Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

**Митрушкін Дмитро Ігоревич**

**УДК: 616.12-005.4+616.153.96+ 616-092-001.18**

**Патогенетична роль і прогностичне значення системи інсуліноподібного фактора росту при різних формах ішемічної хвороби серця**

14.01.11 - кардіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Сімферополь - 2008 р.**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Ушаков Олексій Віталійович**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини № 1;

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Сюрін Олексій Авраамович**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини № 2;

доктор медичних наук, професор **Сиволап Віктор Денисович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 1.

Захист відбудеться «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о\_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.01 у Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна 5/7)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна 5/7)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Є. П. Смуглов

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) являє собою одну з найбільш серйозних проблем сучасної медицини. Летальність від ІХС і насамперед, від інфаркту міокарда, займає одне з перших місць у світі й становить близько 30 % від загальної смертності (Браунвальд Е., 1995., Фрід М., 1996). Відповідно до статистики Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) відзначається неухильне прогресування даної патології: якщо в 2001 р. серцево-судинні захворювання явилися причиною смерті близько 16 млн. чоловік, що склало біля однієї третини загальної світової смертності, то очікується, що до 2025 р. ця кількість може зрости до 25 млн. і в половині цих випадків буде обумовлене ІХС (Амосова Е.Н., 2003., Лутай М.І., 2004., Мітченко О.І., 2004). На Україні летальність від серцево-судинних захворювань у загальній структурі смертності становить 59 % (Лутай М.І., Мітченко О.І., 2004).

Патогенетичною основою переважної більшості випадків ІХС є атеросклероз коронарних артерій (Коваленко В.М., 2007). При цьому, характер плину атеросклеротичного ураження коронарних артерій являє собою один з основних факторів, що визначають розвиток певних клінічних варіантів ІХС і, відповідно, прогноз для життя пацієнтів, що страждають на різні форми ІХС (Амосова Е.Н., 2003., Лутай М.І., 2004., Мітченко О.І., 2004). Коронарний атеросклероз може розвиватися й прогресувати стабільно, проявляючись клінічно стабільною стенокардією напруги й/або серцевою недостатністю й різними порушеннями серцевого ритму й провідності, що, як правило, спостерігається в осіб з важким багатосудинним ураженням, або нестабільно, у вигляді атеротромбоза, що призводить до розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) (Браунвальд Е., 1995, Пархоменко А.Н., 2002, Лутай М.І., 2005). Дотепер залишається багато невирішених питань як у розумінні механізмів атерогенеза в цілому, так і у вивченні патогенетичних механізмів, що визначають характер плину процесу, зокрема схильність атеросклеротичної бляшки до дестабілізації. Із клінічної точки зору актуальною є проблема пошуку факторів, що дозволяють прогнозувати плин ІХС, що може сприяти підвищенню ефективності лікування й профілактики в таких пацієнтів. При цьому великий інтерес представляє дослідження патогенетичної ролі й прогностичного значення при ІХС різних регуляторних систем організму і їхніх окремих медіаторів, сукупна дія яких багато в чому визначає характер плину захворювання в кожного окремого індивідуума.

Однією з таких регуляторних систем людського організму є система інсулінподібного фактора росту (ІФР). Зазначена система включає сам ІФР, групу білків, що зв’язують ІФР і рецептори ІФР, що визначають внутрішньоклітинну передачу сигналу ІФР. Зазначена система надає потужну регуляторну дію на процеси проліферації, росту, диференціровки різних типів клітин, модулює клітинний метаболізм, а також рівень потенціалу виживання клітини. При цьому система ІФР перебуває в тісній взаємодії з іншими регуляторними системами на всіх рівнях передачі сигналу й реалізації біологічних ефектів (Delafontaine P., 2004).

Результати досліджень, що свідчать про вплив системи ІФР на розвиток серцево-судинної патології досить суперечливі. Поряд з дослідженнями, що продемонстрували зв’язок зниження рівня ІФР-I з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань (Амосова Е.Н., 2003), існують роботи, що свідчать про те, що підвищена активність системи ІФР призводить до прискорення розвитку атеросклерозу (Reiss K., 1994, Kawachi S., 2005, Kaplan R.C., 2005).

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація виконана у відповідності з планами науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвского в рамках програми «Клінічні і методологічні аспекти діагностики і лікування некоронарогенних й ішемічних серцево-судинних захворювань і синдромів» (№ державної реєстрації – 0102U006246, шифр теми 02/11).

**Мета дослідження**: оптимізація прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на основі вивчення стану системи інсулінподібного фактора росту у хворих з різними формами захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити плазмові рівні інсулінподібного фактора росту I, білка, який пов’язує інсулінподібний фактор росту 3 типу, а також експресію рецептора інсулінподібного фактора росту 1 типу CD14+ моноцитами периферичної крові у хворих з різними варіантами плину коронарного атеросклерозу.

2. Визначити й проаналізувати характер внутрішніх взаємозв’язків між компонентами, що входять у систему інсулінподібного фактора росту, у групах хворих на різні форми ішемічної хвороби серця.

3. Вивчити взаємозв’язки показників стану системи інсулінподібного фактора росту з рівнями плазмового C-Реактивного білка, показниками ліпідного й вуглеводного обмінів, морфологічними й функціональними характеристиками серця в пацієнтів, що страждають на ішемічну хворобу серця.

4. Оцінити за даними проспективного спостереження особливості перебігу ішемічної хвороби серця й наслідків захворювання залежно від рівнів показників, що вивчалися, стану системи інсулінподібного фактора росту.

5. Визначити значимість рівнів окремих компонентів, що входять у систему інсулінподібного фактора росту, і їхніх сполучень у хворих на ішемічну хворобу серця для прогнозування плину захворювання.

Об’єкт дослідження – система інсулінподібного фактора росту у хворих на ішемічну хворобу серця.

Предмет дослідження – рівні основних компонентів системи інсулінподібного фактора росту у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця і їхніх взаємозв’язків з характером плину захворювання.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, функціональні, біохімічні й статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У результаті проведених досліджень уперше було показано, що стан системи ІФР впливає на характер плину атеросклерозу коронарних артерій. При цьому підвищена активність даної системи асоціюється з розвитком стабільно прогресуючого варіанта атеросклеротичного ураження, а відсутність адекватного підвищення активності системи в умовах наявності коронарного атеросклерозу є чинником, що сприяє формуванню нестабільного варіанта атеросклеротичного ураження й, відповідно, підвищенню ризику розвитку гострої коронарної патології.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі отриманих даних були розроблені нові критерії, відповідно до яких дослідження показників, що характеризують стан системи ІФР, дозволяє прогнозувати характер плину ІХС, зокрема визначити схильність до дестабілізації захворювання з розвитком ГКС у пацієнтів з наявністю атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в 6-й міській клінічній лікарні (м. Сімферополь), Кримській Республіканській установі «Клінічний кардіологічний диспансер» (м. Сімферополь), Кримській Республіканській установі «Клінічна лікарня ім. Н. А. Семашко» (м. Сімферополь). Вони використовуються в процесі викладання на кафедрах терапевтичного профілю Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського (КДМУ).

