

Міністерство охорони здоров'я України
Харківська медична академія післядипломної освіти
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАТУЗОК ОЛЬГА ЕДУАРДІВНА


УДК 616.127-005.8-085.224-036-07

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

14.01.11 – кардіологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ О. Е. Матузок

Науковий керівник – **Целуйко Віра Йосипівна**, доктор медичних наук,
професор, заслужений діяч науки і техніки України

Запоріжжя – 2018

АНОТАЦІЯ

Матушок О. Е. Клінічні та прогностичні чинники перебігу інфаркту міокарда у хворих, яким проведена тромболітична терапія. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (22 Охорона здоров'я). – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2018.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню реперфузійної стратегії лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) та прогнозуванню перебігу інфаркту міокарда (ІМ) у хворих, яким проведена тромболітична терапія, на підставі вивчення взаємозв'язків клініко-інструментальних, генетичних та біохімічних чинників.

Дизайн дослідження складався з 2 етапів. На першому етапі з метою аналізу клінічної ефективності терапії ГКС з елевацією сегменту ST в повсякденній практиці та її впливу на перебіг захворювання був проведений аналіз 100 архівних медичних карток стаціонарних хворих, яким була проведена тромболітична терапія (ТЛТ) з приводу ГКС з елевацією сегменту ST. На другому етапі роботи проспективно обстежено 107 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, госпіталізованих не пізніше ніж через 6 годин після розвитку ангінозного синдрому. Всім хворим була проведена ТЛТ та медикаментозне лікування, що відповідало наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014.

Забір крові для лабораторних досліджень, зокрема для визначення рівня високочутливого С-реактивного білку (вчСРБ) і асиметричного диметиларгініну (АДМА), виконувався при надходженні хворих до стаціонару. Дослідження рівня АДМА проводилось за допомогою

високоєфективної рідинної хроматографії. Для визначення алельного стану T-786C поліморфізму гену ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) проводили полімеразну ланцюгову реакцію з використанням ампліфікатора «Thermal Cycler 2720» фірми «Applied Biosystems» (США), ДНК виділяли з букального епітелію. Ехокардіоскопія (ЕхоКС) в гострому періоді ІМ була проведена у всіх хворих за стандартною методикою.

Через (12±2) місяців від включення в дослідження в групі проспективного спостереження була зібрана інформація щодо кінцевих точок шляхом телефонного опитування, і у 60 осіб проведена повторна ЕхоКС. Для статистичної обробки даних використані методи параметричної і непараметричної статистики, кореляційний аналіз, множинна лінійна регресія, ROC-аналіз.

На першому етапі дослідження при аналізі архівних історій хвороб були виявлені численні відхилення від чинних стандартів. Догоспітальний тромболізис був проведений у 11% хворих. На догоспітальному етапі недостатньо широко використовувався аспірин (55%) і клопідогрель (19%). У 20% випадків шлях введення антикоагулянтів був обраний невірно (підшкірне введення замість внутрішньовенного). На догоспітальному етапі частота використання бета-блокаторів виявилася низькою (7%), статини на цьому етапі не призначалися. Лікарняна летальність склала 12%.

Результати другого етапу показали, що проведення медикаментозної терапії у відповідності до рекомендацій щодо ведення хворих на ГКС з елевацією сегменту ST (наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014) сприяє поліпшенню клінічного перебігу – зниженню ризику формування гострої аневризми лівого шлуночка (ЛШ) з 13% до 4,7% ($p=0,04$) та зниженню ризику кінцевої точки (формування гострої аневризми ЛШ + лікарняна летальність) з 25% до 11,2% ($p=0,02$) в групі проспективного спостереження відносно групи ретроспективного спостереження, ВШ = 2,64 [1,23-5,67]. Менша глибина ушкодження міокарда, а саме відсутність формування патологічного зубця Q на електрокардіограмі (ЕКГ) у обстежених хворих

була асоційована зі зменшенням часу, що пройшов від початку ангінозного болю до проведення ТЛТ, догоспітальним виконанням ТЛТ, а також з меншим рівнем вчСРБ.

Встановлено, що у обстежених хворих, які були носіями С алеля Т-786С поліморфізму гена eNOS, в анамнезі вірогідно частіше зустрічалася артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія і обтяжена спадковість щодо серцево-судинних захворювань і ЦД 2 типу. За допомогою регресійного аналізу показано, що наявність у генотипі хворих на ІМ С алеля Т-786С поліморфізму гена eNOS була незалежним чинником збільшення кінцево-систоличного та кінцево-діастолічного об'ємів ЛШ в гострому періоді ІМ.

За результатами регресійного аналізу встановлено прямий зв'язок рівня АДМА з концентрацією вчСРБ, кінцево-діастолічним об'ємом (КДО) ЛШ, глікемією при надходженні до стаціонару, часом до проведення ТЛТ. Виявлено зворотній зв'язок рівня АДМА з віком хворих, швидкістю клубочкової фільтрації, індексом маси тіла. Доведена пряма асоціація концентрації АДМА з палінням, рівнями вчСРБ і глікемії при надходженні до стаціонару, частотою серцевих скорочень на другу добу від розвитку ІМ, а також КДО ЛШ, кінцево-систоличним об'ємом (КСО) ЛШ та зворотній зв'язок з фракцією викиду (ФВ) ЛШ.

Рівень вчСРБ у обстежених хворих пов'язаний з наявністю супутнього ЦД 2 типу та часом до проведення ТЛТ. За даними регресійного аналізу, збільшення рівня вчСРБ є незалежним чинником збільшення кінцево-діастолічного розміру ЛШ у обстежених хворих в гострому періоді ІМ.

Хворі з вищими значеннями лейкоцитів периферичної крові при надходженні до стаціонару достовірно частіше мали передню локалізацію ІМ, вищі максимальне значення МВ-фракції креатинінфосфокінази та вчСРБ при надходженні до стаціонару, достовірно більшу частоту ускладнень як у гострому періоді ІМ, так і у періоді спостереження, та нижчу ФВ ЛШ. Встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня лейкоцитів з найвищим

значенням КФК та показниками ЕхоКС у віддаленому періоді – КДО ЛШ, КСО ЛШ, масою міокарду (ММ) ЛШ, зворотній зв'язок рівня лейкоцитів з ФВ ЛШ.

Недостатня ефективність ТЛТ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за результатами ROC аналізу була асоційована з лабораторними показниками при надходженні до стаціонару – кількістю лейкоцитів $>11 \times 10^9/\text{л}$, АДМА $>1,4$ мкмоль/л, вчСРБ $>11,03$ мг/л.

За результатами регресійного аналізу, збільшення ризику ускладнень протягом (12 ± 2) місяців спостереження у осіб, що перенесли ГКС з елевацією сегменту ST, було пов'язано з наявністю у них стенокардії до розвитку ІМ, передньою локалізацією ІМ, зменшенням ФВ ЛШ при ЕхоКС в гострому періоді ІМ, збільшенням рівня вчСРБ і стажу паління, жіночою статтю.

Більший ризик розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ через (12 ± 2) місяців спостереження у обстежених хворих спостерігався за наявності у них вищого рівня АДМА і вчСРБ. За результатами регресійного аналізу ризик післяінфарктної дилатації ЛШ збільшувався у хворих з меншим розміром лівого передсердя (ЛП) і меншою ММ ЛШ в гострому періоді ІМ, в разі їх паління, при збільшенні рівня вчСРБ, наявності стенокардії до ІМ, при передній локалізації ІМ. Хворі з більшими об'ємами ЛШ і меншою ММ ЛШ при включенні в дослідження мали менший ризик розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ через 1 рік спостереження.

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 ЛШ, 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 ≤ 190 г, КДО ЛШ ≤ 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 ЛП, 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.

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

ANNOTATION

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 dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.11 “Cardiology” (22 Healthcare). – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

The dissertation was aimed at the improvement of the reperfusion strategy of acute coronary syndrome (ACS) treatment and prognosing of myocardial infarction

(MI) course in patients treated with thrombolytic therapy (TLT), on the basis of study of clinical, instrumental, genetic and biochemical factors relationships.

The study design consisted of 2 stages. At the first stage, in order to analyse clinical efficacy of ACS with ST segment elevation treatment in everyday practice and its influence on the disease course, the analysis was performed of 100 archive medical cards of hospitalized patients treated with TLT because of ACS with ST segment elevation.

At the second stage, we prospectively examined 107 patients with ACS with ST segment elevation, hospitalized no later than the first 6 hours after the onset of anginous syndrome. In all patients TLT and medicamental treatment in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine # 455 of 02.07.2014 were performed.

Blood sampling for laboratory tests, in particular for assessment the level of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and asymmetric dimethylarginine (ADMA), was performed at patient's hospital admission. ADMA level was assessed with high-performance liquid chromatography. Allelic state of T-786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene was studied with polymerase chain reaction, using the amplificator «Thermal Cycler 2720» of firm «Applied Biosystems» (USA), DNA was extracted from buccal epithelium. Cardiac ultrasound at the acute period of MI was performed in all patients according to the standard methodic.

In (12±2) months after study entry the information regarding the endpoints in prospective group was collected in telephone questioning and in 60 patients cardiac ultrasound was repeated. For statistical data analysis, parametric and non-parametric statistical methods, correlation analysis, multiple linear regression, ROC analysis were used.

At the first stage of the study, during the analysis of archive in-patient cards, numerous deviations from current standards were revealed. Pre-hospital fibrinolysis was performed in 11% of patients. During the pre-hospital phase, use of aspirin (55%) and clopidogrel (19%) was not wide enough. Route of

anticoagulant administration was wrong in 20% of cases (subcutaneous injection instead of intravenous). During the pre-hospital stage, the rate of beta-blocker prescription was low (7%), statins were not prescribed during this stage. In-hospital mortality was 12 %.

The results of second stage had shown that medicament treatment in accordance with the recommendations for treatment of patients with ACS with ST segment elevation (order of the Ministry of Health of Ukraine # 455 of 02.07.2014) helps to improve the clinical disease course – decrease the risk of acute left ventricle (LV) aneurism formation from 13% to 4,7% ($p=0,04$) and decrease the risk of the endpoint (acute LV aneurism formation + in-hospital mortality) from 25% to 11,2% ($p=0,02$) in prospective group compared to the retrospective group, OR = 2,64 [1,23-5,67]. Lower extent of myocardial injury, namely absence of pathologic Q wave formation on electrocardiogram in examined patients, was associated with decrease of the time from anginous pain onset to TLT performance, pre-hospital performance of TLT, and with lower level of hsCRP.

It was found that examined patients who carried C allele of T-786C polymorphism of eNOS gene were significantly more likely to have a history of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, and family history of cardiovascular diseases and T2DM. Using the regression analysis, it was shown that presence of C allele of T-786C polymorphism of eNOS gene in patient`s genotype was an independent factor for increase of the LV end-systolic volume (ESV) and end-diastolic volume (EDV) during MI acute period.

According to the the regression analysis results, the direct association of ADMA level was found with hsCRP concentration, LV EDV, glycemia at hospital admission, time to TLT performance. The negative association was found between ADMA level and patient`s age, glomerular filtration rate, body mass index. Direct association of ADMA concentration was proven with smoking, hsCRP and glycaemia levels at hospital admission, heart rate (HR) on the second day from MI onset, LV EDV, LV ESV, and the negative association with LV ejection fraction (EF).

The level of hsCRP in examined patients was associated with presence of concomitant T2DM and time to TLT performance. According to the regression analysis results, increase of hsCRP level was an independent factor of LV end-diastolic diameter (EDD) and end-systolic diameter (ESD) increase in examined patients during MI acute phase.

Patients with higher peripheral blood leukocyte count at hospital admission were significantly more likely to have anterior MI localization, higher maximum level of MB-creatinine phosphokinase (MB-CPK) and hsCRP at admission, significantly higher rate of complications in the acute phase of MI and during follow-up period, and lower LV EF. The direct correlation relationship was found between leukocyte count and the highest MB-CPK level, ultrasonic parameters at follow-up – LV EDV, LV ESV, LV myocardium mass (MM), and negative correlation of leukocyte count with LV EF.

Insufficient efficacy of TLT in patients with ACS with ST segment elevation according to the ROC analysis results was associated with laboratory parameters at hospital admission – leukocyte count $>11 \times 10^9/l$, ADMA $>1,4$ mkmol/l, hsCRP $>11,03$ mg/l.

According to the regression analysis results, increased risk of complications during (12 ± 2) month follow-up in patients after ACS with ST segment elevation was associated with history of angina before MI, anterior MI localization, lower LV EF in acute MI period, increase of hsCRP level and smoking duration, female gender.

Higher risk of postinfarction LV dilatation after (12 ± 2) months follow-up in examined patients was found in case they had higher ADMA and hsCRP levels. According to the regression analysis results, risk of postinfarction LV dilatation increased in patients with smaller left atrium (LA) size and smaller LV MM in the acute phase of MI, in case of smoking, increase of hsCRP level, history of angina before MI, anterior MI localization. Patients with higher LV volumes and lower LV MM at study entry were less likely to develop post-infarction LV dilatation at 1 year follow-up.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, based on the complex of clinical, instrumental and laboratory investigations, new scientific data were obtained regarding the factors associated with effectiveness of TLT in ACS with ST segment elevation and influencing depth of myocardial injury, risk of post-infarction LV dilation, in-hospital and late prognosis in patients with MI. Scientific data were added about real clinical practice of TLT performance and its relationship with the course of the in-hospital MI period.

It was demonstrated for the first time that the increase of the level of endothelium dysfunction marker ADMA $>1,4$ $\mu\text{mol/l}$ and activation of the systemic inflammatory process (increase of leukocyte count $>11,0 \times 10^9/\text{l}$ and hsCRP $>11,03$ mg/l) are associated with ineffective TLT in ACS with ST segment elevation.

Scientific data were deepened regarding an association between presence of C allele of eNOS gene T-786C polymorphism and cardiovascular risk factors in anamnesis of patients with ACS with ST segment elevation: arterial hypertension (AH), T2DM, burdened family history. For the first time the role of C allele of T-786C polymorphism of eNOS gene was defined as an independent factor of LV EDV and ESV increase during an acute phase of MI.

Scientific data were added about the relationship between the impairment of the endothelial function (according to ADMA level) and the degree of systemic inflammation (hsCRP), hyperglycemia, smoking before the MI, structural and functional LV parameters in acute MI period – EDV, ESV, LV EF.

It was specified that hsCRP level had been an independent factor of LV EDD and ESD increase in 1 year after MI. Scientific data were extended about the relationship between leukocyte count and structural and functional LV parameters during acute MI period and in 1 year of follow-up (EDV, ESV increase, LV EF decrease), and the risk of complications during the hospital and follow-up period. Scientific data added regarding the factors related to the risk of complications in patients with MI during follow-up: smoking duration >33 years, level of hsCRP $>5,21$ mg/l , HR on the second day of the MI >72 bpm. Data extended about the

relationship between structural and functional heart condition during an acute MI period and the risk of postinfarction LV dilatation in 1 year of follow-up, the contribution of such factors as LA size $\leq 4,3$ cm, LV MM ≤ 190 g, LV EDV ≤ 118 ml regarding the risk of the development of postinfarction LV dilatation was established.

Practical meaning of obtained results. The need was argued for the complex investigation of the peripheral blood leukocyte count, hsCRP and ADMA concentration in case of ACS with ST segment elevation development in order to reveal patients at high risk of insufficient TLT efficacy and to define the further tactic of their treatment. Recommendations were developed about prognosing the risk of postinfarction LV dilatation considering LA size, LV MM, history of angina pectoris, smoking, anterior MI localization. The method for prognosis of the complications risk (death, repeated MI, need to perform myocardial revascularization) during 1 year after MI was proposed and implemented into practice taking into consideration the history of angina pectoris before the MI, its anterior localization, patient's gender, smoking duration, hsCRP level, HR on the second day of the disease.

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

Список наукових праць здобувача:

1. Матузок О. Е. Клініко-анамнестичні кореляції Т-786С поліморфізму гена eNOS, рівня високочутливого С-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. Matuzok O. E. Relationship between clinical characteristics, cardiac ultrasonic parameters and T-786 eNOS gene polymorphism in STEMI patients. Виступ на VII науково-практичній конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, м. Київ, 18.04.2017.

8. Целуйко В. Й., Матузок О. Е. Роль асиметричного діметиларгініну (АДМА) у хворих на інфаркт міокарда. Виступ на XVIII національному конгресі кардіологів України, м. Київ, 22.09.2017. *(Здобувачем зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів).*

9. 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. X., 2014. С. 387. *(Здобувачем зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст тез).*

10. 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).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	17
Вступ	19
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про перебіг та лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST	27
1.1 Перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST залежно від методу лікування	27
1.2 Сучасні рекомендації щодо оцінки ефективності тромболітичної терапії	32
1.3 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції при інфаркті міокарда	35
1.4 Значення маркерів системного запалення в прогнозуванні перебігу інфаркту міокарда	41
1.5 Особливості ремоделювання серця в післяінфарктному періоді	43
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	48
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	48
2.2 Методи дослідження	62
2.3 Статистичні методи	70
Розділ 3 Ретроспективний аналіз реальної клінічної практики лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST на догоспітальному та стаціонарному етапах	72
Розділ 4 Зв'язок маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з клініко-анамнестичною характеристикою та структурно-функціональним станом серця у хворих на інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія	78
4.1 Зв'язок T-786C поліморфізму гену eNOS з клініко-анамнестичною характеристикою та структурно-функціональним станом серця у хворих на інфаркт міокарда,	78

яким проведена тромболітична терапія	
4.2 Зв'язок рівня асиметричного діметиларгініну з клініко-анамнестичною характеристикою та структурно-функціональним станом серця у хворих на інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія	87
4.3 Зв'язок маркерів системного запалення з клініко-анамнестичною характеристикою та показниками структурно-функціонального стану серця у хворих на інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія	96
Розділ 5 Чинники, що впливають на клінічний перебіг інфаркту міокарда в гострий та віддалений період	112
5.1 Чинники, що впливають на ефективність тромболітичної терапії та сприяють формуванню патологічного зубця Q на електрокардіограмі у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST	112
5.2 Чинники, що впливають на розвиток ускладнень та формування післяінфарктної дилатації лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда через 1 рік спостереження	118
Розділ 6 Аналіз та обговорення результатів дослідження	133
Висновки	159
Практичні рекомендації	161
Список використаних джерел	162
Додаток А	192
Додаток Б	194
Додаток В	195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АДМА	– асиметричний диметиларгінін
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
вчСРБ	– високочутливий С-реактивний білок
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ДДАГ	– диметил-аргінін-диметиламіногідролаза
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕхоКС	– ехокардіоскопія
ЗХС	– загальний холестерин
ІМ	– інфаркт міокарда
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коронарна артерія
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
МВ-КФК	– МВ-фракція креатинінфосфокінази
ПП	– праве передсердя

ММ	– маса міокарду
ПШ	– правий шлуночок
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТЗС	– товщина задньої стінки
ТЛТ	– тромболітична терапія
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду
ХС	– холестерин
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЧШВ	– черезшкірне втручання
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ШМД	– швидка медична допомога
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азоту
NO	– оксид азоту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

В Україні близько чверті смертей працездатного населення від ІХС припадає на її гострі форми [11]. Хворі, що перенесли ІМ, мають високий ризик таких важких ускладнень, як хронічна серцева недостатність (ХСН) [125] та раптова серцева смерть [13]. З урахуванням високої розповсюженості, що має тенденцію до зростання [21], значних рівнів інвалідизації та смертності населення [44], індивідуальна стратифікація ризику при ІМ є актуальним завданням кардіології [13].

