

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МАТУЗОК ОЛЬГА ЕДУАРДІВНА



УДК 616.127-005.8-085.224-036-07

**КЛІНІЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ЧИННИКИ ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ  
МІОКАРДА У ХВОРИХ, ЯКИМ ПРОВЕДЕНА ТРОМБОЛІТИЧНА  
ТЕРАПІЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя-2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, **Целуйко Віра Йосипівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Коваль Олена Акіндиївна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри внутрішньої медицини №3;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Копиця Микола Павлович**, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», завідувач відділу профілактики та лікування невідкладних станів.

Захист відбудеться «12» грудня 2018 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «09» листопада 2018 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

Н. С. Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** В Україні близько чверті смертей працездатного населення від ІХС припадає на її гострі форми (Коваленко В. М., 2016). Хворі, що перенесли ІМ, мають високий ризик таких важких ускладнень, як хронічна серцева недостатність (ХСН) (Galli A. et al., 2016) та раптова серцева смерть (Копица Н. П. и соавт., 2016). З урахуванням високої розповсюженості, що має тенденцію до зростання (Амосова К. М. та співавт., 2016), значних рівнів інвалідизації та смертності населення (Щукіна О. С. та співавт., 2017), індивідуальна стратифікація ризику при ІМ є актуальним завданням кардіології (Копица Н. П. и соавт., 2016).

Згідно з сучасними уявленнями, основою лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегменту ST є найшвидше відновлення кровопостачання міокарда, як на рівні епікардіальної артерії, так і на рівні мікросудин (Kloner R. A. et al., 2018). Це досягається виконанням первинного черезшкірного втручання (ЧШВ) (Соколов М. Ю., 2016). У разі обмеженої його доступності обґрунтовано використання тромболітичної терапії (ТЛТ), яка покращує прогноз порівняно з лікуванням без реперфузії (Ibanez B. et al., 2017). ТЛТ може бути використана як етап перед проведенням ЧШВ у складі так званої фармако-інвазивної стратегії (Pu J. et al., 2017). Усі компоненти сучасної терапії ІМ мають потужну доказову базу (Ibanez B. et al., 2017). Реальна клінічна практика лікування хворих на ГКС з елевацією сегменту ST може впливати на подальший перебіг захворювання і прогноз (Chung S. C. et al., 2014). Для повної оцінки летальності та рівня ускладнень необхідний аналіз та порівняльна динаміка перебігу захворювання у різних популяціях хворих (Щукіна О. С., Коваль О.А. та співавт., 2017), в той же час, в Україні не існує єдиного реєстру ГКС з елевацією сегменту ST, що зумовлює актуальність даного напрямку досліджень.

З урахуванням функції ендотелію як інтегрального механізму, на рівні якого реалізується вплив факторів, пов'язаних з атеросклерозом та атеротромбозом (Baptista S. B. et al., 2017), перспективним є вивчення ролі ендотеліальної дисфункції в патогенезі ГКС (Пархоменко А. Н. и соавт., 2016). Використання нових біомаркерів може надати важливу, незалежну від традиційних факторів ризику прогностичну інформацію, і сприяти персоналізації лікування хворих (Копица Н. П. и соавт., 2014). Відомо, що алельний стан T-786C поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) впливає на експресію цього фермента (Elakkad A. M. et al., 2017) і рівень оксиду азоту (NO) в плазмі крові (Mahmoodi K. et al., 2017). На сьогодні T-786C поліморфізм гена eNOS вивчений в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ)

(Целуйко В. Й., 2013) і у хворих зі стабільним атеросклеротичним процесом (Hashimoto M., 2016). Проте вплив T-786C поліморфізму гену eNOS на перебіг ГКС з елевацією сегменту ST досліджений недостатньо, зокрема в літературі не висвітлений його взаємозв'язок з параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки у цієї категорії хворих, однак відомо, що наявність в генотипі мінорного алеля С цього поліморфізма може обмежувати ефективність ТЛТ (Пархоменко А. Н., 2014).

Асиметричний диметиларгінін (АДМА) – ендогенний конкурентний інгібітор eNOS, підвищення рівня якого здатне пригнічувати синтез NO. Ця сполука відіграє провідну роль в патогенезі ендотеліальної дисфункції (Tain Y. L. et al., 2017). Збільшення його рівня асоційоване з ризиком ІМ, цереброваскулярних подій та смерті у широкого спектра хворих (Zhou S. et al., 2017), зокрема у хворих на ІМ (Gudjoncik A., 2016). В той же час, вплив рівня АДМА на ефективність ТЛТ та подальший перебіг ІМ у хворих, яким проведена ТЛТ, на сьогодні не вивчений. Відомий негативний вплив підвищених рівнів маркерів системного запалення – високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ), лейкоцитів периферичної крові, на перебіг ІМ. Останнім часом ці маркери активно вивчаються у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким проведене первинне ЧШВ (Stumpf C. et al, 2017; Wang Z. et al., 2016), проте дані щодо впливу їх рівнів на ефективність ТЛТ при використанні сучасних її режимів обмежені.

Сучасні лікувальні можливості зумовлюють активний науковий пошук предикторів ускладнень у віддаленому періоді у хворих, які перенесли ГКС з елевацією сегменту ST (Kosmidou I. et al, 2017). Комплексний аналіз клініко-лабораторних даних гострого періоду сприяє виявленню хворих високого ризику розвитку ускладнень. ГКС з елевацією сегменту ST залишається однією з провідних причин розвитку ХСН (Galli A. et al., 2016). Компонентом патофізіологічного механізму формування серцевої недостатності (СН) зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) в післяінфарктному періоді є післяінфарктна дилатація ЛШ (Westman C. et al., 2016). Вплив геометрії ЛШ в гострому періоді ІМ в комплексі з іншими клінічними чинниками на ризик післяінфарктної дилатації ЛШ потребує уточнення.

Таким чином, наведені дані свідчать про актуальність вивчення чинників, що впливають на перебіг ІМ у хворих, яким проведена ТЛТ, що обґрунтовує доцільність виконання даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена робота є самостійним фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри кардіології і функціональної діагностики ХМАПО МОЗ України «Атеросклероз як системне захворювання, фактори, які

впливають на клінічний перебіг та прогноз» (№ державної реєстрації 0108U003076) та «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (№ державної реєстрації 0115U000141). В рамках даних тем дисертантом виконано відбір, комплексне обстеження та динамічне спостереження за хворими у відповідності до дизайну дослідження.

**Мета дослідження:** удосконалення реперфузійної стратегії лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST та прогнозування перебігу інфаркту міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія, на підставі вивчення взаємозв'язків клініко-інструментальних, генетичних та біохімічних чинників.

**Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз результатів лікування ГКС з елевацією сегменту ST на догоспітальному та стаціонарному етапах.
2. Оцінити результати тромболітичної терапії при ГКС з елевацією сегменту ST та встановити чинники її недостатньої ефективності.
3. Визначити взаємозв'язок клініко-анамнестичних даних та структурно-функціональних показників серця з T-786C поліморфізмом гену eNOS у хворих на ІМ, яким проведена тромболітична терапія.
4. Встановити зв'язок рівня АДМА, вчСРБ, лейкоцитів з клініко-анамнестичними даними та структурно-функціональними показниками серця у хворих на ІМ, яким проведена тромболітична терапія.
5. Визначити фактори, що впливають на ризик розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка та несприятливий прогноз у хворих після перенесеного ІМ через 1 рік спостереження.

