не виявлено. Аналіз розподілу хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ $25\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$) та ожирінням I-II ступеню (ІМТ $30\text{-}39,9 \text{ кг/м}^2$) в групах хворих з негативними та позитивними рівнями антитіл до фосфоліпідів не виявив статистично значущих відмінностей. Зауважимо, що пацієнти з морбідним ожирінням (ІМТ $>40 \text{ кг/м}^2$) у дослідження не залучались.

Індекс маси тіла у хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним
кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	ІМТ, кг/м ²	Розподіл хворих на ІХС за ІМТ, n (%)		
	M±σ	< 25 кг/м ²	25-29,9 кг/м ²	≥ 30 кг/м ²
Група 1, n=71	29,6±3,47	8 (11,3 %)	30 (42,2 %)	33 (46,5 %)
Група 2, n=58	30,2±4,41	6 (10,3 %)	21 (36,2 %)	31 (53,5 %)
Група 3, n=24	30,4±2,67	0 (0,0 %)	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)
Група 4, n=11	31,1±3,86	0 (0,0 %)	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз показників ліпідного обміну засвідчив, що у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГПІ виявляються більш високі рівні ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ніж у хворих з негативними рівнями антитіл (табл. 4.2). Рівень ХС ЛПВЩ був достовірно нижчим (на 11,7 %) у пацієнтів групи 4 порівняно із групою 1, в той же час достовірних відмінностей між іншими групами за цим показником не виявлялось. Найбільш суттєві міжгрупові відмінності виявлялись за індексом атерогенності, який у пацієнтів групи 4 був достовірно вищим на 31,0, 22,6 та 15,2 %, ніж у пацієнтів груп 1, 2 та 3 відповідно.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (EAS/ESC) та Наказу МОЗ України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994), усі хворі з післяінфарктним кардіосклерозом отримували ліпідзнижувальну терапію статинами. Незважаючи на прийом гіполіпідемічних засобів, у загальній групі хворих на ІХС рівень загального ХС >5,0 ммоль/л був виявлений у 65 (39,6 %) осіб, ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л -

у 72 (43,9 %) осіб, ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л – у 48 (29,3 %) осіб, ТГ >1,7 ммоль/л – у 49 (29,9 %) осіб. Цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л на тлі ліпідзнижувальної терапії досягли лише 25 (15,2 %) осіб.

Таблиця 4.2

Показники ліпідного спектру у хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	Рівень ліпідів в сироватці крові, ммоль/л (M±σ)					Індекс атерогенності
	Загальний ХС	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПДНЩ	ТГ	
Група 1, n=71	4,76±1,45	2,87±1,28	1,20±0,26	0,69±0,41	1,51±0,89	3,06±1,15
Група 2, n=58	4,79±1,36	2,98±1,12	1,14±0,28	0,66±0,35	1,45±0,78	3,27±1,01
Група 3, n=24	5,23±1,34	3,26±1,08	1,21±0,35	0,77±0,35	1,67±0,77	3,48±1,10
Група 4, n=11	5,04±0,71	3,18±0,80	1,06±0,24	0,83±0,44	1,82±0,96	4,01±1,37
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Аналіз частоти дисліпідемій у хворих на ІХС залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів виявив наступні закономірності (табл. 4.3). Зі збільшенням рівнів аФЛ та анти-β2-ГП1 спостерігалось підвищення частоти гіперхолестеринемії, аберантних рівнів ХС ЛПНЩ та ТГ, однак відмінності між групами 1, 2, 3 та 4 не були статистично значущими. Спостерігалась стійка тенденція до підвищення частки осіб з низькими рівнями ХС ЛПВЩ (менше 1,0 ммоль/л) у групах 2 та 3, а в групі 4 (з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1) частка таких пацієнтів виявилась достовірно вищою (в 2,77 рази, p<0,05), ніж серед пацієнтів групи 1 (з негативними рівнями антитіл).

Також зі збільшенням рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 спостерігалось зниження частоти досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Зокрема, в групі 1 було виявлено 19,7 % пацієнтів з рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, в групі 3 – вдвічі менше (8,3 %), а в групі 4 таких пацієнтів не було взагалі.

Таким чином, у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом порушення ліпідного обміну частіше виявлялись у носіїв середньопозитивних рівнів обох видів антифосфоліпідних антитіл (аФЛ та анти- β 2-ГП1) класу IgG, що може свідчити про меншу ефективність ліпідзнижувальної терапії у таких осіб.

Таблиця 4.3

Частота виявлення дисліпідемій у хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	Частота виявлення дисліпідемій, n (%)				Частота цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л
	Загальний ХС >5,0 ммоль/л	ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л	ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л	ТГ >1,7 ммоль/л	
Група 1, n=71	26 (36,6 %)	27 (38,0 %)	14 (19,7 %)	21 (29,6 %)	14 (19,7 %)
Група 2, n=58	22 (37,9 %)	25 (43,1 %)	21 (36,2 %)	13 (22,4 %)	9 (15,5 %)
Група 3, n=24	12 (50,0 %)	13 (54,2 %)	7 (29,2 %)	10 (41,7 %)	2 (8,3 %)
Група 4, n=11	5 (45,5 %)	7 (63,6 %)	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)	0 (0,0 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Вагомим фактором кардіоваскулярного ризику є метаболічний синдром. Відповідно до критеріїв IDF 2006, серед обстежених чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом у 69 (42,1 %) осіб були виявлені клініко-

лабораторні ознаки метаболічного синдрому. Дослідження частоти метаболічного синдрому в групах хворих на ІХС засвідчило тенденцію до підвищення цього синдрому зі збільшенням рівня антифосфоліпідних антитіл (табл. 4.3). Так в групі 4 (у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG) частка осіб з метаболічним синдромом становила 72,7 %, а в групі 1 (у пацієнтів з негативними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1) була достовірно нижчою в 2,2 рази. У той же час, статистично значущих відмінностей за частотою метаболічного синдрому в групах 2 та 3 порівняно з групою 1 не спостерігалось.

Таблиця 4.3

Частота виявлення метаболічного синдрому та тютюнопаління у хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	Метаболічний синдром, n (%)	Тютюнопаління, n (%)	
		Активні курці	Екс-курці
Група 1, n=71	24 (33,8 %)	26 (36,6 %)	35 (49,3 %)
Група 2, n=58	27 (46,6 %)	25 (43,1 %)	28 (48,3 %)
Група 3, n=24	11 (45,8 %)	12 (50,0 %)	9 (37,5 %)
Група 4, n=11	7 (72,7 %)	4 (36,4 %)	6 (54,5 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05

Тютюнопаління залишається одним з найбільш поширених факторів кардіоваскулярного ризику. Крім того, існують докази зв'язку між тютюнопалінням та утворенням антифосфоліпідних антитіл [133]. У загальній групі 164 хворих на ІХС було виявлено 67 (40,9 %) активних курців та 78 (46,7 %) екс-курців. Аналіз розподілу курців залежно від рівня

антифосфоліпідних антитіл не виявив достовірних міжгрупових відмінностей серед осіб з негативними, низько- та середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG.

Таким чином, результати наших досліджень засвідчили високу частоту традиційних факторів ризику в українській когорті: 164 чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом. Відмінності за частотою кардіометаболічних чинників між групами хворих з негативними та низькопозитивними рівнями антифосфоліпідних антитіл були несуттєвими. У осіб з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG достовірно частіше виявлялись порушення ліпідного обміну, незважаючи на констатовану ліпідзнижувальну терапію.

4.2 Рівні антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/мієлопероксидази у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клінічних особливостей та компонентів антифосфоліпідного синдрому

Визначення рівня анти-PR3/MPO класу IgG проводилось методом ELISA і, згідно з інструкцією до набору, результати інтерпретували наступним чином: негативний результат (нормальний рівень) – показник менше 12 Од/мл, низькопозитивний (сумнівний) – 12-18 Од/мл, позитивний – вище 18 Од/мл. Встановлено (табл. 4.4), що в групі порівняння рівні анти-PR3/MPO класу IgG коливались від 0 до 5,4 Од/мл і в середньому становили $1,81 \pm 1,51$ Од/мл. Результати ранжирування рівнів анти-PR3/MPO класу IgG засвідчили, що в групі порівняння показники у діапазоні від 0 до 12 Од/мл (негативний результат) виявлялись у 100 % осіб, при цьому у 15 (31,3 %) осіб вказані антитіла не виявлялись взагалі. Зауважимо, що осіб з низькопозитивними та позитивними рівнями анти-PR3/MPO класу IgG в групі порівняння не виявлено.

У хворих на ІХС рівні анти-PR3/МРО класу IgG коливались від 0 до 13,2 Од/мл і за середніми величинами були достовірно вищими (на 89,5 %), ніж у групі порівняння. Серед хворих на ІХС рівні анти-PR3/МРО класу IgG нижче 12 Од/мл були виявлені у 93,3 % осіб, при цьому антинеітрофільні антитіла не визначались взагалі у 21 осіб (12,8 %), що було достовірно нижчим ($p < 0,05$) відносно групи порівняння (15 осіб (31,3%)). На відміну від групи порівняння, серед хворих на ІХС було виявлено 11 (6,7 %) осіб з низькопозитивними рівнями анти-PR3/МРО (від 12 до 18 Од/мл). Як і в групі порівняння, серед хворих на ІХС осіб з рівнями антитіл вище 18 Од/мл не виявлено.

Таблиця 4.4

Рівні антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/ мієлопероксидази класу IgG у чоловіків, хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом

Характеристика групи	Анти-PR3/МРО класу IgG, Од/мл	Ранжирування рівня анти-PR3/МРО, n (%)		
		Негативний (норма)	Низько-позитивний	Позитивний
	М±σ	<12 Од/мл	12-18 Од/мл	> 18 Од/мл
Група порівняння, n=48	1,81±1,51	48 (100 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Хворі на ІХС, n=164	3,43±2,84	153 (93,3 %)	11(6,7 %)	0 (0,0 %)
p	<0,001	0,073	0,073	> 0,5

Аналіз рівнів антитіл до анти-PR3/МРО класу IgG засвідчив, що у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 виявляються більш високі рівні антинеітрофільних антитіл, ніж у хворих з негативними рівнями антифосфоліпідних антитіл (табл. 4.5). Так в групах 3 та 4 середні рівні анти-PR3/МРО були достовірно вищими в 1,71 рази 1,77, ніж у пацієнтів групи 1. Пацієнти з низькопозитивними рівнями анти-PR3/МРО частіше виявлялись у групах пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1, ніж серед осіб з негативними та низькопозитивними рівнями антитіл

(17,1 % проти 3,9 %, $p=0,021$). Найбільш значущі відмінності за цим показником спостерігались між групою 1 та групами 3 ($p=0,045$) та 4 ($p=0,013$).

Таблиця 4.5

Рівні антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/ мієлопероксидази класу IgG у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	Рівень анти-PR3/MPO, Од/мл	
	М±σ	Низькопозитивний, n (%)
Група 1, n=71	2,78±1,80	1 (1,4 %)
Група 2, n=58	3,39±3,06	4 (6,9 %)
Група 3, n=24	4,76±3,56	4 (16,7 %)
Група 4, n=11	4,91±4,05	2 (18,2 %)
p ₁₋₂	> 0,05	> 0,05
p ₁₋₃	< 0,05	< 0,05
p ₂₋₃	< 0,05	> 0,05
p ₁₋₄	< 0,05	< 0,05
p ₂₋₄	> 0,05	> 0,05
p ₃₋₄	> 0,05	> 0,05

Як було зазначено у попередніх розділах, серед хворих із середньопозитивними рівнями аФЛ або анти-β2-ГП1 класу IgG переважали особи, у яких перший ІМ виник у молодому віці (до 44 років), особи з повторними ІМ та судинною коморбідністю. Тому на наступному етапі був проведений аналіз рівнів анти-PR3/MPO у хворих на ІХС залежно від клініко-демографічних характеристик.

Як свідчать результати, наведені в табл. 4.6, у хворих на ІХС не було виявлено статистично значущих відмінностей за середнім рівнем анти-PR3/MPO залежно від віку, варіанту першого ІМ, кількості перенесених інфарктів, індексом маси тіла. У той же час, у хворих на ІХС, у яких в анамнезі відмічались ішемічні інсульти, транзиторні ішемічні атаки та сітчасте ліведо,

рівні анти-PR3/MPO були достовірно вищими в 3,12 рази, ніж у хворих на ІХС без зазначеної судинної коморбідності. Варто зауважити, що серед обстежених пацієнтів не було осіб з верифікованим системним васкулітом, а рівні анти-PR3/MPO не перевищували діагностично значущу для цього захворювання межу (18 Од/мл).

Таблиця 4.6

Рівні нейтрофільної протеїнази-3/ мієлопероксидази класу IgG у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клініко-демографічних характеристик

Характеристика		Анти-PR3/MPO, Од/мл ($M \pm \sigma$)	p
Вік	<44 років (n=21)	3,43±2,52	>0,05
	≥44 років (n=143)	3,45±2,88	
Вік, у якому виник перший ІМ	<44 років (n=41)	3,46±2,48	>0,05
	≥44 років (n=123)	3,42±2,96	
Варіант першого ІМ	Q-ІМ (n=123)	3,39±2,52	>0,05
	Не Q-ІМ (n=41)	3,48±3,40	
Кількість ІМ	Один ІМ (n=147)	3,35±2,65	>0,05
	Повторні ІМ (n=17)	4,31±4,17	
Судинна коморбідність	без ЦВЗ та ліведо (n=147)	2,81±1,70	<0,01
	з ЦВЗ + ліведо (n=17)	8,78±4,64	
ІМТ	<30 кг/м ² (n=81)	3,18±2,57	>0,05
	≥30 кг/м ² (n=83)	3,67±3,07	

Таким чином, переконливих доказів щодо зв'язку між клініко-демографічними характеристиками, варіантами перенесених ІМ та носійством анти-PR3/MPO класу IgG у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом не отримано. Отримані нами результати щодо підвищення рівнів анти-PR3/MPO класу IgG у пацієнтів з ІХС, асоційованою з судинною коморбідністю, обґрунтовують доцільність більш детального вивчення цього питання в окремому дослідженні у перспективі.

4.3 Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 в сироватці крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клінічних особливостей та компонентів антифосфоліпідного синдрому

Наступний етап роботи був присвячений дослідженню рівнів TLR 2 та 4 в сироватці крові у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та аналізу їх можливого зв'язку зі складовими АФС та клініко-демографічними параметрами.

Установлено, що у осіб групи порівняння рівень TLR2 в сироватці крові коливався від 0 до 0,46 нг/мл і в середньому становив $0,21 \pm 0,10$ нг/мл (табл. 4.7). За результатами перцентильного аналізу, медіана рівня TLR2 становила 0,20 нг/мл, 25-й та 75-й перцентилі – 0,16 та 0,28 нг/мл, а 95 % довірчий інтервал - 0,02 - 0,38 нг/мл відповідно. Згідно з перцентильним розподілом рівня TLR2 в групі порівняння, значення показника нижче 75-го перцентиля ($<0,28$ нг/мл) умовно вважали нормальними, рівні в діапазоні 75-й – 95-й перцентиль ($0,28-0,38$ нг/мл) – високими нормальними, а рівні вище 95-го перцентиля ($>0,38$ нг/мл) – високими. Відповідно, в групі порівняння частка осіб з високими рівнями TLR2 в сироватці крові була незначною і становила 6,3 %.

Таблиця 4.7

Рівні TLR2 у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом

Характеристика групи	TLR2, нг/мл	Ранжирування рівня TLR2 (нг/мл), n (%)		
		Нормальний	Високій нормальний	Високій
	$M \pm \sigma$	$<0,28$	$0,28-0,38$	$>0,38$
Група порівняння, n=48	$0,21 \pm 0,10$	35 (72,9 %)	10 (20,8 %)	3 (6,3 %)
Хворі на ІХС, n=164	$0,46 \pm 0,17$	32 (19,5 %)	34 (20,7 %)	98 (59,8 %)
p	$<0,001$	$<0,001$	$>0,5$	$<0,001$

У хворих на ІХС рівень TLR2 коливався від 0,15 до 1,08 нг/мл і за середніми величинами був достовірно вищим в 2,2 рази, ніж у осіб групи порівняння. Ранжирування рівня TLR2 показало, що серед хворих на ІХС

частка осіб з нормальними рівнями в 3,7 рази нижча, а частка осіб з високими рівнями вище – у 9,5 рази, ніж в групі порівняння. Частки осіб з високими нормальними рівнями в групі порівняння та групі хворих на ІХС були співставними. Таким чином, група порівняння та група хворих на ІХС суттєво відрізнялись за рівнем TLR2 в сироватці крові.

Дослідження рівня TLR4 також виявило статистично значущі відмінності між групою порівняння та хворими на ІХС (табл. 4.8). Так у осіб групи порівняння рівень TLR4 у сироватці крові коливався від 0 до 0,60 нг/мл і в середньому становив $0,32 \pm 0,16$ нг/мл. Медіана рівня TLR4 становила 0,33 нг/мл, 25-й та 75-й перцентилі – 0,20 та 0,42 нг/мл, а 95 % довірчий інтервал – 0,01 - 0,55 нг/мл відповідно. Згідно з перцентильним розподілом рівня TLR4 у групі порівняння, значення показника нижче 75-го перцентиля (<0,42 нг/мл) умовно вважали нормальними, рівні в діапазоні 75-й – 95-й перцентиль (0,42-0,55 нг/мл) – високими нормальними, а рівні вище 95-го перцентиля (>0,55 нг/мл) – високими. У групі порівняння частка осіб з високими рівнями TLR4 у сироватці крові була незначною і становила 8,3 %.

Таблиця 4.8

Рівні TLR4 у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом

Характеристика групи	TLR4, нг/мл	Ранжирування рівня TLR4 (нг/мл), n (%)		
		Нормальний	Високий нормальний	Високий
	M \pm σ	<0,42	0,42-0,55	>0,55
Група порівняння, n=48	0,32 \pm 0,16	36 (75,0 %)	8 (16,7 %)	4 (8,3 %)
Хворі на ІХС, n=164	0,58 \pm 0,21	36 (22,0 %)	42 (25,6 %)	86 (52,4 %)
p	<0,001	<0,001	>0,5	<0,001

У хворих на ІХС рівень TLR4 коливався від 0,10 до 1,15 нг/мл і за середніми величинами був достовірно вищим у 1,8 рази, ніж у осіб групи порівняння. Ранжирування рівня TLR4 показало, що серед хворих на ІХС частка осіб з нормальними рівнями в 3,4 рази нижча, а частка осіб з високими

рівнями вище – в 6,3 рази, ніж у групі порівняння. Частки осіб з високими нормальними рівнями в групі порівняння та групі хворих на ІХС були співставними. Отже, група порівняння та група хворих на ІХС суттєво відрізнялись за рівнем TLR4 в сироватці крові.

Виявилось, що група порівняння та група хворих на ІХС відрізняються не лише за абсолютними значеннями рівнів TLR2 та TLR4, а й за співвідношенням цих показників (табл. 4.9). Зокрема, у хворих на ІХС відношення TLR2/TLR4 було достовірно вищим в 1,33 рази ($p < 0,01$), ніж в групі порівняння. Отже, у хворих на ІХС підвищення рівня TLR2 превалювало над підвищенням рівня TLR4.

Таблиця 4.9

Співвідношення рівнів TLR2 / TLR4 у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом

Характеристика групи	Співвідношення рівнів TLR2 / TLR4		p
	M \pm σ	95 % ДІ	
Група порівняння, n=48	0,63 \pm 0,24	0,22 – 0,91	<0,01
Хворі на ІХС, n=164	0,84 \pm 0,46	0,54 – 1,17	

Аналіз рівня TLR2 залежно від лабораторних складових АФС засвідчив достовірні міжгрупові відмінності (табл. 4.10). Виявилось, що у пацієнтів з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 виявляються більш високі рівні TLR2, ніж у хворих з негативними рівнями антитіл: у групах 2, 3 та 4 цей показник був достовірно вищим (у 1,23; 1,38 та 1,59 рази відповідно), ніж у пацієнтів групи 1. Крім того, середній рівень TLR2 у пацієнтів з поєднанням середньопозитивних рівнів обох видів антитіл (група 4) виявився достовірно вищим у 1,15 та 1,29 рази, ніж у пацієнтів з середньопозитивним рівнем одного з антитіл (група 3) та пацієнтів з низькопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 (група 2). Виявилось, що в групах пацієнтів з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 частіше виявляються пацієнти з високими рівнями TLR2, зокрема за цим показником достовірні відмінності спостерігались між групою 1 та групами 2 ($p=0,006$), 3 ($p=0,035$) та 4 ($p=0,028$). Натомість, з підвищенням

рівнів антифосфоліпідних антитіл у вказаних групах спостерігалось достовірне зниження частки осіб з нормальними рівнями , у той час як відмінності за частками осіб з високими нормальними рівнями не були статистично значущими.

Таблиця 4.10

Рівень TLR2 у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	TLR2, нг/мл	Розподіл хворих на ІХС за рівнем TLR2, n (%)		
	M±σ	Нормальний	Високий нормальний	Високий
Група 1, n=71	0,39±0,14	23 (32,4 %)	16 (22,5 %)	32 (45,1 %)
Група 2, n=58	0,48±0,15	7 (12,1 %)	11 (19,0 %)	40 (69,0 %)
Група 3, n=24	0,54±0,19	2 (12,5 %)	5 (20,8 %)	17 (66,7 %)
Група 4, n=11	0,62±0,23	0 (0,0 %)	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01
p ₁₋₃	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,01	>0,05	<0,05
p ₂₋₄	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз рівня TLR4 залежно від лабораторних складових АФС також висвітлив статистично значущі міжгрупові відмінності (табл. 4.10). Середні рівні TLR4 у групах 4 та 3 були достовірно вищими, ніж в групі 1 (в 1,44 та 1,29 рази відповідно) та групі 2 (у 1,32 та 1,18 рази відповідно). Однак між групами 1 та 2 достовірних відмінностей за рівнем TLR4 не виявлено. За результатами ранжирування, серед пацієнтів з середньопозитивними рівнями одного або обох видів антифосфоліпідних антитіл спостерігалось достовірне зниження кількості осіб з нормальними рівнями TLR4: у групах 3 та 4 частка таких осіб була в 2,37 та 3,25 рази відповідно меншою, ніж у групі 1. Також від групи 1 до групи 4 спостерігалось поступове підвищення частки осіб з високим рівнем TLR4, однак відмінності не були статистично значущими.

Рівні TLR4 у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	TLR4, нг/мл	Розподіл хворих на ІХС за рівнем TLR4, n (%)		
	M±σ	Нормальний	Високий нормальний	Високий
Група 1, n=71	0,52±0,17	21 (29,6 %)	18 (25,4 %)	32 (45,1 %)
Група 2, n=58	0,57±0,16	11 (19,0 %)	14 (24,1 %)	33 (56,9 %)
Група 3, n=24	0,67±0,30	3 (12,5 %)	7 (29,2 %)	14 (58,3 %)
Група 4, n=11	0,75±0,26	1 (9,1 %)	3 (27,3 %)	7 (63,7 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₄	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз співвідношення TLR2/TLR4 у групах хворих на ІХС засвідчив достовірні відмінності між хворими з негативними та позитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG (табл. 4.12). Так у групах 2, 3 та 4 відношення TLR2/TLR4 було достовірно вищим в 1,12, 1,27 та 1,23 рази відповідно (p<0,01), ніж у групі 1. Також відношення TLR2/TLR4 у пацієнтів з низькопозитивними рівнями антифосфоліпідних антитіл виявилось достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з середньопозитивними рівнями антитіл. Отже, зі збільшенням рівнів аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG у хворих на ІХС поглиблювався дисбаланс рівнів циркулюючих в крові TLR, що може впливати на процеси імунозапальної активації ендотелію коронарних судин та перебіг післяінфарктного ремоделювання міокарда.