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 [156]. Це досягається виконанням первинного черезшкірного втручання (ЧШВ) [26]. У разі обмеженої його доступності обґрунтовано використання тромболітичної терапії (ТЛТ), яка покращує прогноз порівняно з лікуванням без реперфузії [47]. ТЛТ може бути використана як етап перед проведенням ЧШВ у складі так званої фармако-інвазивної стратегії [106]. Усі компоненти сучасної терапії ІМ мають потужну доказову базу [47]. Реальна клінічна практика лікування хворих на ГКС з елевацією сегменту ST може впливати на подальший перебіг захворювання і прогноз [52]. Для повної оцінки летальності та рівня ускладнень необхідний аналіз та порівняльна динаміка перебігу захворювання у різних популяціях хворих [44], 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 [101], перспективним є вивчення ролі ендотеліальної

дисфункції в патогенезі ГКС [45]. Використання нових біомаркерів може надати важливу, незалежну від традиційних факторів ризику прогностичну інформацію, і сприяти персоналізації лікування хворих [12]. Відомо, що алельний стан T-786C поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) впливає на експресію цього фермента [222] і рівень оксиду азоту (NO) в плазмі крові [165]. На сьогодні T-786C поліморфізм гена eNOS вивчений в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) [39] і у хворих зі стабільним атеросклеротичним процесом [53]. 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 [9].

Асиметричний діметиларгінін (АДМА) – ендогенний конкурентний інгібітор eNOS, підвищення рівня якого здатне пригнічувати синтез NO. Ця сполука відіграє провідну роль в патогенезі ендотеліальної дисфункції [223]. Збільшення його рівня асоційоване з ризиком ІМ, цереброваскулярних подій та смерті у широкого спектра хворих [68], зокрема у хворих на ІМ [98]. 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 [86; 232], 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 [149]. 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 [125]. Компонентом патофізіологічного механізму формування серцевої недостатності (СН) зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) в післяінфарктному періоді є післяінфарктна дилатація ЛШ [150]. 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-786С 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-786С 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 ≤ 190 г, КДО ЛШ ≤ 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.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПЕРЕБІГ ТА ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ
З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST

1.1 Перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST залежно від методу лікування

Захворювання серця та системи кровообігу є провідною причиною смерті в Європі та зумовлюють більш як 3,9 мільйонів летальних випадків на рік – 40% всіх усіх смертей чоловіків і 49% смертей жінок [116]. Україна займає одне з перших місць в Європі по смертності від серцево-судинних хвороб; високими залишаються показники інвалідності та смертності [29, 47]. Частка ІХС серед серцево-судинних захворювань складає в Україні 27,5% [31]. Важким клінічним проявом ІХС є ГКС, число яких в Україні в 2013 р. склало 50 744 пацієнти [23, 24]; прогнозують зростання поширеності ІМ на 24% до 2025 року порівняно із 2014 р. [31], що пов'язано зі значними економічними збитками для країни [22].

ГКС – клінічний синдром гострої ішемії міокарда, що включає в себе гострий ІМ та нестабільну стенокардію [5]. У відповідності чинних рекомендацій, ІМ визначається як некроз кардіоміоцитів в клінічному контексті гострої ішемії міокарда. Універсальне визначення ІМ передбачає одночасну наявність підвищення рівня серцевих біомаркерів та хоча б однієї з наступних умов: симптомів ішемії, значущі зміни сегменту ST та зубця T або нову блокаду лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ, появу нових зубців Q, дані щодо втрати життєздатного міокарда або порушення кінетики стінок за даними візуалізуючих досліджень, наявність тромба в коронарній артерії (КА) [46].

У більшості хворих на ГКС, що мають на ЕКГ стійку елевацію сегменту ST, спостерігається підвищення рівня біомаркерів некрозу міокарда та формування на ЕКГ патологічного зубця Q [5]. Частота ГКС з елевацією сегменту ST в європейських країнах складає 43-144 випадки на 100000 населення на рік, значною залишається летальність [47]. Для України детальні статистичні дані щодо перебігу та лікування ГКС з елевацією сегменту ST не доступні, адже ГКС з та без елевації сегменту ST в статистичних звітах подається як єдина нозологія (гострий ІМ) [27]. Висока розповсюдженість ГКС з елевацією сегменту ST, високі рівні інвалідизації та смертності зумовлюють актуальність покращення прогнозу хворих.

Сучасний погляд на механізм розвитку ІМ та підхід до його лікування виник у 1941 році, коли в експерименті був показаний розвиток гострого ІМ при перекритті КА і залежність розміру зони інфаркту від тривалості перекриття. Результатом подальших досліджень явилася концепція «відкритої коронарної артерії» та пошук прийнятних для клінічної практики методів відновлення кровотоку в КА для лікування ІМ [75].

До впровадження відновлення коронарного кровотоку летальність при ІМ сягала 45%. Першим методом відновлення коронарного кровотоку, доступним для клінічної практики, стало використання внутрішньовенної ТЛТ; в клінічних дослідженнях був показаний достовірно кращий прогноз у хворих, у яких вдалося відкрити уражену КА [47, 75, 77, 92, 115]. Зокрема, з введенням в клінічну практику ТЛТ знизився ризик механічних ускладнень ІМ [17]. Основним недоліком ТЛТ була її обмежена ефективність: фібриноліз неуспішний приблизно у 50% хворих, особливо за умов пізнього (>3 годин) початку лікування [21, 47, 164, 175]. Отже, паралельно розроблялись методи інтервенційних втручань на коронарних артеріях. Прше коронарне стентування з приводу ІМ було проведене у 1991 році [153].

На теперешній час загальноприйнятою є вимога, що всім хворим на ГКС з елевацією сегменту ST повинне бути проведене механічне або

фармакологічне відновлення коронарного кровотоку; оптимальним є невідкладне виконання первинного ЧШВ. Зокрема це положення закріплене у рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів щодо лікування гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST (2012, 2017), [47, 115], наказі МОЗ України № 455 від 02.07.2014 (Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST») [33]. Однак це втручання високоефективне лише при дотриманні певних правил, перш за все пов'язаних з часом транспортування хворих до катетеризаційної лабораторії [26, 47, 115, 199]. Оптимальним є проведення первинного ЧШВ протягом 120 хвилин від першого медичного контакту; для пацієнтів, що звернулися за допомогою у ранні терміни та мають велику зону міокарда під загрозою, цей проміжок часу скорочується до 60 хвилин [47]. Мають значення вимоги, що пред'являються до центрів, спроможних проводити первинне ЧШВ – наявність досвіченої команди, як інтервенційних кардіологів, так і супроводжувачого персоналу, що забезпечували би роботу катетеризаційної лабораторії у режимі 24/7, значний потік виконуваних процедур [47, 115]. Час від першого медичного контакту хворого до встановлення діагнозу ГКС з елевацією сегменту ST не повинен становити більше 10 хвилин; після встановлення діагноза, виходячи з наявних можливостей, приймається рішення щодо стратегії реваскуляризації (первинне ЧШВ або ТЛТ) [47, 115]. Отже, в кожному випадку вже на етапі встановлення діагнозу лікар має добре уявляти організаційні можливості щодо доступності катетеризаційної лабораторії і часу транспортування [1, 21, 47, 115, 145]. ТЛТ проводиться протягом перших 12 годин від розвитку симптомів, якщо неможливе проведення первинного ЧШВ протягом 120 хвилин від першого медичного контакту; час від першого медичного контакта до початку ТЛТ не повинен становити більше 10 хвилин; перевагу слід віддавати фібрин-специфічним препаратам [47].

В регіонах світу, де ускладнене проведення первинного ЧШВ, використовують так звану фармако-інвазивну стратегію реваскуляризації: внутрішньовенний тромболізис із подальшим проведенням ЧШВ одразу, як тільки встановлена неефективність тромболітичної терапії, або пізніше у випадку її успіху [47, 54, 115, 192, 194, 240]. Дієвість такого підходу була продемонстрована у проспективному рандомізованому дослідженні STREAM [119], у якому фармакоінвазивна стратегія показала ефективність, подібну до первинного ЧШВ. За результатом аналізу даних французького реєстру FAST-MI, пацієнти, яким був проведений фібриноліз перед ЧШВ, мали дещо нижчі показники п'ятирічної летальності, ніж хворі в групі первинного ЧШВ, причому найкращі результати спостерігалися в групі догоспітального тромболізиса [121]. За даними іспанських вчених (2017), у хворих, які на момент розвитку ІМ знаходяться на відстані більше 50 км від катетеризаційної лабораторії, прогноз кращий при використанні фармакоінвазивної стратегії, ніж при первинному ЧШВ [194]. Ризик кровотеч при використанні первинного ЧШВ і ТЛТ співставний, за винятком внутрішньочерепних кровотеч, що достовірно частіше виникають при проведенні ТЛТ [76]. В Україні є певні складнощі з використанням первинного ЧШВ на практиці [11]. З одного боку, збільшується кількість ангиографічних лабораторій [34], з іншого, доступність сучасних методів лікування частково обумовлена соціальним фактором [30]. За даними відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва (2016), в групі хворих на ГКС з елевацією ST, яким проводилося первинне ЧШВ, час до втручання був достовірно більшим, ніж в групі фібринолізу - час від початку захворювання до втручання склав $8,4 \pm 1,3$ та $5,4 \pm 0,8$ годин, а час від виклику швидкої до втручання - $198,0 \pm 10,7$ та $103,0 \pm 14,1$ хвилин, відповідно [25].

На 2014 рік тільки дві країни світу, Сполучене Королівство та Швеція, мали національні клінічні реєстри ГКС, обов'язкові для ведення в усіх лікарнях [52]. В Україні таких даних не існує, ГКС з та без елевації сегменту

ST в статистичних звітах обліковується як єдина нозологія [27], отже, велике значення набувають окремі роботи, що висвітлюють стан проблеми.

У грудні 2009 року був виконаний український фрагмент Європейського реєстру ГКС. Відмічені суттєві затримки на етапі звертання по медичну допомогу та на етапі швидкої медичної допомоги (ШМД), в результаті чого час до госпіталізації був неприйнятно великим (середнє значення $8,1 \pm 0,8$ годин). Протягом перших 6 годин захворювання в стаціонар потрапляли 68,4% хворих, реперфузійна терапія була проведена у 30,3% хворих, основним методом реперфузії була ТЛТ (84,9%), відсоток хворих з догоспітальним її проведенням склав 15,6% від усіх проведених ТЛТ. Провідними причинами відмови від ТЛТ були пізня госпіталізація (41%) та відсутність тромболітика (23%). Госпітальна летальність у хворих зі стійкою елевацією сегменту ST склала 7,4%, що, на думку авторів, пов'язано як з пізнім надходженням хворих (загибель частини хворих до госпіталізації), так і з високою якістю роботи центрів-учасників [19]. У 2008-2011 рр. був проведений регіональний реєстр ГКС з елевацією сегменту ST STIMUL [3, 4]. Середній час до моменту госпіталізації становив $5,05 \pm 0,28$ годин, реперфузійна терапія проведена у 29,92% хворих (первинне ЧШВ у 71,82 %, ТЛТ у 28,18% хворих). Госпітальна летальність склала 11,33%, річна - 16,06%. Річна летальність склала 8,79% та 9,34% в групі механічної та фармакологічної реперфузії, відповідно, і 19,02% в групі консервативного лікування; реперфузійні методики достовірно частіше використовували у хворих з нижчим балом за шкалою GRACE [3]. Імовірно представляється вплив соціального фактору на вибір шляху госпіталізації та стратегії лікування в осіб похилого віку [30].

Таким чином, ТЛТ залишається актуальним способом лікування хворих як в Україні, так і в багатьох регіонах за її межами, і дозволяє попередити щонайменше 30 ранніх смертей на 1000 пацієнтів, яким проведена в перші 6 годин [47]. Крім згаданих досліджень [3, 19], роботи з вивчення ефективності ТЛТ в Україні проведені в окремих центрах і

висвітлюють той чи інший фрагмент проблеми, що зумовлює актуальність подальшого вивчення.

1.2 Сучасні рекомендації щодо оцінки ефективності тромболітичної терапії

На сьогоднішній день можлива точна неінвазивна оцінка відновлення кровотоку в епікардіальній артерії, визначення кількості міокарда в зоні ризику і остаточного розміру зони інфаркту. Для цього потрібні сучасні високотехнологічні методи – КТ, ЕхоКС з використанням ультразвукового контрасту, ПЕТ, ЯМР [143, 187, 249]. В клінічній практиці вони не доступні на етапі первинного контакту і обмежено доступні на етапі стаціонару, але можуть надати корисну інформацію щодо стану міокарда після відкриття коронарної артерії.

Ангіографічні критерії відновлення коронарного кровотоку TIMI grade flow були розроблені для дослідження TIMI Trial, Phase I (1987) [236], і зараз є загальнозживаними. Існують кількісні ангіографічні методики оцінки відновлення кровотоку - TIMI frame count [237] та інші. Давно відомі методи оцінки ефективності тромболізу за допомогою аналізу динаміки рівнів біохімічних маркерів ушкодження міокарда: про відновлення прохідності КА свідчить швидке наростання концентрацій міоглобіну, тропоніну Т та МВ-КФК [50].

Широко доступним діагностичним інструментом для швидкої оцінки стану міокарда на всіх етапах розвитку ІМ є ЕКГ у 12 відведеннях. На основі аналізу ЕКГ встановлюється діагноз ГКС з елевацією сегменту ST, приймається рішення щодо необхідності реваскуляризації, можливо орієнтовно оцінити розмір зони інфаркту та анатомічну локалізацію артеріальної оклюзії, що викликала його розвиток [60, 66, 91, 247].

Відповідно до чинних рекомендацій, критеріями ефективності тромболізу є зменшення елевації сегменту ST на 50% через 60-90 хвилин

від початку фібринолізу, поява типових реперфузійних аритмій та зникнення ангінозного болю в грудях. Виділяються також клінічні ознаки неефективності фібринолізу – гемодинамічна або електрична нестабільність, збільшення ознак ішемії міокарда або коронарного болю [47, 92, 115]. Ці практичні критерії націлені на виявлення хворих з неефективним тромболізисом, які потребують негайного ЧШВ, в той час як пацієнти, у яких фібриноліз визнаний ефективним, можуть пройти ангіографію протягом першої доби від початку захворювання [115].

Існують певні розбіжності у динаміці ЕКГ в ході ТЛТ в залежності від введеного фібринолітичного препарату. В разі використання тканьового активатора плазміногену у 35-40% хворих спостерігається резолюція сегменту ST через 90 хвилин після початку ТЛТ. В той же час через 90 хвилин від початку введення стрептокінази повна динаміка ЕКГ спостерігається тільки у 25% хворих. Через 180 хвилин від початку фібринолізу ця різниця зникає, і резолюція сегменту ST спостерігається приблизно у 50% хворих [92]. При введенні стрептокінази ЕКГ через 180 хвилин корелює з прогнозом краще, ніж ЕКГ через 90 хвилин [82]. Отже, при проведенні ТЛТ стрептокіназою доцільний аналіз ЕКГ, знятої через 180 хвилин від початку фібринолізу [82], якщо рішення щодо негайного проведення ЧШВ порятунку не приймається на основі клінічних ознак.

Швидка позитивна динаміка ЕКГ з високою вірогідністю свідчить про відновлення кровотоку в ураженій епікардіальній судині. За відсутності динаміки ЕКГ важко зробити висновок про ефективність фібринолізу: кровоток в епікардіальній артерії може бути як відновлений, так і відсутній, і ЕКГ в цьому випадку відбиває стан перфузії на мікрovasкулярному і тканинному рівнях [92]. Зараз, коли проблема відкриття епікардіальної артерії в більшості випадків може бути вирішена силами сучасної медицини, наступним завданням є відновлення функції мікросудин [129, 156].

Концепція “no-reflow” була вперше запропонована у 1967 році для опису відновлення кровопостачання тканини мозку в експерименті після

перетискання артерії. При певній тривалості епізоду ішемії після вивільнення судини нормальний кровоток не відновлювався через суттєві зміни у мікросудинах [209]. Згодом той же феномен був описаний для інших тканин, зокрема для серця у 1974 році [157]. На сьогодні його частота після первинного ЧКВ складає 10-30% і більше, залежно від використовуваних діагностичних критеріїв [206]. При первинному ЧШВ no-reflow визначають як неповне відновлення кровотоку ($< \text{TIMI } 3$) за відсутності диссекції або спазму артерії, враховують також результати кількісних ангіографічних методик [167].

Згідно з сучасними уявленнями, перекриття кровотоку в епікардіальній артерії протягом певного часу викликає структурне ушкодження мікросудин, достатнє для порушення нормального доступу крові до кардіоміоцитів після відновлення кровопостачання [156]. Мікроскопічні дослідження виявляють набряк клітин, зокрема ендотелію капілярів, вазоконстрикцію, контрактуру окремих міоцитів, внутрішньосудинне скупчення тромбоцитів, лейкоцитів та фібрину [172]. Вільні радикали, що виходять з лейкоцитів, сприяють подальшому ушкодженню ендотелію. Значущим додатковим механізмом є мікроемболізація судин фрагментами тромба або ушкодженої бляшки в процесі реканалізації [166, 175]. Оскільки кровообіг в зоні інфаркту порушений, вимивання маркерів некрозу з неї сповільнене [156], тому розміри зони інфаркту можуть бути недооцінені в разі використання біохімічних методів розрахунку [206, 209]. Феномен no-reflow більш виразний у субендокардіальних ділянках і тим помітніший, чим більше часу пройшло до реперфузії [156, 209]. На патофізіологічному рівні наслідком може бути неадекватне загоєння в процесі формування рубця, а також порушення розвитку колатерального кровотоку в майбутньому [157], отже, пацієнт позбавляється значної частки переваг, пов'язаних з відкриттям епікардіальної судини. Збільшується ризик ускладнень гострого періоду – злоякісних аритмій, рецидиву ІМ, розриву міокарда та гострої СН, погіршується віддалений прогноз [156, 172]. Як зазначено в рекомендаціях

Європейської асоціації кардіологів (2017), недостатня динаміка ЕКГ є ознакою мікросудинної обструкції після вдалого відновлення кровотоку в епікардіальній артерії методом ЧШВ, поряд із такими методами, як однофотонна позитрона емісійна комп'ютерна томографія та сцинтиграфія [47].