*Об'єкт дослідження:* інфаркт міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія під час гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST.

*Предмет дослідження:* клініко-анамнестичні дані, структурно-функціональні зміни серця, T-786C поліморфізм гену eNOS, маркери системного запалення та ендотеліальної дисфункції, ефективність тромболітичної терапії при ГКС з елевацією сегменту ST, прогнозування перебігу інфаркту міокарда та ризику розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка.

*Методи дослідження:* загальноклінічні методи з аналізом скарг, даних анамнезу – для оцінки клінічного перебігу захворювання; фізикальне обстеження, антропометричні методи – для одержання об'єктивних клінічних даних; метод латекс-підвищеного імунотурбідиметричного аналізу – для визначення рівня вчСРБ; метод високоефективної рідинної хроматографії – для встановлення рівня АДМА; метод полімеразної ланцюгової реакції – для

визначення алельного стану T-786C поліморфізму гену eNOS; електрокардіографія – для оцінки електрофізіологічних функцій міокарда та ефективності проведення ТЛТ; ехокардіоскопія (ЕхоКС) – для оцінки структурно-функціонального стану серця та ефективності лікування; аналіз архівних історій хвороби – для оцінки якості проведення ТЛТ в реальній клінічній практиці; статистичні методи аналізу даних – параметричної і непараметричної статистики, кореляційний аналіз, множинна лінійна регресія, ROC-аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на підставі комплексного клініко-інструментального та лабораторного дослідження отримані нові наукові дані щодо факторів, які асоційовані з ефективністю ТЛТ при ГКС з елевацією сегменту ST та впливають на глибину ураження міокарда, розвиток післяінфарктної дилатації лівого шлуночка, госпітальний і віддалений прогноз у хворих на ІМ. Доповнені наукові дані щодо реальної клінічної практики проведення ТЛТ та її зв'язку з перебігом госпітального періоду ІМ.

Вперше встановлено, що підвищення рівня маркера дисфункції ендотелію АДМА  $>1,4$  мкмоль/л та активація системного запального процесу (збільшення рівня лейкоцитів  $>11,0 \times 10^9$ /л та вчСРБ  $>11,03$  мг/л) асоційовані з неефективністю ТЛТ при ГКС з елевацією сегменту ST.

Поглиблені наукові дані щодо зв'язку між наявністю С алелю T-786C поліморфізму гену eNOS та факторами кардіоваскулярного ризику в анамнезі хворих на ГКС з елевацією сегменту ST: АГ, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, обтяженою спадковістю. Вперше визначена роль С алелю T-786C поліморфізму гену eNOS як незалежного чинника збільшення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та кінцево-систолічного об'єму (КСО) ЛШ в гострому періоді ІМ.

Доповнені наукові дані щодо взаємозв'язку між порушенням ендотеліальної функції (за рівнем АДМА) та вираженістю системного запалення (вчСРБ), а також гіперглікемією, палінням, що передувало розвитку ІМ, структурно-функціональними показниками ЛШ в гострому періоді ІМ – КДО, КСО, фракцією викиду (ФВ) ЛШ.

Уточнено, що рівень вчСРБ є незалежним чинником збільшення кінцево-діастолічного розміру (КДР) і кінцево-систолічного розміру (КСР) ЛШ через 1 рік після перенесеного ІМ. Розширені наукові дані щодо зв'язку рівня лейкоцитів зі структурно-функціональними показниками ЛШ в гострому періоді ІМ та через 1 рік спостереження (збільшенням КДО, КСО та зменшенням ФВ ЛШ), а також ризиком розвитку ускладнень як на госпітальному етапі лікування, так і у віддаленому періоді. Доповнені наукові дані стосовно факторів, які пов'язані з ризиком ускладнень у хворих на ІМ у віддаленому періоді: стаж паління  $>33$  років, рівень вчСРБ  $>5,21$  мг/л, частота

серцевих скорочень (ЧСС) на другу добу захворювання  $>72$  уд/хв. Розширені дані щодо зв'язку структурно-функціонального стану серця в гострому періоді ІМ з ризиком післяінфарктної дилатації ЛШ через 1 рік спостереження, встановлений внесок таких чинників як розмір ЛП  $\leq 4,3$  см, ММ ЛШ  $\leq 190$  г, КДО ЛШ  $\leq 118$  мл щодо ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Аргументовано необхідність комплексного дослідження рівня лейкоцитів в периферичній крові, концентрації вчСРБ та АДМА при розвитку ГКС з елевацією сегменту ST для виявлення хворих з високим ризиком недостатньої ефективності ТЛТ та визначення подальшої тактики їх ведення. Розроблено рекомендації щодо прогнозування розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ з урахуванням розміру лівого передсердя (ЛП), маси міокарду (ММ) ЛШ, анамнезу стенокардії, паління, передньої локалізації ІМ. Запропоновано та впроваджено в практику спосіб прогнозування ризику ускладнень (смерті, повторного ІМ, необхідності проведення реваскуляризації міокарда) впродовж 1 року після перенесеного ІМ з урахуванням наявності стенокардії до розвитку ІМ, передньої його локалізації, статі хворих, стажу паління, рівня вчСРБ та ЧСС на другу добу захворювання. Одержані результати впроваджено в практичну роботу Інститута серця МОЗ України, Сумського обласного кардіологічного диспансеру, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру, кардіологічних відділень Харківської міської лікарні №8, Сумської клінічної міської лікарні №1, терапевтичного відділення Лебединської центральної районної лікарні ім. лікаря К. О. Зільберника, а також у навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти і кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно здійснений аналіз наукової літератури за темою дисертації. Проведений аналіз архівних історій хвороб зі статистичною обробкою матеріалу. Здійснено відбір та клінічне обстеження усіх хворих, аналіз електрокардіограми та показників ЕхоКС в динаміці спостереження. Автор безпосередньо брав участь в проведенні лабораторних та інструментальних обстежень. Дисертантом сформована карта обстеження хворих, електронна база даних, проаналізовані результати дослідження, проведена їхня статистична обробка, підготовані до друку наукові статті, власноручно написаний текст дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дослідження були представлені та обговорені на XVIII Національному конгресі кардіологів України (2017 р., м. Київ), науково-практичній конференції «Стандарти

діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (2017 р., м. Вінниця), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (2014 р., м. Харків), на VII науково-практичній конференції Української Асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017 р., м. Київ).

Апробація роботи проводилась на спільному засіданні кафедри кардіології та функціональної діагностики, кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології, кафедри загальної практики – сімейної медицини, кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 20 грудня 2017 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 статей – у фахових наукових виданнях України, 1 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 2 тез та 3 доповіді на наукових конференціях, 1 робота без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації.** Текст дисертації викладений на 205 сторінках друкованого тексту, супроводжується 30 таблицями та 20 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 252 джерела (з них 45 кирилицею і 207 латиною) і займає 30 сторінок, додатків. Обсяг основного тексту складає 134 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Результати дослідження отримані на підставі ретроспективного аналізу та проспективного спостереження за 207 хворими на ГКС з елевацією сегменту ST у відділенні інтенсивної терапії КЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8» і кардіологічному відділенні КЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» у 2012-2016 рр. Всім хворим була проведена внутрішньовенна ТЛТ.

