

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ ФРАКТАЛКИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. Цель исследования — оценить уровни фракталкина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий до терапии и в процессе проводимой стандартной и предложенной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты. **Материалы и методы.** Обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин и 42 женщины), средний возраст которых составил $59,60 \pm 9,11$ года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на две группы: первая группа ($n = 70$) — больные с сопутствующим СД 2-го типа, вторая ($n = 61$) — больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. Все пациенты в зависимости от характера поражения коронарных артерий и проводимой терапии были разделены на две подгруппы — IA (стандартной терапии) и IB (комбинированной терапии). У всех больных оценивались уровни фракталкина до терапии и через 3 месяца лечения. **Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без него достоверно повышены уровни фракталкина в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При сравнении режимов терапии было выявлено, что в подгруппе стандартной терапии средний уровень фракталкина до начала лечения составил $485,07 \pm 106,55$ пг/мл, а через 3 месяца терапии — $444,08 \pm 99,86$ пг/мл, при этом достоверной разницы между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца не было ($p = 0,08$), хотя отмечалась тенденция к снижению уровня данного показателя. У пациентов подгруппы IB ($n = 105$), у которых проводилась комбинированная терапия, была отмечена достоверная тенденция к уменьшению уровня фракталкина через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ($510,49 \pm 103,95$ пг/мл против $575,56 \pm 123,86$ пг/мл; $p = 0,00001$). При этом относительное снижение уровня фракталкина в подгруппе IA составило 8,45 %, в подгруппе IB — 11,3 %. **Выводы.** Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего СД 2-го типа. Применение в схемах комбинированной терапии альфа-липоевой кислоты способствует достоверному снижению уровня фракталкина, а следовательно, ведет к уменьшению дисфункции эндотелия и, как следствие, возможному улучшению прогноза в данной группе пациентов.

Ключевые слова: фракталкин; атеросклероз коронарных сосудов; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа; маркер эндотелиальной дисфункции; альфа-липоевая кислота

Введение

В исследованиях последних лет было установлено, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания

(ССЗ) — ведущая причина смертности во всем мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Актуальным остается изучение взаимосвязи

маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе и у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [3, 6, 12, 18]. По данным Y. Huang и соавт., даже у пациентов с предиабетом имеется высокий кардиоваскулярный риск (КВР), что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [8].

Семейство хемокинов в целом имеет большое значение в патогенезе ССЗ, так как активирует лейкоциты и способствует их адгезии к сосудистой стенке, усиливает воспаление в эндотелии, играет важную роль на всех этапах прогрессирования ССЗ — от образования атеросклеротической бляшки до ее разрыва [9]. По данным R. Shah и соавт. было показано, что хемокин фракталкин (CX3CL1), источником которого является эндотелий, также вырабатывается жировой тканью при ожирении [17]. Он был описан как многодоменный белок большого размера с молекулярной массой 95 кДа. Фракталкин вырабатывается в многочисленных клетках, но более всего — в активированных эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах [15, 19].

Фракталкин усиливает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в ткани за счет повышения селектиноопосредованного связывания, вызывая адгезию и в конечном итоге — миграцию лейкоцитов через эндотелиальный слой. В последнее время в некоторых исследованиях на культурах гладкомышечных клеток продемонстрировано, что CX3CL1 обладает антиапоптотическими свойствами и влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток. Как следствие, он может иметь важное значение в развитии и прогрессировании сосудистой патологии, где баланс пролиферации гладкомышечных клеток и процессы апоптоза играют важнейшую роль в развитии стенозирования сосудов [10, 11, 13].