Таким чином, аналіз ЕКГ, а саме динаміки сегменту ST, залишається інформативним інструментом оцінки реперфузції міокарда як на рівні епікардіальної КА, так і на рівні мікросудин.

1.3 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції при інфаркті міокарда

Патогенетичним механізмом розвитку ІХС є атеросклеротичне ураження судин [169, 176]. Хоча дуже високий рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) є достатнім для розвитку атеросклерозу (як це спостерігається у осіб з сімейною гіперхолестеринемією), проте у переважної більшості хворих ураження судин відбувається при помірних рівнях ХС ЛПНЩ за наявності інших факторів ризику - паління, АГ, ЦД, чоловічої статі та генетичної схильності, яка клінічно проявляється у вигляді обтяженого сімейного анамнезу [169]. Ці фактори, зрештою, знаходять свою реалізацію через спільні кінцеві механізми на рівні ендотелію [127].

Ендотелій – шар клітин, що вкриває внутрішній просвіт судин [171]. Завдяки своїй здатності відповідати на механічні та хімічні стимули, ендотелій відіграє центральну роль в фізіологічній регуляції судинного тону, росту і ремоделювання судин і тканин, адгезії клітин крові, міграції гладком'язових клітин, гемостазу і стійкості судини до тромбоутворення, імунній відповіді [109, 127]. Ендотеліальна дисфункція (або активація ендотелія) означає порушення його здатності до виконання цих функцій, що проявляється через збільшення експресії клітинних молекул адгезії,

порушення бар'єрної функції зі збільшенням діapedезу лейкоцитів, підвищення тонуусу гладких м'язів судинної стінки і схильність до формування тромбів [28, 127, 218]. Ендотеліальна дисфункція призводить до зменшення продукції протизапальних медіаторів, що, у свою чергу, сприяє формуванню «вразливої» атеросклеротичної бляшки [127]. Зокрема, при ендотеліальній дисфункції підвищується синтез ендотеліна-1, потужного вазоконстриктора, в тому числі і у зоні нестабільних бляшок [207]. Схильність коронарної судини до спазму може прямо сприяти розриву бляшки, а зменшення стійкості судини до тромбоутворення додатково збільшує ризик ГКС [127]. Наявність ендотеліальної дисфункції є незалежним предиктором розвитку серцево-судинних подій [108, 181, 210]. Вона є одним з механізмів патогенезу ГКС [45], а також може обмежувати ефективність ТЛТ [8]. В умовах перекриття коронарної судини функція ендотелію має важливе значення серед факторів, що впливають на коронарний резерв, об'єм ушкодження міокарда і відновлення перфузії [171].

Клінічні дані вказують на гірший перебіг ІМ у хворих з порушенням функції ендотелію [110]. Так, Я. М. Лутай та співавт. (2014) при обстеженні хворих на ГКС з елевацією сегменту ST протягом першої доби від початку захворювання виявили у них погіршення функції ендотелію. У хворих зі збереженою ендотеліальною функцією спостерігалась вища вірогідність спонтанної реперфузії на момент надходження в стаціонар. На думку авторів, у хворих зі збереженою функцією ендотелію відбувається активація фібринолізу, яка забезпечує більш часту та повну реканалізацію КА. І навпаки, хворі з ознаками феномену no-reflow мали значно гіршу функцію ендотелію. Крім того, у хворих з ендотеліальною дисфункцією спостерігалась більша частота гострої СН починаючи з третьої доби, а в групі з найгіршою ендотеліальною функцією зареєстроване підвищення ризику ускладнень – порушень провідності та смерті [10].

Функція ендотелію значною мірою залежить від рівня NO, який є однією із ключових речовин в підтримці судинного гомеостазу. Це потужний

ендогенний вазодилататор, дефіциту якого відводять провідну роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу [42]. До його ефектів відноситься зниження тону судин, пригнічення адгезії та міграції лейкоцитів, проліферації гладком'язових клітин, адгезії та активації тромбоцитів, тобто загалом антиатерогенна дія [219]. Механізм його дії полягає в передачі сигналів шляхом активації розчинної гуанілатциклази та циклічного гуанозинмонофосфату [219].

Молекула NO синтезується з L-аргініна за участі ферментів NO синтаз і має короткий період напівжиття (менш ніж 30 секунд). Описано 3 ферменти NO синтази – нейрональна, цитокін-індуцибельна лейкоцитарна та ендотеліальна [219, 252]. Нейрональна форма здебільшого представлена в нервовій системі, де NO бере участь в комунікації нервових клітин, регулює вивільнення нейротрансмітерів – ацетилхоліна, гістаміна, серотоніна, приймає участь в регуляції локального тону судин в центральній нервовій системі [234, 114]. Індукція індуцибельної лейкоцитарної форми відбувається здебільшого за наявності інфекційних хвороб, пухлин та хронічного запалення. Підвищена експресія цього фермента ендотеліальними клітинами є важливою причиною гіпотензії, пригнічення функції серця і зниження реактивності судин у патогенезі септичного шока [252]. Тварини, у яких відсутні всі форми NO синтаз, життєздатні, але мають множинні метаболічні аномалії і знижену середню тривалість життя [113, 237].

В регуляції функції судин основною формою NO синтаз є ендотеліальна (eNOS). Активність eNOS і, відповідно, продукція нею NO контролюється цілою низкою факторів, як генетичних, так і біохімічних, серед яких ацетилхолін, брадикінін, гістамін, 17 β -естрадіол та інші [223], а також напруга зсуву [214]. Заміщення L-аргініна на його природній конкурент, асиметричний диметиларгінін (АДМА), є одним з механізмів зниження продукції NO [69, 168, 215, 223].

АДМА є конкурентом L-аргініна за зв'язування з активним центром eNOS і, таким чином, здатен зменшувати синтез NO [219]. АДМА

синтезується в організмі при посттрансляційній модифікації протеїнів за участю групи ферментів протеїн-аргінін-метилтрансфераз. Після виконання білком своїх функцій та його гідролізу утворюється вільний АДМА, який виходить з клітини через спільну з L-аргініном транспортну систему [223].

Як показано в метааналізі В. Németh та співавт. (2017), за узагальненими результатами визначення рівня АДМА у здорових осіб, популяційною нормою рівня АДМА можна вважати величину 0,71 мкмоль/л за умови визначення методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Для метода імуноферментного аналізу (ІФА) популяційна норма виявилася дещо нижчою і склала 0,57 мкмоль/л [230]. Концентрація АДМА збільшується у старших вікових групах [100]. Рівень АДМА тісно пов'язаний з рівнем статевих гормонів; так, в дослідженні М. С. Вупск та співавт. (2009) показано, що рівень АДМА достовірно змінювався при прийомі гормональної терапії при зміні статі, а саме він збільшувався при прийомі чоловічих і знижувався при прийомі жіночих статевих гормонів [96].

Ключову роль в елімінації АДМА відіграють нирки, значний також внесок печінки [163]. АДМА частково виводиться із сечею, проте здебільшого (близько 80%) метаболізується ферментами, в основному діметил-аргінін-діметиламіногідролазами (ДДАГ) [151, 159]. Імовірно, що саме активність ДДАГ, які розщеплюють АДМА до L-цитруліна і диметіламіна, визначає концентрацію АДМА в плазмі і тканинах [97, 151]. Експресія та активність ДДАГ зменшується в умовах підвищеної концентрації запальних медіаторів, зокрема фактора некроза пухлин- α (TNF- α), а також гомоцистеїна та окислених ЛПНЩ. Вивчаються генетичні поліморфізми цього ферменту [97].

Антиоксидантні медіатори підвищують експресію ДДАГ [151]. Було показано, що гіперхолестеринемія, АГ, ІХС, ниркова недостатність, ЦД 2 типу, інсульт, ожиріння та інші патологічні стани, а також паління, асоційовані зі зниженою експресією та/або функцією ДДАГ і накопиченням АДМА в клітинах та тканинах [159, 223]. Гіперглікемія здатна прямо здатна

знижувати активність ДДАГ [98]. Отже, цей фермент є однією із ланок зв'язку традиційних факторів ризику з ендотеліальною дисфункцією і атеросклерозом. Найбільш широко вживаними методами визначення рівня АДМА є ІФА і ВЕРХ [94]. Перевагою ІФА є простота, швидкість і більша доступність аналізу. Основний недолік – недостатня відтворюваність результатів. ВЕРХ – складна і кропітка методика, що дає високу відтворюваність результатів визначення рівня АДМА [93]. За даними літератури, ВЕРХ вважається стандартним методом визначення АДМА через кращу чутливість та специфічність і використовується в більшості закордонних робіт [208].

Дослідження, що присвячені вивченню АДМА у хворих на ІМ, можна умовно поділити на декілька напрямків. Вивчався зв'язок рівня АДМА з основними факторами ризику. У хворих на ГКС виявлялася позитивна кореляція рівня АДМА і глікемії при надходженні в стаціонар [98]. Вища концентрація АДМА виявлялася у групі хворих на ІМ з низьким рівнем ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), порівняно до хворих із нормальним його рівнем [135]. Рівень АДМА асоційований з особливостями клінічного перебігу ІМ. Так, підвищений рівень АДМА асоційований з більшою частотою фібриляції передсердь (ФП) у гострому періоді ІМ [74]. Рівень АДМА достовірно знижувався через 2 доби після первинного ЧШВ у хворих, яким в ході процедури було проведено аспірацію тромбу, порівняно до хворих, яким аспірація не проводилась [226]. В контексті проведення ангіографії доцільно відмітити, що підвищений рівень АДМА є також предиктором контраст-індукованої нефропатії [146] та активації тромбоцитів після встановлення стенту [152], а також асоційований зі ступенем тяжкості та функціональної значущості атеросклероза КА [204]. АДМА розглядається як корисний маркер прогнозу у різних категорій хворих [62, 72, 69, 107, 168]. Перспективним може бути пошук засобів впливу на рівень АДМА з метою покращення функції ендотелію. На теперішній час не існує специфічного препарату для зниження рівня АДМА; в експерименті та клініці показано, що

його концентрацію здатні знижувати інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту і сартани [205], статини [51, 73], бета-адреноблокатори [134], метформін [170], фенофібрат, оральні контрацептиви, фолієва кислота та інші препарати [223]. Окремим можливим шляхом є терапія з використанням L-аргініну або L-цитруліну [104, 215, 219]. В експерименті показана здатність L-цитруліну попереджати викликану АДМА ендотеліальну дисфункцію, відновлюючи продукцію NO через підвищення експресії eNOS та підвищення її активності, та пригнічення продукції вільних радикалів [160]. Є клінічні дані, що така терапія здатна знижувати рівень АДМА та покращувати функцію ендотелію, зокрема, у хворих на вазоспастичну стенокардію [104]. Отже, питання щодо рівня АДМА у хворих на ІМ є перспективним і потребує подальшого вивчення.

Генетичні чинники мають значний вплив на активність eNOS. Ген, що кодує eNOS, розташований на хромосомі 7q35-q36 і складається з 26 екзонів. Наявність С алеля у положенні 786 промотора гена eNOS зменшує його активність на 50%; відповідно зменшується продукція NO [165, 222,]. В дослідженні Mahmoodi та співавт. [165] показано, що експресія гена eNOS та рівні NO в плазмі крові у хворих на ІХС були значно нижчими у носіїв мінорного С алеля цього поліморфізму, однак достовірно не відрізнялись у гомозигот СС і гетерозигот.

Є дані, що у пацієнтів з хронічною ІХС, які є носіями С алеля Т-786С поліморфізму гена eNOS, спостерігається більша активність запального процесу та вищий рівень вчСРБ [126]. Існують також поодинокі дані про зв'язок Т-786С поліморфізму гена eNOS з ліпідними параметрами [53, 103] та ризиком ІХС в загальній популяції [63]. Відомий зв'язок Т-786С поліморфізма гена eNOS з факторами, що можуть впливати на структурно-функціональний стан серця – артеріальною гіпертензією (АГ) [30, 180], багатосудинним ураженням КА [242]. Встановлено, що у хворих на стабільну ІХС, які є носіями мінорного С алеля означеного поліморфізму, порушення систолічної функції ЛШ є більш виразними [40]. З іншого боку, за даними

О. М. Пархоменка та співавторів [9], наявність у генотипі хворих на ІМ С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS асоційована з меншою частотою відкриття артерії, що зумовила розвиток гострого інфаркту міокарда, при проведенні ТЛТ. Отже, T-786C поліморфізм гена eNOS може впливати на структурно-функціональний стан серця як через наявні до розвитку ІМ супутні захворювання, так і через вплив на ефективність лікування поточного гострого ІМ. Дані щодо впливу цього поліморфізму на перебіг ІМ, зокрема на параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки, у літературі обмежені.

Таким чином, вивчення генетичних та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції, зокрема їхнього впливу на ефективність ТЛТ та клінічний перебіг ІМ, є перспективним напрямком досліджень у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST.

1.4 Значення маркерів системного запалення в прогнозуванні перебігу інфаркту міокарда

Одним з чинників, що впливають не лише на функцію ендотелія, а також і на перебіг ІМ та прогноз хворих, є внутрішньосудинне запалення. Його активність відбивається на всіх стадіях формування атеросклеротичної бляшки, від ендотеліальної дисфункції до формування зрілої атероми та її розрива, зокрема впливає на швидкість зростання бляшки, її морфологію та клінічні прояви, які вона зумовлює [154, 169]. Зрештою, висока запальна активність призводить до формування бляшки, схильної до розрива – з тонкою фіброзною покривкою, великим ліпідним ядром, активним неоангіогенезом [154]. Саме такі бляшки зазвичай стають причиною ІМ. В разі розвитку ІМ запальний процес в зоні інфаркту запускається ушкодженням міокарда та є необхідним етапом для загоєння [55, 56, 77]. Своєчасна зміна фаз загоєння (від пошкодження до формування і визрівання післяінфарктного рубця) впливає на подальший клінічний перебіг захворювання: пацієнти з надто активною або затяжною запальною фазою

мають більший ризик післяінфарктного ремоделювання ЛШ та розвитку СН [125].

Найбільш вивченим і широко вживаним маркером системного запалення є вчСРБ [81, 87, 136]. До його переваг як біомаркера належать стабільність зразків протягом тривалого часу, простота і невелика вартість лабораторного тесту. ВчСРБ синтезується в печінці і деяких інших тканинах, зокрема у гладком'язових клітинах судинної стінки, тканинах серця, атеросклеротичних бляшках. Середня концентрація в крові здорових молодих осіб складає 0,8 мг/л [87]. Базальний рівень визначається такими факторами як вік, етнічна група, гормональний статус, паління, ожиріння, вживання алкоголю та харчові звички, наявність та тривалість супутніх захворювань, а також генетичними чинниками [87]. Швидкість стимульованого синтезу С-реактивного білку (СРБ) залежить від активності запального процесу і може підвищуватись більш ніж у тисячу разів відносно базальної. Основними стимуляторами синтезу є прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-6 [87, 88, 220]. Метаболізм СРБ відбувається переважно у печінці, період напівжиття молекули складає 19 годин [81]. Є дані, що СРБ грає пряму роль у розвитку атеросклерозу, зокрема він може полегшувати адгезію та міграцію моноцитів через судинну стінку, прямо пригнічує активність eNOS, стимулює тромбоутворення [211].

В перші 6 годин від розвитку клінічних проявів ІМ підвищення рівня вчСРБ здебільшого відбиває ступінь хронічного внутрішньосудинного запалення, яке може бути пов'язане з наявністю системного атеросклеротичного процесу, ЦД 2 типу, метаболічного синдрому та ін. [87, 138]. Виявляють пряму кореляцію його рівня з такими параметрами як вік, індекс маси тіла (ІМТ), паління, систолічний АТ, рівень ЗХС і тригліцеридів (ТГ), глікемія натщесерце, анамнез серцево-судинних захворювань (ССЗ) та інсульту, і зворотно кореляцію з діастолічним АТ та рівнем ХС ЛПВЩ [81]. Через 6 годин від початку ушкодження тканин концентрація вчСРБ стрімко підвищується, досягаючи пікових значень на 2-4 добу. В цей період

захворювання збільшення його рівня безпосередньо відбиває потужність запального процесу внаслідок некрозу міокарда [211].

У пацієнтів з високим вихідним рівнем вчСРБ (>12 мг/л) у перші години розвитку ІМ ефективність тромболітичної терапії щодо відновлення коронарного кровотоку та обмеження зони некрозу є нижчою [189]. У них також більш імовірний розвиток ремоделювання ЛШ у віддаленому періоді [244]; існують наукові дані про те, що в осіб зі збереженою ФВ ЛШ рівень вчСРБ є найважливішим предиктором майбутніх несприятливих серцево-судинних подій протягом року після розвитку ГКС з елевацією сегменту ST [84].

Лейкоцити є ключовими медіаторами запалення і грають провідну роль у відповіді організму на ушкодження. Вища кількість лейкоцитів асоційована з гіршим прогнозом як у хворих зі стабільною ІХС, так і при ГКС, причому зв'язок між кількістю лейкоцитів та перебігом ІХС не залежить від інших традиційних факторів ризику, включаючи паління [248]. Можливим механізмом їхнього впливу можуть бути порушення в системі мікросудин, такі як адгезія, агрегація та активація тромбоцитів, мікроемболізація дистального русла, що призводить до мікросудинної обструкції. Лейкоцити можуть брати участь у формуванні тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів та сприяти утворенню тромбіна, а також вони можуть сприяти ушкодженню міокарда через вивільнення вільних радикалів кисню, протеаз, інтерлейкінів, мієлопероксидази [248].

Таким чином, вплив системного запалення та патогенетичні механізми, що можуть відповідати за ефективність ТЛТ, перебіг ІМ та прогноз хворих, потребують подальшого вивчення.

1.5 Особливості ремоделювання серця в післяінфарктному періоді

Хоча впровадження сучасних методів лікування сприяло поліпшенню короткострокового прогнозу у хворих на ІМ, у довгостроковій перспективі ГКС з елевацією сегменту ST залишається однією з провідних причин ХСН, і

кожен пацієнт, що переносить такий інфаркт, потрапляє у групу ризику [125]. Гостра втрата частини міокарда внаслідок ІМ та підвищення навантаження на міокард викликає складні процеси ремоделювання, що стосуються як періінфарктної зони, так і віддаленого міокарда – експансію ІМ, дилатацію порожнини ЛШ, зміни його форми, гіпертрофію і фіброз міокарда [2, 55, 56, 77, 122, 124]. Ремоделювання ЛШ є компенсаторним механізмом, спрямованим на підтримку функції серця як насоса, проте згодом може призводити до порушення насосної функції ЛШ [2, 80, 125]. В дослідженнях прогнозу хворих на ГКС з елевацією сегменту ST в якості маркера післяінфарктного ремоделювання використовують післяінфарктну дилатацію ЛШ, тобто приріст КДО ЛШ відносно результату першого дослідження, проведеного в гострому періоді ІМ [57, 105, 144, 161]. Описані різні значення цього критерію із приростом від 8% [105] до 20% [161, 188].