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 1 КДМУ (завідувач кафедрою – професор А. А. Хренов) на базах Центра інвазивної кардіології й ангіології Кримської Республіканської установи «Клінічна лікарня ім. Н. А. Семашко» (м. Сімферополь), інфарктного відділення 6-ої міської клінічної лікарні (м. Сімферополь), Кримської Республіканської установи «Клінічний кардіологічний диспансер» (м. Сімферополь). Дисертантом самостійно обґрунтовані актуальність теми, мета й завдання дослідження, проведені пошук і аналіз наукової літератури, розроблений план проведення досліджень, обрані методи досліджень, що відповідають поставленій меті й завданням. Автором самостійно здійснювався підбор тематичних хворих, їх клінічне й інструментальне обстеження. Автор безпосередньо брав участь у стаціонарному лікуванні й постстаціонарному веденні й спостереженні, включених у дослідження хворих, у проведенні дослідження компонентів, що вивчалися, системи ІФР, які здійснювалися у відділі клінічної імунології центральної науково-дослідної лабораторії КДМУ (завідувач - кандидат біологічних наук А. І. Гордієнко) при консультативній допомозі А. І. Гордієнко, А. А. Бакової, Н. В. Хімич.

Обробка й аналіз результатів досліджень проводилися автором самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації й результати роботи були представлені на VIII Національному Конгресі кардіологів України (Київ, 2007 р.), науково-практичній конференції «Невідкладні стани в кардіоревматології в практиці терапевта й педіатра» (Феодосія, 2005 р.), засіданнях Кримського Республіканського наукового суспільства терапевтів (Сімферополь, 2006, 2007 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, у тому числі 4 статті у виданнях, рекомендованих ВАК України, з яких 3 є моноавторськими, дві роботи у вигляді тез. Сукупність матеріалів, які містяться в публікаціях, повністю відбиває основні положення й висновки дисертаційної роботи.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 126 сторінках друкованого тексту й складається з введення, огляду літератури, опису матеріалу й методів дослідження, результатів власних досліджень, обговорення результатів досліджень та заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 191 найменування (29 кирилицею й 162 латиницею). Робота ілюстрована 15 таблицями й 8 малюнками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження**. Обстежено 134 хворих, що страждають на різні форми ІХС, серед яких 90 хворих, що перебували в стабільному стані на момент обстеження й 44 хворих з ГКС. Всі хворі були розділені на 3 групи залежно від характеру плину ІХС.

Група I включала 50 хворих ІХС із гемодинамічно значимим (перекриття більше 50 % просвіту судини) атеросклерозом коронарних артерій, що не мали епізодів ГКС в анамнезі й, що перебували в стабільному стані на момент обстеження. У всіх хворих групи I клінічно мала місце стабільна стенокардія напруги (ССН) I-III функціонального класу.

Група II включала 40 хворих ІХС із атеросклерозом коронарних артерій, підтвердженим при проведенні рентгенконтрастної коронаро-вентрикулографії. В 29 (72,5 %) випадках були виявлені гемодинамічні значимі ураження, що мали в анамнезі підтверджені епізоди ГКС у вигляді нестабільної стенокардії (НС) або інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q (від 1 до 4 епізодів, у середньому 1,9±0,6 епізоду) і, що перебували в стабільному стані протягом як мінімум 12 місяців до моменту включення в дослідження.

Група III включала 44 хворих з ГКС у вигляді НС в 28 (63,6 %) випадках й ІМ без зубця Q в 16 (36,4 %) випадках. В 23 (52 %) пацієнтів, до розвитку даного епізоду ГКС, клінічних проявів ІХС не відзначалося.

У контрольну групу було включено 20 осіб, що не мали клінічних симптомів ІХС і ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу.

Всі групи були порівнянні за віком і половим складом.

Групи не відрізнялися одна від одної ні загальною кількістю факторів серцево-судинного ризику, ні за частотою зустрічальності окремих факторів, таких як вік, паління, артеріальна гіпертензія, гіпер- і дисліпідемії.

Діагноз ССН, ІМ і нестабільної стенокардії (НС) і ставився на підставі критеріїв ВООЗ [World Health Organization, 1972] і рекомендацій Європейського суспільства кардіологів [Van de Werff F., 2003].

У дослідження не включалися особи, що страждають на ендокринні, онкологічні, запальні, інфекційні або інші захворювання, які здатні вплинути на показники стану системи ІФР. Для підвищення вірогідності оцінки незалежних асоціацій показників стану системи ІФР безпосередньо з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, у дослідження також не включалися пацієнти, які перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q, що мають істотні відхилення структурних і функціональних показників серця, що страждають некоронарогеними захворюваннями серця й мають такі фактори серцево-судинного ризику, як цукровий діабет, ожиріння, сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань.

Всі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне, лабораторне, у тому числі, показники стану ліпідного (загальний холестерин, холестерин ліпопротеінів низької щільності, холестерин ліпопротеінів високої щільності, тригліцериди) і вуглеводного (тощакова глікемія, глікований гемоглобін) обмінів, й інструментальне обстеження, що включало ЕКГ, добове моніторуваня ЕКГ, велоергометрію, ехокардіографію, рентгенконтрастну коронароангіографію.

Від всіх обстежених осіб отримана згода на участь у дослідженні.

Лабораторні методи дослідження.

- Визначення рівня ІФР-I у плазмі крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи компанії DSLabs (США).

- Визначення рівня БЗІФР-3 у плазмі крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи компанії DSLabs (США).

- Визначення експресії ІФР-1Р моноцитами периферичної крові методом проточної лазерної цитофлюориметрії у двоколірному імунофлюоресцентному тесті з використанням флуоресцентних коньюгатів моноклональних антитіл до антигену CD14 і до ІФР-1Р (CD221).

- Визначення рівня СРБ у плазмі крові «сендвич»-варіантом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням біотин-стрептавидинової системи посилення сигналу.

Інструментальні методи дослідження.