Дизайн дослідження передбачав два етапи. Завданням I (ретроспективного) етапу був аналіз клінічної ефективності терапії ГКС з елевацією сегменту ST в повсякденній практиці та її впливу на перебіг захворювання. Завданням II (проспективного) етапу було визначити, наскільки дотримання рекомендацій щодо медикаментозного лікування хворих із діагнозом ГКС з елевацією сегменту ST може поліпшити подальший перебіг ІМ, а також дослідити клініко-анамнестичні, генетичні та лабораторні чинники,



асоційовані с виникненням ускладнень в госпітальному і віддаленому періоді захворювання та розвитком післяінфарктної дилатації ЛШ.

Критерії включення до проспективного етапу: наявність ГКС з елевацією сегменту ST, надходження до стаціонару у перші 6 годин від початку захворювання та проведення ТЛТ. Критерії виключення: наявність тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня), вади серця, зокрема з наявністю клапанної регургітації 2 і вище ступеня, постійна форма фібриляції передсердь, відмова пацієнта від участі в дослідженні, ГКС без елевації сегменту ST.

Через (12±2) місяців в групі проспективного спостереження була зібрана інформація щодо розвитку ускладнень (смерті, повторного ІМ, потреби у реваскуляризації у віддаленому періоді), у 60 осіб проведена повторна ЕхоКС.

I етап. Проаналізовано 100 послідовних архівних медичних карток стаціонарних хворих. Вік хворих становив від 41 до 87 років (середній вік 63,33±9,47 роки), серед них 71 (71%) чоловіків. 80 (80%) хворих мали анамнез АГ, 20 (20%) – анамнез ЦД 2 типу, 10 (10%) – анамнез ІМ з наявністю патологічного зубця Q. Передня локалізація ІМ спостерігалась у 37 (37%) хворих. У 21 (21%) при надходженні до стаціонару спостерігались ознаки гострої СН (клас III-IV за Killip). Догоспітальний тромболізис був проведений 11 (11%) хворим. Середній час від розвитку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ склав 160,17±88,39 хвилин. Госпітальна летальність склала 12%.

II етап. Обстежено 107 хворих віком від 31 до 85 років (середній вік 58,70±10,51 роки), серед них чоловіків 80 (74,5%). В стаціонарі померли 7 хворих, госпітальна летальність склала 6,5%. В групі проспективного спостереження залишилось 100 осіб. 69 (69%) обстежених хворих мали в анамнезі АГ, 14 (14%) – ЦД 2 типу, 7 (7%) – гостре порушення мозкового кровообігу, стабільну стенокардію – 4 (4%), ІМ – 2 (2%). 65 (65%) пацієнтів палили. Медикаментозну терапію до розвитку ІМ отримувала незначна частка хворих. 45 (45%) хворих мали передню локалізацію ІМ. 13 (13%) хворих при надходженні до стаціонару мали ознаки гострої СН. Догоспітальна ТЛТ проведена 37 (37%) хворих. Середній час до проведення ТЛТ склав 154,59±76,39 хвилини.

Контрольна група для генетичного дослідження складалась з 35 практично здорових осіб без даних за ІХС за результатами навантажувального тесту і коронарографії.

Комплексне обстеження хворих включало загальноклінічні методи, визначення алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS, кількісне визначення рівня АДМА в плазмі крові. Визначення алельного стану T-786C

поліморфізму гена eNOS проводилося методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною схемою детекції результату за допомогою ампліфікатора «Thermal Cycler 2720» фірми «Applied Biosystems» (США) з використанням реактивів набору «Мутация-1 синтазы окиси азота 3 (С-786Т)» виробництва ООО НПФ "Литех" (РФ). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагента «ДНК-експресс», виробник ООО НПФ "Литех" (РФ).

Зразки крові для визначення рівня АДМА, вчСРБ забирались при надходженні хворих до стаціонару. Кількісне визначення концентрації АДМА в плазмі крові проводили методом високоефективної рідинної хроматографії в лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український фармакопейний центр якості лікарських засобів» з використанням рідинного хроматографа моделі LC-20 виробництва компанії Shimadzu, Японія; реактива D4268 (ADMA) виробництва компанії SIGMA, Германія. Визначення вчСРБ та інших біохімічних показників проводили на автоматизованому біохімічному аналізаторі Pentra 400 (виробник «HORIBA ABX», Франція, 2012 рік виготовлення) з використанням реактивів того ж виробника.

Для аналізу динаміки ЕКГ використовувати записи, зроблені безпосередньо перед проведенням фібринолізу, а також через 180 хвилин від його початку. Ефективною вважали ТЛТ в разі зменшення елевації сегменту  $ST \geq 50\%$ . ЕхоКГ проводили на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом. ФВ ЛШ розраховували за методом Сімпсона, ММ ЛШ – за формулою Penn-convention.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., серійний номер JRR806H998127TE-P). В разі нормального розподілу кількісних ознак їх подавали у вигляді середнє  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ). Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стюдента для незалежних і за критерієм Стюдента для залежних вибірок. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона. В разі розподілу даних, що відрізнявся від нормального, їх подавали у вигляді медіани і міжквартильного діапазона ( $Me (25; 75)$ ) і використовували критерій Манна-Уїтні. Оцінку значимості відмінності частот проводили з використанням критерію  $\chi^2$ , в разі малих груп використовували поправку Йетса або коефіцієнт Фішера. Проводили кореляційний аналіз з розрахунком рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, для бінарних змінних використовували коефіцієнт кореляції Гамма. Розраховані коефіцієнти кореляції піддавалися перевірці статистичної значущості (p). Для кількісної оцінки зв'язку між впливом досліджуваних чинників і ступенем патологічних змін використовували аналіз відношення шансів (ВШ). Для виявлення

залежностей між досліджуваними показниками проводили багатфакторний регресійний аналіз та розраховували регресійні коефіцієнти (В). Застосований ROC аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки або точки відсічення. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі 100 архівних медичних карток стаціонарних хворих встановлено, що догоспітальна ТЛТ була проведена 11 (11%) хворим, загалом у 50 (50%) хворих для ТЛТ була використана стрептокіназа. На догоспітальному етапі навантажувальна доза аспірину була призначена 55 (55%) хворим, клопідогреля – 19 (19%) хворим. З урахуванням догоспітального періоду та лікування в стаціонарі навантажувальні дози отримали: аспірину – 87 (87%), клопідогрелю – 89 (89%) хворих. У 20 (20%) був обраний підшкірний шлях введення антикоагулянтів замість внутрішньовенного.