Ризик розвитку патологічного післяінфарктного ремоделювання залежить від розміру зони інфаркту, його локалізації і глибини, а також від умов для його загоєння [122, 148, 172]. Вважається, що втрата близько 25% від маси міокарда ЛШ внаслідок ІМ призводить до розвитку ХСН, хоча спостерігаються значні індивідуальні відхилення в обидва боки [125]. Розмір зони інфаркту, за умови рівних вихідних обставин (зокрема анатомії ураженої судини), залежить від швидкості та якості відновлення коронарного кровотоку, причому як на рівні епікардіальної артерії, так і на рівні мікросудин [101, 117, 118, 156, 172]. Оптимальні умови для загоєння серед інших факторів включають в себе відкриту коронарну артерію (КА), контроль гемодинамічних параметрів з метою зменшення розтягнення ураженої ділянки (експансії ІМ), а також ретельно контрольоване ендогенними механізмами запалення в зоні інфаркту, що є необхідною умовою для розсмоктування некротизованої тканини і формування повноцінного рубця [156, 172]. Застосування технологій реваскуляризації дозволяє зменшити розмір зони ІМ в середньому на 50% порівняно до

лікування без реваскуляризації [125]. У значної частки хворих, в яких спостерігалась систолічна дисфункція ЛШ в гострому періоді ІМ, в подальшому, за умов сучасного лікування, відбувається її компенсація – зворотнє ремоделювання ЛШ [187].

Ремоделювання ЛШ в гострій фазі ІМ здебільшого стосується ураженої ділянки, яка втратила здатність до скорочення [125]. Відповідно порушується симетричність роботи шлуночка, сила, яку розвиває нормальний міокард, не врівноважується скороченням ураженої ділянки, що призводить до її розтягування (експансії) [2, 125]. Хоча міокард поза зоною ураження зазнає змін вже в перші дні від початку захворювання [225], значні вторинні порушення геометрії порожнин серця зазвичай відбуваються у віддаленому періоді [125].

Вихідний структурно-функціональний стан серця до розвитку ІМ впливає на його зміни після ІМ, коли порушується скорочення певної ділянки міокарда ЛШ, проте його внесок у ризик післяінфарктного ремоделювання на теперішній час не встановлений [144]. В Україні у більшості хворих, що переносять ІМ, наявний анамнез АГ. Зокрема, за даними реєстру STIMUL, цей фактор ризику був присутній у 76,61% хворих [4], в Українському фрагменті Європейського реєстра гострого інфаркту міокарда – у 79% [19]. Перевантаження тиском, пов'язане з АГ, викликає збільшення розміру окремих кардіоміоцитів, зміни у зовнішньоклітинному матриксі і мікросудинах, фіброз, а на макроскопічному рівні – підвищення товщини і жорсткості серцевого м'язу [177]. Збільшення ММ ЛШ є потужним предиктором серцево-судинних подій як в загальній популяції [231], те ж саме стосується і збільшення розміру ЛП [140, 198].

З метою урахування статури хворих, ММ ЛШ індексують відносно площі поверхні тіла. Нормальними значеннями вважають: $<88 \text{ г/м}^2$ для жінок та $<102 \text{ г/м}^2$ для чоловіків [200]. Для категоризації типів ремоделювання ЛШ розраховується також показник відносної товщини стінки ЛШ за формулою

$$(2 \times \text{ТЗС ЛШ}) / \text{КДР}, \quad (1.1)$$

де ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу,

КДР – кінцево-діастолічний розмір.

Значення відносної товщини стінки ЛШ $>0,42$ вважається ознакою концентричного, $\leq 0,42$ – ексцентричного типу ремоделювання ЛШ [200]. Відповідно виділяють 4 варіанта форми ЛШ.

В табл. 1.1 наведені варіанти форми ЛШ відповідно до ММ ЛШ і відносної товщини стінки ЛШ.

Таблиця 1.1 – Варіанти форми ЛШ відповідно до ММ ЛШ і відносної товщини стінки ЛШ [200]

ММ ЛШ	Відносна товщина стінки	
	Нормальна	Збільшена
Нормальна	Ремоделювання відсутнє	Концентричне ремоделювання
Збільшена	Ексцентрична гіпертрофія	Концентрична гіпертрофія

За результатами дослідження VALIANT, ризик смерті від усіх причин та настання кінцевих точок (серцево-судинної смерті, повторного інфаркту, СН, інсульту, зупинки серця) на протязі 2 років спостереження після перенесеного ІМ був найнижчим серед хворих з нормальною геометрією ЛШ при включенні в дослідження [197]. Відносно цієї групи, у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ ризик підвищився в 3 рази, в тому числі у хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ – в 3,1 рази, для хворих з концентричною гіпертрофією – у 5,4 рази. Варто зазначити, що критеріями включення до цього дослідження була наявність СН або систолічної

дисфункції ЛШ – ФВ <35% за даними ЕхоКС. Включались хворі на ГКС як з елевацією сегменту ST, так і без елевації [197].

Elaine Farah та співавт. (2013) оцінювали ризик післяінфарктного ремоделювання в залежності від вихідного типу ремоделювання ЛШ. При обстеженні однорідної групи з 84 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST передньої локалізації встановлено, що найнижчий ризик післяінфарктного ремоделювання ЛШ спостерігався у осіб з ексцентричною гіпертрофією ЛШ при включенні в дослідження [144].

Отже, післяінфарктна дилатація ЛШ є одним з патогенетичних механізмів розвитку ХСН. Вплив параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки, зафіксованих в гострому періоді ІМ, на ризик післяінфарктної дилатації потребує уточнення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Результати дослідження отримані на підставі ретроспективного та проспективного спостереження 207 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким було проведено тромболітичну терапію з метою реперфузії міокарда у ВІТ комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 8» та кардіологічному відділенні комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». Діагноз ГКС з елевацією сегменту ST встановлювали у відповідності до до рекомендацій Європейського товариства кардіологів щодо лікування гострого ІМ у хворих з елевацією сегменту ST (2012) [115] та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [33].

Дизайн дослідження передбачав два етапи. Завданням I (ретроспективного) етапу був аналіз клінічної ефективності терапії ГКС з елевацією сегменту ST в повсякденній практиці та впливу на перебіг захворювання.

Відповідно до поставленого завдання, на першому етапі був проведений ретроспективний аналіз 100 архівних медичних карток стаціонарних хворих, яким була проведена ТЛТ з приводу ГКС з елевацією сегменту ST. Для цього було відібрано 100 медичних карток стаціонарних хворих, які послідовно надходили у відділення інтенсивної терапії комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 8» з грудня 2012 до жовтня 2013 року з діагнозом ГКС з елевацією сегменту ST, та яким була проведена ТЛТ з приводу цього захворювання.

На рис. 2.1 наведено дизайн дослідження.

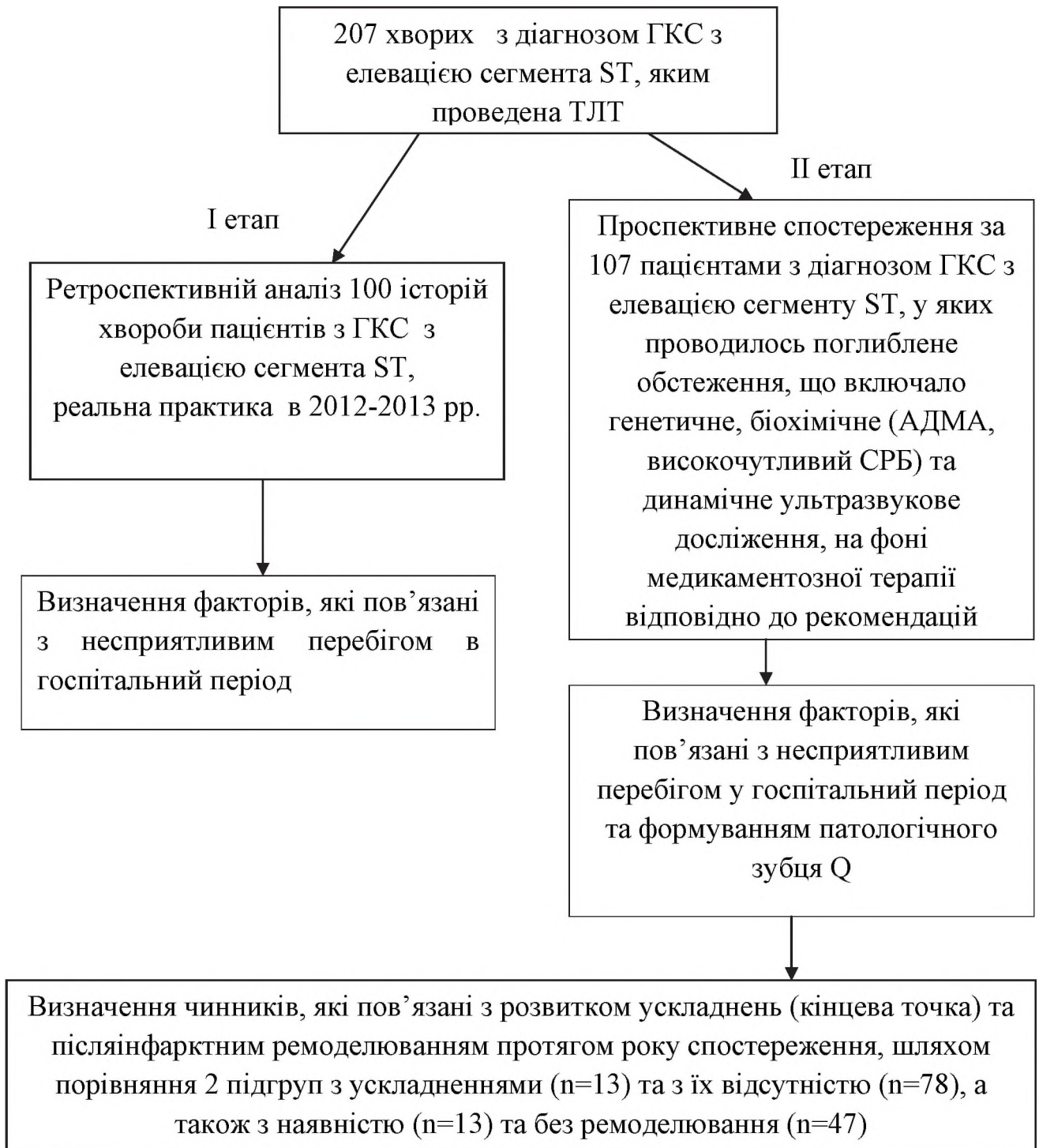


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Завданням II етапу дослідження було визначити, наскільки строге виконання рекомендацій щодо медикаментозного лікування хворих з діагнозом ГКС з елевацією сегменту ST може поліпшити подальший перебіг ІМ, та визначити інші (анамнестичні, клінічні, деякі генетичні та лабораторні) чинники, асоційовані з виникненням ускладнень в госпітальному та віддаленому періоді та розвитком післяінфарктної дилатації ЛШ.

Відповідно до поставленого завдання, на другому етапі роботи було проспективно обстежено 107 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, госпіталізованих за період 11.2013 – 03. 2016 до ВІТ комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня №8» та до кардіологічного відділення комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» не пізніше ніж через 6 годин після розвитку гострого ангінозного коронарного больового синдрому. З метою відновлення кровопостачання міокарда всім хворим було проведено внутрішньовенний фібриноліз.

Через (12 ± 2) місяці після включення в дослідження на другому етапі дослідження була зібрана інформація щодо кінцевих точок шляхом телефонного опитування, а також проведена повторна ЕхоКС. Клінічними кінцевими точками вважали смерть, повторний ІМ, потребу у реваскуляризації міокарда у віддаленому періоді (стенування або аорто-коронарне шунтування за клінічними показаннями), кінцевою точкою для оцінки результатів повторної ЕхоКС – наявність післяінфарктної дилатації ЛШ, а саме збільшення КДО ЛШ на 20% і більше через 1 рік спостереження порівняно з дослідженням в гострому періоді ІМ.

Дизайн II етапу дослідження наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Дизайн II етапу дослідження

Досліджуваний показник	Критерій виділення підгруп	Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3	Підгрупа 4
1	2	3	4	5	6
Визначення Т-786С поліморфізму гену eNOS (n=64)	Наявність в генотипі хворих С алеля Т-786С поліморфізму гену eNOS	С алель відсутній (n=22)	С алель наявний (n=42)	–	–
Визначення рівня АДМА (n=40)	Відповідно до кватилів концентрації АДМА	<0,34 мкмоль/л (n=10)	0,34-0,72 мкмоль/л (n=10)	0,72-1,66 мкмоль/л (n=10)	>1,66 мкмоль/л (n=10)
Визначення рівня вчСРБ (n=44)	Відповідно до кватилів концентрації вчСРБ	<4,86 мг/л (n=11)	4,86 - 10,85 мг/л (n=11)	10,85-19,99 мг/л (n=11)	>19,99 мг/л (n=11)
Визначення кількості лейкоцитів периферичної крові (n=100)	Відповідно до медіани кількості лейкоцитів	<10,8×10 ⁹ /л (n=50)	>10,8×10 ⁹ /л (n=50)	–	–
Ефективність ТЛТ (n=100)	Ефективність ТЛТ відповідно до динаміки сегменту ST	ТЛТ ефективна (n=56)	ТЛТ не ефективна (n=44)	–	–

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6
Формування патологічного зубця Q (n=98)	Наявність патологічного зубця Q на ЕКГ	Зубець Q наявний (n=82)	Зубець Q відсутній (n=16)	–	–
Ускладнення віддаленого періоду (n=91)	Наявність ускладнень протягом 1 року спостереження	Ускладнення відсутні (n=78)	Ускладнення наявні (n=13)	–	–
Післяінфарктна дилатація ЛШ (n=60)	Приріст КДО ЛШ $\geq 20\%$ через 1 рік спостереження	Після-інфарктна дилатація ЛШ відсутня (n=47)	Після-інфарктна дилатація ЛШ наявна (n=13)	–	–

Критеріями включення була наявність ГКС з елевацією сегменту ST, надходження до стаціонару у перші 6 годин від початку захворювання та проведення ТЛТ з приводу ГКС з елевацією сегменту ST.

Включались хворі як з догоспітальним тромболізисом, так і ті, кому ТЛТ була проведена в стаціонарі. У випадку догоспітальної ТЛТ інформація щодо якості та об'єму наданої допомоги була взята із представлених бригадами ШМД супровідних листків. У випадку проведення ТЛТ в стаціонарі джерелом інформації служила історія хвороби. Дані анамнеза уточнювались відповідно до медичних документів хворих, зокрема амбулаторних карток.

Час від початку захворювання враховувався як час від початку стійкого коронарного болю в грудях, тривалістю не менше 20 хвилин, що не знімався прийомом нітрогліцерину. Враховувались також інші клінічні дані, зокрема типова ірадіація болю, приєднання вегетативних проявів (пітливість, слабкість, нудота/блювання, задишка, серцебиття).

Критеріями виключення з дослідження були 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 ФП, відмова пацієнта від участі в дослідженні, ГКС без елевації сегменту ST.

Клінічна характеристика хворих I етапу дослідження

Обстежено 100 хворих віком від 41 до 87 років (середній вік $63,33 \pm 9,47$ роки). Серед них було 71 (71%) чоловіків, 29 (29%) жінок. Розподіл обстежених хворих за віком виявився наступним: 40-49 років – 10 осіб, 50-59 років – 26 осіб, 60-69 років – 36 осіб, 70-79 років – 26 осіб, старших за 80 років – 2 особи. На рис. 2.2 наведено розподіл обстежених за віком.

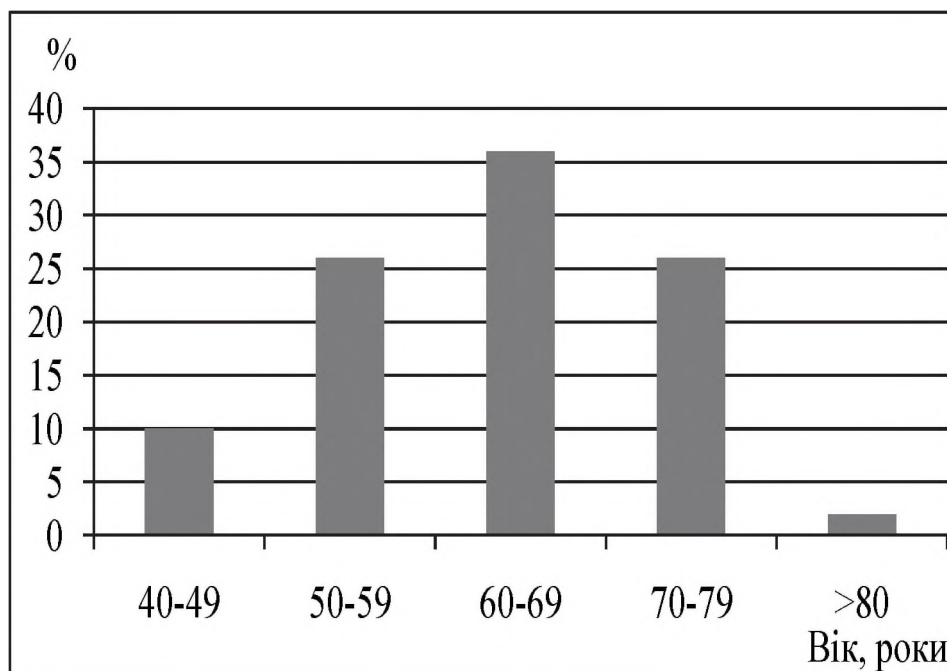


Рисунок 2.2 – Розподіл обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за віком

Щодо факторів ризику, 80 (80% хворих) мали анамнез АГ. Анамнез ЦД 2 типу спостерігався у 20 (20%) обстежених хворих. Анамнез ІМ з наявністю патологічного зубця Q мали 10 (10%) хворих.

Передня локалізація поточного ІМ спостерігалась у 37 (37%) хворих. 21 (21%) хворих при надходженні в стаціонар мали ознаки гострої серцевої недостатності (клас III-IV за Killip). В разі задньої локалізації ІМ, гемодинамічно значуще залучення правого шлуночка (ПШ) спостерігалось у 16,7% хворих.

Час від розвитку симптомів ІМ до початку проведення ТЛТ склав 135 (90; 210) хвилин. Догоспітальний тромболізис препаратом Металізе був проведений бригадами ШМД 11 (11%) хворим. З урахуванням призначень стаціонару, 50 (50%) хворих ТЛТ була проведена з використанням фібрин-специфічних тромолітиків (альтеплази або тенектеплази). Іншим 50 (50%) хворим була проведена ТЛТ стрептокіназою. Частка хворих, яким в гострому періоді ІМ було проведене ЧШВ, виявилася низькою і склала 6 (6%).