- Електрокардіографія (апарат CARDIMAX FX-326U, Японія).

- Ехокардіографія (апарат SIM 5000 PLUS (ESAOTE BIOMEDICA, Італія).

- Велоергометрія (велоергометр KETTLER DX1, Німеччина).

- Добове моніторування ЕКГ (система ІКАР, Україна).

- Рентгенконтрастна коронароангіографія, яка проводилася за методом M. Judkins (Judkins M.P.,1972) з використанням однопроекційної сиситеми Integris Allura, компанії Philips Medicerl Systems (Голландія).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 6 (StatSoft, Inc., www.statsoft.com). Всі показники наведені в одиницях системи СІ й представлені у вигляді M ± m. Оцінка вірогідності розходжень проводилася з використанням непараметричного U-Критерію Манна-Уітні (Холлендер М., 1983), у трьох і більше незалежних групах - критерій Краскела – Уоліса (Гайдишев І.П., 2001). Для оцінки кореляційних взаємозв’язків між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена. Для оцінки прогностичної значимості досліджуваних показників були використані наступні критерії: чутливість, специфічність, прогностична значимість позитивного результату, прогностична значимість негативного результату (Холлендер М., 1983).

**Результати досліджень та їх обговорення.** З метою визначення й порівняльний аналіз показників, що характеризують функціональний стан системи ІФР у хворих з різними варіантами плину ІХС було обстежено 90 хворих на ІХС із ангіографічно підтвердженим атеросклерозом коронарних артерій. Пацієнти були розділені на 2 групи за принципом наявності або відсутності в анамнезі епізодів дестабілізації ІХС у вигляді ГКС.

Дані про показники, що характеризують стан системи ІФР у хворих групи I, представлені в таблиці 1. Як видно з матеріалу таблиці, зміст ІФР-I у крові хворих зі стабільним плином коронарного атеросклерозу був вище, ніж у контролі. Концентрація БЗІФР-3, що є антагоністом ІФР-I, що володіє потужними антипроліферативним і проапоптозним ефектами, реалізованими як за Іфр-залежним, так і за Іфр-незалежним механізмам (Журавльова Л.В., 2006), навпаки була знижена (на 14,4 %; p < 0,05).

Що стосується експресії ІФР-1Р на моноцитах периферичної крові (CD14+ клітинах), то у хворих на ІХС у порівнянні з контролем вона була знижена на 19,9 % (p < 0,05). При цьому відсоток самих клітин, експресуючих CD14, виявився вище, ніж в осіб, без атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Рівень СРБ у крові хворих на ІХС також був вище, ніж у контрольній групі.

*Таблиця 1*

**Показники стану системи інсулінподібного фактора росту у хворих на різні варіанти перебігу ішемічної хвороби серця**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Групи обстежених |
| Група I(n = 50) | Група II (n = 40) | Контрольна (n = 20) |
| ІФР-I, нг/мол | 168,3±12,0\* | 138,2±9,1° | 140,9±6,1 |
| БЗІФР-3, нг/мол | 2597,7±90,4\* | 2546,0±86,4\* | 3036,0±131,2 |
| CD14+ клітини, % | 5,7±0,4\* | 5,3±0,3\* | 4,4 ± 0,5 |
| Експресія ІФР-1Р на CD14+ клітинах, % | 22,5±1,9\* | 38,5±2,7\*° | 28,0±3,6 |
| СРБ, мкг/мол | 21,2±1,4\* | 30,7±1,6\*° | 17,8±0,6 |

Примітки: \* – показник вірогідності відмінності від контрольної групи (p < 0,05); ° – показник вірогідності відмінності від групи I (p < 0,05).

У хворих на ІХС з епізодами ГКС в анамнезі (група II) плазмовий рівень ІФР-I вірогідно не відрізнявся від показника контрольної групи. Концентрація БЗІФР-3 у хворих групи II була знижена на 16,2 % (p < 0,05) у порівнянні з контролем. Експресія ІФР-1Р на моноцитах периферичної крові (CD14+ клітинах) у хворих цій групі була підвищена в порівнянні зі здоровими особами на 37,5 % (p < 0,05), так само як і відсоток самих клітин, експресуючих CD14 антиген (p < 0,05).

При порівнянні показників було виявлено, що в пацієнтів групі II плазмовий рівень ІФР-I на 18 % (p < 0,05) нижче, а Експресія ж ІФР-1Р на CD14+ клітинах 71 % вище (p < 0,05) ніж в осіб в групі I. При цьому рівні БЗІФР-3 у зазначених групах пацієнтів не розрізнялися між собою й в обох випадках були нижче, ніж у групі здорових. Що стосується плазмових рівнів СРБ, то вони були підвищені в порівнянні з контролем в обох групах. При цьому в групі II показник був на 45 % вище, ніж у групі I (p < 0,05).

При проведенні кореляційний аналізу встановлено, що у групі контролю мала місце сильна достовірна зворотна кореляція між віком і кількістю клітин крові, експресуючих CD14 (r = -0,83; p < 0,05), віком і плазмовою концентрацією ІФР-I (r = -0,75; p < 0,05), зворотний кореляційний зв’язок між експресією ІФР-1Р на CD14+ клітинах і концентрацією СРБ у крові (r = -0,87; p < 0,05). Крім того, у здорових осіб виявлена пряма залежність між рівнем ІФР-I у крові й експресією ІФР-1Р на моноцитах (r = 0,81; p < 0,05) і зворотна між рівнем ІФР-I і концентрацією в крові БЗІФР-3 (r = -0,77; p < 0,05).

Аналіз виявлених у справжнім дослідженні кореляційних взаємин підтвердив наявні дані про те, що з віком активність системи ІФР знижується (Colao A., 2005), про що свідчила сильна зворотна кореляція між віком і плазмовим рівнем ІФР-I. Також у здорових осіб з віком знижувався відсоток клітин крові, експресуючих CD14 антиген. Показовим фактом явилося також те, що в нормі має місце зворотна залежність між рівнями циркулюючих ІФР-I і БЗІФР-3. Ці дані є підтвердженням того, що зазначені фактори є функціональними антагоністами (Janssen J.A., 1998, Hwa V., 1999., Fleming J.M., 2005). На підставі виявленої зворотної кореляції між рівнями ІФР-I і БЗІФР-3 можна також дійти висновку, що в кожного індивідуума в умовах відсутності впливу яких-небудь значимих патогенних факторів, що порушують гомеостаз організму й вимагають відповідної реакції системи ІФР, має місце певний генетично (конституціонально) визначений тип функціонування системи ІФР, що може характеризуватися як спрямованістю у бік підвищення виживаності клітин і схильності до високої активності проліферативних процесів (високі рівні ІФР-I в сполученні з низькими рівнями БЗІФР-3) так і більше низьким рівнем виживаності клітин і низьким рівнем проліферативної активності (низькі рівні ІФР-I у сполученні з високими рівнями БЗІФР-3). На користь цього також свідчить пряма кореляція між концентрацією самого ІФР-I і експресією його рецепторів (ІФР-1Р).