Таблиця 4.12

Співвідношення рівнів TLR2 / TLR4 у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Характеристика групи	Співвідношення рівнів TLR2 / TLR4		p
	M±σ	95 % ДІ	
Група 1, n=71	0,75±0,13	0,53–0,96	-
Група 2, n=58	0,84±0,14	0,66–1,09	p _{1,2} <0,01
Група 3, n=24	0,95±0,44	0,41–1,51	p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,05
Група 4, n=11	0,92±0,30	0,58–1,40	p _{1,4} <0,001 p _{2,4} <0,05

Як свідчать результати, наведені в табл. 4.13, у хворих на ІХС виявлялись статистично значущі відмінності за середнім рівнем TLR2 залежно від окремих клініко-демографічних характеристик. Так рівні TLR2 у пацієнтів віком до 44 років були вищими (на 25,0 %), ніж у пацієнтів віком ≥ 44 років. Розподіл рівня TLR2 залежно від загальної тривалості захворювання не виявив будь-яких відмінностей. Натомість, розподіл рівня TLR2 залежно від віку хворих, у якому виник перший ІМ засвідчив, що більш високі рівні цього показника (на 15,9 %) виявляються у осіб, які перенесли інфаркт до 44 років порівняно з особами, котрі перенесли інфаркт після 44 років. У хворих, які перенесли перший Q-ІМ, рівні TLR2 були вищими на 32,4 %, ніж у хворих, які перенесли перший не Q-ІМ. Також більш високі рівні TLR2 виявлялись у пацієнтів, які перенесли повторні ІМ (на 28,9 %), порівняно з пацієнтами, які перенесли один інфаркт. У пацієнтів з вірогідними судинними проявами АФС (ЦВЗ та ліведо) виявлялись більш високі рівні TLR2 (на 31,8 %), ніж у пацієнтів без судинної коморбідності. При аналізі рівнів TLR2 залежно від факторів ризику ІХС, зокрема залежно від ІМТ та тютюнопаління, статистично значущих міжгрупових відмінностей не встановлено.

Таблиця 4.13

Рівень TLR2 у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клініко-демографічних характеристик

Характеристика	TLR2, нг/мл	p
----------------	-------------	---

		(M±σ)	
Вік	<44 років (n=21)	0,55±0,20	<0,05
	≥44 років (n=143)	0,44±0,16	
Тривалість ІХС, роки	<2 років (n=51)	0,46±0,18	>0,05
	2-5 років (n=56)	0,45±0,15	
	>5 років (n=57)	0,47±0,19	
Вік, у якому виник перший ІМ	<44 років (n=41)	0,51±0,21	<0,05
	≥44 років (n=123)	0,44±0,15	
Варіант першого ІМ	Q-ІМ (n=123)	0,49±0,17	<0,001
	Не Q-ІМ (n=41)	0,37±0,13	
Кількість ІМ	Один ІМ (n=147)	0,45±0,16	<0,05
	Повторні ІМ (n=17)	0,58±0,24	
Судинна коморбідність	без ЦВЗ та ліведо (n=147)	0,44±0,17	<0,01
	з ЦВЗ + ліведо (n=17)	0,58±0,15	
ІМТ	<30 кг/м ² (n=81)	0,44±0,15	>0,05
	≥30 кг/м ² (n=83)	0,48±0,19	
Тютюнопаління	Ніколи не палили (n=19)	0,41±0,14	>0,05
	Активні курці (n=67)	0,47±0,17	
	Екс-курці (n=78)	0,47±0,18	

Результати, наведені в табл. 4.14, засвідчили, що за рівнем TLR4 у хворих на ІХС виявлялись менш значущі відмінності залежно від окремих клініко-демографічних характеристик. У пацієнтів молодого віку реєструвались більш високі рівні TLR4, але відмінності по відношенню до пацієнтів віком ≥44 років не були вірогідними. Розподіл рівня TLR4 залежно від загальної тривалості захворювання не виявив достовірних міжгрупових відмінностей.

Таблиця 4.14

Рівень TLR4 у хворих на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клініко-демографічних характеристик

Характеристика		TLR4, нг/мл (M±σ)	p
Вік	<44 років (n=21)	0,65±0,30	>0,05
	≥44 років (n=143)	0,57±0,19	
Тривалість ІХС, роки	<2 років (n=51)	0,56±0,22	>0,05
	2-5 років (n=56)	0,57±0,20	
	>5 років (n=57)	0,60±0,20	
Вік, у якому виник перший ІМ	<44 років (n=41)	0,66±0,28	<0,05
	≥44 років (n=123)	0,55±0,17	
Варіант першого ІМ	Q-ІМ (n=123)	0,61±0,21	<0,01
	Не Q-ІМ (n=41)	0,48±0,18	
Кількість ІМ	Один ІМ (n=147)	0,57±0,20	>0,05
	Повторні ІМ (n=17)	0,63±0,25	
Судинна коморбідність	без ЦВЗ та ліведо (n=147)	0,57±0,21	>0,05
	з ЦВЗ + ліведо (n=17)	0,62±0,18	
ІМТ	<30 кг/м ² (n=81)	0,57±0,19	>0,05
	≥30 кг/м ² (n=83)	0,59±0,22	
Тютюнопаління	Ніколи не палили (n=19)	0,52±0,15	>0,05
	Активні курці (n=67)	0,58±0,21	
	Екс-курці (n=78)	0,59±0,22	

У той же час, розподіл рівня TLR4 залежно від віку хворих, у якому виник перший ІМ, показав, що у осіб, які перенесли інфаркт у молодому віці, виявляються вищі (на 20 %) рівні цього показника, ніж у осіб, які перенесли інфаркт після 44 років. У хворих, які перенесли перший Q-ІМ, рівні TLR4 були достовірно вищими на 27,1 %, ніж у хворих, які перенесли перший не Q-ІМ. Тенденція до підвищення рівнів TLR4 спостерігалась у пацієнтів, які перенесли повторні ІМ, у пацієнтів із судинними проявами АФС (ЦВЗ та ліведо), але виявлені відмінності не були статистично значущими. При аналізі

рівнів TLR4 залежно від ІМТ та тютюнопаління, статистично значущих міжгрупових відмінностей не встановлено.

Аналіз співвідношення рівнів TLR2/TLR4 залежно від вказаних клініко-демографічних параметрів засвідчив достовірні відмінності між пацієнтами залежно від варіантів та кількості перенесених ІМ (табл. 4.15). Зокрема, у пацієнтів з Q-ІМ відношення TLR2/TLR4 було достовірно вищим на 14,5 %, ніж у пацієнтів з не Q-ІМ, а у пацієнтів з повторним ІМ – на 18,9 % вищим, ніж у пацієнтів з одним ІМ. У той же час, між пацієнтами, які перенесли ІМ у віці до 44 років та після 44 років не виявлено достовірних відмінностей за показником TLR2/TLR4.

Таблиця 4.15

Співвідношення рівнів TLR2/TLR4 у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від клініко-демографічних параметрів

Характеристика групи		Співвідношення рівнів TLR2/TLR4 (M±σ)	p
Вік, у якому виник перший ІМ	<44 років (n=41)	0,82±0,26	>0,05
	≥44 років (n=123)	0,80±0,17	
Варіант першого ІМ	Q-ІМ (n=123)	0,86±0,33	<0,05
	Не Q-ІМ (n=41)	0,75±0,18	
Кількість ІМ	Один ІМ (n=147)	0,79±0,18	<0,05
	Повторні ІМ (n=17)	0,94±0,25	

Таким чином, у хворих на ІХС найбільш суттєві відмінності за рівнями TLR2 та TLR4 виявлялись залежно від таких клінічних характеристик як варіант перенесеного ІМ та повторні ІМ. Варто зауважити, що саме з цими параметрами найбільш тісно асоціювались відмінності за рівнями сумарних аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG у хворих на ІХС.

Аналіз відношення шансів засвідчив (табл. 4.16), що у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом перенесений Q-ІМ в 2,7 рази частіше асоціюється з підвищенням експресії циркулюючих TLR2 та TLR4. Також у пацієнтів, що перенесли повторні ІМ, втричі зростають шанси підвищення експресії TLR2, у той же час шанси підвищення експресії TLR4 змінюються менш значуще.

Таблиця 4.16

Шансові відношення виявлення рівнів TLR2 та TLR4 у чоловіків, хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом

Клінічний параметр	Частота рівня TLR, n (%)		ВШ (95% ДІ)	p
	Високий рівень	Варіант норми		
TLR2				
Не Q-ІМ	17 (41,5 %)	24 (58,5 %)	1	0,009
Q-ІМ	81 (65,9 %)	42 (34,1 %)	2,68 (1,31-5,50)	
Один ІМ	61 (49,6 %)	62 (50,4%)	1	0,041
Повторні ІМ	13 (76,5 %)	4 (23,5 %)	3,05 (0,99-9,38)	
TLR4				
Не Q-ІМ	14 (34,1 %)	27 (65,9 %)	1	0,011
Q-ІМ	72 (58,5 %)	51(41,5 %)	2,67 (1,29-5,54)	
Один ІМ	77 (52,4 %)	70 (47,6 %)	1	0,99
Повторні ІМ	9 (52,9 %)	8 (47,1 %)	1,02 (0,38-2,71)	

Додаткові докази достовірних асоціацій між рівнями циркулюючих TLR та окремими клініко-демографічними параметрами і складовими АФС були отримані за результатами кореляційного аналізу (табл. 4.17). Виявилось, що між віком, у якому виник перший ІМ, та рівнями TLR2 та TLR4 виявлявся обернений слабкий кореляційний зв'язок ($r=-0,19$ та $-0,15$), у той же час зв'язків цих показників з фактичним віком пацієнтів (на момент включення у дослідження) не встановлено. Також не виявлено зв'язку між загальною

тривалістю ІХС та рівнем TLR2 та TLR4 в сироватці крові. Встановлено, що рівні TLR2 та TLR4 достовірно прямо корелювали з рівнями антифосфоліпідних антитіл, при цьому зв'язки з рівнями сумарних аФЛ класу IgG були більшими за величиною ($r=0,31$, $p<0,0001$ та $0,24$, $p<0,01$ відповідно), ніж з антитілами класу IgM ($r=0,26$ та $0,17$ відповідно, $p<0,0001$). Найбільш сильний прямиий зв'язок виявлявся між рівнем TLR2 та рівнями анти- $\beta 2$ -ГПП1 класів IgG та IgM ($r=0,51$ та $0,50$), у той час як зв'язок рівня TLR4 з вказаними антитілами був меншої сили ($r=0,36$ та $0,40$) між рівнем анти-PR3/МРО класу.

Таблиця 4.17

Коефіцієнти кореляції Пірсона рівнів TLR2 та TLR4 з лабораторними складовими АФС та віковими параметрами у чоловіків з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом ($n=164$)

Характеристики	Кореляція Пірсона (r_{xy})		p_1	p_2
	TLR2	TLR4		
Вік	-0,036	0,009	0,649	0,906
Вік на час першого ІМ	-0,185	-0,153	0,017	0,051
Тривалість ІХС	-0,020	0,074	0,796	0,345
аФЛ класу IgG	0,314	0,239	0,0001	0,002
аФЛ класу IgM	0,256	0,170	0,001	0,030
анти- $\beta 2$ -ГПП1 класу IgG	0,511	0,363	0,0001	0,0001
анти- $\beta 2$ -ГПП1 класу IgM	0,504	0,403	0,0001	0,0001
анти-PR3/МРО класу IgG	0,238	0,096	0,004	0,252

Примітка. p_1 – достовірність кореляції з TLR2; p_2 – з TLR4.

IgG та рівнем TLR2 виявлявся прямиий зв'язок слабкої сили ($r=0,24$, $p<0,01$), натомість статистично значущого зв'язку цього виду антитіл з рівнем TLR4 не спостерігалось. Зауважимо, що між рівнями TLR2 та TLR4 виявлявся сильний прямиий кореляційний зв'язок ($r=0,716$, $p<0,0001$).

Резюме. У обстежених чоловіків зі стабільною ІХС виявлялась висока частота традиційних метаболічних факторів ризику: абдомінальне ожиріння (50,6 %); дисліпідемія на тлі ліпідзнижувальної терапії із недосягненням

цільових рівнів ХС ЛПНЩ (84,8 %); активне тютюнопаління (40,6 %).

Низькі рівні ХС ЛПВЩ (менше 1,0 ммоль/л) частіше (в 2,77 рази, $p < 0,05$) виявлялись у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG, відмінності за іншими показниками були менш значущими.

Серед хворих на ІХС було виявлено 6,7 % осіб з низькопозитивними рівнями анти-PR3/МРО класу IgG, на відміну від групи порівняння. Низькопозитивні рівні анти-PR3/МРО частіше виявлялись у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1, ніж у пацієнтів з негативними та низько позитивними рівнями (17,1 % проти 3,9 %, $p = 0,021$).

У хворих на ІХС виявлялись підвищені рівні TLR2, TLR4 та відношення TLR2 / TLR4 (у 2,2, 1,8 та 1,3 рази відповідно, $p < 0,01$) порівняно з показниками в групі порівняння. Більш високі рівні TLR2, TLR4, TLR2 / TLR4 виявлялись у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 (у 1,6, 1,4, 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$), ніж у хворих з негативними рівнями антитіл. Установлені достовірні кореляційні зв'язки рівнів TLR2 та TLR4 з рівнями сумарних аФЛ класу IgG та IgM ($r = 0,17-0,31$; $p < 0,05$), але більш сильний зв'язок виявлявся з рівнем анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG ($r = 0,51$; 0,36 відповідно, $p < 0,0001$). Значні відмінності за рівнями TLR2 та TLR4 виявлялись залежно від наявності першого Q-ІМ. За наявності Q-ІМ рівні TLR2 та TLR4 були вищими в 1,3 рази ($p < 0,001$ та $p < 0,01$ відповідно). У TLR2 виявлялись також відмінності у таких параметрах як повторні ІМ (в 1,3 рази, $p < 0,05$) та судинні прояви АФС (в 1,3 рази, $p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на стабільну ІХС виявляються зміни в імунорегуляторних процесах, про що свідчить підвищення рівнів TLR2 та TLR4 залежно від компонентів АФС. Формування несприятливого імунозапального патерну може погіршувати перебіг процесів післяінфарктного ремоделювання міокарда, особливо за умови перенесеного Q-ІМ. Висвітленню даного питання присвячений наступний розділ дисертаційної роботи.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені у двох статтях (у фаховому виданні України [42] та у закордонному фаховому журналі (Польща), що входить до наукометричної бази Scopus [186]), та у одних тезах науково-практичної конференції [45].

РОЗДІЛ 5

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ: ЗВ'ЯЗОК З КОМПОНЕНТАМИ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА РІВНЯМИ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ

СН належить до найбільш поширених ускладнень ІХС, яке призводить до суттєвого погіршення якості життя та скорочення його тривалості. Існують дані, що 5-річна виживаність за різних форм СН серед чоловіків не перевищує 30 % [12], при цьому виживаність за СН ішемічного генезу є найнижчою [26]. Зазвичай СН діагностується при виникненні клінічних симптомів, при цьому у хворих тривалий час асимптомно формуються зміни в міокарді та судинах органічного та/або функціонального генезу [5]. Згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (2016), СН розподіляється на два варіанти залежно від величини фракції викиду (ФВ) ЛШ, а саме: СН зі зниженою ФВ ЛШ (<40 %) та збереженою ФВ ЛШ (≥ 40 %, у тому числі ≥ 50 % є нормою) [206].

За умов коморбідності ІХС з іншими захворюваннями, зокрема АФС, перебіг післяінфарктного ремоделювання міокарда ЛШ та розвиток СН може суттєво модифікуватись. Антитіла до кардіоліпіну та анти- $\beta 2$ -ГПІ здатні підвищувати апоптоз кардіоміоцитів через активацію проапоптичних сигнальних шляхів [85]. Не виключено, що негативний вплив аФЛ на стан серця та судин може реалізуватись через активацію TLR різних типів, які залучені до механізмів ремоделювання міокарда, розвитку кардіального фіброзу та дисфункції ЛШ [87, 259, 267]. У свою чергу, включення таких механізмів може прискорювати розвиток СН та погіршувати якість життя пацієнтів у післяінфарктному періоді.

У попередньому розділі було показано, що у 56,7 % чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, виявляються низько- та

середньопозитивні рівні сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти) та анти- β 2-ГП1, які асоціюються зі збільшенням рівнів TLR2 та TLR4 у сироватці крові. Завданням даного розділу роботи було дослідити можливі зв'язки між структурно-функціональними змінами у міокарді ЛШ, лабораторними складовими АФС і сироватковими рівнями TLR2 та TLR4, оцінити їх значущість як потенційних предикторів перебігу післяінфарктного ремоделювання міокарда у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

5.1 Показники структурно-функціонального стану міокарда у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з компонентами антифосфоліпідного синдрому

Як було зазначено у попередніх розділах роботи, серед обстежених пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом клінічні симптоми СН, які відповідали I ФК (NYHA), виявлялись у 10 (6,1 %) осіб, II ФК (NYHA) – у 121 (73,8 %) осіб та III ФК (NYHA) – у 33 (20,1 %) осіб. Хворі з IV ФК (NYHA) у дослідження не залучались. Розподіл хворих на ІХС на групи залежно від лабораторних компонентів АФС не виявив статистично значущих відмінностей за частотою виявлення СН II та III ФК (NYHA), у той же час спостерігалась тенденція до зниження частоти СН ФК I у групах з позитивними рівнями антифосфоліпідних антитіл. Серед включених у дослідження пацієнтів зниження ФВ ЛШ <50 % реєструвалось у 73 (44,5 %), у тому числі у 16 (24,3 %) виявлено систолічну дисфункцію ЛШ (ФВ <40 %). У той же час, у 91 (55,5 %) пацієнтів систолічна функція ЛШ була нормальною (ФВ \geq 50 %).

Аналіз ФВ ЛШ залежно від складових АФС засвідчив достовірні міжгрупові відмінності (табл. 5.1). Зі збільшенням рівнів антифосфоліпідних антитіл спостерігався нижчий рівень ФВ ЛШ. Так в групах 3 та 4 (у пацієнтів

з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG) за середніми величинами ФВ ЛШ була достовірно нижчою, ніж у групі 1 (у пацієнтів з негативними рівнями антитіл). У групах 3 та 4 частка осіб з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ була достовірно нижчою в 1,86 та 2,27 рази відповідно, ніж у групах 1 та 2, при цьому спостерігалась тенденція до підвищення частки осіб з ФВ ЛШ $< 40\%$.

Таблиця 5.1

Фракція викиду лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	ФВ ЛШ, %	Частота ФВ ЛШ, n (%)		
	M \pm σ	<40 %	40–49,9 %	$\geq 50\%$
Група 1, n=71	54,1 \pm 10,2	5 (7,0 %)	22 (31,0 %)	44 (62,0 %)
Група 2, n=58	52,8 \pm 10,1	5 (8,6 %)	17 (29,3 %)	36 (62,1 %)
Група 3, n=24	50,8 \pm 8,73	3 (12,5 %)	13 (54,2 %)	8 (33,3 %)
Група 4, n=11	46,6 \pm 9,45	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₄	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05
p ₂₋₄	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05
p ₃₋₄	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Більш детальний аналіз фактичних рівнів антифосфоліпідних антитіл засвідчив, що у пацієнтів з ФВ $< 40\%$ рівні сумарних аФЛ класів IgG та IgM були достовірно вищими на 53,3 % та 48,9 % відповідно, ніж у пацієнтів з ФВ $\geq 50\%$ (табл. 5.2). Також у пацієнтів з низькою ФВ ЛШ рівні анти- β 2-ГП1 класу IgG були достовірно вищими на 44,8 %, ніж у пацієнтів зі збереженою ФВ. У пацієнтів з ФВ 40-49,9 % реєструвались більш високі рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, ніж у пацієнтів з ФВ $\geq 50\%$, але відмінності не були статистично значущими. У попередньому розділі було зазначено, що у пацієнтів з ІХС за наявності позитивних рівнів аФЛ виявлялась тенденція до підвищення рівня анти-PR3/MPO класу IgG. Аналіз абсолютних рівнів анти-

PR3/MPO у хворих на ІХС не виявив статистично значущих міжгрупових розбіжностей залежно від величини ФВ ЛШ.

Таблиця 5.2

Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM та антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/ мієлопероксидази класу IgG у хворих на ІХС зі збереженою та зниженою фракцією викиду ($M \pm \sigma$)

Група	аФЛ, Од/мл		анти-β2-ГП1, Од/мл		анти-PR3/MPO IgG, Од/мл
	IgG	IgM	IgG	IgM	
ФВ ≥50 %, n=91	10,5±4,76	5,22±2,42	11,6±5,98	6,26±3,57	3,46±2,97
ФВ 40-49,9 %, n=57	12,1±6,33	7,31±5,73	13,6±6,80	6,97±4,02	3,44±2,59
p ₁	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ <40 %, n=16	16,1±8,34	7,77±3,94	16,8±9,31	8,72±5,18	3,16±2,97
p ₁	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p₁ – відносно «ФВ ≥ 50 %», p₂ – відносно групи «ФВ 40 – 49,9 %».

Таким чином, у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом персистування підвищених рівнів антифосфоліпідних антитіл класу IgG і, меншою мірою, класу IgM асоціювалось з погіршенням функціональних параметрів ЛШ, у той час як зв'язку з рівнем анти-PR3/MPO не виявлялось. Тому на наступному етапі був проведений більш детальний аналіз ехокардіографічних параметрів міокарда ЛШ у хворих на ІХС залежно від лабораторних складових АФС.

Як свідчать результати наших досліджень (табл. 5.3), персистування продукції аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом поєднувалось з погіршенням лінійних та об'ємних показників ЛШ. Так КСР та КДР в групі 4 виявились достовірно вищими на 17,3 та 8,8 %, ніж у групі 1. У хворих з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 КСО та КДО були вищими, ніж у пацієнтів з негативними та

низькопозитивними рівнями антитіл. Наприклад, КСО та КДО в групі 4 достовірно перевищували ці показники в групі 1 на 41,8 % та 21,8 %, групі 2 - на 32,0 % та 16,0 %, групі 3 – на 16,6 % та 9,4 % відповідно. Привертає увагу той факт, що відмінності між групами хворих на ІХС з різними рівнями антитіл до фосфоліпідів були більш виразним за показниками КСР та КСО, ніж за КДР та КДО.

Таблиця 5.3

Кінцеві систолічні та діастолічні розміри і об'єми лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	Ехокардіографічні параметри ЛШ (M±σ)			
	КСР, см	КДР, см	КСО, мл	КДО, мл
Група 1, n=71	3,80±0,67	5,33±0,66	64,8±27,6	139,8±40,8
Група 2, n=58	3,89±0,79	5,40±0,81	69,6±35,9	145,9±53,9
Група 3, n=24	4,12±0,78	5,57±0,77	78,8±37,4	155,6±50,6
Група 4, n=11	4,46±0,51	5,80±0,77	91,9±23,3	170,3±54,9
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₄	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
p ₃₋₄	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05

Аналіз кінцевого систолічного індексу (КСІ) та кінцевого діастолічного індексу (КДІ) у хворих на ІХС залежно від рівнів антитіл до фосфоліпідів виявив закономірності (табл. 5.4). КСІ в групі 4 були достовірно вищими на 36,7 %, 29,3 % та 13,7 %, ніж в групах 1, 2 та 3 відповідно. У той же час, в групі 4 КДІ був достовірно вищим на 17,8 % та 14,3 %, ніж у групах 1 та 2 відповідно, відмінності щодо групи 3 не були статистично значущими.

Персистування середньопозитивних рівнів аФЛ та анти-β2-ГПІ класу IgG асоціювалось з підвищенням частоти патологічно збільшених КСІ та КДІ. Зокрема, в групі 4 частка осіб з КСІ вище 43 мл/м² та КДІ вище 97 мл/м² була

вищою в 3,86 та 2,14 рази відповідно, ніж в групі 1.

Таблиця 5.4

Кінцеві систолічні та діастолічні індекси лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	Індекси ЛШ (М±σ)		Частота показників, n (%)	
	КСІ, мл/м ²	КДІ, мл/м ²	КСІ ≥ 43 мл/м ²	КДІ ≥ 97 мл/м ²
Група 1, n=71	31,6±14,2	67,8±20,4	10 (14,1 %)	9 (12,7 %)
Група 2, n=58	33,4±17,7	69,9±25,2	11 (19,0%)	9 (15,5 %)
Група 3, n=24	38,0±18,6	75,1±25,8	8 (33,3%)	4 (16,7 %)
Група 4, n=11	43,2±11,5	79,9±25,8	6 (54,5 %)	3 (27,3 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05
p ₂₋₄	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У табл. 5.5 наведені результати оцінки показників ММ ЛШ та ІММ ЛШ, розраховані за формулами Penn Convention та ASE. У хворих з післяінфарктним кардіосклерозом виявлялось статистично значуще збільшення ММ ЛШ та ІММ ЛШ при підвищенні рівня антитіл до фосфоліпідів, незалежно від обраної формули. Так у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG (групи 3 та 4) показники ММ ЛШ були достовірно вищими на 21,9 та 31,2 %, а ІММ ЛШ – на 21,6 % та 27,6 % відповідно, ніж у пацієнтів з негативними рівнями антитіл (група 1). Варто відзначити, що за абсолютними величинами показники ММ ЛШ та ІММ ЛШ за Penn Convention були вищими на 20-22 %, ніж за ASE, що є характерним для даних методів розрахунку [54]. Для наступного аналізу частоти гіпертрофії та варіантів геометрії ЛШ у зв'язку із високою частотою коморбідної артеріальної гіпертензії (85,4 %) серед пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом оцінювали ІММ ЛШ за ASE, як

рекомендовано [170].