Частою супутньою нозологією була виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, яка зустрічалась у 10 (10%). По 1 (1%) особі у вивченій групі мали в анамнезі бронхіальну астму, оперовану кишкову непрохідність, геморой з частими кровотечами, тромбофлебіт глибоких вен гомілок. У 2 (2%) хворих в анамнезі були злоякісні новоутворення.

Частота клінічно значущих кровотеч під час госпіталізації була невеликою. Не зареєстровано жодного випадку тяжких кровотеч (внутрішньочерепних або таких, що викликали падіння гемодинаміки або необхідність переливання крові). Зафіксовані наступні випадки кровотеч, що потребували додаткової лікарської уваги та змін до терапії: в 1 (1%) випадку виражена гематурія та в 1 (1%) випадку післяін'єкційна гематома кисті. Відносно малих геморагічних ускладнень (підшкірні крововиливи, кровоточивість ясен і місць ін'єкцій, транзиторна гематурія), імовірно, що облік в історіях хвороби випадків, які не потребували змін в терапії, був неповним.

При аналізі летальності в групі хворих, обстежених на I етапі, було встановлено, що в стаціонарі померли 12 (12%) пацієнтів. 7 (7%) осіб померли впродовж першої доби, ще 3 (3%) – на другу-четверту добу. Всі зазначені хворі мали при надходженні в стаціонар ознаки гострої серцевої недостатності - клас за Killip III і вищий (Killip III - 2 (2%) особи, Killip IV – 8 (8%) осіб), не були стабілізовані і виведені з ВІТ. Протягом подальшої госпіталізації померли двоє хворих: 1 (1%) - раптово через 10 днів після розвитку ІМ і 1 (1%) - на 16 добу на фоні ішемічного інсульту, що розвинувся на 13 добу від початку ІМ.

Таким чином, лікарняна летальність на I етапі дослідження склала 12%. 88 хворих, що були виписані зі стаціонару, увійшли до Іа групи.

В табл. 2.2 наведена клінічна характеристики хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, обстежених на I та II етапах дослідження.

Таблиця 2.2 – Співставлення клінічної характеристики хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, обстежених на I та II етапах дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Група I (n=100)	Група Ia (n=88)	Група II (n=107)	Група IIa (n=100)	p
1	2	3	4	5	6
Вік, років	63,33±9,47	63,10±9,75	58,70±10,51	58,23±10,62	$P_{I-Ia} = 0,870$ $P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-IIa} < 0,001$ $P_{Ia-II} = 0,003$ $P_{Ia-IIa} = 0,001$ $P_{II-IIa} = 0,749$
Чоловіча стать, n (%)	71 (71,0)	65 (73,9)	80 (74,8)	76 (76,0)	$P_{I-Ia} = 0,658$ $P_{I-II} = 0,572$ $P_{I-IIa} = 0,434$ $P_{Ia-II} = 0,937$ $P_{Ia-IIa} = 0,752$ $P_{II-IIa} = 0,738$
Анамнез АГ, n (%)	80 (80,0)	70 (80,1)	76 (71,0)	69 (69,0)	$P_{I-Ia} = 0,986$ $P_{I-II} = 0,135$ $P_{I-IIa} = 0,076$ $P_{Ia-II} = 0,150$ $P_{Ia-IIa} = 0,084$ $P_{II-IIa} = 0,754$
Анамнез ЦД 2 типу, n (%)	20 (20,0)	17 (19,3)	18 (16,8)	14 (14,0)	$P_{I-Ia} = 0,904$ $P_{I-II} = 0,553$ $P_{I-IIa} = 0,260$ $P_{Ia-II} = 0,690$ $P_{Ia-IIa} = 0,330$ $P_{II-IIa} = 0,578$
Передня локалізація ІМ, n (%)	37 (37,0)	31 (35,2)	49 (45,8)	45 (45,0)	$P_{I-Ia} = 0,798$ $P_{I-II} = 0,222$ $P_{I-IIa} = 0,252$ $P_{Ia-II} = 0,151$ $P_{Ia-IIa} = 0,954$ $P_{II-IIa} = 0,174$
Killip I-II, n (%)	79 (79,0)	77 (87,5)	(83,2)	87 (87,0)	$P_{I-Ia} = 0,785$ $P_{I-II} = 0,231$ $P_{I-IIa} = 0,664$ $P_{Ia-II} = 0,462$ $P_{Ia-IIa} = 0,919$ $P_{II-IIa} = 0,445$

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6
Перший ІМ, n (%)	90 (90,0)	81 (92,0)	104 (97,2)	98 (98,0)	$P_{I-Ia} = 0,634$ $P_{I-II} = 0,034$ $P_{I-IIa} = 0,018$ $P_{Ia-II} = 0,104$ $P_{Ia-IIa} = 0,057$ $P_{II-IIa} = 0,708$
Догоспіталь- на ТЛТ, n (%)	11 (11,0)	10 (11,4)	38 (35,5)	37 (37,0)	$P_{I-Ia} = 0,931$ $P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-IIa} < 0,001$ $P_{Ia-II} < 0,001$ $P_{Ia-IIa} < 0,001$ $P_{II-IIa} = 0,823$
Час до ТЛТ, хв.	131 (90; 207)	135 (90; 210)	148 (105; 180)	150 (94; 180)	$P_{I-Ia} = 0,817$ $P_{I-II} = 0,694$ $P_{I-IIa} = 0,633$ $P_{Ia-II} = 0,913$ $P_{Ia-IIa} = 0,903$ $P_{II-IIa} = 0,915$
ТЛТ фібрин- специфічним тромболіти- ком, n (%)	50 (50,0)	44 (50,0)	48 (44,9)	44 (44,0)	$P_{I-Ia} = 1,000$ $P_{I-II} = 0,464$ $P_{I-IIa} = 0,396$ $P_{Ia-II} = 0,479$ $P_{Ia-IIa} = 0,412$ $P_{II-IIa} = 0,897$
ЧШВ, n (%)	6 (6,0)	6 (6,8)	35 (32,7)	35 (35,0)	$P_{I-Ia} = 0,823$ $P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-IIa} < 0,001$ $P_{Ia-II} < 0,001$ $P_{Ia-IIa} < 0,001$ $P_{II-IIa} = 0,727$
Лікарняна летальність, n (%)	12 (12,0)	–	7 (6,5)	–	$P_{I-II} = 0,131$

Клінічна характеристика хворих II етапу дослідження

Обстежено 107 хворих віком від 31 до 85 років (середній вік $58,70 \pm 10,51$ роки), серед них чоловіків 80 (74,5%), жінок 27 (25,5%). Обстежені жінки були достовірно старші за чоловіків ($56,94 \pm 10,95$ та

63,78±7,08 років, відповідно; $p=0,003$) і досягли віку менопаузи. Жодна з обстежених жінок не приймала замісну гормональну терапію. Розподіл обстежених хворих за віком і статтю представлений в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Розподіл обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за віком та статтю (n=107)

Вік (років)	Стать	
	Чоловіки (n=80)	Жінки (n=27)
<40	5 (6,2%)	–
40-49	14 (17,5%)	–
50-59	27 (33,7%)	8 (29,6%)
60-69	24 (30,0%)	14 (51,9%)
70-79	7 (8,8%)	5 (18,5%)
80-85	3 (3,8%)	–
Середній вік, років	56,94±10,95	63,78±7,08

При аналізі летальності в групі хворих, обстежених на II етапі, встановлено, що в стаціонарі померли 7 (6,5%) хворих. 5 (4,7%) осіб мали при надходженні в стаціонар ознаки гострої серцевої недостатності (клас за Killip III-IV) і не були первинно стабілізовані, ще 2 (1,9%) хворих померли відповідно на 6 і 8 добу захворювання, причиною смерті в обох випадках був зовнішній розрив серця с гемотампонадою. Таким чином, лікарняна летальність на II етапі дослідження склала 6,5%. До групи проспективного спостереження (група IIa) увійшло 100 осіб.

При аналізі факторів ризику встановлено, що 69 (69%) обстежених хворих мали анамнез АГ. Такий потужний фактор ризику, як паління, був зареєстрований у 65 (65%) пацієнтів. Звертає на себе увагу значна тривалість паління у обстежених хворих: 33,5 (20,0; 40,0) років. На ЦД 2 типу страждали 14 (14%) пацієнтів. Обтяжений сімейний анамнез щодо розвитку ССЗ та ЦД 2 типу був зазначений у 23 (23%) пацієнтів. В анамнезі ІМ з формуванням

патологічного зубця Q мали 2 (2%) пацієнтів, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) – 7 (7%), стабільна стенокардія напруги до розвитку ІМ були зареєстрована лише у 4 (4%) пацієнтів.

Ожиріння, тобто значення індексу маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м² було виявлено у 26 (26%) хворих, значення ІМТ склали 27,4 (25,18; 30,10) кг/м²: 27,25 (25,05; 29,95) кг/м² – у чоловіків та 27,95 (26,33; 31,05) кг/м² – у жінок. За результатами розрахунку ІМТ, серед 76 обстежених чоловіків на ожиріння страждали 19 осіб (25%), серед 24 обстежених жінок – 7 осіб (29,2%), $p=0,68$. Значення об'єму талії по групі склали 100 (97; 109) см. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 60 мл/хв./1,73 м² мали 62 (62%) хворих, 59-30 мл/год/1,73 м² – 38 (38%) хворих. Анамнез виразкової хвороби шлунку або дванадцятипалої кишки спостерігався у 8 (8%) хворих. 3 (3%) хворих мали анамнез варикозного розширення вен гомілок, 3 (3%) – анамнез подагри, 2 (2%) – анамнез хронічного пієлонефриту. По одній особі у вивченій групі мали анамнез саркоїдозу, геморої з анамнезом кровотеч. Анамнез новоутворень різної локалізації спостерігався у 11 (11%) хворих.

Лише незначна частка хворих отримувала медикаментозну терапію до розвитку ГКС. Так, 15 (15%) хворих постійно приймали інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ), 9 (9%) – бета-адреноблокатори, 8 (8%) хворих – діуретики, 6 (6%) – аспірин, 5 (5%) – антагоністи кальцію, 2 (2%) – статини.

У 45 (45%) пацієнтів зареєстрована передня локалізація ІМ, інша (переважно задня) локалізація – у 54 (54%) хворих, бокова локалізація у 1 (1%) хворої. В разі задньої локалізації ІМ гемодинамічно значуще залучення ПШ спостерігалось у 9 (16,7%) хворих. 13 (13%) хворих при надходженні в стаціонар мали ознаки гострої серцевої недостатності (клас за Killip III-IV). Час до проведення ТЛТ склав 150 (94; 180) хвилин.

Бал за шкалою ТІМІ становив 2 (1; 4) балів. Розподіл обстежених хворих у відповідності до бала за шкалою ТІМІ представлений на рис. 2.3.

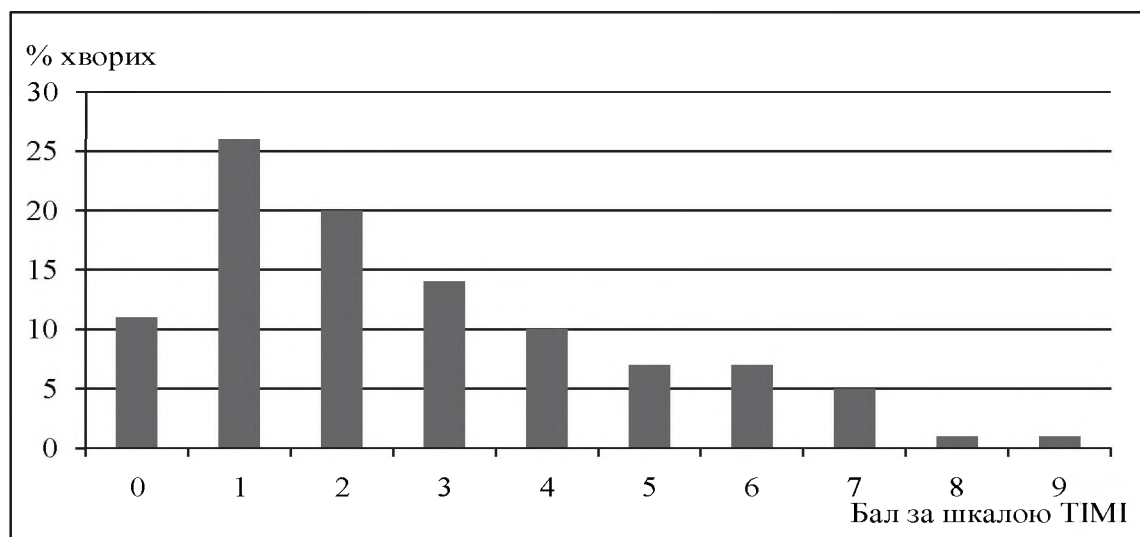


Рисунок 2.3 – Розподіл обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за шкалою TIMI risk score for STEMI

Не зареєстровано жодного випадку тяжких кровотеч (внутрішньочерепних або таких, що викликали би падіння гемодинаміки або необхідності переливання крові). Зафіксовані 3 випадки кровотеч, що потребували додаткової лікарської уваги та змін до терапії, всі випадки були пов'язані з підшкірними гематомами. Малі геморагічні ускладнення (місцева кровоточивість, що не викликала потреби в змінах терапії), спостерігались у 22 (22%) хворих.

Контрольна група для генетичного дослідження складалась з 35 практично здорових осіб, що мали негативний результат навантажувального тесту, і у яких при проведенні коронарографії не було виявлено атеросклеротичних та морфологічних змін КА.

При аналізі проведеного лікування було встановлено, що 37 (37%) хворих фібриноліз був проведений догоспітально лікарями бригад швидкої медичної допомоги з використанням тенектеплази. Іншим 63 (63%) хворим фібриноліз проведений в стаціонарі. З цієї підгрупи стрептокіназа була використана у 56 (88,9%) хворих, альтеплази у 3 (4,8%) хворих, тенектеплази у 4 (6,3%) хворих. Таким чином, фібрин-специфічні тромболітики були

використані у 44 (44%) від обстежених хворих. Введення тромболітиків і подальше медикаментозне лікування проводилось у відповідності до наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 (Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST») [33]. За наявності гіпотензії стрептокіназа для ТЛТ не використовувалася.

Усі хворі отримували навантажувальну дозу аспірина 150-500 мг, в подальшому щоденну дозу 75-100 мг один раз на добу. Клопідогрель призначався у навантажувальній дозі 300 мг, надалі щоденна доза 75 мг на добу. Еноксапарин вводили внутрішньовенно болюсно в дозі 30 мг в/в, через 15 хвилин підшкірно в дозі 1 мг/кг і надалі 1 мг/кг кожні 12 годин. Фондапаринукс використовувався в дозі 2,5 мг внутрішньовенно болюсно, надалі 2,5 мг підшкірно 1 раз на добу (тільки в разі використання для фібриноліза стрептокінази). У хворих, старших за 75 років, ад'ювантна терапія мала такі особливості: не давалась навантажувальна доза клопідогреля, не вводився в/в болюс еноксапарина і його доза зменшувалась до 0,75 мг/кг підшкірно кожні 12 годин. За відсутності протипоказань 52 (52%) хворих були призначені бета-адреноблокатори з першої доби, з них у 40 (76,9%) хворих призначався метопролол, також використовувались небіволол у 7 (13,5%) і бісопролол у 4 (7,7%), карведілол 1 (1,9%) хворого. Іншим хворим бета-блокатори призначалися у більш пізній термін за відсутності протипоказань. Інгібітори АПФ були одразу призначені 66 (66%) хворих, з них 50 (75,8) пацієнтам був призначений раміприл, а також у 16 (24,2%) використовувався зофеноприл. 53 (53%) хворих отримали навантажувальну дозу статина при надходженні до стаціонару, решта – протягом першої доби після госпіталізації. Використовувався аторвастатин в дозі 40-80 мг/добу або розувастатин в дозі 40 мг/добу.

2.2 Методи дослідження

На I етапі дослідження використовувались демографічні, клініко-анамнестичні дані, результати рутинних лабораторних тестів, ЕКГ та ультразвукового обстеження, що містились в історіях хвороби.

При аналізі медичної документації оцінювали наступні лікувальні заходи:

1. Використання подвійної антитромбоцитарної терапії (в тому числі, навантажувальних доз) у відповідності до рекомендацій.
2. Адекватність використання антикоагулянтної терапії (оптимальна комбінація з тромболітиком, болусне введення згідно вимог рекомендацій, призначена доза препарату).
3. Дотримання відповідних часових інтервалів щодо тромболітичної, антитромбоцитарної, антикоагулянтної терапії.
4. Використання бета-адреноблокаторів і статинів.

На II етапі проводились наступні дослідження:

Загальноклінічне обстеження, яке включало збір даних анамнезу, об'єктивне обстеження з визначенням антропометричних показників, стратифікацію ризику за шкалою TIMI Risk Score for STEM I [238], яка наведена в табл. 2.4. Ця шкала розроблена для оцінки ризику смерті в перші 30 діб від розвитку ІМ у пацієнтів, що мають клінічні показання для проведення фібринолізу, а також має високу предикторну цінність щодо річної летальності [238].

Таблиця 2.4 – Шкала ризику TIMI для прогнозування 30-денної летальності

Показники, одиниці вимірювань	Значення	Оцінка, бали
1	2	3
Вік, роки	65-74	2
Вік, роки	>75	3

Продовження таблиці 2.4

1	2	3
Систолічний АТ, мм рт ст.	<100	3
ЧСС, уд/хв	>100	2
Клас за Killip	II-IV	2
Передній інфаркт або БЛНПГ	–	1
ЦД та/або АГ та/або стенокардія	–	1
Маса тіла <67 кг	–	1
Час до фібринолізу >4 годин	–	1

Виконувалося вимірювання зросту (в метрах) і маси тіла (в кілограмах). Розраховувався індекс маси тіла за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/h^2 \quad (\text{кг/м}^2) \quad (2.1)$$

Об'єм талії вимірювався та оцінювався у відповідності до вимог Європейських рекомендацій щодо лікування ожиріння у дорослих [251]. Як зазначено в цьому документі, межа абдомінального ожиріння складає для осіб європіоїдної раси: ≥ 94 см у чоловіків та ≥ 80 см у жінок.

Лабораторне обстеження

Забір крові для лабораторного обстеження проводили відразу при надходженні хворих до стаціонару (у перші 6 годин від розвитку ангінозного больового синдрому). Зразки центрифугували при 4000 об/хв протягом 20 хвилин.

Визначення вчСРБ, показників ліпідного спектра крові, креатиніна, МВ-КФК, глюкози крові проводили на автоматизованому біохімічному аналізаторі ABX Pentra 400 (виробник «HORIBA ABX», Франція, 2012 рік виготовлення) з використанням реактивів того ж виробника.

Рівень вчСРБ визначали методом латекс підвищеного імунотурбідиметричного аналізу (реактив ABX Pentra CRPCP, нижня межа

чутливості 0,1 мг/л). Для визначення рівня МВ-КФК методом оптимізованого ультрафіолетового теста використовували набір реагентів ABX Pentra СК-МВ RTU.