При порівнянні груп хворих, обстежених на I етапі дослідження (I група,  $n=100$ ) і на II етапі (II група,  $n=107$ ), встановлено, що хворим II групи достовірно частіше проводилась догоспітальна ТЛТ (35,5% проти 11%,  $p < 0,001$ ) та ЧШВ протягом гострого періоду ІМ (32,7% проти 6%,  $p < 0,001$ ). Хворі II групи були достовірно молодші ( $58,7 \pm 10,51$  років та  $63,33 \pm 9,47$  роки відповідно,  $p = 0,001$ ), серед них було достовірно більше хворих без ІМ в анамнезі (90% і 97,2% відповідно,  $p = 0,034$ ). Частота розвитку кінцевої точки (смерть в гострому періоді + формування гострої аневризми ЛШ) в I і II групі обстежених хворих склала 25% та 11,2% відповідно; відношення шансів (ВШ) становило 2,64 [1,23-5,67] ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p = 0,02$ ).

Визначення T-786С поліморфізму гену eNOS проведено у 64 хворих. 22 (34,4%) пацієнти були носіями TT-генотипу, 34 (53,1%) – TC-генотипу і 8 (12,5%) – CC-генотипу. Отриманий розподіл відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, відмінності між досліджуваною і контрольною групою недостовірні. Хворі були розподілені на підгрупи: підгрупу 1 ( $n=22$ ) склали носії TT-генотипу, носіїв C алеля (генотипи CC та TC) було об'єднано до підгрупи 2 ( $n=42$ ).

У підгрупі 2 порівняно з підгрупою 1 частіше зустрічалася АГ: 33 (78,6%) та 12 (54,5%),  $p = 0,046$ ; анамнез ЦД 2 типу: 10 (23,8%) та 1 (4,5%),  $p = 0,049$ ; обтяжена спадковість щодо серцево-судинних захворювань та ЦД 2 типу: 18 (42,9%) та 4 (18,2%) відповідно,  $p = 0,048$ ; дисліпідемія: у 7 (16,7%) хворих підгрупи 2 та у жодного з хворих підгрупи 1 ( $p = 0,047$ ). В підгрупі 1 середнє значення КДО ЛШ склало  $128,82 \pm 18,71$  мл та було на 6,9% меншим, ніж у підгрупі 2:  $138,41 \pm 17,63$  мл ( $p = 0,047$ ). Середнє значення КСО ЛШ було на

9,3% меншим у підгрупі 1 –  $63,27 \pm 9,67$  мл проти  $69,78 \pm 13,45$  мл відповідно ( $p=0,049$ ).

Методом регресійного аналізу встановлено, що збільшення КДО ЛШ асоційовано зі збільшенням КСО ЛШ ( $p<0001$ ), балу за шкалою ТІМІ ( $p=0,02$ ), часу до ТЛТ ( $p=0,045$ ), зниженням ФВ ЛШ ( $p<0,001$ ), наявністю С алеля T-786С поліморфізму гена eNOS ( $p=0,001$ ), мітральної недостатності ( $p<0,001$ ) та ожирінням ( $p<0,001$ ). Збільшення КСО ЛШ асоційовано зі збільшенням КДО ЛШ ( $p<0,001$ ), балу за шкалою ТІМІ ( $p=0,001$ ), часу до ТЛТ ( $p=0,049$ ), зниженням ФВ ЛШ ( $p<0,001$ ), наявністю С алеля T-786С поліморфізму гена eNOS ( $p=0,005$ ), мітральної недостатності ( $p<0,001$ ) та ожиріння ( $p<0,001$ ).

Визначення рівня АДМА було виконано у 40 хворих. Рівень АДМА становив  $0,72$  ( $0,34-1,66$ ) мкмоль/л. Хворих було розділено відповідно до квартилів рівня АДМА. В підгрупу 1 ( $n=10$ ) увійшли хворі зі значенням АДМА до  $0,34$  мкмоль/л, в підгрупу 2 ( $n=10$ ) –  $0,34-0,72$  мкмоль/л, в підгрупу 3 ( $n=10$ ) –  $0,72-1,66$  мкмоль/л і в підгрупу 4 ( $n=10$ ) – хворі зі значенням АДМА  $>1,66$  мкмоль/л. Встановлено, що всі хворі підгрупи 4 палили ( $p_{1-4}=0,026$ ,  $p_{2-4}=0,026$ ). Час до початку ТЛТ був достовірно вищий у підгрупі 4 ( $p_{2-4}=0,02$ ,  $p_{3-4}=0,04$ ).

Виявлено позитивну кореляцію рівня АДМА з концентрацією вчСРБ ( $r=+0,61$ ;  $p=0,002$ ) та рівнем глікемії при надходженні до стаціонару ( $r=+0,34$ ;  $p=0,035$ ); палінням ( $r=+0,52$ ;  $p=0,004$ ); ЧСС на другу добу від початку захворювання ( $r=+0,45$ ;  $p=0,010$ ); часом до початку ТЛТ ( $r=+0,33$ ;  $p=0,042$ ); КДО ЛШ ( $r=+0,35$ ;  $p=0,031$ ), КСО ЛШ ( $r=+0,44$ ;  $p=0,006$ ); негативну кореляцію – з ФВ ЛШ ( $r=-0,40$ ;  $p=0,013$ ). Концентрація АДМА у хворих з передньою локалізацією ІМ була вищою, ніж у хворих з іншою локалізацією:  $1,53$  ( $0,55; 2,09$ ) мкмоль/л проти  $0,51$  ( $0,31; 1,06$ ) мкмоль/л відповідно;  $p=0,02$ .

Методом регресійного аналізу встановлено, що збільшення рівня АДМА у хворих на гострий ІМ при надходженні до стаціонару пов'язано зі зростанням рівня вчСРБ ( $p<0,001$ ) та рівня глікемії ( $p=0,002$ ), КДО ЛШ ( $p=0,034$ ), часу до проведення ТЛТ ( $p=0,019$ ), зниженням швидкості клубочкової фільтрації ( $p=0,003$ ), зменшенням віку хворих ( $p<0,001$ ) та ІМТ ( $p=0,007$ ).

У хворих з ефективною ТЛТ рівень АДМА був достовірно нижчим ( $0,53$  ( $0,31; 1,06$ ) мкмоль/л проти  $1,56$  ( $0,65; 3,67$ ) мкмоль/л відповідно;  $p=0,036$ ). За допомогою ROC-аналізу встановлено, що прогностичною концентрацією АДМА, відносно якої подальше збільшення асоційовано з неефективністю ТЛТ, є величина  $1,4$  мкмоль/л (площа під ROC-кривою  $0,72$ ; 95% довірчий інтервал  $0,51-0,93$ ; чутливість  $85,0\%$ ; специфічність  $61,5\%$ ). ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від концентрації АДМА у обстежених хворих наведена на рис. 1.