Таблиця 5.5

Маса міокарда лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	Розрахунок за Penn Convention ($M \pm \sigma$)		Розрахунок за ASE ($M \pm \sigma$)	
	ММ ЛШ, г	ІММ ЛШ, $г/м^2$	ММ ЛШ, г	ІММ ЛШ, $г/м^2$
Група 1, n=71	233,7±70,0	113,0±33,1	194,8±55,0	94,2±26,0
Група 2, n=58	270,9±91,9	129,8±40,6	223,9±72,2	107,3±31,9
Група 3, n=24	288,2±77,0	139,0±39,6	237,6±60,5	114,6±31,3
Група 4, n=11	311,2±70,2	146,3±35,0	255,6±55,0	120,2±27,5
p ₁₋₂	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₄	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

У хворих на ІХС підвищення рівня антитіл до фосфоліпідів асоціювалось з підвищенням товщини стінок ЛШ (табл. 5.6). Зокрема, в групі 4 та 3 ТЗСЛШд була достовірно вищою на 9,5 % та 6,0 %, а ТМШПд – вищою на 11,3 % та 8,7 % відповідно порівняно з такою в групі 1. Аналіз ВТМ у хворих на ІХС не виявив статистично значущих відмінностей за середніми величинами, хоча спостерігалась слабка тенденція до підвищення цього показника зі збільшенням рівня антитіл до фосфоліпідів.

Товщина стінок лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

	Структурні параметри міокарда ЛШ (М±σ)		
	ТЗСЛШ _д , мм	ТМШП _д , мм	ВТМ, ум.од.
Група 1, n=71	11,6±1,35	11,5±1,28	0,43±0,06
Група 2, n=58	12,1±1,56	12,2±1,75	0,46±0,08
Група 3, n=24	12,3±1,26	12,5±1,40	0,45±0,07
Група 4, n=11	12,7±1,14	12,8±1,18	0,46±0,07
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,01	<0,01	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,01	<0,01	>0,05
p ₂₋₄	<0,01	<0,01	>0,05
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	>0,05

Оцінка структурних параметрів ЛП засвідчила більш виразні порушення у пацієнтів з позитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 (табл. 5.7). Так, передньо-задній розмір ЛП в групах 3 та 4 був достовірно вищим (на 5,5 % та 9,9 % відповідно), ніж в групі 1. Аналогічні закономірності були виявлені при оцінці відношення розміру ЛП до площі поверхні тіла (ППТ) у групах пацієнтів з негативними та позитивними рівнями антитіл до фосфоліпідів. Виявилось, що частота виявлення патологічно підвищеного ЛП (>4,0 см) вища в групах пацієнтів з позитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП, зокрема, в групі 4 достовірно перевищує таку в групі 1 у 1,8 раз (p<0,01). Такі зміни структурних параметрів ЛП свідчать про більш значуще погіршення морфофункціонального стану міокарду у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом в умовах персистенції середньопозитивних рівнів аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG.

Таким чином, у хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом за умов персистенції середньопозитивних рівнів АФЛ та анти-β2-ГП1 класу

IgG виявлялись більш виразні ознаки погіршення морфо-функціонального стану ЛШ.

Таблиця 5.7

Структурні параметри лівого передсердя у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Групи	ЛП, см (M±σ)	ЛП / ППТ, см/м ² (M±σ)	ЛП >4,0 см, n (%)
Група 1, n=71	4,03±0,48	1,94±0,28	32 (45,1 %)
Група 2, n=58	4,10±0,54	1,97±0,25	34 (58,6 %)
Група 3, n=24	4,25±0,59	2,04±0,35	14 (58,3%)
Група 4, n=11	4,43±0,57	2,08±0,32	9 (81,8 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,01	<0,05	<0,05
p ₂₋₄	<0,01	<0,05	>0,05
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	>0,05

5.2 Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від компонентів антифосфоліпідного синдрому

На наступному етапі була проведена оцінка частоти ГЛШ у хворих на ІХС залежно від лабораторних компонентів АФС. У чоловіків критерієм ГЛШ вважається величина ІММ ЛШ (за ASE) вище 115 г/м² [264]. ІММ ЛШ 115,1-131,9 г/м² розцінювали як легку ГЛШ, 132-148,9 г/м² – як помірну ГЛШ, ≥149 г/м² - як виражену ГЛШ. У загальній групі хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом ГЛШ була встановлена у 75 (45,7 %), у тому числі було виявлено 52 (31,7 %) осіб з легкою ГЛШ, 13 (7,9 %) осіб з помірною та 10 (6,1 %) осіб з вираженою ГЛШ.

Виявилось, що серед хворих з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG частка осіб з ГЛШ вища, ніж серед хворих з негативними рівнями антитіл (табл. 5.8). Зокрема, частота ГЛШ в групах 2, 3 та 4 достовірно перевищувала таку в групі 1 в 2,5; 2,6 та 3,0 рази відповідно. Оцінка розподілу ГЛШ за вираженістю показала, що серед пацієнтів з негативними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 частота помірного та вираженого збільшення ЛШ була незначною (5,6 %), у той час як серед усіх пацієнтів з позитивними рівнями антитіл була достовірно вищою – 20,4 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8

Частота гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	Частота ГЛШ згідно IMM (ASE), n (%)			
	ГЛШ IMM >115 г/м ²	Легка 115,1-131,9 г/м ²	Помірна 132-148,9 г/м ²	Виражена ≥ 149 г/м ²
Група 1, n=71	17 (23,9 %)	13 (18,3 %)	3 (4,2 %)	1 (1,4 %)
Група 2, n=58	33 (56,9 %)	22 (37,9 %)	8 (13,8 %)	3 (5,2 %)
Група 3, n=24	17 (70,9 %)	12 (50,0 %)	1 (4,2 %)	4 (16,7 %)
Група 4, n=11	8 (72,8 %)	5 (45,5 %)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Більш детальний аналіз абсолютних рівнів антитіл до фосфоліпідів засвідчив, що у пацієнтів з ГЛШ рівні сумарних аФЛ класів IgG та IgM були достовірно вищими на 38,5 % та 27,3 %, ніж у пацієнтів без ГЛШ (табл. 5.9). Аналогічні результати виявлялись і при аналізі рівнів анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, які у пацієнтів з ГЛШ були достовірно вищими на 46,2 % та 49,9 %,

ніж у пацієнтів без ГЛШ.

Таблиця 5.9

Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM та антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/мієлопероксидази класу IgG у хворих на ІХС залежно від вираженості гіпертрофії лівого шлуночка

Група	аФЛ, Од/мл		анти-β2 -ГП1, Од/мл		анти-PR3/MPO IgG, Од/мл
	IgG	IgM	IgG	IgM	
Без ГЛШ, n=89	9,82±4,77	5,46±4,04	10,6±5,48	5,47±3,18	2,90±2,29
ГЛШ, n=75	13,6±6,46	6,95±3,98	15,5±7,14	8,20±4,23	4,05±3,28
p ₁	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
Розподіл за вираженістю ГЛШ					
Легка ГЛШ, n=52	13,1±6,16	6,60±3,52	14,5±7,02	7,81±4,18	3,34±2,39
p ₁	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Помірна ГЛШ, n=13	14,2±6,58	7,13±4,30	15,6±5,65	8,49±3,39	5,75±4,91
p ₁	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Виражена ГЛШ, n=10	16,9±6,76	9,03±5,29	20,7±7,81	10,5±4,80	5,59±3,87
p ₁	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
p ₂	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Результати наведено як M±σ; p₁ – рівень достовірності відносно групи «без ГЛШ», p₂ – відносно групи «легка ГЛШ»

У пацієнтів з вираженою ГЛШ реєструвались достовірно більш високі рівні анти-β2-ГП1 класу IgG (на 42,8 %), ніж у пацієнтів з легкою ГЛШ. У той же час відмінності за рівнем інших антитіл між групами хворих з різною вираженістю ГЛШ не були статистично значущими. Аналіз абсолютних рівнів анти-PR3/MPO у хворих на ІХС засвідчив більш високі показники у пацієнтів з ГЛШ порівняно з пацієнтами без ГЛШ (p<0,05). У хворих на ІХС спостерігалась тенденція до підвищення абсолютних рівнів анти-PR3/MPO зі

збільшенням вираженості ГЛШ, хоча в усіх групах рівень вказаних антитіл залишався в межах референтного інтервалу контролю.

На наступному етапі була проведена оцінка варіантів ремоделювання ЛШ у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом. Установлено, що в загальній групі обстежених пацієнтів виявлялось 36 (22,0 %) осіб з нормальною геометрією ЛШ (НГ ЛШ), 53 (32,3 %) осіб з концентричним ремоделюванням ЛШ (КР ЛШ); 53 (32,3 %) осіб з концентричною гіпертрофією ЛШ (КГ ЛШ) та 22 (13,4 %) осіб з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ЕГ ЛШ). Така висока частота концентричного ремоделювання та концентричної гіпертрофії серед обстежених пацієнтів може пояснюватись високою частотою коморбідної артеріальної гіпертензії, як було зазначено раніше.

За результатами наших досліджень (табл. 5.10), розподіл хворих з різними варіантами геометрії ЛШ залежно від лабораторних складових АФС відбувався наступним чином. Серед хворих з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG суттєво зменшувалась частота виявлення НГ ЛШ і зростала частота прогностично несприятливих типів ремоделювання ЛШ. Зокрема, частота НГ ЛШ серед осіб з середньопозитивними рівнями антитіл в групі 3 була в 3,6 рази ($p < 0,05$) меншою, ніж у групі 1, а в групі 4 таких осіб взагалі не виявлялось. У той же час, в групах 2, 3 та 4 частки осіб з КГ ЛШ були достовірно вищими в 3,4, 4,6 та 3,6 рази відповідно ($p < 0,05$), ніж у групі 1. Натомість серед хворих з негативними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 вдвічі частіше виявлялись особи з КР ЛШ, ніж серед хворих з позитивними рівнями цих антитіл. Очевидно, що у хворих на ІХС за умов персистентної продукції антитіл до фосфоліпідів може прискорюватись процес трансформації КР ЛШ у КГ ЛШ. Серед хворих з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 (групи 3 та 4) загальна частота ЕГ ЛШ була вищою, ніж серед хворих з негативними рівнями антитіл і становила 17,1 % проти 11,3 % відповідно, але відмінності не виявились статистично значущими ($p=0,55$).

Частота варіантів геометрії лівого шлуночка у хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	Частота варіантів геометрії ЛШ (ASE), n (%)			
	НГ ЛШ (n=36)	КР ЛШ (n=53)	КГ ЛШ (n=53)	ЕГ ЛШ (n=22)
Група 1, n=71	21 (29,6 %)	33 (46,5 %)	9 (12,7 %)	8 (11,3 %)
Група 2, n=58	13 (22,4 %)	12 (20,7 %)	25 (43,1 %)	8 (13,8 %)
Група 3, n=24	2 (8,3 %)	5 (20,8 %)	14 (58,3 %)	3 (12,5 %)
Група 4, n=11	0 (0,0 %)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
p ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p ₁₋₄	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₄	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃₋₄	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Оцінка абсолютних рівнів антитіл до фосфоліпідів засвідчила (табл. 5.11), що у пацієнтів з КГ ЛШ рівні сумарних аФЛ класів IgG та IgM були достовірно вищими на 46,9 % та 37,7 % відповідно ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з НГ ЛШ, та на 37,6 % та 30,3 % відповідно вищими ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з КР ЛШ. Аналогічні і навіть більш виразні відмінності виявлялись при аналізі рівнів анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, які у пацієнтів з КГ ЛШ були достовірно вищими на 59,4 % та 72,2 % відповідно ($p<0,01$), ніж у пацієнтів з НГ ЛШ, а також на 47,7 % та 51,8 % відповідно вищими ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з КР ЛШ. У пацієнтів з ЕГ ЛШ рівні аФЛ класів IgG та IgM були вищими, ніж у пацієнтів з НГ ЛШ, однак статистично значущі відмінності між даними групами спостерігались лише за рівнем анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM. У хворих з ЕГ ЛШ рівні цих антитіл були достовірно вищими на 37,6 % та 36,3 % відповідно ($p<0,05$), ніж у хворих з НГ ЛШ. Варто відмітити, що у пацієнтів з КГ ЛШ рівні анти-PR3/МРО класу IgG виявились статистично значуще вищими на 58,9 % та 49,8 % ($p<0,05$), ніж у пацієнтів з НГ ЛШ та КР ЛШ

Відповідно.

Таблиця 5.11

Рівні антифосфоліпідних антитіл класів IgG та IgM та антитіл до нейтрофільної протеїнази-3/ мієлопероксидази класу IgG у хворих на ІХС залежно від геометрії лівого шлуночка

Група	аФЛ, Од/мл		анти-β2-ГП1, Од/мл		анти-PR3/MPO IgG, Од/мл
	IgG	IgM	IgG	IgM	
НГ ЛШ, n=36	9,46±4,28	5,28±3,65	10,1±4,40	5,07±2,20	2,80±2,25
КР ЛШ, n=53	10,1±5,09	5,58±4,31	10,9±6,13	5,75±3,70	2,97±2,33
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
КГ ЛШ, n=53	13,9±5,69	7,27±3,84	16,1±7,12	8,73±4,31	4,45±3,43
p ₁	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
p ₂	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
ЕГ ЛШ, n=22	12,6±8,06	6,17±4,30	13,9±7,10	6,91±3,80	3,10±2,73
p ₁	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Результати наведено як $M \pm \sigma$; p₁ – рівень достовірності відносно групи «НГ ЛШ», p₂ – відносно групи «КРЛШ», p₃ – відносно групи «КГЛШ».

Таким чином, персистування середньопозитивних рівнів аФЛ і особливо анти-β2-ГП1 класів IgG та IgM у хворих на ІХС в післяінфарктному періоді є потенційним чинником акселерації процесів ремоделювання міокарда ЛШ за типом концентричної і, меншою мірою, ексцентричної гіпертрофії. Не виключено, що низькопозитивне носійство анти-PR3/MPO може бути додатковим чинником модифікації перебігу ремоделювання ЛШ, однак це питання потребує додаткових досліджень.

5.3 Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з ремоделюванням міокарда лівого шлуночка

Патогенетичний вплив антитіл до фосфоліпідів на процеси післяінфарктного ремоделювання ЛШ може реалізуватись через підвищення експресії TLR. Раніше ми зазначали, що у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом було встановлено тісну асоціацію між позитивністю за рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG та підвищенням рівнів TLR 2 та 4 у сироватці крові. Тому на наступному етапі ми оцінили зв'язок показників ремоделювання міокарда ЛШ з сироватковими рівнями TLR2 та TLR4 у хворих на ІХС.

Як свідчать результати наших досліджень (табл. 5.12), у хворих з ГЛШ виявлялись достовірно більш високі рівні TLR2 та TLR4 (на 21,4 % та 23,1 % відповідно), ніж у хворих без ГЛШ. Підвищення вираженості ГЛШ супроводжувалось статистично значущим збільшенням рівнів TLR2 та TLR4, а також тенденцією до зростання відношення TLR2 / TLR4.

Так у хворих з вираженою ГЛШ рівні TLR2 були достовірно вищими на 46,8 % ($p < 0,05$), ніж у хворих з легкою ГЛШ. Відношення TLR2/TLR4 у хворих з вираженою ГЛШ достовірно перевищувало на 17,5 % ($p < 0,05$) показник у хворих з легкою ГЛШ. Таким чином, персистуюче підвищення експресії TLR2 та TLR4 у хворих на ІХС в післяінфарктному періоді може бути додатковим чинником прискореного формування ГЛШ.

Оцінка рівнів TLR2 та TLR4 у хворих на ІХС залежно від геометрії ЛШ підтвердила, що підвищення вказаних показників асоціюється з розвитком прогностично несприятливого варіанту ремоделювання міокарда (табл. 5.13). У пацієнтів з КР ЛШ рівні TLR2 та TLR4 були достовірно вищими на 38,2 % та 34,9 % відповідно, ніж у пацієнтів з НГ ЛШ. Аналогічні і навіть більш виразні відмінності за цими показниками виявлялись у пацієнтів з КГ ЛШ, адже середні рівні TLR2 та TLR4 були достовірно вищими на 50,0 % та 44,1 %

відповідно, ніж у пацієнтів з НГ ЛШ.

Таблиця 5.12

Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 у хворих на ІХС залежно від вираженості гіпертрофії лівого шлуночка

Група	TLR2, нг/мл	TLR4, нг/мл	TLR2 / TLR4
Без ГЛШ, n=89	0,42±0,16	0,52±0,19	0,79±0,19
ГЛШ, n=75	0,51±0,18	0,64±0,21	0,82±0,20
p ₁	<0,01	<0,01	>0,05
Розподіл за вираженістю ГЛШ			
Легка ГЛШ, n=52	0,47±0,16	0,61±0,21	0,80±0,20
p ₁	<0,05	<0,05	>0,05
Помірна ГЛШ, n=13	0,55±0,14	0,66±0,21	0,86±0,16
p ₁	<0,01	<0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05
Виражена ГЛШ, n=10	0,69±0,20	0,74±0,19	0,94±0,17
p ₁	<0,001	<0,01	<0,05
p ₂	<0,01	>0,05	<0,05

Примітка. Результати наведено як M±σ; p₁ – рівень достовірності відносно p₁ – відносно групи «без ГЛШ», p₂ – відносно групи «легка ГЛШ».

У пацієнтів з ЕГ ЛШ рівні TLR2 та TLR4 були вищими на 55,9 % та 60,5 % відповідно, ніж у пацієнтів з НГ ЛШ, а також вищими на 12,8 % та 18,9 % відповідно, ніж у пацієнтів з КР ЛШ. Привертає увагу той факт, що у пацієнтів з концентричними типами ремоделювання ЛШ спостерігалось підвищення відношення TLR2/TLR4, в той час як за умов ексцентричного ремоделювання цей показник суттєво не змінювався. Так у пацієнтів з КГ ЛШ відношення TLR2/TLR4 було достовірно вищим на 10,4 %, ніж у пацієнтів з НГ ЛШ.

Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 у хворих на ІХС залежно від типу ремоделювання лівого шлуночка

Група	TLR2, нг/мл	TLR4, нг/мл	TLR2 / TLR4
НГ ЛШ, n=36	0,34±0,12	0,43±0,17	0,77±0,12
КР ЛШ, n=53	0,47±0,15	0,58±0,18	0,80±0,21
p ₁	<0,01	<0,01	>0,05
КГ ЛШ, n=53	0,51±0,18	0,62±0,23	0,85±0,16
p ₁	<0,001	<0,01	<0,01
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05
ЕГ ЛШ, n=22	0,53±0,16	0,69±0,17	0,79±0,24
p ₁	<0,01	<0,001	>0,05
p ₂	<0,01	<0,05	>0,05
p ₃	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Результати наведено як $M \pm \sigma$; p₁ – рівень достовірності відносно групи «НГ ЛШ», p₂ – відносно групи «КРЛШ», p₃ – відносно групи «КГЛШ».

Оцінка рівнів TLR залежно від ФВ ЛШ засвідчила тенденцію до підвищення експресії цих імунорегуляторних білків на тлі погіршення систолічної функції ЛШ у хворих на ІХС (табл. 5.14). Варто зауважити, що більш виразні міжгрупові відмінності спостерігались за рівнем TLR4. Так у пацієнтів з ФВ ЛШ <40 % рівень TLR4 був достовірно вищим на 22,2 %, ніж у пацієнтів ФВ ЛШ ≥50 %, але відмінності за рівнем TLR2 не були значущими. Зниження ФВ ЛШ у хворих на ІХС не супроводжувалось суттєвими змінами відношення TLR2/TLR4.

Таким чином, при ІХС підвищення експресії TLR2 та TLR4 у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом асоціюється з підвищенням ступеня ГЛШ.

Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 у хворих на ІХС зі збереженою та зниженою фракцією викиду

Група	TLR2, нг/мл	TLR4, нг/мл	TLR2 / TLR4
ФВ $\geq 50\%$, n=91	0,45 \pm 0,17	0,56 \pm 0,18	0,81 \pm 0,17
ФВ 40–49,9 %, n=57	0,47 \pm 0,15	0,60 \pm 0,23	0,79 \pm 0,20
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ <40 %, n=16	0,55 \pm 0,05	0,71 \pm 0,22	0,81 \pm 0,26
p ₁	>0,05	<0,05	>0,05
p ₂	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Результати наведено як $M \pm \sigma$; p₁ – відносно «ФВ $\geq 50\%$ », p₂ – відносно групи «ФВ 40–49,9 %».

5.4 Предиктори післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка та показники якості життя у чоловіків зі стабільною ішемічною хворобою серця та післяінфарктним кардіосклерозом: значення компонентів антифосоліпідного синдрому, рівнів тол-подібних рецепторів 2 та 4

На наступному етапі була проведена оцінка предикторної значущості складових АФС та рівнів TLR щодо особливостей ремоделювання ЛШ у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом. Спочатку було проведено кореляційний аналіз для встановлення найбільш значущих асоціацій між показниками стану ЛШ та зазначеними лабораторними маркерами, результати якого наведено в табл. 5.15.

Установлено, що у хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом виявлялись статистично значущі прямі зв'язки між рівнями аФЛ класу IgG та кінцевими систолічними розмірами та об'ємами ЛШ - КСР, КСО, КСІ ($r=0,206$; $0,203$; $0,183$ відповідно, $p \leq 0,01$), у той же час достовірних зв'язків з кінцевими діастолічними параметрами ЛШ (КДР, КДО, КДІ) не спостерігалось. Слабкі достовірні зв'язки виявлені між рівнем анти- $\beta 2$ -ГПІ

класу IgG та КСР, КСО ($r=0,174$; $0,167$ відповідно, $p<0,05$), але достовірних зв'язків з КДР, КДО не виявлено. Не було виявлено статистично значущих зв'язків між аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgM та вказаними систолічними та діастолічними показниками. У той же час, встановлені достовірні зв'язки середньої сили між рівнями анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG та показниками маси міокарда ЛШ – ММ ЛШ та ІММ ЛШ ($r=0,342$ та $0,331$ відповідно, $p<0,0001$), а також товщиною стінок ЛШ - ТЗСЛШд та ТМШПд ($r=0,286$ та $0,339$ відповідно, $p<0,0001$). Подібні за силою кореляційні зв'язки виявлялись між вказаними параметрами та рівнем анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgM. Між показниками товщини і маси міокарда ЛШ та рівнем аФЛ класу IgG виявлялись менші за силою достовірні зв'язки ($r=0,250$ – $0,265$, $p=0,001$), у той же час достовірних зв'язків з рівнем аФЛ класу IgM не виявлялось. Достовірний обернений зв'язок слабкої сили виявлявся між ФВ ЛШ та рівнем аФЛ класів IgG та IgM ($r=-0,227$ та $-0,205$ відповідно, $p<0,01$), зв'язок з рівнем анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG та IgM був меншої сили.

Аналіз зв'язків показників міокарда ЛШ з рівнем TLR2 та TLR4 засвідчив більш сильні асоціації з показниками товщини та маси міокарда ЛШ, ніж з лінійними та об'ємними показниками. Варто відзначити, що зв'язок таких показників морфо-функціонального стану ЛШ як КДР, КДО, КДІ був більш тісним з рівнем TLR4 ($r=0,203$, $0,211$ та $0,200$ відповідно, $p<0,01$), ніж з рівнем TLR2 ($r<0,2$, $p>0,05$). У той же час зв'язки показників маси та товщини міокарда ЛШ з рівнями TLR2 та TLR4 були статистично значущими, середньої сили ($r>0,3$, $p<0,001$) і за абсолютними величинами практично не відрізнялись.