Для визначення рівня загального холестерину (ЗХС) методом ферментативного фотометричного теста "CHOD-PAF" використовували набір реагентів ABX Pentra Cholesterol CP; для визначення рівня тригліцеридів колориметричним методом використовувався набір реактивів ABX Pentra Triglycerides CP; для визначення рівня ХС ЛПВЩ колориметричним методом використовувався набір реактивів ABX Pentra HDL direct CP.

Рівень ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності розраховували за стандартними формулами:

$$\text{ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \text{TГ}/2,2 \quad (2.2)$$

Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПДНЩ} \quad (2.3)$$

Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою:

$$(\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.4)$$

Для визначення рівня креатиніна ферментативним методом з колориметричним контролем використовували реактив ABX Pentra Enzymatic. ШКФ розраховували за формулою MDRD [49].

Для визначення концентрації глюкози ферментативним методом використовували реактив ABX Pentra Glucose НК CP.

Визначення кількості лейкоцитів периферичної крові виконували на автоматичному гематологічному аналізаторі ABX Pentra 60 С+ виробництва HORIBA (виробник «HORIBA ABX», Франція, 2014 рік виготовлення).

Визначення алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS проводилося методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time) за допомогою ампліфікатора «Thermal Cycler 2720» фірми «Applied Biosystems» (США) з використанням реактивів з набору «SNP-Експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія).

Для виділення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) використовували букальний епітелій. Зразки відбирали не раніше, ніж через 1 годину після прийому їжі. Вносили 0,5-1,0 мл слини в суху стерильну пробірку типу Епендорф місткістю 1,5 мл, матеріал не охолоджували та не заморожували і використовували для виділення ДНК не пізніше, ніж через 24 години.

Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагента «ДНК-експрес», виробник ООО НПФ "Литех" (РФ), у відповідності до інструкції:

1. Пробірку з відібраною слиною центрифугували 15 хв при 12000 об/хв., видаляли піпеткою всю рідину, залишали на дні не більше 50 мкл осадку. До осадку додавали 200 мкл реактива ДНК-експрес, ретельно перемішували.

2. Осаджували краплі на мікроцентрифузі фірми «Eppendorf».

3. Пробірку прогрівали у твердотільному термостаті «Термит» (виробництва фірми «ДНК-технология», РФ) при 99°C протягом 15 хв.

4. Пробірку центрифугували 1 хв при кімнатній температурі на високошвидкісній центрифюзі фірми «Hettich» при 13000-14000 об/хв.

5. Отриманий супернатант використовували в якості дослідного зразка ДНК для постановки ампліфікації. Підготовані зразки зберігали при температурі -18 -20°C не більше 6 місяців.

Дослідження алельного поліморфізму T-786C промотора гена eNOs проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням набору «Мутация-1 синтазы окиси азота 3 (С-786Т)» виробництва ООО НПФ "Литех" (РФ), кат. № 01182-100 [18].

ПЛР проводили наступним чином:

1. Готували та номерували зразки.

2. Реагенти з комплекту для ампліфікації розморожували та ретельно перемішували перегортанням (розріджувач - бульбашкою повітря, реакційну суміш – на вортексі).

3. З компонентів комплекту готували по 2 робочі суміші реагентів для ампліфікації (НОРМА та МУТАЦІЯ) на 1 зразок:

- 17,5 мкл розріджувача;
- 2,5 мкл реакційної суміші;
- 0,2 мкл Таq-полімерази;

4. Додавали по 20 мкл відповідної ампліфікаційної суміші та по 25 мкл мінерального масла у підготовані для аналізу пробірки.

5. Вносили по 5 мкл зразка, підготованого за допомогою реагента «ДНК-експрес», в пробірки з ампліфікаційними сумішами НОРМА та МУТАЦІЯ під шар масла. У пробірку для негативного контролю вносили по 5 мкл розріджувача.

6. Пробірки закривали і центрифугували при кімнатній температурі на мікроцентрифузі 3-5 сек при 1500-3000 об/хв.

7. Переносили пробірки до підігрітого до температури 94°C ампліфікатора «Thermal Cycler 2720» фірми «Applied Biosystems» (США) та проводили ампліфікацію.

Детекцію продуктів ампліфікації проводили методом горизонтального електрофорезу за наступною схемою:

1. Заливали в апарат для електрофорезу ТАЕ буфер, приготований на дистильованій воді шляхом розрідження 50xТАЕ в 50 разів (рН=8,3).

2. Готували 3% агарозу: до 1,5 г агарози додавали 2 мл 50-кратного ТАЕ буфера та 100 мл дистильованої води. Приготовану суміш розплавлювали в СВЧ-пічі на невеликій потужності. Додавали до 100 мл розпавленої агарози 10 мкл 1%-го розчину бромистого етидію та перемішували.

3. Виливали розплавлену агарозу в планшет для заливки гелю, встановивши на планшеті гребінки для утворення карманів для нанесення зразків. Після застигання гелю переносили планшет з гелем у камеру для проведення електрофорезу фірми «Helicon».

4. Наносили в кармани гелю по 10-15 мкл ампліфіката.

5. Підключали електрофоретичну камеру до джерела живлення «Эльф-4» фірми «ДНК-технология» (РФ) та проводили електрофоретичне розділення продуктів ампліфікації упродовж 17 хвилин. Програма ампліфікації для набору «Мутация -1 синтазы окиси азота 3» наведена в табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Програма ампліфікації для набору «Мутация -1 синтазы окиси азота 3»

Т, С°	Час	Кількість циклів
94°	пауза	–
93°	1 хв	1
93°	10 сек	35
64°	10 сек	
72°	20 сек	
72°	1 хв	1
10°	Зберігання	–

Візуалізацію результатів електрофорезу проводили з використанням ультрафіолетового транслюмінатора, в якому фрагменти досліджуваної ДНК проявляються у вигляді помаранчево-червоних смуг під ультрафіолетовим випроміненням з довжиною хвилі 310 нм.

Порівнювали результати електрофорезу досліджуваних зразків у реакційних сумішах НОРМА та МУТАЦІЯ з негативним контролем та оцінювали їх наступним чином:

- наявна смуга на електрофореграмі у реакційній суміші НОРМА, відсутня у реакційній суміші МУТАЦІЯ - зразок належить до групи «нормальна гомозигота»;

- наявна смуга на електрофореграмі як у реакційній суміші НОРМА, так і у реакційній суміші МУТАЦІЯ - зразок належить до групи «гетерозигота»;

- відсутня смуга на електрофореграмі у реакційній суміші НОРМА та наявна у реакційній суміші МУТАЦІЯ - зразок належить до групи «мутантна гомозигота» по гену ендотеліальної синтази оксиду азоту (C-786T).

Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю рівновазі Харді-Вайнберга:

$$p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1 \quad (2.5)$$

Кількісне визначення концентрації АДМА в плазмі крові проводили методом високоефективної рідинної хроматографії за методикою, описаною Т. Teerlink et al. [93] в лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український фармакопейний центр якості лікарських засобів», з використанням рідинного хроматографа моделі LC-20 виробництва компанії Shimadzu, Японія; реактива D4268 (NG,NG-Dimethylarginine dihydrochloride, синоніми: asym-Dimethylarginine, ADMA) виробництва компанії SIGMA, Германія.

Аналіз ЕКГ

В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо лікування гострого ІМ у хворих з елевацією сегменту ST [115] ознакою успішності ТЛТ визнане зменшення елевації сегменту ST на 50% через 60-90 хвилин від початку фібринолізу, поява типової реперфузійної аритмії та зникнення ангінозного болю в грудях. З огляду на те, що в нашому дослідженні аналіз ЕКГ не використовувався для прийняття рішення щодо проведення ЧШВ порятунку (через обмежену доступність процедури), а також через високий відсоток хворих, у яких для ТЛТ використовувалась

стрептокіназа, було визнане за доцільне для аналізу динаміки ЕКГ використовувати записи, зроблені безпосередньо перед проведенням фібринолізу, а також через 180 хвилин від його початку. Підйом сегменту ST вимірювався через 20 мс після закінчення комплексу QRS у відведеннях I, aVL та V₁ - V₆ для передньої локалізації ІМ і відведеннях II, III, aVF, V₅ та V₆ для інших локалізацій [92, 246]. Ефективною вважали ТЛТ в разі зменшення елевації сегменту ST $\geq 50\%$.

У пацієнтів, що мали в анамнезі ІМ з наявністю зубця Q, поява нових зубців Q на ЕКГ не оцінювалась.

Ехокардіографічне дослідження. Ехо-КГ проводили на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина). Зі стандартних ехокардіографічних позицій вимірювали КДО, КСО ЛШ, КСР та КДР ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ в діастолу, передньо-задній розмір ПШ, розміри лівого і правого передсердь (відповідно ЛП і ПП), діаметр аорти, оцінювали наявність зон порушень кінетики ЛШ і стан клапанного апарату [32, 200].

ФВ ЛШ розраховували за методом Сімпсона за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \times 100\% / \text{КДО} \quad (2.6)$$

ММ ЛШ розраховували за формулою Penn-convention:

$$\text{ММ ЛШ} = 1,04 \times \{(\text{ТЗС ЛШ} + \text{ТМШП} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6 \quad (2.7)$$

Аневризмою ЛШ вважали зону ЛШ з акінетичною або дискінетичною систолічною деформацією, що зазнала локальної дилатації і потоншення [32, 200].

2.3 Статистичні методи

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакета Statistica 13.0 (StatSoft Inc., серійний номер JRR806H998127TE-P). Відповідність статистичного розподілу отриманих кількісних ознак нормальному розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка.

В разі виявлення 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. Розраховані коефіцієнти кореляції піддавалися перевірці статистичної значущості (p).

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 χ^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). Відмінності досліджуваних ознак визнавалися статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$).

Для кількісної оцінки зв'язку між впливом досліджуваних чинників і ступенем патологічних змін використовували аналіз відношення шансів (ВШ). При значенні ВШ > 1 вважали, що чинник має прямий зв'язок з імовірністю настання події; ВШ < 1 – негативний зв'язок; ВШ = 1 – чинник не впливає на імовірність настання події. Додатково перевіряли статистичну значущість ВШ шляхом побудови 95% довірчого інтервала. Якщо довірчий

інтервал не включав 1, виявлений зв'язок вважали статистично значущим при $p < 0,05$.

Для виявлення залежностей між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували регресійні коефіцієнти (В). Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Був застосований ROC аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки або точки відсічення. Якість моделі вважали відмінною при значенні AUC 0,9-1,0; дуже хорошою – при значенні 0,8-0,9; хорошою – при значенні 0,7-0,8; середньою – при значенні 0,6-0,7; незадовільною – при значенні $< 0,6$.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ТА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПАХ

При ретроспективному аналізі історій хвороб (дані 100 хворих) було встановлено, що до госпітальна ТЛТ була проведена у 11 (11%) обстежених хворих, іншим 89 (89%) хворим ТЛТ була проведена в стаціонарі. На догоспітальному етапі цільова доза аспірину (150-500 мг) була призначена тільки 55 (55%) хворим, ще двоє отримали меншу дозу. Клопідогрель в навантажувальній дозі 300 мг отримали 19 (19%) хворих, однак для 4 (21%) з них це призначення було надмірним, оскільки їм на момент проведення терапії було більше за 75 років. Ще 3 (3%) хворих отримали клопідогрель в дозі 75-150 мг і 1 (1%) хворий отримав навантажувальну дозу не передбаченого рекомендаціями тікагрелора. Таким чином, клопідогрель був призначений у відповідності до стандартів 15 (15%) хворим. При об'єднанні даних щодо використання аспірина і клопідогрелю було виявлено, що тільки 6 (6%) хворих отримали одночасно обидва дезагреганти у рекомендованих дозах. Бета-адреноблокатори на догоспітальному етапі отримали лише 7 (7%) хворих.

На догоспітальному етапі 20 (20%) хворих не отримали антикоагулянти. Надмірні дози антикоагулянтів догоспітально були призначені у 16 (16%) хворих: 15 (15%) хворих – гепарин в дозі 5000-10000 Од (відповідно до рекомендацій з тромболітичної терапії, максимальний болюс гепарина має складати 4000 Од) та 1 (1%) хворий – фондапаринукс в дозі 5 мг. Недостатні дози антикоагулянтів отримали 14 (14%) хворих – 13 (13%) хворих еноксопарин в дозі 20-40 мг підшкірно та 1 (1%) хворий – не передбачений для використання в складі ад'ювантної терапії при фібринолізі фраксипарин в дозі 0,3 мл. У 18 (18%) хворих був обраний невірний в

контексті перспективи тромболізація шлях введення антикоагулянта: у 16 (16%) хворих – фондапаринукс був введений підшкірно і у 2 (2%) хворих – еноксопарин 80 мг внутрішньовенно. Слід відмітити, проведення ТЛТ потребує практично одночасного введення антикоагулянтів і тромболітика, що має особливо велике значення в разі використання фібрин-специфічних препаратів. Однак у нашому дослідженні перше введення антикоагулянта було відділене від моменту призначення тромболітика часом транспортування хворих в стаціонар (за винятком 11 (11%) хворих, яким проведена ТЛТ догоспітально, та 20 (20%) хворих, яким антикоагулянти догоспітально не призначались). Крім того, введення болюсу гепарину передбачає наступний перехід на внутрішньовенне крапельне введення, яке в стаціонарі не використовувалось.

Окремий інтерес представляє терапія в підгрупі з 11 хворих, у яких був проведений догоспітальний фібриноліз з використанням тенектеплази, особливо з урахуванням високої вартості тенектеплази та залежності ефекту фібрин-специфічних тромболітиків від адекватної антикоагуляції, адже згідно до сучасних уявлень саме догоспітальне введення тромболітика є найбільш перспективним шляхом для покращення прогнозу.

На етапі ШМД тільки 6 (54,5%) хворих цієї підгрупи отримали аспірин. Клопідогрель в дозі 300 мг отримали 8 хворих (72,7%), у 2 хворих (18,2%) клопідогрель був застосований в меншій дозі, і у 1 хворого був використаний не передбачений рекомендаціями тікагрелор. Для 1 (9,1%) хворого навантажувальна доза клопідогрелю 300 мг була надмірною через похилий вік. Бета-адреноблокатори в цій підгрупі отримав тільки 1 (9,1%) хворий. Ситуація із введенням антикоагулянтів була особливо складною: 6 (54,5%) хворим був введений фондапаринукс, не передбачений для використання з фібрин-специфічними тромболітиками. 2 (18,2%) хворих отримали болюс гепарина 4000 Од. Також було введено: болюс гепарина 10000 Од – 1 (9,1%) хворому та еноксопарин 80 мг без внутрішньовенного болюса – 1 (9,1%) хворому (вірне призначення, оскільки хворий був старший за 75 років). 1 (9,1%) хворий не отримав антикоагулянти догоспітально. Загалом, тільки 1

(9,1%) хворий одночасно з введенням тенектеплази отримав терапію, яка в повному обсязі відповідала рекомендаціям – навантажувальні дози аспірина, клопідогрелю та болюс гепарина 4000 Од.

На етапі стаціонару тромболізис проведений 89 (89%) хворим. Розподіл щодо використаних препаратів був наступним: тенектеплаза – 29 (32,6%) хворих, альтеплаза – 10 (11,2%), стрептокіназа - 50 (56,2%) хворих. На госпітальному етапі аспірин (вперше або повторно після призначень бригади ШМД) отримав 51 (51%) хворий, всього (з урахуванням догоспітального періоду) навантажувальну дозу аспірина отримали 87 (87%) хворих. Навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг в стаціонарі отримали 78 (78%) хворих. Усього, з урахуванням догоспітального періода, навантажувальну дозу клопідогрелю отримали 89 (89%) хворих, причому у 15 (16,9%) з них доза перевищувала рекомендовану, а саме 300 мг догоспітально + 300 мг в стаціонарі, або більше за 75 мг для пацієнта, старшого за 75 років (рис. 3.1).

Дані щодо призначення навантажувальних доз дезагрегантів в стаціонарі та узагальненої частоти їх використання представлені на рис. 3.1.

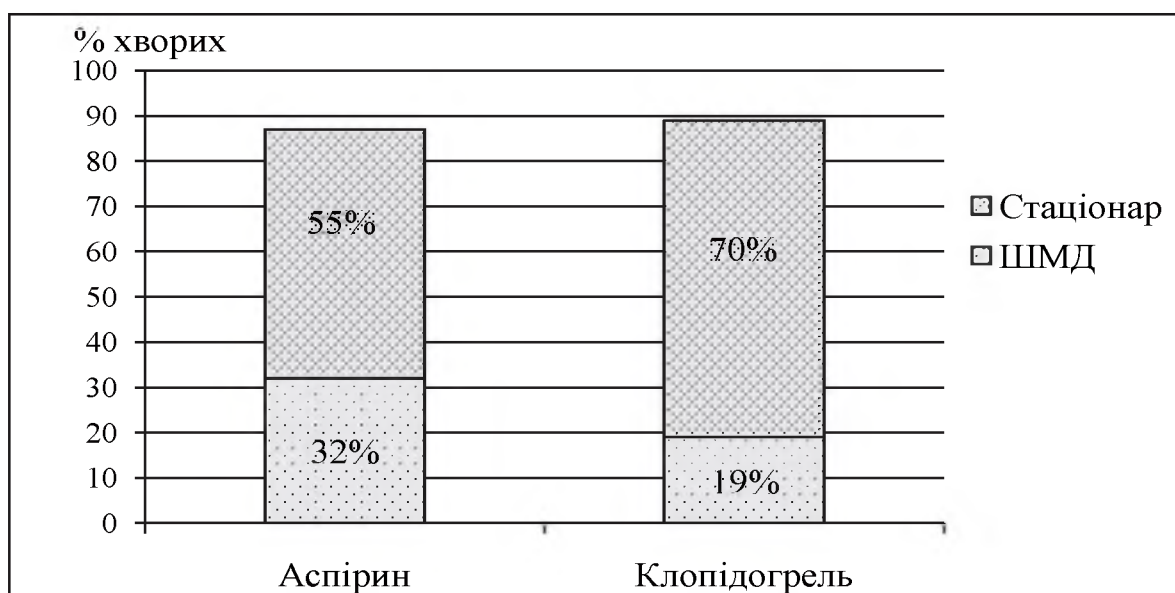


Рисунок 3.1 – Частота використання навантажувальних доз дезагрегантів в стаціонарі

Аналіз антикоагулянтної терапії на етапі стаціонару представляє значні складнощі. Достатньо відмітити, що 35 (35%) хворих отримали різні антикоагулянти на етапі швидкої допомоги та на етапі стаціонару. Крім того, час першого введення антикоагулянтів зазвичай був значно віддалений від моменту надходження в стаціонар. Оскільки ТЛТ в нашому дослідженні виявилась достатньо безпечною, було визнано за доцільне об'єднати хворих, що отримали цільові та надмірні дози антикоагулянтів в одну підгрупу, в той час як інші хворі (36 осіб) отримали очевидно недостатню антикоагулянтну терапію. Виявлено, що з цієї підгрупи у 22 (62,1%) хворих тромболізіс був проведений фібрин-специфічними препаратами, здебільшого тенектеплазою - у 19 (52,8%) хворих. Типовим у цій підгрупі було використання фондапаринукса в монотерапії або в комбінації з гепарином - 16 (44,4%) хворих. У інших 14 (38,9%) хворих була використана стрептокіназа з недостатніми дозами або невірним обранням шляхом введення антикоагулянтів.