У пацієнтів зі групі I мала місце зворотна кореляція між кількістю CD14+ клітин крові й експресією ними ІФР-1Р (r = -0,54; p < 0,05) і пряма кореляція між кількістю моноцитів і плазмовою концентрацією ІФР-I (r = 0,43; p < 0,05), зворотна кореляція між рівнями СРБ і БЗІФР-3 у плазмі крові (r = -0,43; p < 0,05), пряма кореляція між рівнем у плазмі крові ІФР-I і БЗІФР-3 (r = 0,52; p < 0,05).

З даних представленого кореляційного аналізу видно, що при розвитку хронічного системного ушкодження, яким в цьому випадку є коронарний атеросклероз, характер кореляційних взаємин істотно змінюється в порівнянні зі станом фізіологічної норми. З огляду на порівнянність групи хворих зі стабільною ІХС і групи контролю за віком, половому складу й факторам серцево-судинного ризику, а також відсутність яких-небудь інших патологій, за винятком коронарного атеросклерозу, здатних вплинути на стан системи ІФР, виявлені розходження можна розглядати як свідчення того, що саме наявність атеросклеротичного процесу явилася, принаймні, одним з факторів, що лежать в основі зміни характеру функціонування системи ІФР. Насамперед, звертає на себе увагу зникнення у здорових осіб зворотного зв’язку рівнів ІФР-I і БЗІФР-3 і прямої кореляції між плазмовою концентрацією ІФР-I і експресією ІФР-1Р. При цьому кореляція між ІФР-I і експресією ІФР-1Р із сильної позитивної (r = 0,81; p < 0,05), здобуває тенденцію до негативної (r = -0,22; p > 0,05). Дані зміни, на наш погляд, указують на те, що атеросклеротичний процес, у певній мірі сприяє підвищенню активності розглянутої системи й підвищення рівня ІФР-I за механізмом зворотного зв’язка включає зниження експресії рецепторів. Що стосується зміни існуючої у здорових осіб зворотної кореляції плазмових концентрацій ІФР-I і БЗІФР-3 на пряму, з урахуванням того факту, що в цілому в групі рівень БЗІФР-3 у порівнянні з контролем знижувався, можна говорити про те, що у хворих на атеросклероз коронарних артерій, що протікає стабільно, формуються умови, що сприяють зниженню системної проапоптозої й антипроліферативної дії зазначеного фактора.

У групі II відзначалася пряма кореляція між рівнями в плазмі крові ІФР-I і БЗІФР-3 (r = 0,70; p < 0,05) і зворотна кореляційна залежність між плазмовими рівнями СРБ і ІФР-I (r = -0,73; p < 0,05).

Представлений кореляційний аналіз свідчить про те, що в цілому взаємини між різними показниками, що вивчалися, у хворих на ІХС із епізодами ГКС в анамнезі якісно відповідають таким у групі пацієнтів зі стабільним плином коронарного атеросклерозу. Однак при сполученому аналізі співвідношення кількісних рівнів показників, що вивчалися, і кореляційних зв’язків виявляються істотні відмінності. Отримані дані свідчать про те, що у хворих зі схильністю до нестабільного плину ІХС активність системи ІФР знижена. На користь цього говорить відсутність підвищення рівня циркулюючого ІФР-I в умовах, коли має місце ушкоджуючий фактор у вигляді коронарного атеросклерозу. Про недостатність відповіді системи ІФР на атерогенне ушкодження також побічно свідчить наявність значного підвищення експресії ІФР-1Р (38,5±2,7 %), що значно перевищує як рівень осіб контрольної групи (28,0±3,6 %, p < 0,05), так і показник у пацієнтів групи I (22,5±1,9 %, p < 0,05). Характер співвідношень рівнів плазмових концентрацій ІФР-I і експресії ІФР-1Р у групах пацієнтів зі стабільним плином ІХС і зі схильністю до дестабілізації плину захворювання порівняно зі здоровими особами говорить про те, що якщо при стабільному плині захворювання спостерігається досить чітке підвищення активності системи, спрямоване на інтенсифікацію проліферативних процесів у сполученні з підвищенням потенціалу виживання клітин, то в пацієнтів, що мали епізоди ГКС в анамнезі, така реакція є недостатньою, про що свідчить підвищення в них експресії ІФР-1Р на CD14+ клітинах периферичної крові, одним з найбільш імовірних пояснень якого є компенсаторна реакція організму на недостатнє в умовах хронічного ушкодження надходження специфічного ліганда.

При проведенні кореляційного аналізу залежностей показників, які характеризують стан системи ІФР зі стандартними маркерами стану ліпідного обміну були виявлені певні тенденції, зокрема, до прямого зв’язку плазмового рівня ІФР-I з рівнем загального холестерину (r = 0,36) і зворотної кореляції ІФР-I з рівнем холестерину ліпопротеінів високої щільності (r = -0,39), до прямої кореляції рівня БЗІФР-3 з концентрацією тригліцеридів (r = 0,45) у групі пацієнтів, що страждають стабільною ІХС, всі зазначені залежності не були достовірними. Проте, робити з отриманих даних однозначний висновок про відсутність яких-небудь взаємозв’язків між станом системи ІФР і ліпідним і вуглеводним обмінами у хворих на ІХС, на наш погляд не є правомірним.

 Виявлено тенденцію до позитивної кореляції плазмової концентрації ІФР-I з функціональним класом стенокардії (r = 0,41) і з виразністю атеросклерозу коронарних артерій (r = 0,35) у групі хворих зі стабільним плином ІХС. Однак, ці залежності не були достовірними.

Зіставлення показників, що характеризують морфологію й функціональний стан серця у хворих обстежених груп показало що групи пацієнтів, що страждають на ІХС, не відрізнялися від контрольної групи й не розрізнялися між собою за жодним з основних параметрів. Це дозволяє прийти до висновку про те, що виявлені розходження в стані системи ІФР між обстеженими групами хворих на ІХС зі стабільним плином захворювання й зі схильністю до дестабілізації коронарного атеросклерозу не мають причинно-наслідкового зв’язку й процесами ремоделювання серця.