Достовірні слабкі зв'язки були виявлені між рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG/IgM та розміром ЛП, що є додатковим підтвердженням внеску складових АФС у формування дисфункції ЛШ та розвитку СН.

Кореляційний аналіз не виявив статистично значущих зв'язків між ехокардіографічними параметрами ЛШ та рівнем анти-PR3/МРО класу IgG. Спостерігалась лише слабка тенденція до встановлення асоціації з ММ ЛШ ($r=0,165$, $p=0,063$) та ІММ ЛШ ($r=0,151$, $p=0,070$).

Коефіцієнти кореляції Пірсона ехокардіографічних параметрів ЛШ з лабораторними маркерами АФС, рівнями TLR, у хворих на ІХС (n=164)

Показники	аФЛ		анти-β2-ГП1		TLR2	TLR4
	IgG	IgM	IgG	IgM		
КСР	0,206 p=0,008	0,152 p=0,052	0,174 p=0,026	0,118 p=0,133	0,176 p=0,025	0,240 p=0,002
КСО	0,203 p=0,009	0,142 p=0,070	0,167 p=0,032	0,113 p=0,151	0,151 p=0,054	0,229 p=0,003
КСІ	0,183 p=0,019	0,134 p=0,087	0,146 p=0,062	0,087 p=0,267	0,139 p=0,075	0,218 p=0,005
КДР	0,125 p=0,111	0,067 p=0,391	0,127 p=0,106	0,084 p=0,286	0,145 p=0,063	0,203 p=0,009
КДО	0,129 p=0,010	0,066 p=0,402	0,130 p=0,099	0,087 p=0,267	0,148 p=0,058	0,211 p=0,007
КДІ	0,110 p=0,160	0,061 p=0,438	0,108 p=0,171	0,056 p=0,475	0,131 p=0,095	0,200 p=0,010
ТЗСЛШд	0,210 p=0,007	0,098 p=0,210	0,286 p=0,000	0,268 p=0,001	0,271 p=0,000	0,279 p=0,000
ТМШПд	0,250 p=0,001	0,141 p=0,072	0,339 p=0,000	0,344 p=0,000	0,308 p=0,000	0,268 p=0,001
ММ ЛШ	0,265 p=0,001	0,143 p=0,067	0,342 p=0,000	0,342 p=0,000	0,306 p=0,000	0,295 p=0,000
ІММ ЛШ	0,259 p=0,001	0,146 p=0,062	0,331 p=0,000	0,318 p=0,000	0,295 p=0,000	0,296 p=0,000
ФВ ЛШ	-0,227 p=0,003	-0,205 p=0,009	-0,165 p=0,034	-0,177 p=0,135	-0,133 p=0,090	-0,179 p=0,021
ЛПР	0,222 p=0,004	0,156 p=0,046	0,190 p=0,015	0,157 p=0,045	0,115 p=0,142	0,131 p=0,095

Примітка. Наведено коефіцієнти кореляції Пірсона (r_{xy}) та їх значущість (p)

Таким чином, серед досліджених лабораторних параметрів найбільш тісно з показниками товщини та маси міокарда ЛШ були асоційовані рівні анти- β 2-ГП1 IgG, TLR4 та TLR2. Тому на наступному етапі була проведена оцінка предикторного значення цих показників.

Як свідчать результати наших досліджень (табл. 5.16), за наявності позитивних рівнів анти- β 2-ГП1 та аФЛ класу IgG загальні шанси ГЛШ підвищуються вдвічі (ВШ 2,41, $p < 0,0001$), при цьому найбільш значуще підвищуються шанси КГ ЛШ (ВШ 6,50, $p < 0,0001$) і виявляється стійка тенденція до зростання шансів ЕГ ЛШ (ВШ 2,37, $p = 0,116$).

Таблиця 5.16

Шанси прогностично несприятливого ремоделювання ЛШ у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів ауто-IgG (анти- β 2-ГП1 та/або аФЛ)

Клінічний параметр	Частота ознаки, n (%)		ВШ (95 % ДІ)	p
	Позитивні ауто-IgG	Негативні ауто-IgG		
НГ (n=36)	15 (41,7 %)	21 (58,3 %)	1	-
КР (n=53)	20 (37,7 %)	33 (62,3 %)	0,85 (0,36–1,99)	0,825
ГЛШ (n=75)	58 (77,3 %)	17 (22,7 %)	2,41 (1,04–5,60)	0,000
Варіанти гіпертрофії ЛШ				
КГ (n=53)	44 (83,0 %)	9 (17,0 %)	6,50 (2,49–16,9)	0,000
ЕГ (n=22)	14 (63,6 %)	8 (36,4 %)	2,37 (0,81–6,89)	0,116

Як свідчать результати, наведені в табл. 5.17, за наявності високих рівнів TLR2 та TLR4 достовірно підвищуються шанси формування ГЛШ (ВШ 2,89 та 2,90, $p = 0,001$). При цьому за умови підвищення рівня TLR2 достовірно підвищуються шанси формування КГ ЛШ (ВШ 2,91, $p = 0,0047$), у той час як за умови підвищення рівня TLR4 зростають шанси формування ЕГ ЛШ (ВШ 6,03, $p = 0,0006$).

Шансовий аналіз ремоделювання лівого шлуночка у чоловіків зі стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівнів TLR2 та TLR4

Група	Частота рівня TLR, n (%)		ВШ (95 % ДІ)	p
	високий	нормальний		
TLR2				
Без ГЛШ (n=89)	43 (48,3 %)	46 (51,7 %)	1	
З ГЛШ (n=75)	55 (73,3 %)	20 (26,7 %)	2,89 (1,51–5,57)	0,001
КГ (n=53)	39 (73,6 %)	14 (26,4 %)	2,91 (1,40–6,04)	<0,005
ЕГ (n=22)	16 (72,7 %)	6 (27,3 %)	2,71 (1,00–7,36)	0,056
TLR4				
Без ГЛШ (n=89)	36 (39,3 %)	53 (60,7 %)	1	
З ГЛШ (n=75)	50 (77,3 %)	25 (22,7 %)	2,90 (1,54–5,48)	0,001
КГ (n=53)	32 (83,0 %)	21 (17,0 %)	2,22 (1,11–4,41)	0,025
ЕГ (n=22)	18 (63,6 %)	4 (36,4 %)	6,03 (1,98–18,3)	<0,001

Для перевірки значущості вищевказаних показників як незалежних предикторів ГЛШ у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом був проведений множинний лінійний регресійний аналіз із покроковим включенням (Forward) наступних потенційних предикторів – вік, тривалість захворювання, вік першого ІМ, варіант ІМ (Q-ІМ, не Q-ІМ), показники ліпідного обміну (загальний ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ), ІМТ, артеріальний тиск (САТ, ДАТ), аФЛ класів IgG та IgM, анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, TLR2 та TLR4; у якості незалежної змінної обраний ІММ ЛШ.

Результати множинного регресійного аналізу підтвердили (табл. 5.18), що поряд з традиційними чинниками ремоделювання міокарда ЛШ незалежними предикторами підвищення ІММ ЛШ виступають високі рівні анти- β 2-ГП1 класу IgG та TLR4 ($\beta=0,344$ та $0,195$).

Незалежні предиктори гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом

Предиктори	β	t	p		
Вік	0,233	3,283	0,001		
САТ	0,171	2,474	0,014		
ЛПВЩ	0,169	2,394	0,018		
Q-ІМ	0,149	2,079	0,039		
анти- β 2-ГП1 IgG	0,344	4,439	0,000		
TLR4	0,195	2,589	0,011		
ANOVA					
Показник	df	Сума квадратів	Середній квадрат	F	p
Регресія	6	40319,553	6719,926	9,783	0,000
Залишок	157	107842,709	686,896		
Всього	163	148162,262			

Додаткові підтвердження негативного впливу позитивних рівнів антитіл до фосфоліпідів на перебіг післяінфарктного періоду у чоловіків зі стабільною ІХС були отримані при аналізі результатів анкетування за спеціалізованим Сіетлським опитником SAQ. Оцінка показників якості життя за SAQ переконливо свідчить, що підвищення продукції антифосфоліпідних антитіл у післяінфарктному періоді асоціюється із погіршенням загальних функціональних можливостей хворих на ІХС (табл. 5.19). Так найвищі оцінки за всіма шкалами SAQ виявлялись у пацієнтів з негативними рівнями антитіл до фосфоліпідів, а найнижчі оцінки – у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG. Наприклад, у пацієнтів груп 3 та 4 реєструвались нижчі показники шкал фізичного навантаження, задоволеності лікуванням, погіршувалось відношення до хвороби, погіршувались оцінки стабільності та частоти нападів стенокардії порівняно з пацієнтами груп 1 та

2. У цілому, показники шкали SAQ у хворих з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG були достовірно нижчими в 1,3-1,4 рази, ніж у пацієнтів з негативними рівнями, та в 1,2 рази нижчими, ніж у пацієнтів з низькопозитивними рівнями антитіл до фосфоліпідів. Таким чином, за умов асоціації компонентів АФС з ІХС якість життя пацієнтів знижується, що може пояснюватись прискоренням формування ГЛШ та розвитком СН.

Таблиця 5.19

Показники якості життя за опитником SAQ у хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових АФС

Група	Шкали SAQ, % (M \pm σ)					SAQ
	PL	AS	AF	TS	DP	
Група 1, n=71	59,6 \pm 8,70	69,4 \pm 16,5	76,6 \pm 11,1	69,6 \pm 9,96	66,7 \pm 14,5	68,4 \pm 8,03
Група 2, n=58	51,6 \pm 8,37	53,1 \pm 18,8	66,9 \pm 14,3	62,2 \pm 12,2	54,7 \pm 12,4	57,7 \pm 6,12
Група 3, n=24	42,5 \pm 11,5	39,6 \pm 23,2	42,0 \pm 22,8	66,4 \pm 19,2	43,1 \pm 16,4	46,7 \pm 9,68
Група 4, n=11	39,0 \pm 15,0	40,9 \pm 23,1	51,8 \pm 13,3	58,5 \pm 17,1	45,4 \pm 10,8	47,1 \pm 8,61
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
p ₂₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₄	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001
p ₃₋₄	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка. PL - обмеження фізичного навантаження, AS – стабільність нападів, AF – частота нападів, TS - задоволеність лікуванням, DP - відношення до хвороби.

Резюме. Персистування середньопозитивних рівнів аФЛ і особливо анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM у хворих на ІХС в післяінфарктному періоді є чинником акселерації ремоделювання міокарда за типом КГ ЛШ і, меншою мірою, ЕГ ЛШ. Зокрема, у хворих на ІХС з позитивними рівнями аФЛ та анти-

β 2-ГП1 класу IgG виявлялись більш виражені порушення лінійних та об'ємних параметрів ЛШ, вища частота ГЛШ (в 3,0 рази, $p < 0,05$), нижча частота збереженої ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (в 2,3 рази, $p < 0,05$), ніж у хворих з негативними рівнями антитіл. Установлені достовірні зв'язки між рівнями анти- β 2-ГП1 класу IgG та ММ ЛШ, ІММ ЛШ, ТЗСЛШ та ТМШП ($r \geq 0,30$, $p < 0,0001$).

У хворих з ехокардіографічними ознаками ГЛШ виявлялись більш високі рівні TLR2, TLR4, (у 1,2 рази, $p < 0,01$), ніж у хворих без ГЛШ. Високі рівні TLR2 та TLR4 асоціювались з підвищенням частоти ГЛШ (ВШ 2,89 та 2,90 відповідно, $p = 0,001$). Рівні TLR2, TLR4 прямо корелювали з ІММ ЛШ ($r \geq 0,29$, $p < 0,0001$). Достовірні зв'язки виявлені між структурно-функціональними показниками ЛШ (КСР, КДР, КСО, КДО, КДІ, КДІ) та рівнем TLR4 ($r = 0,20-0,24$, $p < 0,01$). Статистично значущих зв'язків рівня анти-PR3/МРО зі станом міокарда ЛШ не виявлено. Підвищення рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgG, TLR2 та TLR4 асоціювалось зі збільшенням шансів прогностично несприятливого ремоделювання ЛШ. За підвищення рівнів ауто-IgG (анти- β 2-ГП1, аФЛ) та TLR2, зростають шанси КГ ЛШ (ВШ 6,50, $p < 0,0001$ та ВШ 2,91, $p < 0,005$ відповідно), а за підвищення рівня TLR4 ,зростають шанси ЕГ ЛШ (ВШ 6,03, $p < 0,001$).

За результатами множинного регресійного аналізу, було підтверджено, що незалежними предикторами підвищення ІММ ЛШ виступають рівні анти- β 2-ГП1 класу IgG ($\beta = 0,344$, $p < 0,0001$) та TLR4 ($\beta = 0,195$, $p < 0,011$). Отже, виявлення позитивних рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgG та високих рівнів TLR4 у післяінфарктному періоді у чоловіків з ІХС свідчить про необхідність персоніфікації лікувально-профілактичних заходів з метою контролю перебігу захворювання та підвищення якості життя пацієнтів.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені у трьох статтях (у двох фахових журналах України [43, 44], у закордонному фаховому виданні (Чехія) [188]) та у трьох тезах науково-практичних конференцій [31, 34, 41].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІХС належить до найбільш поширених серцево-судинних захворювань, що асоціюються з ранньою інвалідизацією та високою летальністю дорослих осіб різного віку та статі [19, 21, 47, 219]. Сучасні уявлення про механізми розвитку ІХС за останнє десятиріччя суттєво змінились, розширився перелік факторів ризику, який на цей час включає не лише дисліпідемію, інсулінорезистентність, цукровий діабет, а й гіперурікемію [121], гіпергомоцистеїнемію [22, 92], дисадипокінемію [1], підвищення рівня С-реактивного протеїну [2, 194, 197, 229, 242]. Накопичується все більше доказів, що в розвитку атеросклеротичного, тромботичного, атеротромботичного і особливо необструктивного ураження коронарних артерій тригерна роль належить імунозапальній активації ендотелію, що зумовлена підвищенням продукції прозапальних цитокінів [100, 148], ядерно-транскрипційних факторів та інших прозапальних медіаторів [135, 261, 270], зокрема антитіл до власних фосфоліпідів та фосфоліпідно-білкових комплексів [103].

АФС як незалежний чинник розвитку різних форм ІХС привертає все більшу увагу [74, 152, 241]. ІМ може бути першим маніфестом АФС, що асоціюється з розвитком тромбофілії та акселерацією атеросклерозу [78, 108, 123, 241]. На тлі АФС гострий ІМ може виникати навіть за відсутності обструктивного ураження коронарних артерій [119].

Серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом частота виявлення аФЛ, а саме аКЛ класу IgG, коливається від 6,1 % до 43,3 % [200]. Однак серед пацієнтів з первинним та вторинним АФС частота ІМ не дуже висока- 1,2 % та 3,8 % відповідно, при цьому частота асимптомного атеросклерозу становить близько 15 % та 30-35 % відповідно [152].

Патогенетичні аспекти впливу АФС на перебіг хвороб системи кровообігу реалізуються не лише через протромбогенні та проатерогенні механізми. В експериментальних умовах засвідчений функціональний зв'язок АФС з TLR [79, 223], які виступають тригерними чинниками імунозапальної активації ендотелію, кардіального фіброзу [260, 267], гіпертрофії міокарда [134]. У клінічних умовах виявлено зв'язок між ступенем коронарного стенозу та рівнем TLR (TLR2 / TLR4) в сироватці крові хворих на ІХС [138]. Питання щодо ролі АФС у післяінфарктному ремоделюванні міокарда у хворих на ІХС остаточно не з'ясовано і залишається актуальним.

Метою дослідження було підвищити ефективність діагностики та прогнозування перебігу ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом шляхом визначення складових АФС та встановлення їх зв'язку з показниками імунозапальної активації ендотелію та структурно-функціональними параметрами міокарда ЛШ.

Відкрите перехресне дослідження було проведено за принципом випадок-контроль. Обстежено 164 чоловіки, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, середнім віком $53,0 \pm 9,14$ років та загальною тривалістю захворювання 42,0 [14; 99] місяці. Група порівняння складалась із 48 чоловіків середнім віком $52,1 \pm 8,69$ років і була репрезентативна основній групі за клініко-демографічними параметрами.

Вік хворих на момент першого ІМ коливався від 25 до 68 років і в середньому становив $49,0 \pm 8,87$ років, при цьому частка осіб молодого віку становила 25,0 %, а частка осіб похилого віку – 7,3 %. Отже, у більшості чоловіків перший ІМ розвинувся у віці 44-60 років, що відповідає даним літератури [1, 19]. Загальна тривалість ІХС на час дослідження коливалась від 6 місяців до 27 років і в середньому становила 3,5 [1,2; 8,3] роки. Частка пацієнтів з тривалістю ІХС ≤ 5 років була основною і становила 65,2 %. У більшості пацієнтів діагноз ІХС був встановлений водночас з діагнозом гострий ІМ, і лише у 59 (36 %) осіб діагноз стабільної стенокардії випереджав розвиток ІМ в середньому на 3,0 [1,7; 6,5] роки. Серед включених у дослідження хворих

було виявлено 123 (75 %) особи, які перенесли Q-ІМ, та 41 (25 %) особи, що перенесли не Q-ІМ. Заходи по реваскуляризації міокарда були здійснені у 43,3 % пацієнтів, з них було 36,6 % випадків Q-ІМ та 6,7 % випадків не Q-ІМ.

У 87,2 % хворих виявлялись супутні захворювання, у тому числі артеріальна гіпертензія у 85,4 % осіб, абдомінальне ожиріння I-II ступеню – у 50,6 %. Серед обстежених пацієнтів виявлялось 40,9 % активних курців тютюну, 46,7 % були колишніми курцями. Серед хворих на ІХС виявилось 14,6 % осіб з сімейним анамнезом ІМ у одного чи обох батьків. У цілому, клініко-демографічні параметри сформованої виборки чоловіків, хворих на стабільну ІХС, з післяінфарктним кардіосклерозом відповідали даним щодо української популяції [8, 1, 19, 22].

Серед включених у дослідження хворих було виявлено 17 (10,4 %) осіб, які перенесли повторні ІМ, 13 (7,9 %) осіб, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, 7 (4,3 %) осіб з livedo reticulares, 8 (4,9 %) осіб з тромбоцитопенією. Варто відзначити, що у 4-х випадках було виявлено поєднання livedo reticulares з повторним ІМ, а у 3-х випадках – з ішемічним інсультом, а у 2-х випадках було виявлено поєднання тромбоцитопенії ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) з повторним ІМ. Серед обстежених не було виявлено жодної особи з хибно-позитивною реакцією Вассермана. Таким чином, серед включених у дослідження пацієнтів з ІХС у 28 (17,7 %) осіб за клінічними ознаками можна було припустити ймовірний первинний АФС. Тому перший етап дослідження був присвячений виявленню лабораторних критеріїв АФС у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом.

Усім хворим проводилось визначення сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти) класів IgG та IgM, анти- $\beta 2$ -ГПІ класів IgG та IgM. Визначення рівня сумарних аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГПІ проводилось методами ELISA за допомогою стандартних діагностичних наборів (Orgentec Diagnostika, AESKU diagnostics, Німеччина). Рівні аФЛ ранжували наступним чином: негативний результат (нормальний рівень) – показник менше 10 Од/мл, позитивний результат - показник ≥ 10

Од/мл. З огляду на сучасні діагностичні критерії АФС (EULAR-2019), рівні аФЛ вище 40 Од/мл вважали високопозитивними [246], 20-40 Од/мл – середньопозитивними, 10-20 Од/мл – низькопозитивними. Рівні анти- β 2-ГП1 ранжували наступним чином: негативний результат (нормальний рівень) – показник менше 12 Од/мл, низькопозитивний (сумнівний) – 12-18 Од/мл, позитивний – вище 18 Од/мл, в тому числі середньопозитивний - 18-40 Од/мл, високопозитивний – вище 40 Од/мл.

За результатами наших досліджень, найбільш суттєві відмінності між групою порівняння та хворими на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом виявлялись за частотою позитивних рівнів сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту, фосфатидилової кислоти) та анти- β 2-ГП1 класів IgG, на відміну від аналогічних антитіл класу IgM. Так негативні результати за обома видами антитіл (аФЛ та анти- β 2-ГП1) класу IgG в групі порівняння зустрічались в 1,63 рази частіше, ніж у хворих на ІХС, а саме у 70,8 % проти 43,3 % осіб відповідно ($p < 0,001$). Низькопозитивні рівні одного з видів антитіл виявлялись у 20,8 % осіб групи порівняння та у 9,8 % хворих на ІХС ($p < 0,05$). Поєднання низькопозитивних рівнів аФЛ + анти- β 2-ГП1 виявлено у 25,6 % хворих на ІХС, що було в 6,1 рази вище, ніж в групі порівняння. Також у хворих на ІХС наявність середньопозитивних рівнів одного з видів антитіл (аФЛ або анти- β 2-ГП1) поєднувалась з наявністю низькопозитивних рівнів іншого виду антитіл, а у 11 (6,7 %) пацієнтів середньопозитивні рівні обох видів антитіл виявлялись одночасно. У той же час в групі порівняння середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 були виявлені у двох різних осіб.

Таким чином, у 93 (56,7 %) чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, виявлялись підвищені рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1, у тому числі у 55 (33,5 %) осіб одночасно виявлялись низько- або середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1, на відміну від групи порівняння, у якій у 14 (29,2 %) осіб виявлялись низькопозитивні рівні лише одного із вказаних антитіл ($p < 0,001$). У хворих на ІХС низькопозитивні та

середньопозитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgM виявлялись в 3-5 разів рідше ($p < 0,001$), ніж класу IgG. У 17 (10,4 %) чоловіків з післяінфарктними кардіосклерозом носійство низько- та середньопозитивних рівнів сумарних аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, яке було виявлено вперше, асоціювалось з судинними маніфестаціями (інсультами, транзиторними ішемічними атаками, сітчастим ліведо) в анамнезі, що ймовірно свідчить про АФС.

У загальній популяції аФЛ виявляються приблизно у 1-5 % осіб, при цьому клінічні маніфестації АФС виникають лише у незначній кількості носіїв антитіл до фосфоліпідів [115]. В одному дослідженні було засвідчено, що з 30 практично здорових чоловіків лише у 8 (26 %) осіб виявлялись аФЛ класу IgG у концентрації близько 8-9 нг/мл, а у 5 (16 %) осіб – аФЛ класу IgM у концентрації близько 6-7 нг/мл [52, 53]. У той же час у 100 % хворих у гострому періоді ІМ виявляються вищі рівні аФЛ класів IgG (у середньому близько 16 нг/мл) та IgM (у середньому близько 2,6 нг/мл) [52, 53]. Показано, що в українській когорті пацієнтів з СЧВ (89,1 % жінки) за відсутності АФС рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 становили близько 2,7 Од/мл та 10,2 Од/мл, за умов ймовірного АФС – близько 9,5 та 20 Од/мл, а за умов визначеного АФС – близько 13,8 та 28 Од/мл [59]. За даними Шевчука С.В. та ін.(2012), позитивні та сильно позитивні рівні аКЛ класу IgG та сумарних анти- β 2-ГП1 класів IgG, IgM, IgA виявлялись у 6,8-9 % практично здорових осіб. У пацієнтів з первинним АФС ($n=34$) позитивні рівні цих антитіл виявлялись у 73,5 та 85,3 % осіб (з них сильнопозитивні рівні - у 53-54 % осіб), а у пацієнтів з вторинним АФС ($n=48$) на тлі СЧВ – у 68,7 % та 83,3 % (з них сильнопозитивні рівні – у 45-50 % осіб) [60]. Варто зауважити, що у даному дослідженні було 85,6 % жінок і 14,4 % чоловіків, при цьому статистично значущих гендерних відмінностей за частотою виявлення аКЛ та анти- β 2-ГП1 у пацієнтів з первинним АФС не відмічалось, у той час як серед пацієнтів з вторинним АФС позитивні рівні вказаних антитіл частіше виявлялись у жінок [60]. Отже, результати наших досліджень щодо поширеності та рівнів аФЛ та

анти- β 2-ГПП1 у групі порівняння та основній групі не суперечать даним літератури.