Після аналізу даних щодо призначення навантажувальних доз аспірина, клопідогрелю і антикоагулянтів виявилось, що тільки 52% хворих отримали вказані препарати в достатніх дозах. Одразу ж при надходженні в стаціонар 31 (31%) хворому були призначені інгібітори протонної помпи. В числі перших, невідкладних призначень лікарів стаціонару варто також відмітити бета-адреноблокатори у 22 (22%) хворих.

У стаціонарі антикоагулянти були планово призначені 93 (93%) хворим, клопідогрель – 92 (92%), аспірин 91 (91%) хворому, статини 89 (89%) хворим, із них 41 (46%) – у вищих добових дозах. Інгібітори протонної помпи призначені 88 (88%) хворим, інгібітори АПФ/сартани – 77 (77%) хворих, бета-адреноблокатори 76 (76%) хворим, антагоністи альдостерону – 50 (50%) хворих. Всім хворим, що були успішно виведені з ВІТ (90 осіб), були планово призначені антикоагулянти, аспірин та клопідогрель.

Летальність в групі хворих з Killip I-II склала 2,2%, в групі хворих з Killip III-IV – 47,6% ($p < 0,001$). Середній вік хворих, що померли у ВІТ,

складав $65,10 \pm 7,23$ років, середній вік переведених хворих - $63,13 \pm 9,64$ роки ($p > 0,05$), отже вік не був визначальним фактором летальності.

При порівнянні груп хворих, обстежених на I і II етапах дослідження (відповідно групи I і II), було встановлено, що лікарняна летальність склала в групі I 12%, в групі II – 6,5% ($p = 0,13$). Частота формування гострих аневризм ЛШ була достовірно більшою в I групі (13% та 4,7%, відповідно, $p = 0,04$). Частота кінцевої точки (смерть в гострому періоді + формування гострої аневризми ЛШ) склала 25% та 11,2%, відповідно ($p = 0,02$). Для кількісної оцінки відмінностей ризику ускладнень гострого періоду в проспективній і ретроспективній групі було розраховане відношення шансів (ВШ). Для кінцевої точки розраховане ВШ становило 2,64 [1,23-5,67] ($\chi^2 = 5,79$; $p = 0,02$), отже, хворі ретроспективної групи мали достовірно вищий ризик її настання.

В табл. 3.1 наведені дані щодо ускладнень гострого періоду ІМ у обстежених хворих.

Таблиця 3.1 – Ускладнення гострого періоду ІМ у обстежених хворих

Показники, одиниці вимірювань	Група I (n=100)	Група Ia (n=88)	Група II (n=107)	Група IIa (n=100)	p
1	2	3	4	5	6
Лікарняна летальність, n (%)	12 (12)	–	7 (6,5)	–	$p_{I-II} = 0,26$
ВШ	$\chi^2 = 1,25$; $p_{I-II} = 0,263$; 1,95 [0,73-5,21]				
Гострі аневризми ЛШ, n (%)	13 (13)	13 (14,8)	5 (4,7)	5 (5)	$p_{I-Ia} = 0,89$ $p_{I-II} = 0,06$ $p_{I-IIa} = 0,08$ $p_{Ia-II} = 0,03$ $p_{Ia-IIa} = 0,04$ $p_{II-IIa} = 0,83$

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
ВШ		$\chi^2=0,02$; $p_{I-Ia}=0,89$; $\chi^2=3,53$; $p_{I-II}=0,06$; $\chi^2=2,99$; $p_{I-IIa}=0,08$; $\chi^2=4,74$; $p_{Ia-II}=0,03$; $\chi^2=4,10$; $p_{Ia-IIa}=0,04$; $\chi^2=0,05$; $p_{II-IIa}=0,83$;	0,86 [0,38-1,95] 3,05 [1,02-9,12] 2,84 [0,95-7,53] 3,54 [1,18-9,38] 3,29 [1,10-8,75] 0,93 [0,28-3,14]		
Частота кінцевої точки, n (%)	25 (25)	–	12 (11,2)	–	$p_{I-II}=0,02$
ВШ		$\chi^2=5,79$; $p_{I-II}=0,02$;	2,64 [1,23-5,67]		

Таким чином, незважаючи на існування рекомендацій та доступність окремих препаратів, в лікуванні більш ніж половини хворих на ГКС з елевацією сегменту ST зустрічаються множинні відхилення. Догоспітальний тромболізис був проведений тільки у 11% хворих, за наявності показань і відсутності протипоказань. На догоспітальному етапі недостатньо широко використовуються аспірин і клопідогрель. Зустрічаються випадки призначення навантажувальної дози клопідогрелю хворим, яким вона не показана. Антикоагулянтна терапія у відповідності до рекомендацій проводиться не всім хворим, зокрема у 20% шлях введення антикоагулянтів обраний невірно. Частота використання бета-адреноблокаторів на догоспітальному етапі низька. На етапі стаціонару у більшості хворих для ТЛТ була використана стрептокіназа. Стан хворого на момент госпіталізації мав визначний вплив на лікарняну летальність, на відміну від віку хворих.

Матеріали даного розділу опубліковані у науковій праці [35].

РОЗДІЛ 4

ЗВ'ЯЗОК МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ З КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНОЮ ХАРАКТЕРИСТИКОЮ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЯКИМ ПРОВЕДЕНА ТРОМБОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ

4.1 Зв'язок T-786C поліморфізму гену eNOS з клініко-анамнестичною характеристикою та структурно-функціональним станом серця у хворих на інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія

З метою дослідження наявності зв'язку алельного стану гену eNOS (T-786C) з клініко-анамнестичними даними та показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у 64 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким проведено ТЛТ, було виконане визначення T-786C поліморфізму гену eNOS. Середній вік обстежених хворих склав $58,53 \pm 11,07$ роки, чоловіків серед них було 50 (78,1%) осіб, жінок 14 (21,9%). Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб, що не страждали на ІХС. При аналізі факторів ризику було встановлено, що 45 (70,3%) обстежених хворих страждали на АГ. ЦД 2 типу зареєстрований у 11 (17,2%) хворих, така шкідлива звичка як паління – у 46 (71,9%). ІМТ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST складав $27,6 (25,1; 30,4)$ кг/м². У 3 (4,7%) хворих до розвитку ІМ були наявні клінічні прояви стабільної стенокардії напруги, у 2 (3,1%) в анамнезі вже зареєстрований перенесений ІМ, у 5 (7,8%) – ГПМК. Догоспітально ТЛТ була проведена 24 (37,5%) пацієнтам. Час від початку ангінозного больового синдрому до початку введення тромболітика склав 150 (116; 180) хвилин.

При проведенні аналізу розподілу алельного T-786C поліморфізму гену eNOS у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST встановлено, що 22 (34,4%) пацієнтів були носіями ТТ генотипу, 34 (53,1%) – ТС генотипу і 8

(12,5%) - СС генотипу. У контрольній групі встановлено наступне співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і мінорних гомозигот СС: 45,7 %; 48,6 % та 5,7 %, відповідно. В досліджуваній групі спостерігалась менша частота носіїв генотипу ТТ і більша – носіїв генотипу СС, але відмінності між досліджуваною та контрольною групою виявились недостовірними, при аналізі як за генотипами, так і за частотою окремих алелей. Дані щодо розподілу частот генотипів та алелей Т-786С поліморфізму гену eNOS в групі обстежених хворих та контрольній групі наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Порівняння розподілу частот генотипів та алелей Т-786С поліморфізму гену eNOS в групі хворих на ГКС з елевацією сегменту ST та контрольній групі

Показник	Досліджувана група (n=64)	Контрольна група (n=35)	χ^2	p-рівень
ТТ, n (%)	22 (34,4)	16 (45,7)	1,23	0,27
ТС, n (%)	34 (53,1)	17 (48,6)	0,19	0,66
СС, n (%)	8 (12,5)	2 (5,7)	1,15	0,28
Т-алель, n (%)	78 (60,9)	49 (70,0)	1,62	0,20
С-алель, n (%)	50 (39,1)	21 (30,0)	1,62	0,20

При перевірці відповідності виявленого розподілу генотипів до рівноваги Харді-Вайнберга відповідність була підтверджена, що свідчить про відсутність помилок при формванні виборок та генотипуванні. Результати теста Харді-Вайнберга для розподілу частот генотипів та алелей Т-786С поліморфізму гену eNOS в групі обстежених хворих та контрольній групі наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Порівняння частот генотипів T-786C поліморфізму гену eNOS з розрахованими частотами за рівновагою Харді-Вайнберга

Генотипи	Розподіл генотипів	HWE	χ^2	p-рівень
Контрольна група (n=35)				
T/T	0,486	0,510	0,50	0,48
T/C	0,457	0,408		
C/C	0,057	0,082		
Досліджувана група (n=64)				
T/T	0,344	0,371	0,86	0,35
T/C	0,531	0,476		
C/C	0,125	0,153		

У відповідності до поставленої мети, обстежені хворі були розподілені на дві підгрупи в залежності від визначеного генотипу T-786C поліморфізму гену eNOS. Підгрупу 1 склали носії TT генотипу (22 особи). З огляду на дані літератури про доміантність мінорного C алеля і результати, отримані при попередньому статистичному аналізі, ми визнали за можливе об'єднати носіїв C алеля (генотипи CC та TC – 42 особи) до підгрупи 2. У підгрупі 2 хворих вірогідно частіше, ніж в підгрупі 1, зустрічався такий потужний фактор ризику, як АГ: 33 (78,6%) та 12 (54,5%), відповідно ($\chi^2=3,99$; $p=0,046$). Анамнез ЦД 2 типу також достовірно частіше мали хворі підгрупи 2: 10 (23,8%) та 1 (4,5%) ($\chi^2=3,76$; $p=0,049$). В підгрупі 2 обтяжену спадковість щодо ССЗ та ЦД 2 типу мали 18 (42,9%) проти 4 (18,2%) хворих підгрупи 1 ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$). Дисліпідемія в анамнезі, за даними медичної документації, спостерігалась у 7 (16,7%) хворих підгрупи 2 та у жодного з хворих підгрупи 1 ($\chi^2=3,92$; $p=0,047$).

Розподіл факторів ризику ССЗ в залежності від генотипу T-786C поліморфізму гену eNOS у обстежених хворих наведено на рис. 4.1.

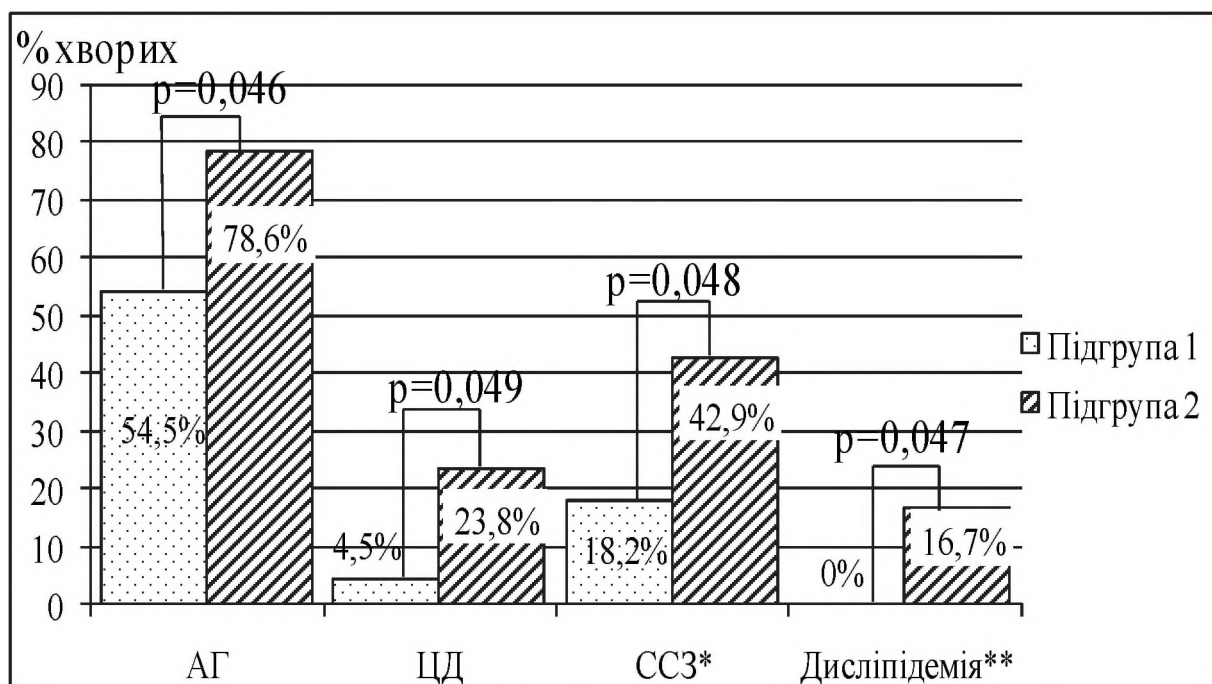


Рисунок 4.1 – Розподіл факторів ризику ССЗ в залежності від генотипу поліморфізму гену eNOS (T-786C) у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST: *–анамнез ССЗ і ЦД 2 типу у близьких родичів; ** – анамнез дісліпідемії

Не виявлено достовірних відмінностей між підгрупами за віком, статтю, палінням, антропометричними показниками – ІМТ та ожирінням, локалізацією ІМ, балом за шкалою ТІМІ, часом до проведення ТЛТ, ШКФ. При аналізі даних ЕКГ не виявлено впливу генотипу хворих на ефективність ТЛТ, оцінену за динамікою сегменту ST, поширеність інфаркту міокарда, а також формування патологічного зубця Q. В той же час, тільки у підгрупі 2, що об'єднала носіїв мінорного алеля С, зустрічались хворі, які мали в анамнезі ІМ, стабільну стенокардію напруги та ГПМК, але ці відмінності не досягли рівня статистичної значущості.

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гену eNOS наведена в табл.4.3.

Таблиця 4.3 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 ТТ генотип (n=22)	Підгрупа 2 ТС і СС генотипи (n=42)	p-рівень
Вік, роки	59,55±11,53	58,00±10,92	0,577
Чоловіча стать, n (%)	20 (90,9)	30 (71,4)	0,071
АГ, n (%)	12 (54,5)	33 (78,6)	0,046
Обтяжена спадковість, n (%)	4 (18,2)	18 (42,9)	0,048
Паління, n (%)	15 (68,2)	31 (73,8)	0,634
ІМТ, кг/м ²	26 (24,5; 31,7)	28 (25,9; 30,0)	0,212
Ожиріння, n (%)	6 (27,3)	10 (29,4)	0,763
ІМ, n (%)	-	2 (5,9)	0,319
Стенокардія, n (%)	-	3 (7,1)	0,217
ГПМК, n (%)	-	5 (11,9)	0,091
ЦД 2 тип, n (%)	1 (4,5)	10 (23,8)	0,049
Дисліпідемія	-	7 (16,7)	0,047
Передня локалізація ІМ, n (%)	8 (36,4)	17 (40,5)	0,748
Час до проведення ТЛТ, хв.	148 (87; 180)	150 (120; 182)	0,982
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	71,5 (60,3; 93,0)	67,0(54,0; 74,8)	0,076

При аналізі результатів ЕхоКГ обстеження в гострому періоді ІМ встановлено, що в підгрупі 1 обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST середнє значення КДО ЛШ склало 128,82±18,71 мл та було достовірно меншим, ніж у підгрупі 2: 138,41±17,63 мл, p=0,047. Середнє значення КСО ЛШ також було достовірно меншим у підгрупі 1 (63,27±9,67 мл та 69,78±13,45 мл, відповідно, p=0,049).

Дані щодо об'ємів ЛШ в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS у обстежених хворих представлено на рис. 4.2.

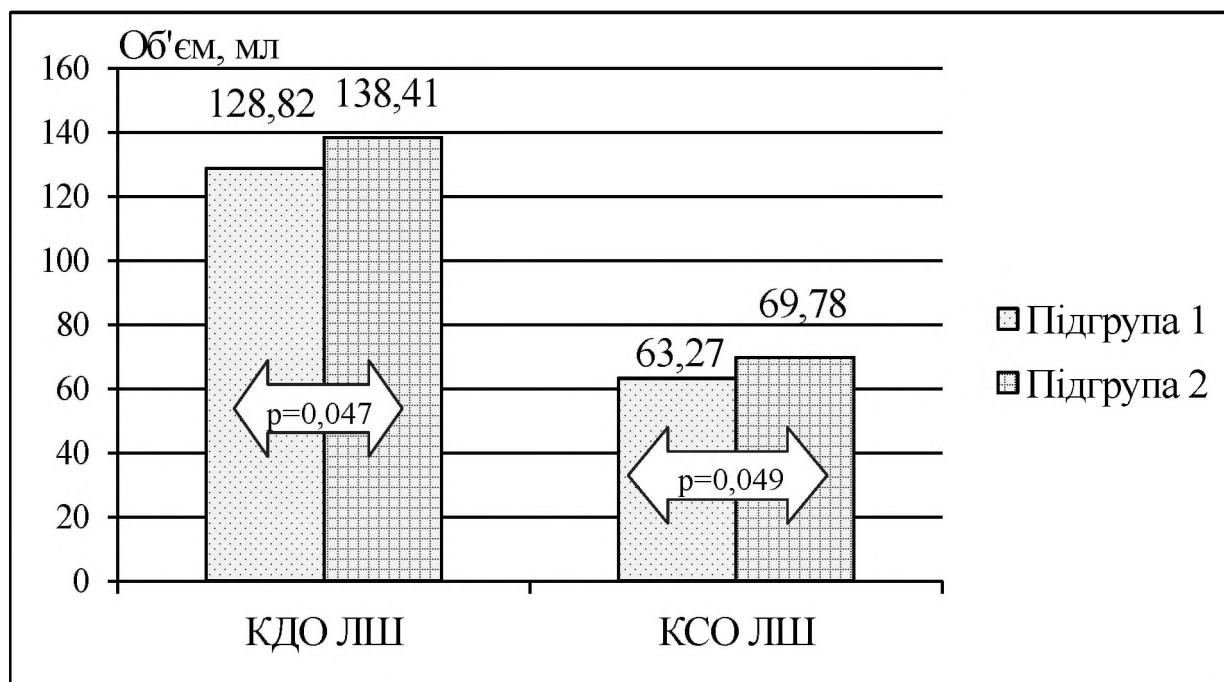


Рисунок 4.2 – КСО та КДО ЛШ в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Хоча у хворих підгрупи 1, в генотипі яких був відсутній мінорний С алель, середнє значення ФВ ЛШ було дещо більшим, ніж у підгрупі 2, але ця різниця не досягла достовірності. За іншими показниками структурно-функціонального стану серця підгрупи обстежених хворих статистично не відрізнялися. Виявлено, що у обстежених хворих-носіїв С-алеля спостерігався достовірно нижчий рівень ЗХС (5,84 (4,91; 7,07) ммоль/л та 6,56 (5,52; 7,34) ммоль/л, відповідно, $p=0,017$) і ХС ЛПНЩ (3,79 (2,68; 4,72) ммоль/л та 4,6 (3,95; 5,66) ммоль/л, відповідно, $p=0,026$). За іншими ліпідними параметрами та рівнем вчСРБ достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено. В табл. 4.4 наведено лабораторні результати та показники Ехо-КГ обстежених хворих в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS.