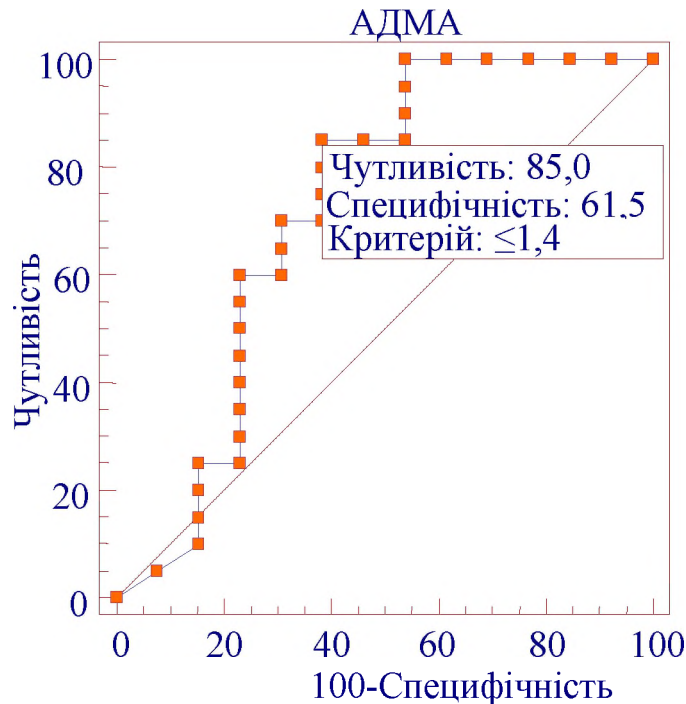


Рисунок 1 – ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від концентрації АДМА в обстежених хворих

Визначення рівня вчСРБ виконано у 44 хворих. Значення рівня вчСРБ в обстежених хворих склало 10,85 (4,86; 19,99) мг/л. Хворих було розподілено відповідно до квантилів рівня вчСРБ. В підгрупу 1 (n=11) увійшли хворі з рівнем вчСРБ <4,86 мг/л, в підгрупу 2 (n=11) – від 4,86 до 10,85 мг/л, в підгрупу 3 (n=11) – 10,85-19,99 мг/л, в підгрупу 4 (n=11) – більше за 19,99 мг/л. За результатами ЕхоКГ, у підгрупі 4 пацієнтів середнє значення КДР ЛШ виявилось найбільшим ( $5,74 \pm 0,46$  см) і достовірно відрізнялося від показників підгрупи 1 ( $5,22 \pm 0,49$  см;  $p=0,02$ ) та підгрупи 2 ( $5,26 \pm 0,44$  см;  $p=0,02$ ). Виявлено позитивні кореляції рівня вчСРБ з часом до проведення ТЛТ ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ) та наявністю ЦД 2 типу ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ).

При проведенні регресійного аналізу встановлено, що збільшення КСР ЛШ в обстежених хворих було пов'язане зі збільшенням КДР ЛШ ( $p<0,001$ ), ІМТ ( $p=0,007$ ), рівня вчСРБ ( $p=0,028$ ) і бала за шкалою ТІМІ ( $p=0,034$ ), наявністю ЦД 2 типу ( $p=0,019$ ), задньою локалізацією ІМ ( $p=0,045$ ), зменшенням товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) ( $p=0,008$ ). Збільшення КДР було асоційоване зі збільшенням КСР ЛШ ( $p<0,001$ ), рівня вчСРБ ( $p=0,005$ ), ІМТ ( $p=0,011$ ), анамнезом ЦД 2 типу ( $p=0,021$ ) та гострого порушення мозкового кровообігу ( $p=0,036$ ), зменшенням ТМШП ( $p=0,011$ ). За результатами ROC-аналізу, рівень вчСРБ  $\leq 11,03$  мг/л мав достовірну прогностичну цінність щодо передбачення ефективності ТЛТ в обстежених

хворих (площа під ROC-кривою – 0,68; 95% довірчий інтервал 0,53- 0,82; чутливість – 80,0%, специфічність – 52,6%).

Кількість лейкоцитів, яка визначена у 100 хворих, становила від  $5,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $19,8 \times 10^9/\text{л}$ , медіана рівня склала  $10,8 \times 10^9/\text{л}$ . Хворих було поділено на підгрупи відповідно до цієї величини. В підгрупі 2 ( $n=50$ ) обстежених хворих (кількість лейкоцитів  $>10,8 \times 10^9/\text{л}$ ) достовірно частіше зустрічалися хворі з передньою локалізацією ураження ( $\chi^2=4,89$ ;  $p=0,03$ ). Хворі підгрупи 2 ( $n=50$ ) мали достовірно вище максимальне значення МВ-фракції креатинін-фосфокінази (МВ-КФК) ( $p=0,001$ ), вище значення вчСРБ при надходженні до стаціонару ( $p=0,03$ ). В гострому періоді ІМ хворі підгрупи 2 мали достовірно більшу частоту ускладнень ( $\chi^2=7,77$ ;  $p=0,005$ ), а у віддаленому періоді – нижчу ФВ ЛШ ( $p=0,03$ ) і вищий ризик небажаних подій ( $\chi^2=5,66$ ;  $p=0,02$ ). Встановлено кореляційний зв'язок рівня лейкоцитів з ефективністю ТЛТ ( $r=-0,26$ ;  $p=0,02$ ), найвищим значенням МВ-КФК ( $r=+0,42$ ;  $p<0,001$ ) та показниками ЕхоКС у віддаленому періоді: КДО ЛШ ( $r=+0,41$ ;  $p=0,007$ ), КСО ЛШ ( $r=+0,51$ ;  $p<0,001$ ), ММ ЛШ ( $r=+0,35$ ;  $p=0,03$ ), зворотній зв'язок – з ФВ ЛШ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,001$ ). За допомогою ROC-аналізу встановлено, що рівень лейкоцитів при надходженні до стаціонару  $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$  був асоційований з неефективністю ТЛТ (площа під ROC-кривою – 0,65; 95% довірчий інтервал 0,54 - 0,76; чутливість – 69,6%, специфічність – 64,7%).

При оцінці ефективності ТЛТ в обстежених хворих встановлено, що ТЛТ була ефективною у 56 (56%) хворих, неефективною – у 44 (44%). Хворих було поділено на підгрупи відповідно до ефективності ТЛТ. Встановлено, що хворі підгрупи 2, у яких ТЛТ не була ефективною, мали достовірно більший бал за шкалою ТІМІ ( $p=0,01$ ) і вищу ЧСС на другу добу захворювання ( $p=0,02$ ), вище максимальне значення МВ-КФК ( $p=0,002$ ), вищу кількість лейкоцитів при надходженні до стаціонару ( $p=0,02$ ), більше значення КДО ЛШ ( $p<0,001$ ), КСО ЛШ ( $p=0,003$ ), менше значення ФВ ЛШ ( $p=0,002$ ). Не виявлено впливу показників коагулограми (фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення) на ефективність ТЛТ та інші досліджувані параметри.