R. Shah и соавт. в своем исследовании показали, что фракталкин является адипохемокином, который вырабатывается адипоцитами и клетками стромы сосудов в ответ на системное воспаление в организме и находится в больших концентрациях в подкожной жировой ткани у лиц с ожирением [17]. Авторы продемонстрировали, что у лиц с СД 2-го типа имеет большое значение уровень CX3CL1 в сравнении с лицами без сопутствующего СД. Известно, что высокая концентрация глюкозы способствует экспрессии фракталкина гладкомышечными и эндотелиальными клетками в экспериментах *in vitro*, что способствует усилению адгезии моноцитов и потенциально вызывает развитие и прогрессирование атерогенеза [10, 11]. Возможная связь между уровнем фракталкина, СД и атерогенезом в настоящее время до конца не изучена. Показано, что увеличение уровней фракталкина у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа может способствовать замедлению разрушения моноцитов и тем самым вызывать развитие и прогрессирование атерогенеза.

В настоящее время, несмотря на то, что применение статинов снижает кардиоваскулярную смертность, даже при проведении адекватной статинотерапии остается

высокий остаточный (резидуальный) КВР, а увеличение дозы статинов при проведении агрессивной липидснижающей терапии не приводит к уменьшению резидуального риска [16]. Согласно определению Международной инициативной группы, резидуальный КВР — это значительный остаточный риск макрососудистых событий и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на действующие стандарты медицинской помощи, в том числе достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и интенсивный контроль артериального давления и глюкозы в крови [16]. У пациентов с СД 2-го типа резидуальный КВР связывают с наличием специфической диабетической дислипидемии, которая заключается, как было указано выше, в повышении уровня триглицеридов (ТГ), мелких частиц ЛПНП, обогащенных ТГ, а также в снижении ЛПВП. Анализ 14 исследований с участием 90 056 пациентов показал снижение кардиоваскулярной смертности при проведении статинотерапии как в группах пациентов с СД 2-го типа, так и без него. Однако при субанализе в группе пациентов с СД 2-го типа ($n = 18\,686$, средний срок наблюдения — 4,3 года) был обнаружен высокий остаточный риск развития макрососудистых осложнений по сравнению с группой пациентов без сопутствующего СД [7, 14, 16].

В недавно проведенном исследовании X. Yi доказано, что снижение экспрессии генов синтазы альфа-липоевой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом аполипопротеина E, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ), усилением системного перекисного окисления липидов (ПОЛ). Доказано также, что дефицит синтазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей α (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивным протеином 1 (MCP-1)), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [20].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металло-связывающими белками (хелатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также является кофактором ряда метаболических процессов и как выступает в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина E, C, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов, репарация

окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора каппа В (NF- κ B). Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме — и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток. Благодаря этому АЛК очень часто называют антиоксидантом «в квадрате», универсальным антиоксидантом. Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С — гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ) и в настоящее время хорошо изучены и доказаны. Большой интерес представляет изучение ее влияния на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, а следовательно, на основные компоненты, составляющие КВР.

В настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость уровня хемокина фракталкина в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него, а также влияние комбинированной терапии с добавлением АЛК на данный показатель.

Цель работы — оценить уровни фракталкина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий (КА) до терапии и в процессе проводимой стандартной и комбинированной терапии с добавлением АЛК.

Материалы и методы

В условиях кардиологического отделения КУЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова был обследован 131 пациент (89 мужчин и 42 женщины), средний возраст которых составил $59,60 \pm 9,11$ года.

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

Верификация диагноза — ИБС, стабильная стенокардия напряжения — проводилась на основании клинико-анамнестического и инструментального исследований путем осуществления коронароангиографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования электрокардиограммы с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциацией кардиологов Украины (Коваленко В.М., Лутай Н.И., Сиренко Ю.М., 2011), рекомендаций рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4, 5]; диагноз СД — согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [6, 18]. Верификация диагноза СД 2-го типа

основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов — гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень фракталкина определялся с помощью набора реактивов RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США) иммуноферментным методом.

Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография правой и левой КА в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на две группы: первая ($n = 70$) — больные с сопутствующим СД 2-го типа, вторая ($n = 61$) — больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. В исследование включались пациенты с показателем гликированного гемоглобина не более 7,5 %.

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, согласно которой стенозы КА менее 70 % принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % — гемодинамически значимыми [4]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы, составляющие как более 50 %, так и более 70 %. Поэтому анатомическая классификация в целом достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполняемую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [4, 5].