Наступним етапом дослідження явилося вивчення реакції системи ІФР на розвиток ГКС. Показники, які характеризують стан системи ІФР були досліджені в 44 хворих з ГКС у вигляді нестабільної стенокардії в 28 (63,6 %) хворих і ІМ без зубця Q в 16 (36,4 %) хворих. Дані представлені в таблиці 2.

*Таблиця 2*

**Показники стану системи інсулінподібного фактора росту в перші 12-24 години гострого коронарного синдрому**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Групи обстежених |
| Хворі на ГКС(n = 44) | Здорові(n = 20) |
| ІФР-I, нг/мол | 181,3±13,0 \* | 140,9±6,1 |
| БЗІФР-3, нг/мол | 2755±75,6 \* | 3036,0±131,2 |
| CD14+ клітини, % | 5,7±0,4 \* | 4,4 ± 0,5 |
| Експресія ІФР-1Р на CD14+ клітинах, % | 34,8±2,2 | 28,0±3,6 |
| СРБ, мкг/мол | 51,2±5,3 \* | 17,8±0,6 |

Примітки: \* – показник вірогідності відмінності від групи здорових (p < 0,05).

Як видно з даних таблиці, хворі на ГКС істотно відрізнялися за показниками, що характеризують стан системи ІФР, від контрольної групи. У них мало місце підвищення плазмової концентрації ІФР-I (p < 0,05) і зниження рівня БЗІФР-3 (p < 0,05). Експресія ІФР-1Р на CD14+ клітинах периферичної крові мала тенденцію до підвищення, що однак не досягала рівня статистичної значимості. При цьому відсоток самих клітин, експресуючих CD14 антиген, був вірогідно вище, ніж у здорових осіб (p < 0,05). Плазмова концентрація СРБ у хворих на ГКС також була значно вище, ніж у контролі (p < 0,05). При порівнянні рівнів окремих показників системи ІФР у хворих на ГКС із показниками пацієнтів, що перебувають у стабільному стані (групи I і II), були виявлені певні відмінності. Концентрація ІФР-I у першу добу розвитку ГКС (група III) була істотно вище (p < 0,05), чим у хворих групи II. Різниця ж між групами III і I була не істотною. Рівні плазмового БЗІФР-3 при розвитку ГКС не відрізнялися від показників груп хворих I та II. Що стосується експресії ІФР-1Р на моноцитах, у хворих на ГКС вона була значно (на 55 %; p < 0,05) підвищена в порівнянні з групою I і не відрізнялася від групи II. Плазмові концентрації СРБ у хворих на ГКС вони були значно підвищені як у порівнянні із групою I так і із групою II (p < 0,05 в обох випадках). Кореляційний аналіз взаємозв’язків показників, що характеризують стан системи ІФР у хворих на ГКС не виявив жодної закономірністи яка б досягала рівня статистичної значимості.

Таким чином, можна констатувати, що при дестабілізації атеросклеротичної бляшки й розвитку ГКС спостерігається підвищення активності системи ІФР. При цьому характер активації в цьому випадку відрізняється від такого в пацієнтів зі стабільним плином коронарного атеросклерозу, що не має схильності в дестабілізації процесу. У пацієнтів групи I, високий рівень функціонування системи, є, імовірно, конституціональною особливістю, на користь чого свідчить сполучення підвищення змісту в крові ІФР-I і зниження експресії ІФР-1Р, що характерно для нормального функціонування регуляторного механізму зворотного зв’язка. У хворих на ГКС має місце як підвищення концентрації в крові ІФР-I, так і підвищення експресії його рецептора, що свідчить про наявність стимуляції системи одночасно на декількох різних рівнях регуляції і є характерним для гострої, ситуаційно обумовленої, реакції, а не для генетично детермінованого підвищеного рівня функціонування. Факторів, що призводять до активації системи ІФР при розвитку ГКС, існує, імовірно, декілька. З одного боку, у цій ситуації, підвищення активності системи ІФР може бути проявом відповідної проліферативної реакції організму, спрямованої на відновлення ушкодження, що утворилося, у вигляді розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки (у всіх пацієнтів з ГКС) і загибелі певної кількості кардіоміоцитів (у пацієнтів з інфарктом міокарда без зубця Q). З іншого боку, і можливо, навіть більшою мірою, активація розглянутої системи у хворих на ГКС може бути кардіопротекторним механізмом, дія якого спрямована на збереження життєздатності кардіоміоцитів, що перебувають у стані вираженої ішемізації.

Наступним етапом дослідження явилося визначення характеру перебігу ІХС у пацієнтів з різними рівнями показників, що характеризують стан системи ІФР, і оцінка значимості окремих із зазначених показників і їхніх сполучень для прогнозування плину й результату захворювання.

Із цією метою було обстежено 90 пацієнтів, що страждають на ІХС, що перебували в стабільному стані на момент початку дослідження. З них: 50 хворих на ІХС, що не мали в анамнезі жодного епізоду дестабілізації захворювання (група I) і 40 хворих, що мали в анамнезі підтверджені епізоди ГКС у вигляді нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без зубця Q (група II). На момент обстеження всі хворі групи II перебували в стабільному стані протягом як мінімум 12 місяців.

Спостереження за особами, включеними в дослідження, проводилося протягом 12 місяців. Оцінювалася частота розвитку серцево-судинних подій і динаміка виразності синдрому міокардіальної ішемії.

Протягом періоду спостереження в групі I померло 2 (4 %) хворих. Епізоди ГКС мали місце в 4 пацієнтів (8 %) - 2 ІМ і 2 епізоди нестабільної стенокардії. У групі II померло 4 (10 %) хворих. Епізоди дестабілізації ІХС відзначалися в 12 пацієнтів (30 %) – в 5-и випадках ІМ і в 7-и випадках - епізоди нестабільної стенокардії (мал. 3). При цьому в 3 пацієнтів із групи II за зазначений період відбулося від 2 до 3 загострень ІХС у вигляді ГКС. Наведені дані свідчать про те, що наявність у пацієнта з ІХС епізодів ГКС в анамнезі є самостійним досить значимим маркером ризику розвитку дестабілізації ІХС протягом 12 місяців. Цей показник має чутливість 75 %, специфічність 62 %, позитивну прогностичну значимість 30 % і негативну прогностичну значимість 92 %.