З метою визначення чинників, які асоційовані з формуванням патологічного зубця Q на ЕКГ, хворих було поділено на підгрупи відповідно до наявності патологічного зубця Q. Підгрупу 1 склали 82 особи з наявністю зубця Q, підгрупу 2 – 16 осіб, у яких він не сформувався. Підгрупи достовірно не відрізнялись за основними клініко-анамнестичними даними, окрім більшої розповсюдженості АГ в підгрупі 1 (75,6% та 37,5%,  $p=0,001$ ). У хворих підгрупи 2 ТЛТ достовірно частіше була проведена догоспітально: 62,5% проти 30,5% ( $p=0,02$ ); час від початку захворювання до проведення ТЛТ був меншим:  $115,63 \pm 62,50$  хв. проти  $163,00 \pm 77,63$  хв. ( $p=0,04$ ). Хворі підгрупи 2 мали

нижчий рівень вчСРБ при надходженні до стаціонару ( $p=0,006$ ). Об'єми ЛШ виявились більшими у хворих в підгрупі 1: КДО ЛШ становив  $138,29 \pm 36,20$  мл проти  $118,73 \pm 14,19$  мл відповідно ( $p=0,04$ ), КСО ЛШ –  $71,49 \pm 31,52$  мл проти  $49,27 \pm 8,56$  мл відповідно ( $p<0,001$ ). Значення ФВ ЛШ склало в підгрупі 1 –  $49,01 \pm 9,35\%$ , в підгрупі 2 –  $58,07 \pm 5,66\%$  ( $p<0,001$ ). В підгрупі 1 визначалась більша ММ ЛШ ( $p=0,03$ ) і ТМШП ( $p=0,02$ ) порівняно з хворими підгрупи 2.

Через 1 рік  $\pm$  2 місяці від включення хворих у дослідження зібрана інформація щодо розвитку ускладнень, яка була доступна у 91 хворого. Ускладнення розвинулися у 13 (14,3%) осіб. Встановлено, що в підгрупі 2 (з ускладненим перебігом захворювання) було достовірно більше хворих з передньою локалізацією ІМ (76,9% та 39,7% відповідно,  $p=0,032$ ). Хворі підгрупи 2 мали більшу ЧСС порівняно з підгрупою 1 на другу добу захворювання ( $77,36 \pm 7,84$  уд/хв. проти  $71,01 \pm 12,38$  уд/хв.;  $p=0,045$ ), вірогідно вищий рівень вчСРБ (16,3 (6,7; 27,7) мг/л проти 9,9 (5,4; 18,8) мг/л;  $p=0,006$ ), достовірно частіше мали анамнез стенокардії до розвитку ІМ (1 (1,3%) проти 3 (23,1%);  $p=0,009$ ). При регресійному аналізі отримана достовірна регресійна модель, згідно з якою збільшення ризику ускладнень пов'язано з анамнезом стенокардії ( $p<0,001$ ), передньою локалізацією ІМ ( $p=0,004$ ), зменшенням ФВ в гострому періоді ІМ ( $p=0,038$ ), збільшенням рівня вчСРБ ( $p=0,047$ ) і стажу паління ( $p=0,028$ ), жіночою статтю ( $p=0,046$ ). Результати регресійного аналізу зв'язку досліджуваних параметрів з ризиком ускладнень протягом 1 року спостереження наведені в табл. 1.

Таблиця 1 – Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та ЕхоКС-показників з ризиком ускладнень протягом 1 року спостереження ( $R^2=0,38$ ;  $p<0,001$ )

Показник	B	Std.Err.ofB	p-рівень
Наявність стенокардії до ІМ	0,66	0,16	<0,001
Передня локалізація ІМ	-0,19	0,07	0,004
ФВ в гострому періоді ІМ	-0,009	0,004	0,038
Рівень вчСРБ	0,003	0,002	0,047
Стаж паління	0,007	0,003	0,028
Жіноча стать	0,17	0,08	0,046

Для виявлення граничних рівнів досліджуваних показників, перебільшення яких пов'язано зі збільшенням ризику ускладнень, проведений ROC-аналіз. Прогностичною величиною стажу паління виявилась його тривалість >33 років (площа під ROC-кривою – 0,83; 95% довірчий інтервал 0,68 - 0,98; чутливість – 83,3%, специфічність – 57,9%). Прогностичним рівнем вчСРБ стала величина >5,21 мг/л (площа під ROC-кривою 0,71; 95% довірчий інтервал 0,52 - 0,90; чутливість – 87,5%, специфічність – 39,2%). Прогностичною ЧСС на другу добу ІМ виявилась частота >72 уд/хв. (площа під ROC-кривою – 0,70; 95%; довірчий інтервал 0,57 - 0,84; чутливість – 85,7%, специфічність – 61,8%).

Для вивчення прогнозу щодо післяінфарктної дилатації ЛШ у 60 хворих була проведена повторна ЕхоКС. Середні значення параметрів ЕхоКС в гострому періоді ІМ і через 1 рік  $\pm$  2 місяці достовірно не змінились. Для виявлення хворих, у яких відбулася післяінфарктна дилатація ЛШ, був використаний описаний в літературі (Bolognese L. et al., 2002) критерій приросту КДО ЛШ на 20% і більше у віддаленому періоді порівняно з дослідженням у гострому періоді ІМ. Післяінфарктна дилатація ЛШ відбулася у 13 (21,7%) обстежених хворих. Хворі підгрупи 2, у яких в подальшому розвинулася післяінфарктна дилатація ЛШ, мали достовірно вищий рівень вчСРБ ( $p=0,041$ ) та АДМА ( $p=0,043$ ), менші значення КДО ЛШ ( $p=0,028$ ), КСО ЛШ ( $p=0,049$ ), ММ ЛШ ( $p=0,031$ ) в гострому періоді ІМ.

Методом регресійного аналізу встановлено, що збільшення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ пов'язано з меншим розміром ЛП ( $p=0,001$ ) і меншою ММ ЛШ ( $p=0,015$ ) в гострому періоді ІМ, з палінням на момент ІМ ( $p=0,014$ ), збільшенням рівня вчСРБ ( $p=0,039$ ), наявністю стенокардії до ІМ ( $p=0,045$ ) і передньою локалізацією ІМ ( $p=0,048$ ). За допомогою ROC-аналізу встановлена достовірна предикторна цінність щодо ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ: розміру ЛП  $\leq 4,3$  см (площа під ROC-кривою – 0,67; 95% довірчий інтервал 0,53 - 0,82; чутливість – 84,6%, специфічність – 45,7%); ММ ЛШ  $\leq 190$  г (площа під ROC-кривою – 0,72; 95% довірчий інтервал 0,57 - 0,88; чутливість – 80,0%, специфічність – 59,5%); КДО ЛШ в гострому періоді ІМ  $\leq 118$  мл (площа під ROC-кривою – 0,76 ; 95% довірчий інтервал 0,61-0,88; чутливість – 63,6%, специфічність – 71,9%).

Таким чином, отримані дані свідчать про вплив чинників ендотеліальної дисфункції та системного запалення в комплексі з клінічними та інструментальними параметрами на перебіг ІМ у хворих, яким проведена тромболітична терапія.



## ВИСНОВКИ

1. В Україні хвороби системи кровообігу є провідною причиною смертності. Внесок ІМ у цей показник є значним. ГКС з елевацією сегменту ST є важким клінічним проявом ІХС, що асоційований з високим ризиком розвитку ускладнень, летальності та інвалідизації хворих. Головною метою лікування ГКС з елевацією сегменту ST є відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії, що може бути досягнуто використанням первинного ЧШВ або проведенням ТЛТ. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуального наукового завдання сучасної кардіології – удосконалення реперфузійної стратегії лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST та визначення чинників, які впливають на госпітальний перебіг, післяінфарктне ремоделювання та віддалений прогноз хворих на інфаркт міокарда, яким була проведена ТЛТ.