В нашем исследовании у всех пациентов по данным коронарографии проводилась оценка наличия и выраженности поражения КА. Оценивалось наличие гемодинамически значимых стенозов КА (стенозы КА ≥ 70 %) [4, 5], диффузного многососудистого поражения с многосегментным поражением КА. В результате были выявлены 19 пациентов первой группы и 15 — второй с гемодинамически незначимыми стенозами КА (< 70 %), 51 пациент первой группы, 46 — второй с гемодинамически значимыми стенозами КА. С диффузным поражением КА были выявлены 42 больных первой группы и 8 — второй, без диффузного поражения КА — 28 пациентов первой группы, 53 — второй.

С учетом данных коронарографии и планируемой проводимой терапии были выделены две подгруппы пациентов — IA и IB. Пациенты обеих групп с гемодинамически незначимыми стенозами КА и/или отсутствием диффузного поражения КА (подгруппа IA ($n = 26$))

получали стандартную терапию, включающую прием розувастатина в дозировке 20 мг или аторвастатина — 40 мг 1 раз в день.

Пациенты обеих групп с гемодинамически значимыми стенозами КА и/или диффузным поражением КА (подгруппа IB (n = 105)) получали в составе комбинированной терапии АЛК 600 мг в сутки в течение первых 10 дней инъекционно, затем 600 мг в сутки внутрь в течение трех месяцев.

Все пациенты получали стандартную терапию ИБС согласно клиническим протоколам оказания медицинской помощи больным с ИБС — стабильной стенокардией напряжения II и III ФК [4, 5]. Пациенты с сопутствующим СД 2-го типа получали метформин в индивидуально подобранной дозе.

Мониторинг состояния пациентов осуществлялся дважды — при поступлении в стационар и через 3 месяца — для оценки эффективности проводимой терапии.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Excel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [2].

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

Результаты

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни фракталкина ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов первой группы в сравнении со второй группой были достоверно повышены уровни фракталкина ($611,84 \pm 123,94$ пг/мл против $495,36 \pm 95,56$ пг/мл; $p = 0,00001$). При оценке уровня фракталкина до терапии и через 3 месяца терапии выявлено его достоверное снижение как в первой

($611,84 \pm 123,94$ пг/мл против $538,46 \pm 115,61$ пг/мл; $p = 0,0002$), так и во второй группе ($495,36 \pm 95,56$ пг/мл против $450,08 \pm 86,52$ пг/мл; $p = 0,0035$) (табл. 1).

У всех пациентов первой группы стандартной и комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение уровня фракталкина в процессе терапии — $550,92 \pm 45,35$ пг/мл против $504,33 \pm 45,55$ пг/мл ($p = 0,01$) и $624,45 \pm 131,36$ пг/мл против $545,52 \pm 112,52$ пг/мл ($p = 0,0004$) соответственно. У пациентов второй группы стандартной терапии отмечалось недостоверное снижение уровня фракталкина в процессе терапии — $428,64 \pm 112,51$ пг/мл против $392,43 \pm 105,82$ пг/мл ($p = 0,19$). У пациентов второй группы комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение уровня фракталкина в процессе терапии — $515,23 \pm 81,10$ пг/мл против $467,25 \pm 72,70$ пг/мл ($p = 0,048$) и $2,38 \pm 0,58$ пг/мл против $1,95 \pm 0,57$ пг/мл ($p = 0,002$) (табл. 2).

Обсуждение

Нами сравнивались режимы терапии — стандартная (подгруппа IA (n = 26)) и комбинированная (подгруппа IB (n = 105)).

В подгруппе стандартной терапии средний уровень фракталкина до начала лечения составил $485,07 \pm 106,55$ пг/мл, а через 3 месяца терапии — $444,08 \pm 99,86$ пг/мл, при этом достоверной разницы между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца не было ($p = 0,08$), хотя отмечалась тенденция к снижению уровня данного показателя.