Пацієнти, у яких протягом періоду спостереження відбувалася дестабілізація коронарного атеросклерозу з розвитком епізодів ГКС, мали місце більш низькі показники плазмового ІФР-I і більш висока експресія ІФР-1Р на моноцитах периферичної крові в порівнянні з пацієнтами без епізодів загострення ІХС (p < 0,05 в обох випадках). При цьому концентрація ІФР-I у крові хворих, що мали епізоди дестабілізації коронарного атеросклерозу, була на рівні осіб контрольної групи. Експресія ж ІФР-1Р CD14+ клітинами, так само як і рівень СРБ у крові, у них були значно вище, ніж у контрольній групі (p < 0,05 в обох випадках).

Серед хворих, у яких відзначалося стабільне прогресування синдрому стабільної минущої міокардіальної ішемії, мали місце найбільш високі в порівнянні з підгрупами Iа й Ic рівні плазмового ІФР-I (p < 0,05 в обох випадках) і найбільш низький, хоча й недостовірно, показник плазмового БЗІФР-3. Виявлені розходження не були обумовлені особливостями терапії, що проводилася, тому що за даними аналізу частота призначення основних груп препаратів стандартної базисної терапії ІХС, у підгрупах Iа, Ib і Ic протягом періоду спостереження не розрізнялася.

Група II у порівнянні із групою I відрізнялася більшою частотою розвитку епізодів ГКС, але при цьому в групі II рідше відзначалися випадки стабільного прогресування виразності минущої міокардіальної ішемії (23 % проти 36 %). Слід зазначити, що, на відміну від групи I, у групі II істотних і достовірних розходжень між підгрупами пацієнтів, що мали й не мали епізоди ГКС протягом 12 місяців, а також тими, у яких відзначалося й не відзначалося підвищення функціонального класу ССН й поновлення стенокардії після проведення процедури реваскуляризації з жодних із показників, що вивчалися, не виявлено.

Для визначення можливостей використання окремих показників, що характеризують стан системи ІФР, і їхніх комбінацій для прогнозування плину ІХС у пацієнтів з наявністю атеросклеротичного ушкодження коронарних артерій був проведений покроковий аналіз прогностичної значимості показників, що вивчалися.

З огляду на той факт, що наявність епізоду ГКС в анамнезі вже сама по собі є чинником, що визначає підвищений ризик розвитку нових випадків дестабілізації коронарного атеросклерозу, аналіз прогностичної значимості показників стану системи ІФР у плані ризику розвитку ГКС і стабільного прогресування виразності минущої міокардіальної ішемії проводився роздільно по групах I і II.

Беручи до уваги те, що, на характер плину коронарного атеросклерозу можуть також впливати такі загальновизнані фактори серцево-судинного ризику як артеріальна гіпертензія, паління, обтяжений серцево-судинний сімейний анамнез, порушення ліпідного й вуглеводного обмінів, а також наявність хронічного запального процесу, необхідно було визначити чи є показники системи ІФР незалежними від зазначених факторів.

З метою виявлення можливої наявності схованих зв’язків між досліджуваними показниками була почата спроба виділити, принаймні, два загальних фактори їм властивих. Результати факторного аналізу методом виділення головних компонентів (програма Statistica, модуль Factor Analysis) представлені на малюнку 1. Дана діаграма приводить результати аналізу за тими показникам, які показали найбільш істотні розходження при порівнянні підгруп пацієнтів з різними варіантами плину ІХС.

Як видно з малюнка 1, крапки, що характеризують факторне навантаження кожного з досліджуваних показників, рівномірно розсіяні по діаграмі й не утворюють компактних груп. Ця обставина свідчить про відсутність тісних кореляційних зв’язків між показниками й дає підставу вважати показники незалежними один від одного.

****

**Мал. 1.** Характер залежностей показників системи ІФР і традиційних факторів серцево-судинного ризику.

З огляду на малий обсяг вибірок у кожній підгрупі й відсутність відомостей про вид розподілу вихідних даних у них, був проведений аналіз значимості розходжень значень показників між підгрупами з використанням непараметричного методу порівняння для незалежних груп Краскела-Уоліса (програма Statistica, модуль Nonparametrics statistics, процедура ANOVA Kruskal-Wallis & median test), що показала, що усередині групи I розходження між підгрупами з ІФР-I, БЗІФР-3 і ІФР-IР варто визнати значимими при p < 0,05

Аналіз прогностичної значимості показників, що вивчалися, у групі II методом покрокового аналізу не дозволив виявити яких-небудь порогових значень як окремих факторів, так і їхніх сполучень, які б мали досить високі чутливість, специфічність, позитивну або негативну цінність в прогнозуванні як ризику повторного розвитку дестабілізації плину ІХС, так і ймовірності стабільного прогресування синдрому минущої міокардіальної ішемії. При аналізі прогностичної значимості показників, що досліджувалися, у хворих групі I були виявлені наступні закономірності. Плазмова концентрація ІФР-I менш 145,6 нг/мол має чутливість 75 %, специфічність 70 %, позитивну й негативну прогностичну значимість 18 % і 97 % відповідно для визначення ризику розвитку ГКС протягом 12 місяців. Експресія ІФР-1Р на CD14+ клітинах крові більше 36,3 % має чутливість 75 % і специфічність 72 % у плані визначення ризику розвитку ГКС протягом 12 місяців (позитивна й негативна прогностична значимість 19 і 97 % відповідно). При сполученні ж у пацієнта наявності обох зазначених факторів (плазмова концентрація ІФР-I менш 145,6 нг/мол і експресія ІФР-1Р на CD14+ клітинах крові таких пацієнтів більше 36,3 %) аналізовані прогностичні значення досягають: чутливість - 75 % специфічність - 78 %, позитивна прогностична значимість - 23 % і негативна прогностична значимість - 97 %. Слід особливо зазначити високу прогностичну значимість негативного результату при сполученні зазначених показників. Тобто той факт, що при наявності у хворого зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій досить високого рівня ІФР-I у сполученні з відсутністю підвищення експресії ІФР-1Р у дуже високого ступеня знижує ризик дестабілізації атеросклеротичного субстрату й розвитку ГКС. На наш погляд, це можна розглядати як ще одне свідчення того, що адекватно підвищений в умовах наявності атеросклеротичного ушкодження рівень активності системи ІФР є чинником, що сприяє стабілізації плину процесу.

Прогностичні значимості плазмових концентрацій БЗІФР-3 для визначення ризику розвитку ГКС у хворих на ІХС без епізодів ГКС в анамнезі, як самостійно, так і в сполученні з різними рівнями ІФР-I і ІФР-1Р, що приймалися в якості порогових були відносно невисокими.