2. Проведення медикаментозної терапії у відповідності до рекомендацій щодо ведення хворих з ГКС з елевацією сегменту ST сприяє поліпшенню клінічного перебігу інфаркту міокарда – зниженню ризику формування гострої аневризми ЛШ та госпітальної летальності, ВШ = 2,64 [1,23-5,67] ( $\chi^2=5,79$ ;  $p=0,02$ ).

3. Недостатня ефективність тромболітичної терапії у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST асоційована зі збільшенням концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції та системного запалення – АДМА  $>1,4$  мкмоль/л, рівня лейкоцитів  $>11 \times 10^9$ /л, вчСРБ  $>11,03$  мг/л. При цьому високий рівень вчСРБ пов'язаний з ризиком формування патологічного зубця Q на ЕКГ.

4. У хворих на ГКС з елевацією сегменту ST – носіїв С алеля T-786C поліморфізму гену eNOS вірогідно частіше в порівнянні з пацієнтами з TT генотипом зустрічається АГ (78,6% проти 54,5%;  $p=0,046$ ), ЦД 2 типу (23,8% проти 4,5%;  $p=0,049$ ), обтяжена спадковість щодо ССЗ і ЦД 2 типу (42,9% проти 18,2%;  $p=0,048$ ). За результатами регресійного аналізу встановлено, що наявність С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS є незалежним чинником збільшення КДО ( $p=0,001$ ) та КСО ЛШ ( $p=0,005$ ) в гострому періоді ІМ.

5. Збільшення рівня АДМА у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST вірогідно пов'язано з активацією системного запалення за рівнем вчСРБ ( $r=+0,61$ ;  $p=0,002$ ), рівнем глікемії ( $r=+0,34$ ;  $p=0,035$ ), палінням ( $r=+0,52$ ;  $p=0,004$ ), структурно-функціональними показниками ЛШ в гострому періоді ІМ – КДО ( $r=+0,35$ ;  $p=0,031$ ), КСО ( $r=+0,44$ ;  $p=0,006$ ), ФВ ЛШ ( $r=-0,40$ ;  $p=0,013$ ).

6. За результатами регресійного аналізу, ризик розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ через 1 рік спостереження у хворих на інфаркт міокарда, яким проводилась ТЛТ, збільшується при підвищенні рівня вчСРБ ( $p=0,039$ ), наявності в анамнезі стенокардії ( $p=0,045$ ), паління ( $p=0,014$ ), а також передній

локалізації ІМ ( $p=0,048$ ), меншій ММ ЛШ ( $p=0,015$ ) і розмірі ЛП ( $p=0,001$ ). За результатами ROC-аналізу встановлена предикторна цінність розміру ЛП  $\leq 4,3$  см, ММ ЛШ  $\leq 190$  г, КДО ЛШ  $\leq 118$  мл щодо ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ.

7. Збільшення ризику ускладнень протягом 1 року спостереження у хворих на інфаркт міокарда, яким проводилась ТЛТ, за результатами регресійного аналізу пов'язано з наявністю в анамнезі стенокардії ( $p < 0,001$ ), передньою локалізацією ІМ ( $p=0,004$ ), зменшенням ФВ ЛШ в гострому періоді ІМ ( $p=0,038$ ), збільшенням рівня вчСРБ ( $p=0,047$ ), стажем паління ( $p=0,028$ ) та жіночою статтю ( $p=0,046$ ). За результатами ROC аналізу встановлена предикторна цінність рівня вчСРБ  $> 5,21$  мг/л, стажу паління  $> 33$  років, ЧСС на другу добу ІМ  $> 72$  уд/хв щодо ризику розвитку ускладнень протягом 1 року спостереження.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі на ГКС з елевацією сегменту ST повинні бути щонайшвидше скеровані до катетерної лабораторії; при визначенні першочерговості перевагу слід віддавати хворим з рівнем лейкоцитів периферичної крові  $> 11,0 \times 10^9$ /л, вчСРБ  $> 11,03$  мг/л, АДМА  $> 1,4$  мкмоль/л, оскільки вони мають імовірність низької ефективності ТЛТ.

2. Динамічне спостереження за хворими на ІМ, яким проводилась ТЛТ з приводу ГКС з елевацією сегменту ST, повинно враховувати наступні чинники: розмір ЛП  $< 4,3$  см, ММЛШ  $< 190$  г, паління, наявність стенокардії в анамнезі та передню локалізацію ІМ, що асоціюються з ризиком післяінфарктної дилатації ЛШ.

3. При стратифікації хворих на ГКС з елевацією сегменту ST з підвищеним ризиком розвитку ускладнень (смерті, повторного ІМ, реваскуляризації міокарда за клінічними показаннями) впродовж року слід враховувати наступні чинники: наявність стенокардії до розвитку ІМ, передню його локалізацію, жіночу стать, стаж паління  $> 33$  років, вихідний рівень вчСРБ  $> 5,21$  мг/л та ЧСС на другу добу захворювання  $> 72$  уд/хв.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Матузок О. Е. Клініко-анамнестичні кореляції T-786C поліморфізму гена eNOS, рівня високочутливого C-реактивного білка та стану ліпідного обміну у хворих з гострим інфарктом міокарда, яким проводилась тромболітична терапія. *Ліки України Плюс*. 2017. № 4 (33). С. 54–58.

2. Целуйко В. И., Матузок О. Э. Рекомендации и рутинная практика тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом

сегмента ST. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 3 (58). С. 105–108. (Здобувачем проаналізовано архівні історії хвороби, проведено статистичну обробку даних, підготовлено публікацію до друку).

3. Матузок О. Е., Яковлева Л. М., Целуйко В. Й. Зв'язок високочутливого С - реактивного білка з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда. *Міжнар. мед. журн.* 2016. № 3. С. 5–10. (Здобувачем зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів та підготовлено публікацію до друку).

4. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Матузок О. Е. Клініко-анамнестична характеристика та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від поліморфізму T(-786)C гена ендотеліальної NO-синтази. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 46–52. (Здобувачем здійснено забір матеріалу, проведено статистичну обробку отриманих результатів, виконано оформлення статті).

5. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Матузок О. Е. Зв'язок асиметричного диметиларгініну з клінічними, лабораторними та ультразвуковими показниками у хворих з інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію. *Укр. кардіол. журн.* 2017. № 5. С. 40–47. (Здобувачем зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено публікацію до друку).

6. Целуйко В. Й., Міщук Н. Є., Матузок О. Е. Дослідження показників, що впливають на клінічний прогноз та ремоделювання серця у віддаленому періоді у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 11 (19). С. 36–43. (Здобувачем здійснено спостереження за хворими в динаміці, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено публікацію до друку).

7. Целуйко В. И., Матузок О. Э., Дьолог Н. В. Рутинная практика догоспитального ведения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів : матеріали конф. Х., 2014. С. 387.* (Здобувачем зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст тез).

8. Матузок О. Е., Яковлева Л. М., Целуйко В. Й. Зв'язок показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та рівня високочутливого С-реактивного білку у хворих на інфаркт міокарду. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : матеріали наук.-практ. конф., м. Вінниця, 25-26 квіт. 2017 р. Вінниця, 2017. С. 48–49.* (Здобувачем зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано текст тез).