У пациентов подгруппы IB (n = 105), у которых проводилась комбинированная терапия, была отмечена достоверная тенденция к уменьшению уровня фракталкина через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ($510,49 \pm 103,95$ пг/мл против $575,56 \pm 123,86$ пг/мл; $p = 0,00001$). При этом относительное снижение уровня фракталкина в подгруппе IA составило 8,45 %, в подгруппе IB — 11,3 % (табл. 3).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего СД.

В исследовании четко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать

Таблица 1. Оценка уровней фракталкина у больных ИБС в сравнении с контрольной группой до терапии и через 3 месяца терапии

Показатель	Группы	Контроль (n = 20)	Первая группа (n = 70)	Вторая группа (n = 61)
Уровень фракталкина до терапии, пг/мл		$384,00 \pm 69,86$	$611,84 \pm 123,94^{*,*}$	$495,36 \pm 95,56^{\#}$
Уровень фракталкина через 3 месяца терапии, пг/мл		–	$538,46 \pm 115,61^{**}$	$450,08 \pm 86,52^{***}$

Примечания: здесь и в табл. 2, 3: количественные переменные представлены как $M \pm SD$. * — Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов второй группы статистически значимо ($p = 0,00001$); ** — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов первой группы до терапии статистически значимо ($p = 0,0002$); *** — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов второй группы до терапии статистически значимо ($p = 0,0035$); # — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов контрольной группы статистически значимо ($p = 0,00001$).

Таблица 2. Оценка уровней фракталкина у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и характера проводимой терапии до лечения и через 3 месяца терапии

Показатель	Группы	Уровень фракталкина до терапии, пг/мл	Уровень фракталкина через 3 месяца терапии, пг/мл
Первая группа — стандартная терапия (n = 12)		550,92 ± 45,35	504,33 ± 45,55*
Первая группа — комбинированная терапия (n = 58)		624,45 ± 131,36	545,52 ± 112,52**
Вторая группа — стандартная терапия (n = 14)		428,64 ± 112,51	392,43 ± 105,82
Вторая группа — комбинированная терапия (n = 47)		515,23 ± 81,10	467,25 ± 72,70#

Примечания: * — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов первой группы стандартной терапии через 3 месяца статистически достоверно ($p = 0,01$); ** — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов первой группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно ($p = 0,0004$); # — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов второй группы комбинированной терапии через 3 месяца статистически достоверно ($p = 0,002$).

при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Применение в схемах комбинированной терапии АЛК способствует достоверному снижению уровня фракталкина, а следовательно, ведет к уменьшению дисфункции эндотелия и, как следствие, к возможному улучшению прогноза в данной группе пациентов.

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркера эндотелиальной дисфункции — фракталкина, участвующего в хемотаксисе лейкоцитов, развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса, и о положительном влиянии проводимой стандартной и комбинированной терапии на данный показатель:

1) у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без него достоверно повышены уровни фракталкина в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов первой группы уровень фракталкина был достоверно выше в сравнении со второй группой ($p < 0,05$);

2) при сравнении режимов терапии было выявлено, что в подгруппе стандартной терапии средний уровень фракталкина до начала лечения составил $485,07 \pm 106,55$ пг/мл, а через 3 месяца терапии — $444,08 \pm 99,86$ пг/мл, при этом достоверной разницы между первоначальным значением и достигнутым через 3 месяца не было ($p = 0,08$), хотя отмечалась тенденция к снижению уровня данного показателя.

У пациентов подгруппы ИВ (n = 105), у которых проводилась комбинированная терапия, была отмечена достоверная тенденция к уменьшению уровня фракталкина через 3 месяца в сравнении с первоначальным значением до терапии ($510,49 \pm 103,95$ пг/мл против $575,56 \pm 123,86$ пг/мл; $p = 0,00001$). При этом относительное снижение уровня фракталкина в подгруппе IA составило 8,45 %, в подгруппе ИВ — 11,3 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке статьи.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леоньць // Буковинський медичний вісник. — 2013. — Т. 17, № 3(67). — Ч. 2. — С. 100-103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук Б.О., Лехан В.М., Огнев В.А., Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б. / За заг. ред. В.Ф. Москаленка / Біостатистика. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 3(107). — С. 6-70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2016. — 177 с.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152. — 61 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.). — 115 с.