Для подальшого аналізу клінічних особливостей хворих на ІХС залежно від наявності лабораторних складових АФС було сформовано 4 групи: група 1 включала 71 пацієнта з негативним результатом за двома видами антитіл класу IgG (аФЛ та анти- β 2-ГПП1); група 2 – 58 пацієнтів з низькопозитивними результатами за аФЛ та/або анти- β 2-ГПП1 класу IgG; група 3 – 24 пацієнти з середньопозитивними результатами за одним видом антитіл (аФЛ або анти- β 2-ГПП1) класу IgG; група 4 – 11 пацієнтів з середньопозитивними рівнями обох антитіл (аФЛ + анти- β 2-ГПП1) класу IgG.

Як відомо, продукція антифосфоліпідних антитіл відбувається у осіб різного віку - як дітей, так і дорослих, однак клінічні маніфестації АФС можуть бути відтермінованими [51, 265]. Вважається, що у дорослих осіб серцево-судинні маніфестації АФС найчастіше виявляються у віці до 45 - 50 років [152]. За даними Шевчука С.В. та ін., в українській когорті хворих з АФС (34 осіб з первинним та 48 осіб з вторинним АФС) ураження серцево-судинної системи виявлялись у 80,4 % осіб з позитивними рівнями аКЛ та анти- β 2-ГПП1, у тому числі артеріальна гіпертензія - у 58,8 % осіб, ІМ - у 11,8 %, ураження клапанного апарату серця - у 45,7 % [60]. За результатами аналізу 40 випадків гострого ІМ, асоційованого з АФС, було засвідчено, що середній вік пацієнтів становив $41,1 \pm 13,6$ років, частка осіб жіночої статі склала 45 %, ST-елевація була виявлена у 45 % випадків, при цьому у більшості випадків стан коронарних артерій був описаний як нормальний або з ознаками гострого тромбозу, у 6 осіб зареєстрований повторний ІМ упродовж наступних трьох місяців після першого епізоду [189]. Відмічено, що у хворих з нестабільною стенокардією, реєструються вищі рівні IgG та IgM анти- β 2-ГПП1, ніж у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги [109, 114].

За результатами наших досліджень, серед хворих з негативними та низькопозитивними рівнями аФЛ або анти- β 2-ГПП1 класу IgG переважали особи, у яких 1-ий ІМ виник у період 44-60 років (90,1 та 74,1 %). Натомість серед

хворих з середньопозитивними рівнями антитіл переважали особи, які перенесли перший ІМ до 44 років (77,1 %, проти 5,6 % хворих з негативними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG, $p < 0,001$). У пацієнтів з ІХС, у яких перший ІМ розвинувся у молодому віці (до 44 років), середні рівні аФЛ класів IgG та IgM становили 16,6 \pm 6,10 та 9,91 \pm 5,66 Од/мл, а рівні анти- β 2-ГП1 – 18,0 \pm 7,10 та 9,92 \pm 4,57 Од/мл відповідно. У пацієнтів з ІХС, у яких перший ІМ розвинувся після 44 років, рівні аФЛ класів IgG та IgM були в 1,68 та 2,03 рази нижчими (9,86 \pm 4,77 та 4,88 \pm 2,29 Од/мл, $p < 0,01$), а рівні анти- β 2-ГП1 – у 1,63 та 1,75 рази нижчими (11,0 \pm 5,65 та 5,65 \pm 3,03 Од/мл, $p < 0,01$), ніж у групі осіб, у яких ІМ розвинувся у молодому віці. Отже, позитивність за аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG тісно асоціювалась з маніфестним ІМ до 44 років (ВШ=9,96, 95 % ДІ 3,52–28,2, $p < 0,0001$).

АФС є доведеним фактором ризику ІМ, що виникає внаслідок коронарного атеротромбозу на тлі персистуючого тромбофілічного стану [74, 78, 108, 123, 241]. З іншого боку, власне ІМ може ініціювати розвиток АФС, оскільки за ішемії міокарда пошкоджуються мітохондріальні структури кардіоміоцитів і в циркуляторне русло вивільняється кардіоліпін – фосфоліпід з найбільш потужними імуногенними властивостями, що виступає тригером антигензалежного синтезу аФЛ [179]. Виявлене нами підвищення рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 у чоловіків, хворих на ІХС, у післяінфарктному періоді може підтверджувати дану гіпотезу. Варто зауважити, що хворі з середньопозитивними рівнями аФЛ та/або анти- β 2-ГП1 класу IgG частіше переносили повторні ІМ, ніж хворі з негативними рівнями антитіл (54,5 % проти 5,6 % відповідно, $p < 0,05$). У хворих, які перенесли перший Q-ІМ, середні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM були вищими в 1,24-1,36 рази, ніж у хворих з не Q-ІМ. Отже, шанси формування несприятливого імунозапального патерну у післяінфарктному періоді у хворих, що перенесли Q-ІМ та повторні ІМ суттєво зростають – ВШ 2,58 (95 % ДІ 1,26-5,28) та ВШ 2,52 (95 % ДІ 0,83-7,67) відповідно.

Відомо, що за умов АФС відбувається акселерація атерогенезу, що може реалізуватись через різні механізми, у тому числі через появу особливого типу «атерогенних» аФЛ [51]. У пацієнтів з первинним та вторинним АФС ризик утворення атеросклеротичних бляшок у сонних та стегнових артеріях у 2,5 рази вищий порівняно зі здоровим контролем, незалежно від наявності традиційних факторів кардіоваскулярного ризику [154]. Тому на наступному етапі ми оцінили поширеність традиційних факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на ІХС залежно від компонентів АФС.

Серед включених у дослідження чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом виявлялась висока частота традиційних кардіометаболічних факторів ризику: абдомінальне ожиріння (50,6 %); дисліпідемія на тлі ліпідзнижувальної терапії, а саме гіперхолестеринемія (39,6 %), ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л (43,9 %), ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л (29,3 %), гіпертригліцеридемія (29,9 %), активне тютюнопаління (40,6 %). Варто відзначити, що всі пацієнти перебували на ліпідзнижувальній терапії (згідно Наказу МОЗ України від 02.03.2016 № 152, зі змінами 23.09.2016 № 994), але цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л на тлі ліпідзнижувальної терапії досягли лише 25 (15,2 %) осіб.

Аналіз розподілу хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м²) та ожирінням I-II ступеню (ІМТ 30-39,9 кг/м²) в групах хворих з негативними та позитивними рівнями антитіл до фосфоліпідів не виявив статистично значущих відмінностей, однак спостерігалась тенденція до зниження частоти виявлення нормального ІМТ (<25 кг/м²) зі збільшенням рівня аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG. За результатами інших досліджень, первинний АФС частіше виявляється у осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням, ніж серед осіб з нормальною масою тіла [120].

Встановлено, що низькі рівні ХС ЛПВЩ (менше 1,0 ммоль/л) достовірно частіше (в 2,77 рази, $p < 0,05$) виявлялись у пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти-β2-ГП1 класу IgG, ніж серед пацієнтів з негативними рівнями цих антитіл, відмінності за іншими проявами дисліпідемії та

факторами кардіоваскулярного ризику були менш значущими. Зі збільшенням рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 спостерігалось зниження частоти досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Зокрема, серед 71 пацієнта з негативними рівнями антитіл було виявлено 19,7 % осіб з рівнем ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л, а серед 35 пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG - вдвічі менше (5,7 % осіб, $p < 0,05$).

Результати нашого дослідження щодо зв'язку між дисліпідеміями чинниками та складовими АФС узгоджуються з результатами інших оригінальних досліджень. Так, в роботі Shajit Sadanand та ін. (2016) було показано, що у пацієнтів з АФС (77 осіб, 58 % чоловіки, 53 % осіб віком 20-40 років) найбільш часто виявляється гіпертригліцеридемія (51,9 %), зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня ЛПНЩ (38,9 та 40,2 % випадків) [220]. При цьому статистично значущий зв'язок виявлявся між рівнем анти- β 2-ГП1 класу IgG та рівнями ЛПВЩ та ЛПНЩ, але не з рівнем ТГ, рівень ЛПНЩ також корелював з рівнем аКЛ класу IgM, хоча зв'язку дисліпідемії з аКЛ класу IgG не відмічалось [220]. В іншому дослідженні було засвідчено, що у пацієнтів з первинним АФС дисліпідемія проявляється переважно зниженням ХС ЛПВЩ, у той час, як у пацієнтів з вторинним АФС – гіпертригліцеридемією, підвищенням ХС ЛПНЩ, зниженням рівня ХС ЛПВЩ [233]. Також за АФС підвищенням рівня аФЛ асоціювалось з підвищенням рівня ендотеліну-1, ознаками ендотеліальної дисфункції та більш вираженим атеросклерозом периферійних судин [157].

Виникає питання, через які ще механізми персистенція антифосфоліпідних антитіл може впливати на перебіг післяінфарктного періоду? Встановлено, що антифосфоліпідні антитіла є ендогенними чинниками активації TLR2 та TLR4 [212, 224, 256], які можуть виступати модуляторами ендотеліальних функцій [222]. Експериментально засвідчено, що активація TLR2 спричиняє порушення ендотеліального бар'єру, мобілізацію нейтрофілів, підвищення вмісту міофібробластів в атеросклеротичних бляшках, ерозування бляшок та тромботичні ускладнення

[117, 208, 209]. Виявлено асоціацію між стенозом коронарних артерій та рівнем експресії TLR2/4 у хворих на ІХС [138].

Також важливим механізмом ушкодження міокарда та прогресування ІХС є порушення мікроциркуляції [125, 243]. Запальну активацію ендотелію різних судин, у тому числі і коронарних артерій, з розвитком васкуліту можуть спричиняти антитіла до анти-PR3/МРО [143, 210, 231]. Указані аутоантитіла викликають дегрануляцію лейкоцитів та ураження ендотеліальної вистілки дрібних судин (артеріол, венул, капілярів), що спричиняє порушення мікроциркуляції та розвиток поліангіїту [243, 271]. Засвідчено, що наявність антинейтрофільних антитіл не в усіх випадках асоціюється з ознаками системного некротизуючого васкуліту [97, 181]. Варто брати до уваги, що у пацієнтів з системним васкулітом носійство анти-PR3/МРО може поєднуватись з носійством аФЛ [271]. В окремих дослідженнях виявлений зв'язок між анти-PR3/МРО та TLR. Наприклад, експериментально доведено, що підвищення експресії окремих TLR (TLR2, TLR9) стимулює утворення анти-PR3 [137, 252]. Також показано, що підвищення експресії TLR2 та TLR4 корелює зі збільшенням важкості васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними антитілами [193].

Тому на наступному етапі було проведено дослідження зв'язку між рівнем антифосфоліпідних антитіл, традиційними факторами ризику ІХС та імунозапальними чинниками активації ендотелію (анти-PR3/МРО, TLR2, TLR4). Визначення рівня анти-PR3/МРО класу IgG проводилось методом ELISA і, згідно інструкції до набору, результати інтерпретували наступним чином: негативний результат (нормальний рівень) – показник менше 12 Од/мл, низькопозитивний (сумнівний) – 12-18 Од/мл, позитивний – вище 18 Од/мл. У групі порівняння показники у діапазоні від 0 до 12 Од/мл (негативний результат) виявлялись у 100 % осіб, при цьому у 15 (31,3 %) осіб вказані антитіла не виявлялись взагалі, у середньому рівень анти-PR3/МРО класу IgG становив $1,81 \pm 1,51$ Од/мл. Серед хворих на ІХС було виявлено 6,7 % осіб з низькопозитивними рівнями анти-PR3/МРО класу IgG (від 12 до 18 Од/мл), у

той час як у 93,3 % осіб виявлялись негативні рівні анти-PR3/МРО (нижче 12 Од/мл), з них у 12,8 % осіб антитіла взагалі не виявлялись. У хворих на ІХС середній рівень анти-PR3/МРО класу IgG був вищим, ніж в групі порівняння, і становив $3,43 \pm 2,84$ Од/мл ($p < 0,001$).

Пацієнти з низькопозитивними рівнями анти-PR3/МРО частіше виявлялись в групах пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1, ніж серед осіб з негативними та низькопозитивними рівнями антитіл (17,1 % проти 3,9 %, $p = 0,021$). У хворих на ІХС не було виявлено статистично значущих відмінностей за рівнем анти-PR3/МРО залежно від віку, варіанту першого ІМ, кількості перенесених інфарктів, але у осіб з судинними проявами АФС (ЦВЗ та ліведо) рівні анти-PR3/МРО були вищими (в 3,12 рази), ніж у хворих на ІХС без судинних проявів АФС. Варто зауважити, що рівні анти-PR3/МРО у пацієнтів з ЦВЗ залишались в діапазоні нормальних та низькопозитивних результатів, а кількість спостережень не була достатньою для встановлення статистично значущих асоціацій. Однак існують дані, що у пацієнтів з гранульоматозними поліангіїтом та мікроскопічним поліангіїтом, індукованими антинейтрофільними антитілами, суттєво підвищується частота ішемічних інсультів та гострої коронарної недостатності [180]. І проблема щодо ролі антинейтрофільних антитіл у розвитку неврологічної патології викликає інтерес, про що переконливо свідчать результати багатьох досліджень, узагальнених в оглядовій роботі [274].

При дослідженні рівнів TLR у хворих на ІХС були виявлені суттєві відмінності щодо групи порівняння, а також встановлено чітку залежність з рівнем антитіл до фосфоліпідів. У хворих на ІХС виявлялись більш високі рівні TLR2 (у 2,2 рази, $p < 0,001$) та TLR4 (у 1,8 рази, $p < 0,001$), ніж у групі порівняння. У хворих на ІХС підвищення рівня TLR2 превалювало над підвищенням рівня TLR4, про що свідчить більш високе відношення TLR2/TLR4 (у 1,3 рази, $p < 0,01$), ніж у групі порівняння. Виявилось, що у хворих на ІХС з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 виявляються більш високі рівні TLR2 (у 1,59, $p < 0,001$) та TLR4 (у 1,44 рази,

$p < 0,05$), вище відношення TLR2 / TLR4 (у 1,23 рази, $p < 0,001$), ніж у хворих з негативними рівнями вказаних антитіл. У хворих на ІХС найбільш суттєві відмінності за рівнями TLR2 та TLR4 виявлялись залежно від таких клінічних характеристик як варіант перенесеного ІМ та повторні ІМ. У хворих, які перенесли перший Q-ІМ, рівні TLR2 та TLR4 були вищими на 32,4 % та 27,1 % ($p < 0,01$), ніж у хворих, які перенесли перший не Q-ІМ. Більш високі рівні TLR2 виявлялись у пацієнтів, які перенесли повторні ІМ (на 28,9 %, $p < 0,05$), або мали судинні прояви АФС (на 31,8 %, $p < 0,01$), рівень TLR4 зростав на рівні тенденції. За результатами аналізу шансових відношень, у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом підвищення експресії циркулюючих TLR2 (ВШ 2,68; 95 % ДІ 1,31-5,50) та TLR4 (ВШ 2,67; 95 % ДІ 1,29-5,54) асоціюється з перенесеним Q-ІМ. Повторні ІМ більш сильно асоціюються з високими рівнями TLR2 (ВШ 3,05; 95 % ДІ 0,99-9,38), ніж з високими рівнями TLR4 (ВШ 1,02; 95 % ДІ 0,38-2,71).

Рівні TLR2 та TLR4 прямо корелюють з рівнями сумарних аФЛ класу IgG ($r = 0,31$ та $0,24$ відповідно, $p < 0,01$) та IgM ($r = 0,26$ та $0,17$ відповідно, $p < 0,05$). Встановлений сильний прямий зв'язок виявлявся між рівнем TLR2 та рівнями анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG та IgM ($r = 0,51$ та $0,50$ відповідно, $p < 0,0001$), а зв'язок рівня TLR4 з вказаними антитілами був меншої сили ($r = 0,36$ та $0,40$ відповідно, $p < 0,0001$). Між рівнем анти-PR3/МРО класу IgG та рівнем TLR2 виявлявся прямий зв'язок слабкої сили ($r = 0,24$, $p < 0,01$), у той час як зв'язку з рівнем TLR4 не спостерігалось.

Таким чином, у більшості хворих на ІХС після перенесеного ІМ виявляються зміни в імунорегуляторних процесах, про що свідчить підвищення експресії TLR2 та TLR4, яке тісно асоціюється з носійством аФЛ та анти- $\beta 2$ -ГП1 класів IgG та IgM. Такий зв'язок є цілком логічними, адже експериментально доведено, що TLR4 безпосередньо залучені до реалізації протромбогенного та ендотелійпошкоджуючого потенціалу анти- $\beta 2$ -ГП1 [101, 213]. Формування несприятливого імунозапального патерну може погіршувати перебіг процесів післяінфарктного ремоделювання міокарда у

хворих на стабільну ІХС, особливо за умов перенесених Q-ІМ та повторних ІМ.

СН належить до найбільш поширених ускладнень ІХС, яке призводить до суттєвого погіршення якості життя та скорочення його тривалості. Існують дані, що 5-річна виживаність за різних форм СН серед чоловіків не перевищує 30 % [12], при цьому виживаність за СН ішемічного генезу є найнижчою [26]. Зазвичай СН діагностується при виникненні клінічних симптомів, при цьому у хворих тривалий час асимптомно формуються зміни в міокарді та судинах органічного та/або функціонального генезу [5]. В останні роки були встановлені нові чинники, які можуть модифікувати перебіг післяінфарктного ремоделювання ЛШ. У чоловіків зі стабільною ІХС та цукровим діабетом 2 типу дисадипокінемія та поліморфізм лептинових рецепторів виявились незалежними предикторами післяінфарктного ремоделювання міокарда за типом ЕГ ЛШ [1]. Не виключено, що за умов асоціації ІХС з компонентами АФС перебіг післяінфарктного ремоделювання міокарда ЛШ та розвиток СН може суттєво модифікуватись.

Так нещодавно було засвідчено, що у пацієнтів з безсимптомним АФС спостерігається зниження індексу перфузійного резерву міокарда та ознаки міокардіального фіброзу, незалежно від наявності інших АФС-залежних та/або класичних факторів кардіоваскулярного ризику [172]. У хворих з вторинним АФС на тлі СЧВ виявлялись більш значущі ехокардіографічні ознаки ендотеліальної дисфункції, зниження ендотелій-залежної дилатації плечової артерії, збільшення комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій [60].

Вплив АФС на стан міокарда здебільшого розглядають з точки зору ушкодження ендотелію коронарних судин, внаслідок інгібування ендотеліальної синтази оксиду азоту, активації тромбоцитів та коагуляційного гемостазу, активації системи комплементу, прискорення атеросклерозу в присутності аКЛ та анти- β 2-ГП1, про що свідчать результати чисельних експериментальних досліджень, систематизовані в роботі [103]. Існують

докази, що антитіла до фосфоліпідів можуть безпосередньо впливати на стан міокарда через механізми, не пов'язані з тромбофілією чи атерогенезом. Зокрема, антитіла до кардіоліпіну та анти- β 2-ГП1 здатні підвищувати апоптоз кардіоміоцитів через активацію проапоптичних сигнальних шляхів [85]. Не виключено, що негативний вплив аФЛ на стан серця та судин може реалізуватись через активацію TLR різних типів, які залучені до механізмів ремоделювання міокарда, розвитку кардіального фіброзу та дисфункції ЛШ [87, 259, 267]. Включення таких механізмів може прискорювати розвиток СН та погіршувати якість життя пацієнтів у післяінфарктному періоді.

За результатами наших досліджень, у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом наявність позитивних рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM асоціювалась з погіршенням структурно-функціональних параметрів ЛШ. Так серед хворих з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG частота виявлення ФВ ЛШ ≥ 50 % була достовірно нижчою 2,27 рази, ніж серед хворих з негативними ($p < 0,05$). У пацієнтів з ФВ ЛШ < 40 % абсолютні рівні сумарних аФЛ класів IgG, IgM та анти- β 2-ГП1 класу IgG були достовірно вищими на 53,3 %, 48,9 %, 44,8 % відповідно, ніж у пацієнтів з ФВ ЛШ ≥ 50 % ($p < 0,05$).

У хворих на ІХС з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 виявлялись більш виразні порушення морфо-функціональних параметрів ЛШ: КСР, КСО, КДР та КДО були вищими (в 1,2-1,4 рази, $p < 0,05$), частіше виявлялись патологічно підвищені КСІ (≥ 43 мл/м²) та ЛП $> 4,0$ см (у 3,86 та 1,81 рази відповідно, $p < 0,05$), ніж у пацієнтів з негативними рівнями антитіл. Наявність середньопозитивних рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 у хворих на ІХС асоціювалась з підвищенням ІММ ЛШ, товщини стінок ЛШ (на 9,9-12 %, $p < 0,05$) та вищою частотою ГЛШ (в 3,0 рази, $p < 0,05$), порівняно із хворими з негативними рівнями антитіл. Підвищення важкості ГЛШ асоціювалось зі збільшенням рівнів анти- β 2-ГП1 класу IgG: у пацієнтів з вираженою ГЛШ (≥ 149 г/м²) абсолютні рівні цих антитіл були достовірно вищими (в 1,43 рази, $p < 0,01$), ніж у пацієнтів з легкою ГЛШ (115-132 г/м²).

Виявлені нами закономірності узгоджуються з результатами інших досліджень, у яких структурно-функціональні показники стану серця оцінювались у пацієнтів з СЧВ залежно від наявності АФС [217, 250]. Наприклад, за даними Roman M.J. (2001), серед пацієнтів з СЧВ та АФС поширеність гіпертрофії ЛШ була вищою, ніж серед здорових осіб – 32 % проти 5 % [217]. У пацієнтів з вторинним АФС виявлялись ехокардіографічні ознаки дисфункції ЛШ, підвищення ІММ ЛШ, індексу об'єму ЛП, зниження ранньої діастолічної швидкості, які корелювали з наявністю ВА і були більш вираженими, ніж у пацієнтів з первинним АФС [250].

Серед пацієнтів з середньопозитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG частота виявлення НГ ЛШ була достовірно меншою, натомість частота КГ ЛШ була достовірно вищою (в 3,58 рази, $p < 0,05$), спостерігалась тенденція до підвищення частоти ЕГ ЛШ ($p = 0,55$), ніж серед пацієнтів з негативними рівнями антитіл. У пацієнтів з КГ ЛШ реєструвались більш високі рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класів IgG та IgM, ніж у пацієнтів з НГ ЛШ (1,38-1,72 рази, $p < 0,05$) та пацієнтів з КР ЛШ (у 1,30-1,52 рази, $p < 0,05$). Встановлені достовірні зв'язки середньої сили між рівнями анти- β 2-ГП1 класу IgG, показниками маси міокарда ЛШ - ММ ЛШ та ІММ ЛШ ($r = 0,342$ та $0,331$ відповідно, $p < 0,0001$), а також товщиною стінок ЛШ - ТЗСЛШд та ТМШПд ($r = 0,286$ та $0,339$ відповідно, $p < 0,0001$). За носійства позитивних рівнів ауто-IgG (анти- β 2-ГП1, аФЛ) значуще підвищуються шанси ремоделювання міокарда за варіантом КГ ЛШ (ВШ 6,50, $p < 0,0001$), хоча для інших варіантів шанси змінюються несуттєво.

Висока частота КР ЛШ та КГ ЛШ серед обстежених пацієнтів може пояснюватись високою частотою коморбідної артеріальної гіпертензії, для якої характерний саме такий тип ремоделювання [54]. При тому, що частота артеріальної гіпертензії була практично однаковою в групах хворих з негативними та позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1, вираженість концентричних змін міокарда ЛШ підвищувалась зі збільшенням рівнів цих антитіл. В одному з досліджень засвідчено, що у хворих на ІХС, які перенесли

Q-ІМ, застосування адекватної терапії у післяінфарктному періоді (антигрегантів, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та інших) стабілізує процеси ремоделювання ЛШ і забезпечує їх адаптивний характер [28]. У нашому дослідженні всі пацієнти перебували на стандартній медикаментозній терапії (із включенням зазначених препаратів), що однак у більшості пацієнтів з позитивними рівнями аФЛ та анти- β 2-ГП1 ремоделювання мало прогностично несприятливий перебіг. У дослідженні Tektonidoua M.G. та ін. (2001) у пацієнтів з СЧВ був відмічений зв'язок між аКЛ та діастолічної дисфункцією правого шлуночка, незалежно від систолічної дисфункції чи ураження клапанного апарата серця [247].