## SUMMARY

**Matuzok O. E. Clinical and prognostic factors of myocardial infarction course in patients treated with thrombolytic therapy.** – Qualifying scientific work with the rights of manuscript.

The thesis for a candidate of medicine science degree (doctor of philosophy) in specialty 14.01.11 – cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2018.

The aim of the dissertation was improvement of the reperfusion strategy of treatment of acute coronary syndrome and prognosis of myocardial infarction course in patients treated with thrombolytic therapy, on the basis of study of relationships of clinical, instrumental, genetic and biochemical factors.

Study results were based on prospective and retrospective examination of 207 patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation after intravenous fibrinolysis.

In retrospective group (data from 100 archive medical cards of hospitalized patients) frequency of pre-hospital fibrinolysis was 11%. Medicamental treatment had multiple deviations from the guidelines. Prospective group consisted of 107 patients. All patients were given medicamental treatment in compliance with the guidelines. Frequency of pre-hospital fibrinolysis was 37%. Blood sampling for high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and asymmetric dimethylarginine (ADMA), leucocyte count was performed at admission. ADMA level was assessed with high-performance liquid chromatography. 7 patients died, in-hospital mortality was 6,5%. In (12±2) months after study entry we collected the information regarding the complications and in 60 patients cardiac ultrasound was repeated.

Medicamental treatment in compliance to the guidelines helped to improve the course of the disease. Risk of the endpoint (acute left ventricular (LV) aneurism + in-hospital mortality) decreased from 25% in the retrospective to 11,2% in prospective group ( $p=0,02$ ), odds ratio = 2,64 [1,23-5,67].

Patients who carried C allele of T-786C polymorphism of eNOS endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene were significantly more likely to have a history of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM). In regression analysis, presence of C allele was an independent factor of LV volumes increase in myocardial infarction (MI) acute phase.

ADMA increase was associated with increase of hsCRP, younger age, higher end diastolic volume (EDV) and admission glycemia increase, decrease of glomerular filtration rate and lower body mass index, longer time to fibrinolysis (regression analysis). We demonstrated the relationship between ADMA level and smoking, increase of time to fibrinolysis, ultrasonic parameters - increase of EDV and end systolic volume (ESV), decrease of ejection fraction (EF), higher hsCRP and

glycemia at admission, higher heart rate on the 2nd day of the MI.

HsCRP level correlated significantly with history of T2DM and time to fibrinolysis, and was independently related to increase of end-diastolic and end-systolic diameters during MI acute phase in regression analysis. Patients with higher leucocyte count level at admission were significantly more likely to have anterior MI localization, higher maximum MB-fraction of creatine phosphokinase (MB-CPK) level and admission hsCRP. They had the higher frequency of complications at acute phase of MI and during follow-up and lower EF. We have shown the direct correlation of leucocyte count with the highest MB-CPK level and ultrasonic parameters at follow-up.

Fibrinolysis was found to be effective in 56 (56%) patients, not effective in 44 (44%). Patients with non-effective fibrinolysis had higher TIMI risk score and heart rate on the 2<sup>nd</sup> day of the disease, higher maximum MB-CPK, higher EDV and ESV and lower EF. Insufficient fibrinolysis efficacy was associated with laboratory parameters at admission – leukocyte count  $>11 \times 10^9/l$ , ADMA  $>1,4$  mkmol/l, hsCRP  $>11,03$  mg/l (Receiver Operating Characteristic analysis). Patients who did not develop pathologic Q wave had shorter time to fibrinolysis, lower hsCRP, were more likely to receive pre-hospital fibrinolysis.

We found an increased risk of complications during (12±2) months follow-up in patients with history of angina, anterior MI localization, lower EF at study entry, hsCRP increase, longer smoking duration, and in females (regression analysis).

In regression model, risk of postinfarction LV dilatation increased with smaller left atrium size and lower LV mass at study entry, in current smokers, in case of hsCRP increase, history of angina, and in anterior MI. Patients with higher hsCRP and ADMA, lower EDV, ESV, LV myocardium mass had higher risk of postinfarction LV dilatation.

**Key words.** Myocardial infarction, thrombolytic therapy, C-reactive protein, leukocytosis, T-786C polymorphism of eNOS gene, asymmetric dimethylarginine, LV dilatation, prognosis.

## АНОТАЦІЯ

**Матузок О. Е.** Клінічні та прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертація присвячена удосконаленню реперфузійної стратегії лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) та прогнозуванню перебігу інфаркту

міокарда (ІМ) у хворих, яким проведена тромболітична терапія (ТЛТ), на підставі вивчення взаємозв'язків клініко-інструментальних, генетичних та біохімічних чинників. У роботі отримані нові наукові дані щодо факторів, які асоційовані з ефективністю ТЛТ та впливають на глибину ураження міокарда, післяінфарктну дилатацію ЛШ, госпітальний і віддалений прогноз хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Встановлені прогностичні рівні лабораторних показників, асоційованих з неефективною ТЛТ. Поглиблені дані щодо зв'язку між порушенням ендотеліальної функції та вираженістю системного запалення, між алельним станом T-786C поліморфізму гену eNOS в та факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

**Ключові слова.** Інфаркт міокарда, тромболітична терапія, С-реактивний білок, лейкоцитоз, T-786C поліморфізм гену eNOS, асиметричний диметиларгінін, дилатація ЛШ, прогноз.

## АННОТАЦІЯ

**Матушок О. Э. Клинические и прогностические факторы течения инфаркта миокарда у больных, которым проведена тромболитическая терапия. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2018.

Диссертация посвящена усовершенствованию реперфузионной стратегии лечения острого коронарного синдрома (ОКС) и прогнозированию течения инфаркта миокарда (ИМ) у больных, которым проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), на основании изучения взаимосвязей клинико-инструментальных, генетических и биохимических факторов. В работе получены новые научные данные относительно факторов, ассоциированных с эффективностью ТЛТ и влияющих на глубину поражения миокарда, постинфарктную дилатацию ЛЖ, госпитальный и отдаленный прогноз больных ОКС с элевацией сегмента ST. Установлены прогностические уровни лабораторных показателей, ассоциированных с неэффективностью ТЛТ. Углублены данные относительно связи между нарушением эндотелиальной функции и выраженностью системного воспаления, между алельным состоянием T-786C полиморфизма гена eNOS и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС с элевацией сегмента ST.

**Ключевые слова.** Инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, С-реактивный белок, лейкоцитоз, T-786C полиморфизм гена eNOS, асиметричный диметиларгинин, дилатация ЛЖ, прогноз.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

eNOS	– ендотеліальна NO синтаза
ROC-аналіз	– Receiver Operating Characteristic аналіз
АГ	– артеріальна гіпертензія
АДМА	– асиметричний диметиларгінін
вчСРБ	– високочутливий С-реактивний білок
ВШ	– відношення шансів
ГКС	– гострий коронарний синдром
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕхоКС	– ехокардіоскопія
ІМ	– інфаркт міокарда
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММ	– маса міокарда
СН	– серцева недостатність
ТЛТ	– тромболітична терапія
ФВ	– фракція викиду
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЧШВ	– черезшкірне втручання

Підписано до друку 01.11.2018. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,83.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 8029.

Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.