Аналіз прогностичної значимості показників, що вивчалися, і їхніх сполучень для оцінки ризику стабільного прогресування ІХС протягом 12 місяців у хворих без епізодів ГКС в анамнезі не дозволив виявити порогових значень, як окремих факторів, так і їхніх сполучень, які б мали досить високі чутливість, специфічність, позитивну або негативну цінність. Єдиний показник, що заслуговує розгляду – плазмовий рівень ІФР-I більше 210,3 нг/мол, що має 91 % специфічність і 73 % прогностичну значимість позитивного результату в пророкуванні посилення виразності стабільної минущої міокардіальної ішемії протягом 12 місяців у хворих на ІХС без епізодів ГКС в анамнезі. Однак, його використання в якості прогностичного маркеру істотно обмежується досить низьким рівнем чутливості (44 %). Іншими словами, наведені дані свідчать про те, що підвищення даного показника вище зазначеного рівня з високим ступенем імовірності вказує на те, що захворювання буде прогресувати, але, з іншого боку, відсутність такого підвищення, далеко не виключає ймовірності прогресування захворювання.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлене нове рішення актуальної проблеми сучасної кардіології – оптимізації прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, на основі вивчення стану системи інсулінподібного фактора росту у хворих з різними формами захворювання.

1. Стан системи інсулінподібного фактора росту впливає на характер плину атеросклеротичного ураження коронарних артерій і є одним з факторів, який формує клінічні прояви ішемічної хвороби серця.

2. Підвищення активності системи інсулінподібного фактора росту у вигляді підвищення плазмової концентрації інсулінподібного фактора росту I, зниження рівня білка, який пов’язує інсулінподібний фактор росту 3 типу в сполученні зі зниженням експресії рецептора 1 типу інсулінподібного фактора росту CD14+ клітинами крові, асоціюється з розвитком атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях зі стабільним його плином без схильності до загострень.

3. Відсутність активації системи інсулінподібного фактора росту у хворих з атеросклерозом коронарних артерій взаємозалежно зі схильністю до дестабілізації плину захворювання у вигляді розвитку гострого коронарного синдрому.

4. Дестабілізація ішемічної хвороби серця з розвитком гострого коронарного синдрому супроводжується підвищенням активності системи інсулінподібного фактора росту у вигляді підвищення плазмової концентрації інсулінподібного фактора росту I, зниження рівня білка, який поєднує інсулінподібний фактор росту 3 типу в сполученні з підвищенням експресії рецептора 1 типу інсулінподібного фактора росту CD14+ клітинами крові.

5. Значне підвищення рівня інсулінподібного фактора росту I у плазмі крові у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця асоціюється з посиленням виразності синдрому минущої ішемії міокарда, обумовленої як стабільним прогресуванням коронарного атеросклерозу, так і рестенозом уражених ділянок коронарних артерій після проведення процедури черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики зі стентируванням протягом 12 місяців.

6. У хворих зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій при плазмовій концентрації інсулінподібного фактора росту I менш 145,6 нг/мол у сполученні з рівнем експресії рецептора 1 типу інсулінподібного фактора росту CD14+ клітинами крові більше 36,3 % асоціюється з ризиком розвитку гострих коронарних подій протягом найближчих 12 місяців.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Визначення стану системи інсулінподібного фактора росту в пацієнтів з гемодинамічно значимим атеросклерозом коронарних артерій (більше 50% просвіту судини) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка дозволяє прогнозувати характер перебігу ішемічної хвороби серця.

2. Зниження плазмової концентрації інсулінподібного фактора росту I менш 145,6 нг/мол у сполученні з підвищенням експресії рецептора 1 типу інсулінподібного фактора росту CD14+ клітинами крові більше 36,3 % є предиктором розвитку гострих коронарних подій протягом найближчих 12 місяців із чутливістю 75 %, специфічністю 78 %, позитивною прогностичною значимістю 23 % і негативною прогностичною значимістю 97 %.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Митрушкін Д.І. Особливості стану системи інсулінподібного фактора росту в періоди стабільного плину коронарного атеросклерозу й при дестабілізації захворювання / Митрушкін Д.І. – «Проблеми, досягнення й перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров’я». Праці КДМУ. – 2007. – Т. 143, ч. V. – С. 310-315.

2. Митрушкін Д.І. Значення дослідження стану системи інсулінподібного фактора росту для прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця / Митрушкін Д.І. – Таврійський біологічний-біологічний-медико-біологічний вісник. – 2007. – № 4. – С. 45-49.

3. Митрушкін Д.І. Стан системи інсулінподібного фактора росту у хворих зі стабільним перебігом ішемічної хвороби серця / Митрушкін Д.І. – Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 62-68.

4. Система інсуліноподібного фактора росту при різних варіантах перебігу ішемічної хвороби серця / [ Д.І. Митрушкін, В.Ф. Кубишкін, А.В. Ушаков та ін.] – Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 23-29. (Автор забезпечив контроль клінічних та лабораторних досліджень, аналіз результатів, написання тексту роботи).

5. Експресія рецептора 1-го типу інсуліноподібного фактора росту I CD14+ клітинами крові у хворих з різними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця / [ А.В. Ушаков Д.І. Митрушкін, А.І. Гордієнко та ін.] – Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 181. (Автор забезпечив контроль клінічних та лабораторних досліджень, аналіз результатів, написання тексту роботи).

6. Стан системи інсуліноподібного фактора росту у хворих зі стабільним плином стенозуючого атеросклерозу вінцевих артерій / [ Д.І. Митрушкін, В.Ф. Кубишкін, А.В. Ушаков та ін.] – Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 228. (Автор забезпечив контроль клінічних та лабораторних досліджень, аналіз результатів, написання тексту роботи).

**АНОТАЦІЯ**

**Митрушкін Д.І. Патогенетична роль і прогностичне значення системи інсулінподібного фактора росту при різному перебігу ішемічної хвороби серця.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, Сімферополь, 2008.

У роботі представлені результати дослідження взаємозв’язку характеру перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) з показниками, що відображають стан системи інсулінподобного фактору росту (ІФР). Було обстежено 134 хворих на гостри та хронічні форми ІХС.

Було встановлено, що у хворих на ІХС із гемодинамічно значимими стенозами коронарних артерій, що характеризуються стабільним перебігом захворювання, активність системи ІФР була вищою, ніж у здорових лиць. У пацієнтів схильних до дестабілізації ІХС (підтверджені епізоди гострого коронарного синдрому (ГКС) в анамнезі) активність вивчаємої системі була на рівні контрольної групи. При дестабілізації атеросклеротичної бляшки й розвитку ГКС спостерігається різке підвищення активності системи ІФР.