Виникає питання, чи може реалізуватись вплив аФЛ та анти- β 2-ГП1 на процес ремоделювання міокарда ЛШ через зазначений вище зв'язок з рівнями анти-PR3/МРО класу IgG та TLR. Результати наших досліджень засвідчили, що у пацієнтів з ГЛШ спостерігалась тенденція до підвищення рівня анти-PR3/МРО класу IgG: у осіб з КГ ЛШ ці антитіла були вищими (в 1,49 та 1,59 рази, $p < 0,05$), ніж у осіб з НГ ЛШ та КР ЛШ відповідно. Кореляційний аналіз не виявив статистично значущих зв'язків між параметрами ЛШ та рівнем анти-PR3/МРО (які залишались в межах референтних значень), але спостерігалась слабка тенденція до асоціації з ММ ЛШ ($r=0,165$, $p=0,063$) та ІММ ЛШ ($r=0,151$, $p=0,070$).

У хворих на ІХС за наявності ГЛШ виявлялись більш високі (в 1,2 рази, $p < 0,01$) рівні TLR2 та TLR4 в сироватці крові та вище відношення TLR2 / TLR4. Підвищення вираженості ГЛШ поєднувалось зі збільшенням абсолютного рівня TLR2 та відношення TLR2 / TLR4: у хворих з ІММ ЛШ ≥ 149 г/м² ці показники були достовірно вищими на 46,8 % ($p < 0,01$) та 17,5 % ($p < 0,05$) відповідно, ніж у пацієнтів з ІММ ЛШ 115-132 г/м².

Підвищення експресії TLR2 та TLR4 у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом асоціювалось з ознаками прогностично несприятливого ремоделювання міокарда: рівні цих рецепторів були достовірно вищими у пацієнтів з КР ЛШ (на 38,2 % та 34,9 % відповідно), КГ ЛШ (на 50,0 % та

44,1 % відповідно) та ЕГ ЛШ (на 55,9 % та 60,5 % відповідно), ніж у пацієнтів з НГ ЛШ. Виявились статистично значущі зв'язки середньої сили з показниками маси та товщини міокарда ЛШ (ММ ЛШ, ІММ ЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП), з рівнями TLR2 та TLR4 з ($r > 0,3$, $p < 0,001$), та статистично значущі зв'язки показників морфо-функціонального стану ЛШ (КДР, КДО, КДІ) з рівнем TLR4 ($r = 0,20-0,21$, $p < 0,01$). За наявності високих рівнів TLR2 та TLR4 шанси формування ГЛШ достовірно підвищуються (ВШ 2,89 та 2,90, $p = 0,001$). При цьому за умови підвищення рівня TLR2 підвищуються шанси формування КГ ЛШ (ВШ 2,91, $p = 0,005$), у той час як за умови підвищення рівня TLR4 зростають шанси формування ЕГ ЛШ (ВШ 6,03, $p = 0,001$). За результатами множинного лінійного регресійного аналізу, поряд з традиційними чинниками ремоделювання міокарда ЛШ (вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) незалежними предикторами підвищення ІММ ЛШ виступають високі рівні анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG ($\beta = 0,344$, $p < 0,0001$) та TLR4 ($\beta = 0,195$, $p < 0,011$).

Отримані нами результати узгоджуються з експериментальними даними щодо участі TLR2 та TLR4 у розвитку гіпертрофії міокарда та кардіального фіброзу [175, 248, 249]. Так нокаут генів TLR2 та TLR4 попереджав гіпертрофію міокарда у щурів за експериментальної ішемії / реперфузії [249]. Блокування TLR4 зменшувало ознаки систолічної та діастолічної дисфункції, запобігало зростанню продукції прозапальних цитокінів, розвитку інтерстиціального фіброзу та гіпертрофії міокарда після експериментального ІМ [248]. Avlas O. та ін. (2015) було показано, що підвищення експресії TLR4 в периферичних моноцитах та тканинах серця пацієнтів з ІХС асоціювалось з дисфункцією ЛШ [77]. Встановлено, що TLR2 та TLR4 експресуються безпосередньо в судинах [207] і причетні до розвитку артеріальної гіпертензії [84], яка відіграє ключову роль у концентричному ремоделюванні та гіпертрофії ЛШ.

Таким чином, комплексне дослідження клініко-патогенетичного значення складових АФС та асоційованих з ними імунозапальних чинників (TLR2/TLR4) у пацієнтів дозволило встановити нові предиктори прогностично

несприятливого ремоделювання міокарда ЛШ у чоловіків. Персистування позитивних рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG у хворих на ІХС в післяінфарктному періоді є чинником, що сприяє ремоделюванню міокарда ЛШ за типом КГ і, меншою мірою, ЕГ. За цих умов показники якості життя хворих на ІХС суттєво погіршуються, про що свідчать нижчі оцінки опитника SAQ (в 1,2-1,7 рази, $p < 0,001$) порівняно з оцінками пацієнтів з негативними та низькопозитивними рівнями антитіл. Отримані результати свідчать про необхідність подальшого дослідження для розробки лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на усунення несприятливого патерну «аФЛ / анти- β 2-ГП1 / TLR2 / TLR4», з метою покращення якості життя пацієнтів із стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі кардіології, а саме уточнено клініко-патогенетичне значення компонентів антифосфоліпідного синдрому та тол-подібних рецепторів TLR2, TLR4 у чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом та запропоновані предиктори прогностично несприятливого ремоделювання ЛШ.

1. У 56,7 % чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом виявлялись позитивні рівні сумарних аФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилової кислоти) або анти- β 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- β 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- β 2-ГП1 класу IgG асоціювалась з перенесеними ІМ до 44 років (ВШ 9,96, $p < 0,001$), Q-ІМ (ВШ 2,58, $p = 0,01$).

2. У чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом позитивні рівні аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG асоціювались з більш вираженою дисліпідемією (рівні ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л зустрічались частіше в 2,8 рази, $p < 0,05$); ознаками більш вираженої імунзапальної активації ендотелію зі зростанням 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, $p < 0,01$). Не встановлено значущих асоціацій між анти-PR3/MPO та клінічними параметрами у хворих на ІХС.

3. У чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом наявність позитивних рівнів аФЛ та анти- β 2-ГП1 класу IgG асоціювалась з більш тяжким порушенням морфо-функціонального стану ЛШ: зменшенням ФВ ЛШ в 1,2 рази ($p < 0,01$); збільшенням КСО та КДО в 1,4 та 1,2

рази відповідно ($p < 0,001$); частіше в 3,9 рази виявлялись КСІ ≥ 43 мл/м² ($p < 0,05$), у 1,8 рази розмір ЛП $> 4,0$ см ($p < 0,05$) та в 3,0 рази ГЛШ з ІММ ЛШ > 115 г/м² ($p < 0,05$). Встановлені достовірні зв'язки рівнів анти- $\beta 2$ -ГП1 класу IgG з ММ ЛШ та ІММ ЛШ ($r = 0,34$ та $0,33$ відповідно, $p < 0,0001$), ТЗСЛШд та ТМШПд ($r = 0,29$ та $0,34$, $p < 0,0001$).

4. Наявність ГЛШ у чоловіків зі стабільною ІХС і 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 ІММ 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 ($r = 0,20$ - $0,24$, $p < 0,01$). Не виявлено достовірних асоціацій між рівнем анти-PR3/МРО та показниками стану ЛШ.

5. У чоловіків з 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 КГ ЛШ (ВШ 6,50, $p < 0,0001$; ВШ 2,91, $p < 0,005$), у той час як за високого рівня TLR4 – ЕГ 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 ІММ ЛШ і несприятливого ремоделювання ЛШ ($\beta = 0,344$, $p < 0,0001$; $\beta = 0,195$, $p < 0,011$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. 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.

2. Чоловіків зі стабільною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом 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 післяінфартного ремоделювання ЛШ (ЕГ) і прогресування міокардіальної дисфункції з метою подальшого визначення особливостей терапевтичної тактики (хірургічної ревазуляризації, корекції фармакотерапії, мультидисциплінарного підходу).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аль Салім, А. А. Станіславчук, М. А. & Заїчко, Н. В. (2017). Дисадипокінемія у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу: зв'язок із поліморфізмом гена LEPR Q223R. *Серце і судини*, 1, 38-43.
2. Андрушко І. І. (2008). Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості. *Український кардіологічний журнал*, 5, 89-95.
3. Березин А. Е. (2010). Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. *Киев: МОРИОН*.
4. Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., Егорова Е. С., Баймурадова С. М., & Машкова Т. Я. (2014). Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 8(2), 39-60.
5. Воронков Л. Г., Амосова К. М., Дзяк Г. В., Жарінов О. Й., Коваленко В. М., Коркушко О. В., ... & Пархоменко О. М. (2018). Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). *Ukrainian Journal of Cardiology*, 25(3), 11-59.
6. Воронкова Е. В., Лукина Е. А., & Цветаева Н. В. (2008). АФС у больного с рефрактерной тромбоцитопенической пурпурой и хроническим вирусным гепатитом (обзор литературы и описание клинического наблюдения). *Гематол. и трансфузиол*, 53(4), 49-53.
7. Гайдаєв Ю. О. & Корнацький В. М. (2007). Державні цільові програми покращення здоров'я народу. *Тернопіль: ТДМУ*.
8. Гандзюк В. А. (2014). Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*, 3, 45-52.
9. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" №990_005. (2008)

10. Голубева В. В. & Катушкина Э. А. (2007). Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. *Украинский неврологический журнал*, 2(3), 23-28.
11. Горбась І. М. (2013). Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку. *Львівський клінічний вісник*, 3(3), 45-48.
12. Денисюк В. І. (2008). Хронічна серцева недостатність: стандарти діагностики, лікування та профілактики за критеріями доказової медицини. *Український терапевтичний журнал*, 2, 106-113.
13. Дубоссарская З. М. & Дубоссарская Ю. А. (2011). Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности (обзор литературы). *Жіночий лікар*, 6, 35-37.
14. Дубоссарська Ю. О. (2018). Антифосфоліпідний синдром: сучасний погляд на добре відому проблему. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 1(114), 27-29.
15. Жданов В. С., Дробкова И. П., & Галахов И. Е. (2015). Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза. *Кардиологический вестник*, 10(1), 52-57.
16. Жданов В. С., Стернби Н. Г., Душкова Я., & Дробкова И. П. (2002). Атеросклероз при злокачественных новообразованиях. *Кардиология*, 1(22), 22-26.
17. Иоселиани Д. Г., Семитко С. П., Громов Д. Г., Костянов И. Ю., Ключко М. А., Колединский А. Г. & Топчян И. С. (2004). Трансмуральный инфаркт миокарда у молодых больных с неизмененными коронарными артериями, принимавших метадон. *Кардиология*, 44(10), 107-110.
18. Клюквина Н. Г. (2005). Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач*, 4, 26-30.
19. Коваленко В. М., & Дорогой А. П. (2016). Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал, Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України*, 3, 5-14.

20. Коваленко В. М., & Корнацький В. М. (2015). Стрес і хвороби системи кровообігу. *К.: ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. МД Стражеска».*

21. Коваленко В. М., & Корнацький В. М. (2019). Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. *К.: ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. МД Стражеска».*

22. Коваленко В. М., Андрушко І. І., & Талаєва Т. В. (2011). Зв'язок гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця. *Український кардіологічний журнал*, 6, 66-70.

23. Козинец Г. И., & Макарова В. А. (1997). Исследование системы крови в клинической практике. *М.: Триада-Х*, 12.

24. Козловська А. (2019, серпень). Залізодефіцитна анемія: алгоритм діагностики та лікування. *Український медичний часопис*. Ресурс: <https://www.umj.com.ua/article/161364/zalizodefitsitna-anemiya-algoritm-diagnostiki-ta-likuvannya>.

25. Купчинська О. Г., Свіщенко Є. П., & Сіренко Ю. М. (2002). Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *методичні рекомендації. –Київ.*

26. Лашкул Д. А. (2014). Поширеність і кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу. *Запорозький медичний журнал*, 1, 26-29.

27. Лиходед В. Г., Бондаренко В. М., & Гинцбург А. Л. (2010). Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Российский кардиологический журнал*, 82(2), 92-96.

28. Люлька Ю.П. (2005) Ремоделювання лівого шлуночка у хворих, які перенесли q-інфаркт міокарда. *Клінічна медицина*, 10(1), 50-54.

29. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., & Золотницкая Р. П. (1987). Лабораторные методы исследования в клинике. *М. Медицина*.

30. Мітченко О. І., & Карпачов В. В. (2011). Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних

захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України. *Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування/За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая.*—К.: Моріон, 68-79.

31. Назарова М. С. (2016) *Оцінка якості життя пацієнтів чоловічої статі з ішемічною хворобою серця, які перенесли інфаркт міокарда та різним рівнем антитіл до фосфоліпідів*, Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку 2016" 7-8 квітня 2016 р. (с. 259). Вінниця: ТВОРИ.

32. Назарова М. С. (2017). *Вміст РФМК у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рівня лабораторних маркерів АФС*, Матеріали XIV міжнародної студентської наукової конференції "Перший крок в науку 2017" 26-28 квітня 2017 р.(с. 342). Вінниця: ТВОРИ.

33. Назарова М. С. (2017). *Рівень С-реактивного протеїну у хворих ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом з різним вмістом лабораторних маркерів АФС*, Матеріали XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених присячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І.Я. Горбачевського 24-26 квітня 2017р. (с. 26). Тернопіль: Укрмедкнига.

34. Назарова М. С. (2018). *Когнітивні порушення у хворих ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом з різним рівнем лабораторних маркерів АФС*, Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку – 2018" 18-20 квітня 2018 р. (с. 318). Вінниця: ТВОРИ.

35. Назарова М. С., Бурдейна Л. В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. (2019). *Статинотерапія – сьогодення практики*, Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 25 квітня 2019. (с. 36–37). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

36. Назарова М. С., Бурдейна Л. В., Шершун С.В. (2015). *Інформаційний блок по гострому інфаркту міокарда до річного звіту кардіологічної служби Вінницької області за 2014 рік*, Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 15-16 квітня 2015 р. (с. 93-94). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

37. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2015). *Компоненти антифосфоліпідного синдрому: задачі на майбутнє*, Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 15-16 квітня 2015 р. (с. 18-19). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

38. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2016). *Рівень сумарних антифосфоліпідних антитіл у хворих ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом*, Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 27-28 квітня 2016 р. (с. 88-89). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

39. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2017). *Аналіз лабораторних показників антифосфоліпідного синдрому у пацієнтів із ішемічною хворобою серця із післяінфарктним кардіосклерозом*, Український ревматологічний журнал, 3(69), Тези наукових доповідей VII національний конгрес ревматологів України. (с. 67-68). Київ: МОРІОН.

40. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2017). *Аналіз лікування хворих ішемічною хворобою серця із післяінфарктним кардіосклерозом у Вінницькій області*, Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» 16-17 листопада 2017 р. (с. 225–227). Вінниця: ТВОРИ.

41. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2018). *Якість сну у чоловіків з ішемічною хворобою серця, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від рівня антитіл до фосфоліпідів*, Матеріали науково-практичної

конференції "Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб" 26 квітня 2018 р. (с. 37–38). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

42. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2019). Рівні тол-подібних рецепторів 2 та 4 в сироватці крові у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом: зв'язок з компонентами антифосфоліпідного синдрому. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 23(4), 599-604.

43. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В. (2020). Зв'язок окремих компонентів антифосфоліпідного синдрому з різними типами ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 27(2), 16-22.

44. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. (2017). Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 21(2), 436-440.

45. Назарова М. С., Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В., Шершун С.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. (2017). *Аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом*, Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини», збірник наукових робіт до 100-річного ювілею Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова. (с. 73-74). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

46. Насонов Е. Л. (2004). *Антифосфолипидный синдром*. Литтерра.

47. Національна академія медичних наук України. (2019). Від чого помирають українці: з'явилась статистика та інтерактивна візуалізація. Ресурс: <http://amnu.gov.ua/vid-chogo-pomyrayut-ukrayinczi-z-yavylasya-statystyka-shho-lyakaye/>

48. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями № 626 § 1.1. (2007).

49. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія". №436 §1.17. (2006)
50. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. №384. (2012).
51. Решетняк Т. М., Середавкіна Н. В., & Насонов Е. Л. (2008). Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома. *Клиническая медицина*, 86(9), 4-12.
52. Сайфутдинов Р.Р., Богоявленский В.Ф., Арлеевский И.П., Сайфутдинов Р.Г. (2010) Антитела к фосфолипидам у больных ИБС. *Сибирский медицинский журнал*, 1, 25-27.
53. Сайфутдинов Р.Р., Богоявленский В.Ф., Горина М.В., Сайфутдинов Р.Г. (2009). Антитела к, перенесших ОИМ и со фосфолипидам у пациентов стабильной стенокардией их связь с некоторыми показателями анализов крови. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*, 2/1, 53-55.
54. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А., Богун А. О., Сиволап В. В., Новіков Е. В., ... & Богун А. А. (2017). Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Патологія*, 3(41), 257–262.
55. Соломенчук Т. М. (2006). Клініко-епідеміологічні та патоморфологічні особливості інфаркту міокарда в молодому і середньому віці. *Укр. мед. часопис*, 5(55), 38-46.
56. Станіславчук М. А., Бурдейна Л. В., Назарова М. С., Шершун С.В. (2016). Проблеми надання медичної допомоги кардіологічним хворим у Вінницькій області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 4(56), 167-169.
57. Станіславчук М. А., Назарова М. С., Бурдейна Л. В. (2017). *Антифосфоліпідна васкулопатія та ішемічна хвороба серця*, Матеріали науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в

клініці внутрішніх хвороб" 25-26 квітня 2017 р. (с. 75–79). Вінниця: Вінницька міська друкарня.

58. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». №152 (2016).

59. Шевчук С. В. (2007). Антифосфоліпідний синдром у хворих на СЧВ та його зв'язок із серцево-судинною патологією. *Укр. ревматол. журн*, 30(4), 77-80.

60. Шевчук С. В., Сегеда Ю. С., Кувікова І. П. (2012). Антифосфоліпідні антитіла як фактори ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом. *Український ревматологічний журнал* 3(49), 40-47.

61. Abdel-Wahab, N., Talathi, S., Lopez-Olivo, M. A., & Suarez-Almazor, M. E. (2018). Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*, 27(4), 572-583.

62. Agar, C., van Os, G., Mörgelin, M., Sprenger, R. R., Marquart, J. A., Urbanus, R. T., ... & de Groot, P. G. (2010). β 2-Glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 116(8), 1336-1343.

63. Aguiar, C. L., & Erkan, D. (2013). Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 5(6), 305-314.

64. Ahmed, N., Gandhi, H., Lopez, E. M., Yedlapati, N., & Spevack, D. (2019). Outcomes of coronary artery revascularization procedures in patients with antiphospholipid syndrome. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 20(12), 1053-1055.

65. Alberti, G., Zimmet, P. Z., Shaw, J., & Grundy, S. M. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: International Diabetes Federation.

66. Alessandri, C., Agmon-Levin, N., Conti, F., Perricone, C., Ortona, E., Pendolino, M., ... & Spinelli, F. R. (2017). Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in antiphospholipid syndrome: diagnostic value and relationship with clinical features. *Immunologic research*, 65(2), 524-531.
67. American Heart Association. (2017). *Classes of Heart Failure*. Retrieved from <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
68. Ames, P. R., Batuca, J. R., Ciampa, A., Iannaccone, L., & Alves, J. D. (2010). Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *The Journal of rheumatology*, 37(12), 2523-2530.
69. Ames, P. R., Margarita, A., Sokoll, K. B., Weston, M., & Brancaccio, V. (2005). Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(2), 315-317.
70. Amin, M. M., Ibrahim, A. M., Fahmy, E. M., Yassin, A. S., Abdallah, E. M., Abu-El Hassan, S. G., & Abdelsadik, A. (2018). Prognostic Value of Serum Antiphospholipid Antibodies in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The Egyptian journal of immunology*, 25(1), 143-151.
71. Andreoli, L., Chighizola, C. B., Banzato, A., Pons - Estel, G. J., de Jesus, G. R., Erkan, D., & APS ACTION. (2013). Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis care & research*, 65(11), 1869-1873.
72. APS Foundation of America. (2019). The Statistics. Retrieved from <http://www.apsfa.org/aps/>
73. Arad, A., Proulle, V., Furie, R. A., Furie, B. C., & Furie, B. (2011). β 2-Glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(12), 3453-3459.

74. Artenjak, A., Lakota, K., Frank, M., Čučnik, S., Rozman, B., Božič, B., ... & Sodin-Semrl, S. (2012). Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without overt autoimmunity. A critical updated review. *Autoimmunity reviews*, *11*(12), 873-882.

75. Artim-Esen, B., Pericleous, C., Mackie, I., Ripoll, V. M., Latchman, D., Isenberg, D., ... & Giles, I. (2015). Anti-factor Xa antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and their effects upon coagulation assays. *Arthritis research & therapy*, *17*(47), 1-10.

76. Asherson, R. A., Cervera, R., De Groot, P. G., Erkan, D., Boffa, M. C., Piette, J. C., ... & Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. (2003). Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, *12*(7), 530-534.

77. Avlas, O., Bragg, A., Fuks, A., Nicholson, J. D., Farkash, A., Porat, E., ... & Arad, M. (2015). TLR4 expression is associated with left ventricular dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *PloS one*, *10*(6), 1-15.

78. Ayan, M., Alshebani, Y., Tantoush, H., Salih, M., Abusnina, W., Khaddr, M., & Smer, A. (2019). Acute myocardial infarction in a young man with large left ventricular thrombus and the antiphospholipid syndrome. In *Baylor University Medical Center Proceedings*, *32*(1), 110-112.

79. Benhamou, Y., Bellien, J., Armengol, G., Brakenhielm, E., Adriouch, S., Iacob, M., ... & Jouen, F. (2014). Role of Toll - like receptors 2 and 4 in mediating endothelial dysfunction and arterial remodeling in primary arterial antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, *66*(11), 3210-3220.

80. Benjamin, E. J., Muntner, P., & Bittencourt, M. S. (2019). Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *139*(10), 56-528.

81. Berkun, Y., Elami, A., Meir, K., Mevorach, D., & Naparstek, Y. (2004). Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *127*(2), 414-420.

82. Bick, R. L., Ismail, Y., & Baker, W. F. (1993, October). Coagulation abnormalities in patients with precocious coronary artery thrombosis and patients failing coronary artery bypass grafting and percutaneous transcatheter angioplasty. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 19, No. 04, pp. 412-417). Copyright© 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.

83. Boles, J., & Mackman, N. (2010). Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*, 19(4), 370-378.

84. Bomfim, G. F., Santos, R. A. D., Oliveira, M. A., Giachini, F. R., Akamine, E. H., Tostes, R. C., ... & Carvalho, M. H. C. (2012). Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clinical science*, 122(11), 535-543.

85. Bourke, L. T., McDonnell, T., McCormick, J., Pericleous, C., Ripoll, V. M., Giles, I., ... & Ioannou, Y. (2018). Antiphospholipid antibodies enhance rat neonatal cardiomyocyte apoptosis in an in vitro hypoxia/reoxygenation injury model via p38 MAPK. *Cell death & disease*, 8(2549), 1-9.

86. Brownstein, L., Bartholomew, T. P., Silver, D. G., & Berry, C. M. (2003). A case report of mitral valve replacement in a patient with lupus antibody syndrome. *Perfusion*, 18(6), 373-376.

87. Bualeong, T., Kebir, S., Hof, D., Goelz, L., Graewe, M., Ehrentraut, S. F., ... & Ehrentraut, H. (2016). Tlr2 deficiency does not limit the development of left ventricular hypertrophy in a model of transverse aortic constriction induced pressure overload. *Journal of negative results in biomedicine*, 15(9), 1-11.

88. Caimi, G., Montana, M., Andolina, G., Hopps, E., & Lo Presti, R. (2019). Plasma Viscosity and NLR in Young Subjects with Myocardial Infarction: Evaluation at the Initial Stage and at 3 and 12 Months. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 13, 1-5.

89. Carrera-Marín, A. L., Romay-Penabad, Z., Papalardo, E., Reyes-Maldonado, E., García-Latorre, E., Vargas, G., ... & Pierangeli, S. (2012). C6 knock-out mice are protected from thrombophilia mediated by antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 21(14), 1497-1505.

90. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... & Reiner, Ž. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal*, *37*(39), 2999-3058.
91. Cervera, R., Asherson, R. A., Acevedo, M. L., Gomez-Puerta, J. A., Espinosa, G., De La Red, G., ... & Font, J. (2004). Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Annals of the rheumatic diseases*, *63*(10), 1312-1317.
92. Chen, C. Y. J., Yang, T. C., Chang, C., Lu, S. C., & Chang, P. Y. (2018). Homocysteine is a bystander for ST-segment elevation myocardial infarction: a case-control study. *BMC cardiovascular disorders*, *18*(33), 1-8.
93. Chen, H., Li, M., Liu, L., Dang, X., Zhu, D., & Tian, G. (2019). Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine*, *98*(26), 1-10.
94. Chen, P. P., & Giles, I. (2010). Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*, *12*(1), 45-52.
95. Chen, Q., Stone, P. R., Woon, S. T., Ching, L. M., Hung, S., McCowan, L. M. E., & Chamley, L. W. (2004). Antiphospholipid antibodies bind to activated but not resting endothelial cells: is an independent triggering event required to induce antiphospholipid antibody-mediated disease?. *Thrombosis research*, *114*(2), 101-111.
96. Cherif, Y., Jallouli, M., Hriz, H., Gouiaa, R., Marzouk, S., Snoussi, M., ... & Bahloul, Z. (2015). Late - onset primary antiphospholipid syndrome in the elderly: a report of seven cases. *International journal of rheumatic diseases*, *18*(1), 103-107.
97. Chevaller, A., Augusto, J. F., Subra, J. F., Lakomy, D., Olsson, N. O., Denomme, A. S., & Puechal, X. (2013). Patients positive for both MPO-ANCA and PR3-ANCA do not present idiopathic systemic necrotizing vasculitis. *La Presse Médicale*, *42*(4), 685-686.

98. Choi, H., Ahn, S. S., Song, J. J., Park, Y. B., Song, J., & Lee, S. W. (2019). Anti-phospholipid antibody syndrome occurrence in patients with persistent anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology international*, *39*(8), 1359-1367.
99. Chu, Y., Teng, J., Feng, P., Liu, H., Wang, F., & Li, X. (2019). Pentraxin-3 in coronary artery disease: A meta-analysis. *Cytokine*, *119*, 197-201.
100. Clarke, R., Valdes-Marquez, E., Hill, M., Gordon, J., Farrall, M., Hamsten, A., ... & Hopewell, J. C. (2018). Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open Heart*, *5*(000807), 1-7.
101. Colasanti, T., Alessandri, C., Capozzi, A., Sorice, M., Delunardo, F., Longo, A., ... & Valesini, G. (2012). Autoantibodies specific to a peptide of β 2-glycoprotein I cross-react with TLR4, inducing a proinflammatory phenotype in endothelial cells and monocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *120*(16), 3360-3370.
102. Conti, F., Capozzi, A., Truglia, S., Lococo, E., Longo, A., Misasi, R., ... & Sorice, M. (2014). The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome. *Journal of immunology research*, *2014*(389601), 1-7.
103. Corban, M. T., Duarte-Garcia, A., McBane, R. D., Matteson, E. L., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2017). Antiphospholipid syndrome: role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(18), 2317-2330.
104. Correia, A. F., Oliveira, D. C., & Sanctos, M. (2018). Coronary artery thromboses, stent thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome: case report. *Cardiology research*, *9*(2), 129-132.
105. De Craemer, A. S., Musial, J., & Devreese, K. M. J. (2016). Role of anti - domain 1 - β 2glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *14*(9), 1779-1787.
106. De Laat, B., Mertens, K., & De Groot, P. G. (2008). Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies—from clinical association to pathologic mechanism. *Nature clinical practice Rheumatology*, *4*(4), 192-199.

107. De Laat, B., Wu, X. X., van Lummel, M., Derksen, R. H., de Groot, P. G., & Rand, J. H. (2007). Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of β 2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*, *109*(4), 1490-1494.
108. Di Minno, M. N. D., Scalera, A., Tufano, A., Ambrosino, P., Bettiol, A., Silvestri, E., ... & Prisco, D. (2018). The association of adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis*, *278*, 60-65.
109. Diaz, M. N., & Becker, R. C. (1994). Anticardiolipin antibodies in patients with unstable angina. *Cardiology*, *84*(6), 380-384.
110. Duarte - Garcia, A., Pham, M. M., Crowson, C. S., Amin, S., Moder, K. G., Pruthi, R. K., ... & Matteson, E. L. (2019). The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population - based study. *Arthritis & Rheumatology*, *71*(9), 1545-1552.
111. Erdozain, J. G., Ruiz - Irastorza, G., Segura, M. I., Amigo, M. C., Espinosa, G., Pomar, J. L., ... & Khamashta, M. A. (2012). Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis care & research*, *64*(8), 1256-1260.
112. Erkan, D., Zuilu, S., & Tirnauer, J. S. (2014). Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *UpToDate*. *UpToDate*, Waltham.
113. Espinola-Zavaleta, N., Vargas-Barrón, J., Colmenares-Galvis, T., Cruz-Cruz, F., Romero-Cárdenas, A., Keirns, C., & Amigo, M. C. (1999). Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *American heart journal*, *137*(5), 973-978.
114. Farsi, A., Domeneghetti, M. P., Fedi, S., Capanni, M., Giusti, B., Marcucci, R., ... & Abbate, R. (1999). High prevalence of anti- β 2 glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity*, *30*(2), 93-98.

115. Fleetwood, T., Cantello, R., & Comi, C. (2018). Antiphospholipid syndrome and the neurologist: from pathogenesis to therapy. *Frontiers in neurology*, 1001, 1-13.
116. Forastiero, R., & Martinuzzo, M. (2008). Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 17(10), 872-877.
117. Franck, G., Mawson, T., Sausen, G., Salinas, M., Masson, G. S., Cole, A., ... & Shvartz, E. (2017). Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice: implications for superficial erosion. *Circulation research*, 121(1), 31-42.
118. Ganau, A., Devereux, R. B., Roman, M. J., De Simone, G., Pickering, T. G., Saba, P. S., ... & Laragh, J. H. (1992). Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(7), 1550-1558.
119. Gandhi, H., Ahmed, N., & Spevack, D. M. (2019). Prevalence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) amongst acute coronary syndrome in patients with antiphospholipid syndrome. *IJC Heart & Vasculature*, 22, 148-149.
120. Gary, T., Belaj, K., Bruckenberger, R., Hackl, G., Hafner, F., Froehlich, H., ... & Brodmann, M. (2013). Primary antiphospholipid antibody syndrome—one further aspect of thrombophilia in overweight and obese patients with venous thromboembolism. *Obesity*, 21(9), 463-466.
121. Gaubert, M., Marlinge, M., Alessandrini, M., Laine, M., Bonello, L., Fromonot, J., ... & Rossi, P. (2018). Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic signalling*, 14(2), 191-199.
122. Gavaghan, T. P., Krilis, S. A., Daggard, G. E., Baron, D. E., Hickie, J. B., & Chesterman, C. N. (1987). Anticardiolipin antibodies and occlusion of coronary artery bypass grafts. *The Lancet*, 330(8565), 977-978.

123. Gonzalez-Cordero, A., Ruiz-Rodríguez, M., Ramos-Parra, B., Carrillo-Vanas, J., Mesa-Pabón, M., & Franqui-Rivera, H. (2019). Acute ST-elevation myocardial infarction in a young patient with antiphospholipid syndrome. *SAGE open medical case reports*, 7, 1-5.
124. Gorki, H., Malinovski, V., & Stanbridge, R. D. (2008). The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *European journal of cardiothoracic surgery*, 33(2), 168-181.
125. Granger, D. N., Rodrigues, S. F., Yildirim, A., & Senchenkova, E. Y. (2010). Microvascular responses to cardiovascular risk factors. *Microcirculation*, 17(3), 192-205.
126. Greco, T. P., Amos, M. D., Conti-Kelly, A. M., Naranjo, J. D., & Ijdo, J. W. (2000). Testing for the antiphospholipid syndrome: importance of IgA anti-beta 2-glycoprotein I. *Lupus*, 9(1), 33-41.
127. Greco, T. P., Conti-Kelly, A. M., Anthony, J. R., Greco Jr, T., Doyle, R., Boisen, M., ... & Lopez, L. R. (2010). Oxidized-LDL/ β 2-glycoprotein I complexes are associated with disease severity and increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. *American journal of clinical pathology*, 133(5), 737-743.
128. Greco, T. P., Conti-Kelly, A. M., Greco Jr, T., Doyle, R., Matsuura, E., Anthony, J. R., & Lopez, L. R. (2009). Newer antiphospholipid antibodies predict adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *American journal of clinical pathology*, 132(4), 613-620.
129. Guo, T., Huang, L., Liu, C., Shan, S., Li, Q., Ke, L., & Cheng, B. (2017). The clinical value of inflammatory biomarkers in coronary artery disease: PTX3 as a new inflammatory marker. *Experimental gerontology*, 97, 64-67.
130. Gurlek, A., Özdöl, Ç., Pamir, G., Dinçer, I., Tutkak, H., & Oral, D. (2005). Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *International heart journal*, 46(4), 631-638.

131. Gurses, K. M., Kocyigit, D., Yalcin, M. U., Canpinar, H., Evranos, B., Canpolat, U., ... & Aytemir, K. (2018). Platelet Toll-like receptor and its ligand HMGB-1 expression is increased in the left atrium of atrial fibrillation patients. *Cytokine*, *103*, 50-56.
132. Gurses, K. M., Kocyigit, D., Yalcin, M. U., Canpinar, H., Oto, M. A., Ozer, N., ... & Aytemir, K. (2015). Enhanced platelet toll-like receptor 2 and 4 expression in acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *The American journal of cardiology*, *116*(11), 1666-1671.
133. Gustafsson, J. T., Gunnarsson, I., Källberg, H., Pettersson, S., Zickert, A., Vikerfors, A., ... & Svenungsson, E. (2015). Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, *74*(8), 1537-1543.
134. Higashikuni, Y., Tanaka, K., Kato, M., Nureki, O., Hirata, Y., Nagai, R., ... & Sata, M. (2013). Toll - like receptor - 2 mediates adaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload through interleukin - 1 β upregulation via nuclear factor κ b activation. *Journal of the American Heart Association*, *2*(6), 1-28.
135. Hjort, M., Eggers, K. M., Lindhagen, L., Agewall, S., Brodin, E. B., Collste, O., ... & Hofman-Bang, C. (2019). Increased Inflammatory Activity in Patients 3 Months after Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. *Clinical chemistry*, *65*(8), 1023-1030.
136. Hojnik, M., George, J., Ziporen, L., & Shoenfeld, Y. (1996). Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation*, *93*(8), 1579-1587.
137. Holle, J. U., Windmüller, M., Lange, C., Gross, W. L., Herlyn, K., & Csernok, E. (2013). Toll-like receptor TLR2 and TLR9 ligation triggers neutrophil activation in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology*, *52*(7), 1183-1189.
138. Huang, Z., Liu, Y., Liang, L., Liu, W., Sooranna, S. R., Mo, J., ... & Guo, J. (2019). Correlation between coronary stenosis and Toll-like receptors 2 and

4 levels in Chinese Zhuang patients with coronary heart disease. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(3), 2346-2352.

139. Hughes syndrome (2019). How common is Antiphospholipid Antibody Syndrome? Retrieved from <http://www.hughessyndrome.org/index.php/fq/>

140. Hughes, G. R., & Sangle, S. (2012). Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome). In *Clinician's Manual on Lupus* (pp. 73-80). Springer Healthcare, Tarporley.

141. Hughes, G. R., Harris, N. N., & Gharavi, A. E. (1986). The anticardiolipin syndrome. *The Journal of rheumatology*, 13(3), 486–489.

142. Ioannou, Y., Zhang, J. Y., Qi, M., Gao, L., Qi, J. C., Yu, D. M., ... & Rahman, A. (2011). Novel assays of thrombogenic pathogenicity in the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen $\beta 2$ - glycoprotein I. *Arthritis & Rheumatism*, 63(9), 2774-2782.

143. Ishida-Okawara, A., Oharaseki, T., Takahashi, K., Hashimoto, Y., Aratani, Y., Koyama, H., ... & Suzuki, K. (2001). Contribution of myeloperoxidase to coronary artery vasculitis associated with MPO-ANCA production. *Inflammation*, 25(6), 381-387.

144. Ito, S., & Hasuo, T. (2017). Intravascular images of coronary stenosis with multiple channels in a patient with antiphospholipid syndrome: the optical coherence tomography findings. *Internal Medicine*, 56(11), 1351-1356.

145. Jafarzadeh, A., Poorgholami, M., Nemati, M., & Rezayati, M. T. (2011). High serum levels of rheumatoid factor and anti-phosphatidylserine antibody in patients with ischemic heart disease. *Iranian Journal of Immunology*, 8(1), 34-44.

146. Kalunian, K. C., Middlekauff, H. R., Sayre, J., Ando, D. G., Mangotich, M., Hahn, B. H., & Peter, J. B. (1988). Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*, 85(5), 602-608.

147. Kampolis, C., Tektonidou, M., Moysakis, I., Tzelepis, G. E., Moutsopoulos, H., & Vlachoyiannopoulos, P. G. (2014, February). Evolution of cardiac dysfunction in patients with antiphospholipid antibodies and/or antiphospholipid syndrome: a 10-year follow-up study. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 43, No. 4, pp. 558-565). WB Saunders.
148. Kaptoge, S., Seshasai, S. R. K., Gao, P., Freitag, D. F., Butterworth, A. S., Borglykke, A., ... & Jørgensen, T. (2014). Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European heart journal*, 35(9), 578-589.
149. Kim, L. K., Yoon, J. W., Lee, D. H., Kim, K. M., Choi, S. H., Park, K. S., ... & Lim, S. (2016). Impact of metabolic syndrome on the progression of coronary calcium and of coronary artery disease assessed by repeated cardiac computed tomography scans. *Cardiovascular diabetology*, 15(92), 1-10.
150. Kinno, M., Waller, A.H., & Gardin, J.M. (2016). *Approaches to Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Mass: What Does Echocardiography Add?* Retrieved from <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/02/02/08/21/approaches-to-echocardiographic-assessment-of-left-ventricular-mass>
151. Kinoshita, M., Yokote, K., Arai, H., Iida, M., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., ... & Kihara, S. (2018). Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 25, 1-139.
152. Kolitz, T., Shiber, S., Sharabi, I., Winder, A., & Zandman-Goddard, G. (2019). Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. *Frontiers in immunology*, 941, 1-41.
153. Kolyada, A., Ke, Q., Karageorgos, I., Mahlawat, P., Barrios, D. A., Kang, P. M., & Beglova, N. (2016). Soluble analog of Apo ER 2 targeting beta2 - glycoprotein I in immune complexes counteracts hypertension in lupus - prone mice

with spontaneous antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(6), 1298-1307.

154. Kravvariti, E., Konstantonis, G., Sfrikakis, P. P., & Tektonidou, M. G. (2018). Progression of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus versus rheumatoid arthritis: the impact of low disease activity. *Rheumatology*, 57(12), 2158-2166.

155. Krnic-Barrie, S., O'Connor, C. R., Looney, S. W., Pierangeli, S. S., & Harris, E. N. (1997). A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Archives of Internal Medicine*, 157(18), 2101-2108.

156. Kulkarni, S. K., Moorthy, N., & Ramalingam, R. (2019). Valvular heart disease in Antiphospholipid antibody syndrome: Isolated Tricuspid stenosis. *Echocardiography*, 36(3), 598-601.

157. Kuvikova, I., & Shevchuk, S. (2014). Patients with have a level of endothelin-1 an antifosfolipid syndrome: connection is with motion of disease, disfunction of endothelia and atherosclerosis. *Likars' ka sprava*, 12, 26-33.

158. Lagana, B., Baratta, L., Tubani, L., Golluscio, V., Delfino, M., & Fanelli, F. R. (2001). Myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with primary antiphospholipid syndrome: case report and literature review. *Angiology*, 52(11), 785-788.

159. Lambrianides, A., Carroll, C. J., Pierangeli, S. S., Pericleous, C., Branch, W., Rice, J., ... & Giles, I. P. (2010). Effects of polyclonal IgG derived from patients with different clinical types of the antiphospholipid syndrome on monocyte signaling pathways. *The Journal of Immunology*, 184(12), 6622-6628.

160. Lambrianides, A., Turner - Stokes, T., Pericleous, C., Ehsanullah, J., Papadimitraki, E., Poulton, K., ... & Latchman, D. (2011). Interactions of human monoclonal and polyclonal antiphospholipid antibodies with serine proteases involved in hemostasis. *Arthritis & Rheumatism*, 63(11), 3512-3521.

161. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... & Lancellotti, P. (2015). Recommendations for cardiac chamber

quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271.

162. Lieby, P., Soley, A., Levallois, H., Hugel, B., Freyssinet, J. M., Cerutti, M., ... & Martin, T. (2001). The clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an extreme antibody heterogeneity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 97(12), 3820-3828.

163. Litvinova, E., Darnige, L., Kirilovsky, A., Burnel, Y. A. N. N., de Luna, G., & Dragon-Durey, M. A. (2018). Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria. *Frontiers in immunology*, 9(2971), 1-10.

164. Liu, T., Han, C., Sun, L., Ding, Z., Shi, F., Wang, R., ... & Liu, J. (2019). Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coronary artery disease*, 30(7), 528.

165. Loczi, L., Kappelmayer, J., Tarr, T., & Bagoly, Z. (2019). Antiphospholipid syndrome and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol. Polska*, 78, 6-14.

166. Ma, Y., Peng, D., Liu, C., Huang, C., & Luo, J. (2017). Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B 12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. *BMC cardiovascular disorders*, 17(37), 1-7.

167. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & Graham, I. M. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*, 41(1), 111-188.

168. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., ... & Galderisi, M. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 22(4), 193-278.
169. Martin, J. A., Hamilton, B. E., Ventura, S. J., Osterman, M. J., Kirmeyer, S., Mathews, T. J., & Wilson, E. C. (2011). Births: final data for 2009. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 60(1), 1-70.
170. Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., ... & Senior, R. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(6), 577-605.
171. Massoudy, P., Cetin, S. M., Thielmann, M., Kienbaum, P., Piotrowski, J. A., Marggraf, G., ... & Jakob, H. (2005). Antiphospholipid syndrome in cardiac surgery—an underestimated coagulation disorder?. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 28(1), 133-137.
172. Mavrogeni, S. I., Markousis-Mavrogenis, G., Karapanagiotou, O., Toutouzas, K., Argyriou, P., Velitsista, S., ... & Tektonidou, M. G. (2019). Silent Myocardial Perfusion Abnormalities Detected by Stress Cardiovascular Magnetic Resonance in Antiphospholipid Syndrome: A Case-Control Study. *Journal of clinical medicine*, 8(7), 1084.
173. Meroni, P. L. (Ed.). (2014). *Antiphospholipid Antibody Syndrome: From Bench to Bedside*. Springer.
174. Meroni, P. L., Raschi, E., Testoni, C., Parisio, A., & Borghi, M. O. (2004). Innate immunity in the antiphospholipid syndrome: role of toll-like receptors in endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity reviews*, 3(7-8), 510-515.

175. Mian, M. O. R., He, Y., Bertagnolli, M., Mai-Vo, T. A., Fernandes, R. O., Boudreau, F., ... & Nuyt, A. M. (2019). TLR (Toll-Like Receptor) 4 Antagonism Prevents Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction Caused by Neonatal Hyperoxia Exposure in Rats. *Hypertension*, 74(4), 843-853.
176. Million, M., Bardin, N., Bessis, S., Nouiakh, N., Douliery, C., Edouard, S., ... & Chaudier, B. (2017). Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: a cross-sectional study. *Medicine*, 96(29), 1-7.
177. Milutinovic, A., Šuput, D., & Zorc-Pleskovič, R. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20(1), 21-30.
178. Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., Brey, R. L., Cervera, R. H. W. M., ... & Reber, G. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(2), 295-306.
179. Morton, K., Krilis, S., Baron, D., Gavaghan, T., Daggard, G., Hickie, J., & Chesterman, C. (1986). Coronary artery bypass graft failure—an autoimmune phenomenon?. *The Lancet*, 328(8520), 1353-1357.
180. Mourguet, M., Chauveau, D., Faguer, S., Ruidavets, J. B., Béjot, Y., Ribes, D., ... & Adoue, D. (2019). Increased ischemic stroke, acute coronary artery disease and mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Journal of autoimmunity*, 96, 134-141.
181. Moxey, J., Huq, M., Proudman, S., Sahhar, J., Ngian, G. S., Walker, J., ... & Roddy, J. (2019). Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy*, 21(57), 1-12.
182. Murthy, V., Willis, R., Romay - Penabad, Z., Ruiz - Limón, P., Martínez - Martínez, L. A., Jatwani, S., ... & Liu, J. (2013). Value of Isolated IgA Anti- β 2 - Glycoprotein I Positivity in the Diagnosis of the Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 65(12), 3186-3193.

183. Mustonen, P., Lehtonen, K. V., Javela, K., & Puurunen, M. (2014). Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus*, 23(14), 1468-1476.
184. Nayer, A., & Ortega, L. M. (2014). Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Journal of nephropathology*, 3(1), 9-17.
185. Nazarova, M. (2018) *Clinical and pathogenetic significance of antiphospholipid syndrome components in patients with coronary heart disease, EAS 2018 Congress*. Atherosclerosis, Vol. 275, e108.
186. Nazarova, M. S., Stanislavchuk, M. A., Burdeina, L. V., & Zaichko, N. V. (2020). Antiphospholipid and antineutrophil antibodies levels in men with stable coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis and its relationship with the disease manifestation. *Wiadomosci Lekarskie*, 73(3), 466-470.
187. Nazarova, M., Stanislavchuk, M., Burdeina, L. (2018). *AB0602 Antiphospholipid syndrome components in patients with coronary heart disease, Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2018*. Conference paper in *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(2), 1452.
188. Nazarova, M., Stanislavchuk, M., Burdeina, L. (2020) Features of myocardial remodeling in men with post-infarction cardiosclerosis and its relationship with toll-like receptors 2 and 4 in serum. *Sciences of Europe*, 2(48), 22-26.
189. Nazir, S., Tachamo, N., Lohani, S., Hingorani, R., Poudel, D. R., & Donato, A. (2017). Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coronary artery disease*, 28(4), 332-335.
190. Neshar, G., Ilany, J., Rosenmann, D., & Abraham, A. S. (1997, August). Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 27, No. 1, pp. 27-35). WB Saunders.
191. Neupane, R., Jin, X., Sasaki, T., Li, X., Murohara, T., & Cheng, X. W. (2019). Immune Disorder in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clinical*

Implications of Using Circulating T-Cell Subsets as Biomarkers. *Circulation Journal*, 83(7), 1431-1438.

192. Noureldine, M. H. A., Haydar, A. A., Berjawi, A., Elnawar, R., Sweid, A., Khamashta, M. A., ... & Uthman, I. (2017). Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria?. *Immunologic research*, 65(1), 230-241.

193. O'sullivan, K. M., Ford, S. L., Longano, A., Kitching, A. R., & Holdsworth, S. R. (2018). Intrarenal Toll-like receptor 4 and Toll-like receptor 2 expression correlates with injury in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 315(5), 1283-1294.

194. Oh, J., Park, S., Yu, H. T., Chang, H. J., Lee, S. H., Kang, S. M., & Choi, D. (2016). Lack of superiority for soluble ST2 over high sensitive C-reactive protein in predicting high risk coronary artery calcium score in a community cohort. *Yonsei medical journal*, 57(6), 1347-1353.

195. Olech, E., & Merrill, J. T. (2006). The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*, 8(2), 100-108.

196. Ortona, E., Capozzi, A., Colasanti, T., Conti, F., Alessandri, C., Longo, A., ... & Hughes, G. R. (2010). Vimentin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 116(16), 2960-2967.

197. Pai, J. K., Mukamal, K. J., Rexrode, K. M., & Rimm, E. B. (2008). C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies. *PLoS One*, 1(1395), 1-8.

198. Papalardo, E., Romay - Penabad, Z., Willis, R., Christadoss, P., Carrera - Marin, A. L., Reyes - Maldonado, E., ... & Pierangeli, S. (2017). Major histocompatibility complex class II alleles influence induction of pathogenic antiphospholipid antibodies in a mouse model of thrombosis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(10), 2052-2061.