Таблица 3. Оценка уровней фракталкина у больных ИБС до терапии и через 3 месяца терапии

Показатель	Группы	Подгруппа IA (n = 26)	Подгруппа ИВ (n = 105)
Уровень фракталкина до терапии, пг/мл		485,07 ± 106,55	575,56 ± 123,86
Уровень фракталкина через 3 месяца терапии, пг/мл		444,08 ± 99,86*	510,49 ± 103,95#

Примечания: * — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов подгруппы IA до терапии статистически незначимо ($p = 0,08$); # — различие в сравнении с величиной показателя у пациентов подгруппы ИВ до терапии статистически значимо ($p = 0,00001$).

7. Holme I. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials / I. Holme, O. Faergeman, R. Fayyad, C.-C. Wu, J. Kastelein, A. Olsson, M. Tikkanen et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol. 59, Suppl. 13, S. 1. — 1495-1495.
8. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. — 2014. — Vol. 46. — P. 684-692.
9. Ikejima H. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris / H. Ikejima, T. Imanishi, H. Tsujioka et al. // *Circulation Journal*. — 2010. — Vol. 74. — P. 337-345.
10. Kim K.-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K.-W. Kim, A. Valton-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakh, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — 156-167.
11. Liu H. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice / H. Liu, D. Jiang, S. Zhang, B. Ou // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. — 2010. — Vol. 24. — P. 17-24.
12. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel et al. // *Atherosclerosis*. — 2007. — Vol. 191. — P. 211-219.
13. Maegdefessel L. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects / L. Maegdefessel, A. Schlitt, S. Pippig et al. // *Vascular Health and Risk Management*. — 2009. — Vol. 5. — P. 849-857.
14. Matsue Y. Peripheral microvascular dysfunction predicts residual risk in coronary artery disease patients on statin therapy / Y. Matsue, K. Yoshida, W. Nagahori, M. Ohno, M. Suzuki, A. Matsumura, Y. Hashimoto, M. Yoshida // *Atherosclerosis*. — 2014. — Vol. 20, Suppl. 232(1). — P. 186-190.
15. Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2013. — Vol. 33. — P. 2297-2305.
16. Sadeghi R. Premature Coronary Heart Disease and Traditional Risk Factors—Can We Do Better? / R. Sadeghi, N. Adnani, A. Erfanifar, L. Gachkar, Z. Maghsoomi // *International Cardiovascular Research Journal*. — 2013. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 46-50.
17. Shah R. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes / R. Shah, C.C. Hinkle, J.F. Ferguson et al. // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60. — P. 1512-1518.
18. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (Suppl. 1). — 1-109.
19. White G.E. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling / G.E. White, T.C. Tan, A.E. John, C. Whaling, W.L. McPheat, D.R. Greaves // *Cardiovascular Research*. — 2010. — Vol. 85. — P. 825-835.
20. Yi X. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice / X. Yi, L. Xu, S. Hiller et al. // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 223, Suppl. 1. — P. 137-143.

Получено 21.11.2016 ■

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА РІВЕНЬ ФРАКТАЛКІНУ В ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Резюме. *Мета дослідження* — оцінити рівні фракталкіну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та характеру ураження коронарних артерій до терапії та в процесі проведення стандартної і запропонованої терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти. *Матеріали та методи.* Обстежений 131 пацієнт з ІХС (89 чоловіків та 42 жінки), середній вік яких становив 59,60 ± 9,11 року. Контрольну групу становили 20 практично здорових добровольців відповідної статі та віку. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на дві групи: перша група (n = 70) — хворі із супутнім ЦД 2-го типу, друга (n = 61) — хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Усім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. Усі пацієнти залежно від характеру ураження коронарних артерій та проведеної терапії були розподілені на дві підгрупи — ІА (стандартної терапії) і ІВ (комбінованої терапії). У всіх хворих оцінювалися рівні фракталкіну до терапії та через 3 місяці лікування. *Результати.* Під час дослідження було виявлено, що в пацієнтів з ІХС як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього вірогідно підвищені рівні фракталкіну порівняно з групою контролю (p < 0,05). При порівнянні режимів терапії було виявлено, що в підгрупі