На основі отриманих даних показано, що у хворих зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій відсутність підвищення плазмової концентрації ІФР-I у поєднанні з підвищенням експресії рецептора ІФР 1 типу CD14+ клітинами крови асоціюється зі зростанням риска розвитку гострих коронарних подій, а значне підвищення рівня ІФР-I в плазмі крови у хворих на стабільну ІХС – зі схильністю до посилення виразності синдрому минущої ішемії міокарда.

**Ключові слова:** інсулінподібний фактор росту, атеросклероз, ішемічна хвороба серця.

**АННОТАЦИЯ**

**Митрушкин Д.И. Патогенетическая роль и прогностическое значение системы инсулиноподобного фактора роста при различных формах ишемической болезни сердца.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МОЗ Украины, Симферополь, 2008.

Работа посвящена выявлению патогенетических механизмов и прогностического значения компонентов, отражающих состояние системы инсулинподобного фактора роста (ИФР) у больных с различным клиническими вариантами течения ишемической болезни сердца (ИБС). Было обследовано 134 пациента, страдающих острыми и хроническими формами ИБС.

Было установлено, что у больных ИБС, имеющих гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и, при этом, характеризующихся стабильным течением заболевания, активность системы ИФР выше, чем у здоровых лиц. У пациентов же со склонностью к дестабилизации заболевания (подтверждённые эпизоды острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе) активность рассматриваемой системы была на уровне лиц контрольной группы. При дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии ОКС наблюдается резкое повышение активности системы ИФР.

Обследованные группы пациентов, не отличались от контрольной группы и не различались между собой ни по одному из изучавшихся основных параметров, характеризующих морфо-функциональное состояние сердца. Это позволяет прийти к заключению о том, что обнаруженные различия в состоянии системы ИФР между обследованными группами больных ИБС со стабильным течением заболевания и со склонностью к дестабилизации коронарного атеросклероза не имеют причинно-следственной связи с процессами ремоделирования сердца. Данный факт является свидетельством в пользу наличия независимых взаимосвязей между характером течения коронарного атеросклероза и индивидуальными особенностями реагирования системы ИФР на развитие атеросклеротического поражения.

Было выявлено, что у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий отсутствие повышения плазменной концентрации ИФР-I в сочетании с повышением экспрессии рецептора ИФР 1 типа CD14+ клетками крови ассоциируется с повышением риска развития острых коронарных событий, а значительное повышение уровня ИФР-I в плазме крови у больных со стабильной ИБС – со склонностью к усилению выраженности синдрома преходящей ишемии миокарда, обусловленному как стабильным прогрессированием коронарного атеросклероза, так и рестенозом поражённых участков коронарных артерий после проведения процедуры ЧТКА со стентированием.

При анализе прогностической значимости было выявлено, что плазменная концентрация ИФР-I менее 145,6 нг/мл имеет чувствительность 75 %, специфичность 70 %, позитивную и негативную прогностическая значимость 18 % и 97 % соответственно для определения риска развития ОКС в течение 12 месяцев. Экспрессия ИФР-1Р на CD14+ клетках крови более 36,3 % имеет чувствительность 50 % и специфичность 72 % в плане определения риска развития ОКС в течение 12 месяцев (позитивная и негативная прогностическая значимость 13 и 94 % соответственно). При сочетании же у пациента наличия обоих указанных факторов (плазменная концентрация ИФР-I менее 145,6 нг/мл и экспрессия ИФР-1Р на CD14+ клетках крови таких пациентов более 36,3 %) анализируемые прогностические значения достигают: чувствительность - 75 % специфичность - 78 %, позитивная прогностическая значимость - 23 % и негативная прогностическая значимость - 97 %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследование показателей, характеризующих состояние системы ИФР, позволяет прогнозировать характер течения ИБС, в частности определить предрасположенность к дестабилизации заболевания с развитием ОКС у пациентов с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий. Это может способствовать повышению эффективности лечения таких пациентов, за счёт индивидуализации проведения лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** инсулинподобный фактор роста, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

**ANNOTATION**

**Mitrushkin D.I. Pathogenic role and predictive significance of insulin-like growth factor system in different forms of ischemic heart disease.** – Manuscript.

Thesis for the Degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.11 – Cardiology. – Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, 2008.

Work is devoted to revealing of pathogenic mechanisms and prognostic value of components reflecting a state of system insulin-like growth factor (IGF) in patients having different forms of ischemic heart disease (IHD). Total of 134 patients, suffering from acute and chronic forms of IHD were included in the study.

It has been shown that in patients having hemodynamicaly significant stenoses of coronary arteries and stable course of IHD, activity of IGF system is higher compared to healthy controls. In contrast to that, patients prone to destabilization of disease (history of confirmed acute coronary syndrome (ACS) episodes) activity IGF system has been found to be on the level of control group. It also has been found that destabilization of coronary atherosclerotic lesion with the development of ACS is characterized by robust activation of IGF system.

It has been revealed, that in patients with a hemodynamicaly significant coronary atherosclerosis absence of plasma IGF-I elevation in a combination to increased IGF type 1 receptor expression on CD14+ cells is associated with increased risk of the development of acute coronary events, and substantial increase of plasma IGF-I is associated with intensification of stable transient myocardial ischemia.

**Key words:** insulin-like growth factor, atherosclerosis, ischemic heart disease.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| БЗІФР | – | білок, що зв’язує інсулінподібний фактор росту |
| ВООЗ  | – | всесвітня організація охорони здоров’я |
| ГКС | – | гострий коронарний синдром |
| ЗХ | – | загальний холестерин |
| ІХС | – | ішемічна хвороба серця  |
| ІМ | – | інфаркт міокарда |
| ІФР | – | інсулінподібний фактор росту |
| ІФР-Р | – | рецептор інсулінподібного фактора росту |
| ЛПВЩ | – | ліпопротеіни високої щільності |
| ЛПНЩ | – | ліпопротеіни низької щільності |
| НС | – | нестабільної стенокардії |
| СРБ | – | C-реактивний білок |
| ССН | – | стабільна стенокардія напруги |
| ЧТКА | – | чрезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика |
| ЕКГ | – | електрокардіограма |

Підписано до друку 25.09.2008. Формат 60х90 1/16

Папір офсетний. Друк трафаретний. Умовн. друк. арк. 0,9.

Тираж 100 прим.

Віддруковано в видавничому центрі КДМУ

95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7,

тел. 294-910

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>