199. Park, S. H., Jang, S., Park, C. J., & Chi, H. S. (2016). Clinical application of revised laboratory classification criteria for antiphospholipid antibody syndrome: Is the follow-up interval of 12 weeks instead of 6 weeks significantly useful?. *BioMed research international*, 2016.
200. Pastori, D., Bucci, T., Triggiani, M., Ames, P. R., Parrotto, S., Violi, F., ... & Farcomeni, A. (2019). Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *Autoimmunity reviews*, 18(5), 519-525.
201. Pengo, V., Ruffatti, A., Del Ross, T., Tonello, M., Cuffaro, S., Hoxha, A., ... & Padayattil Jose, S. (2013). Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(8), 1527-1531.
202. Pennings, M. T. T., Derksen, R. H. W. M., Van Lummel, M., Adelmeijer, J., Vanhoorelbeke, K., Urbanus, R. T., ... & De Groot, P. G. (2007). Platelet adhesion to dimeric $\beta 2$ - glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein Iba and apolipoprotein E receptor 2'. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(2), 369-377.
203. Perez, D., Stojanovich, L., Naranjo, L., Stanisavljevic, N., Bogdanovic, G., Serrano, M., & Serrano, A. (2018). Presence of Immune Complexes of IgG/IgM bound to B2-glycoprotein I is associated with non-criteria clinical manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Frontiers in immunology*, 9(2644), 1-11.
204. Perez-Sanchez, C., Ruiz-Limon, P., Aguirre, M. A., Bertolaccini, M. L., Khamashta, M. A., Rodriguez-Ariza, A., ... & Gonzalez-Reyes, J. A. (2012). Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q10 treatment. *Blood*, 119(24), 5859-5870.
205. Pericleous, C., Ruiz-Limón, P., Romay-Penabad, Z., Marín, A. C., Garza-Garcia, A., Murfitt, L., ... & Ioannou, Y. (2015). Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to

domain I of β 2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. *Rheumatology*, 54(4), 722-727.

206. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Jessup, M. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129-2200.

207. Pryshchep, O., Ma-Krupa, W., Younge, B. R., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2008). Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*, 118(12), 1276-1284.

208. Quillard, T., Araújo, H. A., Franck, G., Shvartz, E., Sukhova, G., & Libby, P. (2015). TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *European heart journal*, 36(22), 1394-1404.

209. Quillard, T., Franck, G., Mawson, T., Folco, E., & Libby, P. (2017). Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Current opinion in lipidology*, 28(5), 434-441.

210. Ramadan, M. M., Tachikawa, H., Kodama, M., Okawara, A., Mitsuma, W., Ito, M., ... & Suzuki, K. (2008). A pilot-controlled study of myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA) in the coronary circulation. *International journal of cardiology*, 128(1), 114-116.

211. Ramesh, S., Morrell, C. N., Tarango, C., Thomas, G. D., Yuhanna, I. S., Girardi, G., ... & Salmon, J. E. (2011). Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via β 2GPI and apoER2. *The Journal of clinical investigation*, 121(1), 120-131.

212. Raschi, E., Borghi, M. O., Grossi, C., Brogгинi, V., Pierangeli, S., & Meroni, P. L. (2008). Toll-like receptors: another player in the pathogenesis of the anti-phospholipid syndrome. *Lupus*, 17(10), 938-943.

213. Raschi, E., Testoni, C., Bosisio, D., Borghi, M. O., Koike, T., Mantovani, A., & Meroni, P. L. (2003). Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *101*(9), 3495-3500.
214. Ripoll, V. M., Lambrianides, A., Pierangeli, S. S., Poulton, K., Ioannou, Y., Heywood, W. E., ... & Giles, I. P. (2014). Changes in regulation of human monocyte proteins in response to IgG from patients with antiphospholipid syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *124*(25), 3808-3816.
215. Ritis, K., Doumas, M., Mastellos, D., Micheli, A., Giaglis, S., Magotti, P., ... & Lambris, J. D. (2006). A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *The Journal of Immunology*, *177*(7), 4794-4802.
216. Roger, V. L. (2012). Go AS Lloyd-Jones DM Benjamin EJ Berry JD Borden WB et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, *125*(1), 188-197.
217. Roman, M. J., Salmon, J. E., Sobel, R., Lockshin, M. D., Sammaritano, L., Schwartz, J. E., & Devereux, R. B. (2001). Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *American Journal of Cardiology*, *87*(5), 663-666.
218. Romay-Penabad, Z., Aguilar-Valenzuela, R., Urbanus, R. T., Derksen, R. H., Pennings, M. T., Papalardo, E., ... & Pierangeli, S. S. (2011). Apolipoprotein E receptor 2 is involved in the thrombotic complications in a murine model of the antiphospholipid syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *117*(4), 1408-1414.
219. Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., ... & Alla, F. (2017). Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(1), 1-25.

220. Sadanand, S., Paul, B. J., Thachil, E. J., & Meletath, R. (2016). Dyslipidemia and its relationship with antiphospholipid antibodies in APS patients in North Kerala. *European journal of rheumatology*, 3(4), 161-164.
221. Salmon, J. E., & de Groot, P. G. (2008). Pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 17(5), 405-411.
222. Salvador, B., Arranz, A., Francisco, S., Cordoba, L., Punzon, C., Llamas, M. Á., & Fresno, M. (2016). Modulation of endothelial function by Toll like receptors. *Pharmacological research*, 108, 46-56.
223. Satta, N., Dunoyer-Geindre, S., Reber, G., Fish, R. J., Boehlen, F., Kruithof, E. K., & de Moerloose, P. (2007). The role of TLR2 in the inflammatory activation of mouse fibroblasts by human antiphospholipid antibodies. *Blood*, 109(4), 1507-1514.
224. Satta, N., Kruithof, E. K., Fickentscher, C., Dunoyer-Geindre, S., Boehlen, F., Reber, G., ... & De Moerloose, P. (2011). Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(20), 5523-5531.
225. Sayols-Baixeras, S., Lluís-Ganella, C., Lucas, G., & Elosua, R. (2014). Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *The application of clinical genetics*, 7, 15-32.
226. Schreiber, K., Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Nielsen, H. S., & Jacobsen, S. (2016). Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Ugeskrift for laeger*, 178(3), 1-9.
227. Sciascia, S., Radin, M., Unlu, O., Erkan, D., & Roccatello, D. (2018). Infodemiology of antiphospholipid syndrome: Merging informatics and epidemiology. *European journal of rheumatology*, 5, 92-95.
228. Sebastiani, G. D., Iuliano, A., Cantarini, L., & Galeazzi, M. (2016). Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: an update. *Autoimmunity reviews*, 15(5), 433-439.

229. Seifarth, H., Schlett, C. L., Lehman, S. J., Bamberg, F., Donnelly, P., Januzzi, J. L., ... & Hoffmann, U. (2014). Correlation of concentrations of high-sensitivity troponin T and high-sensitivity C-reactive protein with plaque progression as measured by CT coronary angiography. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 8(6), 452-458.
230. Serrano, C. V., De Mattos, F. R., Pitta, F. G., Nomura, C. H., de Lemos, J., Ramires, J. A. F., & Kalil-Filho, R. (2019). Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators of inflammation*, 2019(6513847), 1-8.
231. Shah, A. S., Din, J. N., Payne, J. R., Dhaun, N., Denvir, M. A., & Mills, N. L. (2011). Coronary angiitis and cardiac arrest in antineutrophil cytoplasmic-antibody associated systemic vasculitis. *Circulation*, 123(6), 230-231.
232. Shah, H., Jan, M. U., Altaf, A., & Salahudin, M. (2018). Correlation of hyper-homocysteinemia with coronary artery disease in absence of conventional risk factors among young adults. *Journal of the Saudi Heart Association*, 30(4), 305-310.
233. Shevchuk, S. V., Sehedá, I., & Kuvikova, I. P. (2013). Dyslipidemia in patients with antiphospholipid syndrome and its association with endothelial dysfunction and atherosclerotic changes in the carotid arteries. *Likars' ka sprava*, 2, 38-47.
234. Shi, T., Giannakopoulos, B., Yan, X., Yu, P., Berndt, M. C., Andrews, R. K., ... & Krilis, S. A. (2006). Anti- $\beta 2$ - glycoprotein I antibodies in complex with $\beta 2$ - glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib - IX - V. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(8), 2558-2567.
235. Sletnes, K. E., Wisløff, F., Smith, P., Arnesen, H., & Abdelnoor, M. (1992). Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to

mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *The lancet*, 339(8791), 451-453.

236. Sopasakis, V. R., Sandstedt, J., Johansson, M., Lundqvist, A., Bergström, G., Jeppsson, A., & Hultén, L. M. (2019). Toll-like receptor-mediated inflammation markers are strongly induced in heart tissue in patients with cardiac disease under both ischemic and non-ischemic conditions. *International journal of cardiology*, 293, 238-247.

237. Sorice, M., Longo, A., Capozzi, A., Garofalo, T., Misasi, R., Alessandri, C., ... & Valesini, G. (2007). Anti- β_2 - glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor α and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis & Rheumatism*, 56(8), 2687-2697.

238. Spertus, J. A., Winder, J. A., Dewhurst, T. A., Deyo, R. A., Prodzinski, J., McDonnell, M., & Fihn, S. D. (1995). Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 25(2), 333-341.

239. Spurthi, K. M., Sarikhani, M., Mishra, S., Desingu, P. A., Yadav, S., Rao, S., ... & Jain, A. (2018). Toll-like receptor 2 deficiency hyperactivates the FoxO1 transcription factor and induces aging-associated cardiac dysfunction in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 293(34), 13073-13089.

240. Status, W. P. (1995). The use and interpretation of anthropometry. *WHO technical report series*, 854, 1-452.

241. Stepien, K., Nowak, K., Wypasek, E., Zalewski, J., & Undas, A. (2019). High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *International journal of cardiology*, 290, 1-6.

242. Strang, F., & Schunkert, H. (2014). C-reactive protein and coronary heart disease: all said—is not it?. *Mediators of inflammation*, 2014, 1-7.

243. Suppiah, R., Judge, A., Batra, R., Flossmann, O., Harper, L., Höglund, P., ... & Davis Jr, J. C. (2011). A model to predict cardiovascular events

in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis care & research*, 63(4), 588-596.

244. Tanimura, K., Jin, H., Suenaga, T., Morikami, S., Arase, N., Kishida, K., ... & Horita, T. (2015). β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(18), 2835-2844.

245. Taskesen, T., Sekhon, H., Wroblewski, I., Goldfarb, M., Ahmad, M. B., Nguyen, Q. T., ... & Dadkhah, S. (2017). Usefulness of mean platelet volume to predict significant coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*, 119(2), 192-196.

246. Tektonidou, M. G., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., ... & Khamashta, M. A. (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(10), 1296-1304.

247. Tektonidou, M. G., Ioannidis, J. P. A., Moysakis, I., Boki, K. A., Vassiliou, V., Vlachoyiannopoulos, P. G., ... & Moutsopoulos, H. M. (2001). Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 60(1), 43-48.

248. Timmers, L., Sluijter, J. P., van Keulen, J. K., Hoefler, I. E., Nederhoff, M. G., Goumans, M. J., ... & Piek, J. J. (2008). Toll-like receptor 4 mediates maladaptive left ventricular remodeling and impairs cardiac function after myocardial infarction. *Circulation research*, 102(2), 257-264.

249. Trentin-Sonoda, M., da Silva, R. C., Kmit, F. V., Abrahão, M. V., Cahli, G. M., Brasil, G. V., ... & Medei, E. (2015). Knockout of toll-like receptors 2 and 4 prevents renal ischemia-reperfusion-induced cardiac hypertrophy in mice. *PloS one*, 10(10), 1-21.

250. Tufano, A., Lembo, M., Di Minno, M. N., Nardo, A., Esposito, R., Santoro, C., ... & Galderisi, M. (2018). Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study. *International journal of cardiology*, 271, 366-370.

251. Turiel, M., Muzzupappa, S., Gottardi, B., Crema, C., Sarzi-
Puttini, P., & Rossi, E. (2000). Evaluation of cardiac abnormalities and embolic
sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal
echocardiography. *Lupus*, 9(6), 406-412.
252. Uehara, A., Sato, T., Iwashiro, A., & Yokota, S. (2009). PR3-ANCA
in Wegener's granulomatosis prime human mononuclear cells for enhanced
activation via TLRs and NOD1/2. *Diagnostic pathology*, 4(23), 1-10.
253. Urbanus, R. T., Pennings, M. T. T., Derksen, R. H. W. M., & De
Groot, P. G. (2008). Platelet activation by dimeric $\beta 2$ - glycoprotein I requires
signaling via both glycoprotein Iba and apolipoprotein E receptor 2'. *Journal of
Thrombosis and Haemostasis*, 6(8), 1405-1412.
254. Urbanus, R. T., Siegerink, B., Roest, M., Rosendaal, F. R., de Groot,
P. G., & Algra, A. (2009). Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial
infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control
study. *The Lancet Neurology*, 8(11), 998-1005.
255. Vaarala, O., Mänttari, M., Manninen, V., Tenkanen, L., Puurunen,
M., Aho, K., & Palosuo, T. (1995). Anti-cardiolipin antibodies and risk of
myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged
men. *Circulation*, 91(1), 23-27.
256. Vega-Ostertag, M. E., Raschi, E., Liu, X., Romay-Penabad, Z., De
Micheli, V., Galli, M., ... & Meroni, P. L. (2007). Toll-like receptor and
antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Annals of the rheumatic
diseases*, 66(10), 1327-1333.
257. Veres, K., Lakos, G., Kerényi, A., Szekanecz, Z., Szegedi, G.,
Shoenfeld, Y., & Soltesz, P. (2004). Antiphospholipid antibodies in acute coronary
syndrome. *Lupus*, 13(6), 423-427.
258. Vogiatzis, I., Samaras, A., Grigoriadis, S., Sdogkos, E.,
Koutsampasopoulos, K., & Bostanitis, I. (2019). The Mean Platelet Volume in the
Prognosis of Coronary Artery Disease Severity and Risk Stratification of Acute
Coronary Syndromes. *Medical Archives*, 73(2), 76.

259. Wang, J. W., Fontes, M. S., Wang, X., Chong, S. Y., Kessler, E. L., Zhang, Y. N., ... & Van Veen, T. A. (2017). Leukocytic toll-like receptor 2 deficiency preserves cardiac function and reduces fibrosis in sustained pressure overload. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.
260. Wang, L., Li, Y. L., Zhang, C. C., Cui, W., Wang, X., Xia, Y., ... & Li, H. H. (2014). Inhibition of Toll-like receptor 2 reduces cardiac fibrosis by attenuating macrophage-mediated inflammation. *Cardiovascular research*, 101(3), 383-392.
261. Wang, W., Wu, L., Du, X., Zhang, F., Ullah, S. H., Lei, T., ... & Yan, X. (2019). Anti-Toll-like receptor 2 antibody inhibits nuclear factor kappa B activation and attenuates cardiac damage in high-fat-feeding rats. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 51(4), 347-355.
262. Wang, Y., Chen, L., Tian, Z., Shen, X., Wang, X., Wu, H., ... & Liang, J. (2018). CRISPR - Cas9 mediated gene knockout in human coronary artery endothelial cells reveals a pro - inflammatory role of TLR2. *Cell biology international*, 42(2), 187-193.
263. Wensley, F., Gao, P., Burgess, S., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Shah, T., ... & Danesh, J. (2011). Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *Bmj*, 342(d548), 1-8.
264. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.
265. Wincup, C., & Ioannou, Y. (2018). The Differences Between Childhood and Adult Onset Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in pediatrics*, 6(362), 1-10.

266. World Health Organisation. (2015). *World report on ageing and health*. Retrieved from <http://www.who.int>.
267. Wu, R. N., Yu, T. Y., Zhou, J. C., Li, M., Gao, H. K., Zhao, C., ... & Wu, Y. Q. (2018). Targeting HMGB1 ameliorates cardiac fibrosis through restoring TLR2-mediated autophagy suppression in myocardial fibroblasts. *International journal of cardiology*, 267, 156-162.
268. Wu, S., Xu, Z., & Liang, H. (2014). Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(215), 1-7.
269. Xiao, P., Shi, J., & Liu, X. (2019). Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 39(6).
270. Yang, Z., Shi, L., Xue, Y., Zeng, T., Shi, Y., Lin, Y., & Liu, L. (2019). Interleukin-32 increases in coronary arteries and plasma from patients with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*, 497, 104-109.
271. Yoo, J., Ahn, S. S., Jung, S. M., Song, J. J., Park, Y. B., & Lee, S. W. (2019). Persistent antiphospholipid antibodies are associated with thrombotic events in ANCA-associated vasculitis: A retrospective monocentric study. *nefrologia*, 39(4), 395-401.
272. Zhang, J., & McCrae, K. R. (2005). Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti- β 2 glycoprotein I antibodies. *Blood*, 105(5), 1964-1969.
273. Zhang, P., Shao, L., & Ma, J. (2018). Toll-like receptors 2 and 4 predict new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction patients. *International heart journal*, 59(1), 64-70.
274. Zheng, Y., Zhang, Y., Cai, M., Lai, N., Chen, Z., & Ding, M. (2019). Central nervous system involvement in ANCA-associated vasculitis: what neurologists need to know. *Frontiers in neurology*, 9(1166), 1-11.
275. Zorc-Pleskovic, R., Pleskovič, A., Vraspir-Porenta, O., Zorc, M., & Milutinović, A. (2018). Immune cells and vasa vasorum in the tunica media of

atherosclerotic coronary arteries. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 18(3), 240-245.

276. Zuily, S., Huttin, O., Mohamed, S., Marie, P. Y., Selton-Suty, C., & Wahl, D. (2013). Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports*, 15(320), 1-7.

ДОДАТКИ

Додаток А

**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.
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.
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.
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.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
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.

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.
13. Назарова, М. С. Рівень С-реактивного протеїну у хворих ІХС із післяінфарктом 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.
14. Назарова, М. С. Аналіз лабораторних показників антифосфоліпідного синдрому у пацієнтів із ішемічною хворобою серця із післяінфарктом 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.
15. Назарова, М. С. Аналіз факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктом 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.
16. Назарова, М. С. Аналіз лікування хворих ішемічною хворобою серця із післяінфарктом кардіосклерозом у Вінницькій області / М.С. Назарова, М. А. Станіславчук, Л. В. Бурдейна // Матеріали IX 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.

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.
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.
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.
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.
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.

Апробація результатів дисертації:

- XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок у науку - 2016» (Вінниця, 7-8 квітня 2016) – публікація та усна доповідь;

- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 27-28 квітня 2016) – публікація та стендова доповідь;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 9 грудня 2016) – публікація та стендова доповідь;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 25-26 квітня 2017) – публікація та стендова доповідь;
- XV міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2018» (Вінниця, 18-20 квітня 2018) – публікація та усна доповідь;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 26 квітня 2018) – публікація та усна доповідь;
- The 86th Congress of the European Atherosclerosis Society (Lisbon, 05-08.2018) – публікація та стендова доповідь;
- XVI міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2019» (Вінниця, 18-19 квітня 2019) – стендова доповідь;
- науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» до 70-річчя від дня народження професора О.О. Пентюка (Вінниця, 17 жовтня 2019) – усна доповідь;
- науково-практичній конференції «Особливості надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання в сучасних умовах», присвяченої пам'яті академіка М.Д. Стражеска (Київ, 13-14 лютого 2020) – усна доповідь.

Додаток Б
Акти впровадженнь
Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального некомерційного підприємства
«Вінницька обласна клінічна лікарня
імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради»
Жупанов С.В.

«20» 01 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

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

4. Де і коли впроваджено: в клінічну роботу клінічного кардіологічного відділення з ліжками реабілітації кардіологічних хворих Комунального некомерційного підприємства «Вінницької обласної клінічної лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради» у 2019-2020 роках.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової, а саме сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну, у клінічній практиці лікаря-кардіолога підвищує ефективність оцінювання якості життя та контролю за перебігом захворювання у пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач

клінічним кардіологічним відділенням
з ліжками реабілітації
кардіологічних хворих

С.В. Шершун

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Науково-дослідного інституту реабілітації
осіб з інвалідністю
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., проф. Шевчук В. І.

“ 01 ” “ 04 ” 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

1. Назарова М.С., Станіславчук М.А., Бурдейна Л.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом // “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2017, №2 (Т.21). – С.436-440.

4. Де і коли впроваджено: в клінічну роботу відділення експертизи науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової, а саме сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну, у клінічній практиці лікаря-експерта підвищує ефективність оцінювання якості життя та контролю за перебігом захворювання у пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення експертизи, к.мед.н.

Куриленко І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП «Івано-Франківський обласний
клінічний кардіологічний центр Івано-
Франківської обласної ради»

Якимчук В.М.

« 18 » 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

1. Назарова М.С., Станіславчук М.А., Бурдейна Л.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом // «Вісник Вінницького національного медичного університету». 2017, №2 (Т.21). – С.436-440.

4. Де і коли впроваджено: в клінічну роботу відділення хронічної ішемічної хвороби серця у 2019-2020 роках.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової, а саме сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну, у клінічній практиці лікаря-кардіолога підвищує ефективність оцінювання якості життя та контролю за перебігом захворювання у пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділенням хронічної
ішемічної хвороби серця

Г.В.Кернякевич

Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 Коомунального некомерційного підприємства
 «Хмельницький обласний серцево-судинний центр»
 Хмельницької обласної Ради
 Кланца А.І.

« 23 » 01 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

1. Назарова М.С., Станіславчук М.А., Бурдейна Л.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом // «Вісник Вінницького національного медичного університету». 2017, №2 (Т.21). – С.436-440.

4. Де і коли впроваджено: в клінічну роботу кардіологічних відділень Коомунального некомерційного підприємства «Хмельницького обласного серцево-судинного центру Хмельницької обласної Ради» у 2019-2020 роках.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової, а саме сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну, у клінічній практиці лікаря-кардіолога підвищує ефективність оцінювання якості життя та контролю за перебігом захворювання у пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора
 з амбулаторно-пліклінічної роботи,
 к.мед.н., доцент



Н.В. Щепіна

Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
обласного комунального
некомерційного підприємства
«Чернівецький обласний
клінічний кардіологічний центр»
Маковійчук І.О.

“ 29 ” 01 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. **Установа-розробник, адреса, автор:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. **Джерела інформації:** Назарова М.С., Станіславчук М.А., Бурдейна Л.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом // “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2017, №2 (Т.21). – С.436-440.

4. **Де і коли впроваджено** в роботу відділення ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр» у вересні 2019 року – лютому 2020 року.

5. **Термін впровадження:** 6 місяців.

6. **Загальна кількість спостережень:** 15 хворих.

7. **Результати застосування методу:**

- позитивні (кількість спостережень) – 15 хворих

- негативні

– не виявлено

8. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової, а саме сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну, у клінічній практиці лікаря-кардіолога підвищує ефективність оцінювання якості життя та контролю за перебігом захворювання у пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

9. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення

Білецька С.С.

Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
академік НАМН України,
д.мед.н., проф. В.М. Мороз

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

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

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019 р. році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки психологічного патерну у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідазації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності оцінки стану здоров'я пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

М.А. Станіславчук

Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
академії ІІІ НАН України,
д.мед.н., проф. В.М. Мороз



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

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

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019 р. році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки психологічного патерну у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідазації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності оцінки стану здоров'я пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

С.В. Шевчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор Вакалюк І.П.

“ 19 ” _____ 20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.

3. Джерела інформації:

1. Назарова М.С., Станіславчук М.А., Бурдейна Л.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом // “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2017, №2 (Т.21). – С.436-440.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету у 2019 р.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки психологічного патерну у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідації, культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності оцінки стану здоров'я пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
та медсестринства, д.мед.н., професор

 Н.М.Середюк

Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»,

доцент І.В. Геруш

“ 28 ” 01 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом.
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Назарова Марина Сергіївна.
- 3. Джерела інформації:**
1. Назарова М.С., Станіславчук М.А., Бурдейна Л.В., Мазорчук Ю.М., Щугарева Н.В. Використання сучасних опитувальників для визначення психологічного патерну хворих ІХС чоловічої статі із післяінфарктним кардіосклерозом // “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2017, №2 (Т.21). – С.436-440.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету у вересні 2019 року – грудні 2019 року.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень М.С. Назарової в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки психологічного патерну у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності оцінки стану здоров'я пацієнтів з ішемічною хворобою серця.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,
д.мед.н., професор



О.І. Федів