стандартної терапії середній рівень фракталкіну до початку лікування становив 485,07 ± 106,55 пг/мл, а через 3 місяці терапії — 444,08 ± 99,86 пг/мл, при цьому вірогідної різниці між початковим значенням і досягнутим через 3 місяці не було (p = 0,08), хоча відзначалася тенденція до зниження рівня даного показника. У пацієнтів підгрупи ІВ (n = 105), у яких проводилася комбінована терапія, була відзначена вірогідна тенденція до зменшення рівня фракталкіну через 3 місяці порівняно з початковим значенням до терапії (510,49 ± 103,95 пг/мл проти 575,56 ± 123,86 пг/мл; p = 0,00001). При цьому відносно зниження рівня фракталкіну в підгрупі ІА становило 8,45 %, в підгрупі ІВ — 11,3 %. **Висновки.** Отримані під час дослідження результати демонструють вплив на розвиток і прогресування атеросклерозу дисфункції ендотелію, особливо вираженої на тлі супутнього ЦД 2-го типу. Застосування в схемах комбінованої терапії альфа-ліпоєвої кислоти сприяє вірогідному зниженню рівня фракталкіну, а отже, веде до зменшення дисфункції ендотелію і, як наслідок, можливого поліпшення прогнозу в даній групі пацієнтів.

Ключові слова: фракталкін; атеросклероз коронарних судин; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет 2-го типу; маркер ендотеліальної дисфункції; альфа-ліпоєва кислота

Zhuravlyova L.V., Lopina N.A.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH ALPHA-LIPOIC ACID ON THE FRACTALKINE LEVEL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract. Background. The aim of research — to assess the fractalkine levels in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (DM) and the nature of coronary artery lesions before treatment and during the standard and combination therapy with the addition of alpha-lipoic acid. **Materials and methods.** We have examined 131 patients with CAD (89 men and 42 women), mean age of them was 59.60 ± 9.11 years. The control group consisted of 20 apparently healthy volunteers of the same age and sex. Depending on the presence of type 2 DM, patients with CAD were divided into 2 groups: the first group ($n = 70$) — patients with concomitant type 2 DM, the second group ($n = 61$) — patients with CAD and without concomitant type 2 DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of CAD. All patients, depending on the nature of coronary artery lesions and therapy, were divided into 2 subgroups — subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). All patients were evaluated fractalkine levels before therapy and after 3 months of treatment. **Results.** The study found that patients with CAD, both with concomitant type 2 DM or without it, had significantly increased levels of fractalkine compared with the control group ($p < 0.05$). When comparing treatment regimens, it

was found that in the subgroup of standard therapy, fractalkine average level before treatment was 485.07 ± 106.55 pg/ml, and after 3 months of therapy — 444.08 ± 99.86 pg/ml, while there was no significant difference between baseline value and the value reached after 3 months ($p = 0.08$), although there was a trend to reduce the level of this indicator. Patients from IB subgroup ($n = 105$), who received combination therapy, had a significant trend to reduce the fractalkine level in 3 months as compared to the initial value before therapy (510.49 ± 103.95 pg/ml vs 575.56 ± 123.86 pg/ml; $p = 0.00001$). The relative reduction in fractalkine level in the subgroup IA was 8.45 %, in the subgroup IB — 11.3 %. **Conclusions.** The study results demonstrate the impact of endothelial dysfunction on the development and progression of atherosclerosis, especially in patients with concomitant type 2 DM. Applying alpha-lipoic acid in combination therapy schemes contributes to a significant reduction in fractalkine levels, and, thus, leads to a decrease in endothelial dysfunction and, as a result, to the possible improvement of prognosis in this group of patients.

Keywords: fractalkine; coronary atherosclerosis; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus; marker of endothelial dysfunction; alpha-lipoic acid