Таблиця 4.4 – Результати Ехо-КГ та лабораторного обстеження хворих на ГКС з елевацією сегменту ST в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n=22)	Підгрупа 2 (n=42)	p-рівень
1	2	3	4
ЛП, см	4,19±0,42	4,25±0,44	0,600
КДО ЛШ, мл	128,82±18,71	138,41±17,63	0,047
КСО ЛШ, мл	63,27±9,67	69,78±13,45	0,049
ФВ ЛШ, %	51,91±7,02	48,41±8,16	0,092
ТЗС ЛШ, см	1,03±0,09	1,05±0,14	0,697
ТМШП, см	1,05±0,10	1,07±0,14	0,762
ПП, см	3,66±0,37	3,81±0,32	0,437
ПШ, см	2,65±0,55	2,47±0,37	0,125
Діаметр аорти, см	3,56±0,21	3,56±0,26	0,650
ММ ЛШ, г	192 (141; 225)	201 (167; 218)	0,803
вчСРБ, мг/л	8,75 (3,42; 18,62)	8,51 (4,21; 18,69)	0,158
ТГ, ммоль/л	1,69 (1,27; 1,93)	1,43 (1,03; 2,28)	0,329
ЗХС, ммоль/л	6,56 (5,52; 7,34)	5,84 (4,91; 7,07)	0,017
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,77 (0,56; 0,88)	0,63 (0,46; 1,01)	0,227
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	4,60 (3,95; 5,66)	3,79 (2,68; 4,72)	0,026
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,28 (1,03; 1,51)	1,13 (0,92; 1,37)	0,124
КА	4,35 (3,21; 4,79)	3,74 (3,16; 4,11)	0,213

З метою оцінки характеру зв'язку КДО ЛШ та КСО ЛШ з іншими клініко-анамнестичними, генетичними та Ехо-КГ показниками у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST був проведений покроковий регресійний аналіз (табл. 4.5, 4.6).

Для КДО ЛШ отримана достовірна регресійна модель, згідно до якої збільшення цього показника у обстежених хворих на ГКС з елевацією

сегменту ST пов'язане зі збільшенням КСО ЛШ ($p < 0,001$), зниженням ФВ ЛШ ($p < 0,001$), з наявністю мітральної недостатності ($p < 0,001$), із наявністю ожиріння ($p < 0,001$), балом за шкалою ТІМІ при надходженні в стаціонар ($p = 0,02$), наявністю С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS ($p = 0,001$) та збільшенням часу до початку проведення ТЛТ ($p = 0,045$). Результати регресійного аналізу щодо зв'язку досліджуваних параметрів з КДО ЛШ у обстежених хворих наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Зв'язок клініко-анамнестичних та Ехо-КГ показників з КДО ЛШ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за результатами регресійного аналізу ($R^2 = 0,89$; $p < 0,001$)

Показник	B	Std.Err. of B	p-рівень
КСО ЛШ	1,520	0,055	<0,001
ФВ ЛШ	-1,896	0,178	<0,001
Наявність мітральної недостатності	39,585	7,991	<0,001
Ожиріння	7,178	1,807	<0,001
Бал за шкалою ТІМІ	1,254	0,522	0,020
Наявність С алеля	5,417	2,027	0,001
Час до проведення ТЛТ	0,025	0,012	0,045

При регресійному аналізі чинників, що асоційовані зі збільшенням КСО ЛШ, встановлено, що збільшення КСО ЛШ асоційоване зі збільшенням КДО ЛШ ($p < 0,001$), зниженням ФВ ЛШ ($p < 0,001$), наявністю таких ознак як мітральна недостатність ($p < 0,001$) та ожиріння ($p < 0,001$), збільшенням бала за шкалою ТІМІ ($p = 0,001$), наявністю С алеля T-786C поліморфізму гена

eNOS ($p=0,005$), збільшенням часу до початку проведення ТЛТ ($p=0,049$).
Результати регресійного аналізу щодо зв'язку досліджуваних параметрів з КСО ЛШ у обстежених хворих наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Зв'язок клініко-анамнестичних та Ехо-КГ показників з КСО ЛШ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за даними регресійного аналізу ($R^2=0,87$; $p<0,001$)

Показник	B	Std.Err. of B	p-рівень
КДО ЛШ	0,615	0,022	<0,001
ФВ ЛШ	-1,326	0,084	<0,001
Наявність мітральної недостатності	21,745	5,377	<0,001
Ожиріння	4,439	1,160	<0,001
Бал за шкалою ТІМІ	0,883	0,328	0,001
Наявність С алеля	3,709	1,276	0,005
Час до проведення ТЛТ	0,016	0,008	0,049

Таким чином, на зміни показників структурно-функціонального стану серця у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким проводилася ТЛТ, впливає ціла низка чинників, що пов'язані як з особливостями перебігу та лікування ГКС, так і з клініко-анамнестичними даними. Встановлений прямий і незалежний зв'язок між КСО ЛШ та КДО ЛШ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким було проведено фібриноліз, і наявністю в їхньому генотипі С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS.

4.2 Зв'язок рівня асиметричного диметиларгініну з клініко-анамнестичною характеристикою та структурно-функціональним станом серця у хворих на інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія

Визначення рівня АДМА було виконане у 40 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Середній вік обстежених хворих склав $58,1 \pm 10,05$ років, чоловіків серед них було 28 (70%), жінок 12 (30%). При аналізі факторів ризику встановлено, що 27 (67,5%) хворих мали в анамнезі АГ, 7 (17,5%) хворих страждали на ЦД 2 типу, 30 (75%) хворих палили. У 1 (2,5%) хворого в анамнезі був перенесений ІМ, у 2 (5%) до розвитку ГКС з елевацією сегменту ST спостерігалася клініка стабільної стенокардії напруги. У 4 (10%) хворих в анамнезі було ГПМК. Передня локалізація ураження спостерігалась у 18 (45%) хворих. Час від початку ангінозного болю в грудях до початку введення тромболітика склав 180 (120; 180) хвилин.

У обстежених хворих була виявлена широка варіація рівня АДМА – від 0,1 до 4,94 мкмоль/л. Медіана (25-75 перцентіль) становила 0,72 (0,34-1,66) мкмоль/л. Враховуючи значну варіацію цього показника, обстежених хворих було поділено на 4 підгрупи відповідно до кuartилів рівня АДМА. В підгрупу 1 увійшли хворі зі значенням концентрації АДМА до 0,34 мкмоль/л, в підгрупу 2 – 0,34-0,72 мкмоль/л, в підгрупу 3 – 0,72-1,66 мкмоль/л і в підгрупу 4 – хворі зі значенням АДМА $>1,66$ мкмоль/л. Медіана (25-75 перцентіль) для підгрупи 1 склала 0,18 (0,11; 0,30) мкмоль/л, для підгрупи 2 – 0,53 (0,43; 0,57) мкмоль/л, для підгрупи 3 – 1,24 (1,05; 1,50) мкмоль/л і для підгрупи 4 – 2,51 (2,06; 3,95) мкмоль/л.

На рис. 4.3 наведене графічне представлення варіації рівня АДМА, що була виявлена у обстежених хворих.

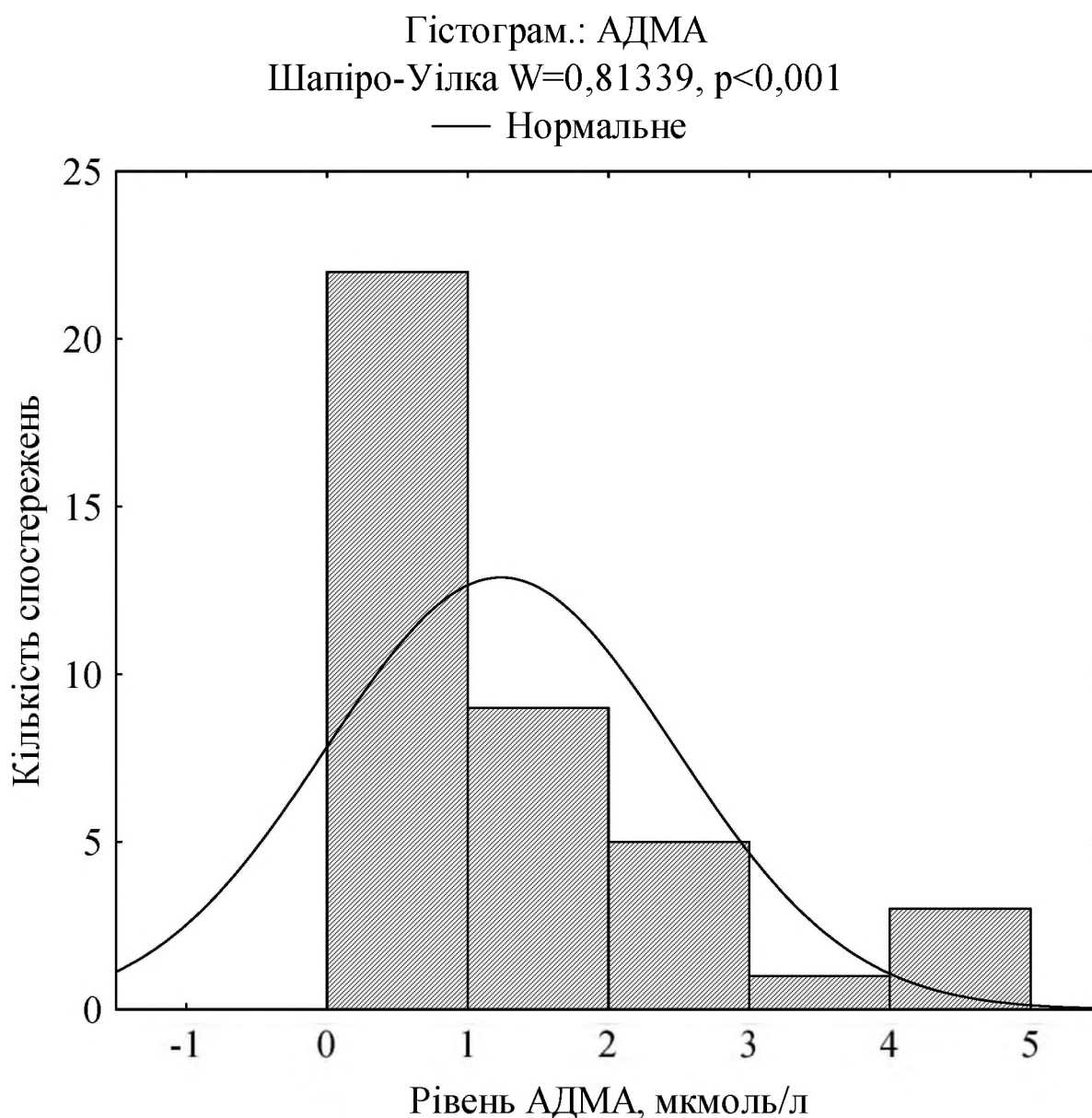


Рисунок 4.3 – Графічне представлення варіації рівня АДМА, виявленої у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Виявлено, що всі хворі підгрупи 4, у яких концентрація АДМА була найвищою, палили, і ця відмінність була достовірною по відношенню до хворих підгруп 1 та 2 ($p_{1-4}=0,026$, $p_{2-4}=0,026$). На рис. 4.4 представлені дані щодо розповсюдженості паління серед обстежених хворих за підгрупами відповідно до кватилів концентрації АДМА.

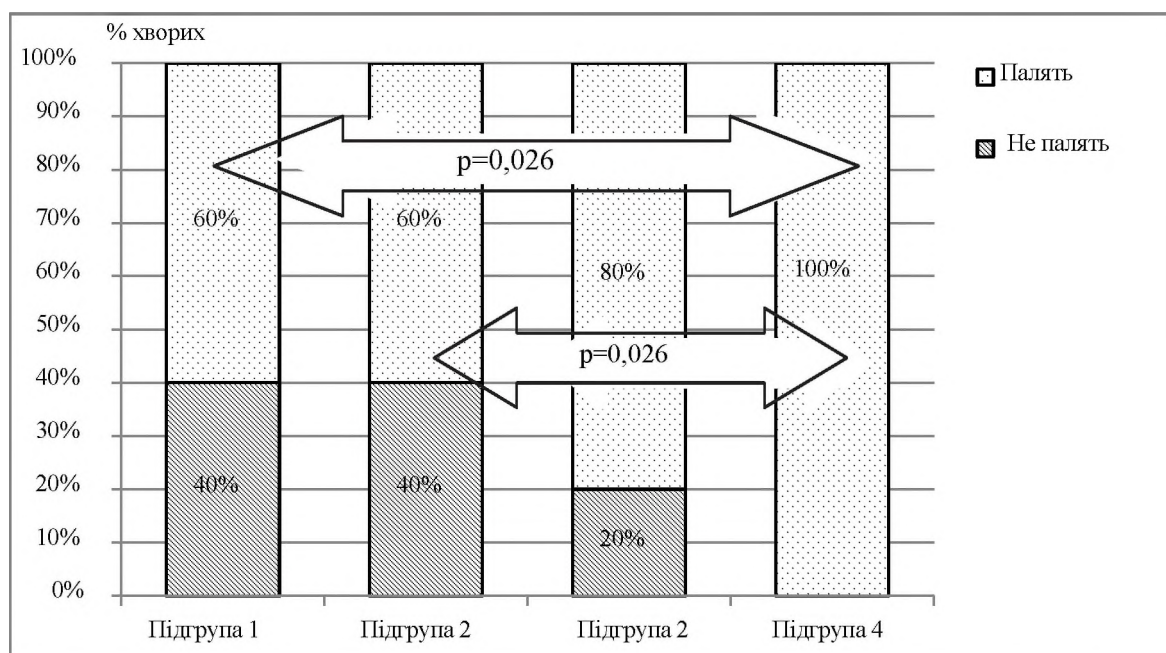


Рисунок 4.4 – Розповсюдженість паління між групами обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за підгрупами відповідно до кватилів концентрації АДМА

Час до початку проведення фібринолізу був достовірно вищий у підгрупі 4, ніж у підгрупах 2 та 3 ($p_{2-4}=0,02$, $p_{3-4}=0,04$), що може бути пов'язано зі зниженою елімінацією АДМА на тлі активації запального процесу за умови збільшення часу від початку ІМ і, відповідно, більш значного ушкодження міокарда.

За іншими клініко-анамнестичними показниками, а саме віком, розподілом за статтю, даними анамнезу (АГ, ЦД 2 типу, ІМ та стабільна стенокардія напруги, ГПМК), часом від початку ангінозного болю до початку ТЛТ, локалізацією ІМ, визначені підгрупи хворих були статистично порівняними. Не отримано достовірного зв'язку між рівнем АДМА і віком. Не знайдено достовірних відмінностей за кватиліями щодо результатів ЕхоКС, показників ліпідного обміну, вчСРБ, глікемії на момент надходження в стаціонар та ШКФ. Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за підгрупами відповідно до кватилів концентрації АДМА наведена в табл. 4.7.

Таблиця 4.7. – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за підгрупами відповідно до квантилів концентрації АДМА (n = 40)

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n=10)	Підгрупа 2 (n=10)	Підгрупа 3 (n=10)	Підгрупа 4 (n=10)	p-рівень
1	2	3	4	5	6
АДМА, мкмоль/л	0,18 (0,11; 0,31)	0,53 (0,43; 0,58)	1,24 (1,04; 1,51)	2,51 (2,05; 4,05)	–
Вік, років	61,30±5,85	61,20±7,91	55,30±9,10	54,60±14,60	p ₁₋₂ =0,79 p ₁₋₃ =0,23 p ₁₋₄ =0,31 p ₂₋₃ =0,15 p ₂₋₄ =0,29 p ₃₋₄ =0,94
Чоловіча стать, n (%)	6 (60)	7 (70)	7 (70)	8 (80)	p ₁₋₂ =0,65 p ₁₋₃ =0,65 p ₁₋₄ =0,34 p ₂₋₃ =1,00 p ₂₋₄ =0,61 p ₃₋₄ =0,61
АГ, n (%)	7 (70)	9 (90)	6 (60)	5 (50)	p ₁₋₂ =0,29 p ₁₋₃ =0,50 p ₁₋₄ =0,33 p ₂₋₃ =0,15 p ₂₋₄ =0,07 p ₃₋₄ =0,50
ЦД 2 тип, n (%)	1 (10)	3 (30)	1 (10)	2 (20)	p ₁₋₂ =0,29 p ₁₋₃ =0,76 p ₁₋₄ =0,50 p ₂₋₃ =0,29 p ₂₋₄ =0,50 p ₃₋₄ =0,29
Паління, n (%)	6 (60)	6 (60)	8 (80)	10 (100)	p ₁₋₂ =0,68 p ₁₋₃ =0,31 p ₁₋₄ =0,026 p ₂₋₃ =0,31 p ₂₋₄ =0,026 p ₃₋₄ =0,24

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг/м ²	27,0 (23,6; 34,6)	27,0 (25,2; 29,1)	27,9 (25,1; 28,3)	26,8 (25,2; 31,2)	$p_{1-2}=0,84$ $p_{1-3}=0,71$ $p_{1-4}=0,81$ $p_{2-3}=0,96$ $p_{2-4}=0,79$ $p_{3-4}=0,76$
ІМ, n (%)	–	–	–	1 (10)	–
Стенокардія, n (%)	1 (10)	1 (10)	–	–	$p_{1-2}=0,76$
ГПМК, n (%)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	$p_{1-2}=0,29$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{1-4}=0,29$ $p_{2-3}=0,29$ $p_{2-4}=0,29$ $p_{3-4}=0,29$
Передня локалізація ІМ, n (%)	3 (30)	3 (30)	5 (50)	7 (70)	$p_{1-2}=0,69$ $p_{1-3}=0,33$ $p_{1-4}=0,09$ $p_{2-3}=0,33$ $p_{2-4}=0,09$ $p_{3-4}=0,33$
Час до ТЛТ, хв.	140 (120; 180)	140 (120; 180)	150 (120; 180)	195 (165; 280)	$p_{1-2}=0,78$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{1-4}=0,08$ $p_{2-3}=0,97$ $p_{2-4}=0,02$ $p_{3-4}=0,04$

З метою виявлення можливого зв'язку клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників, що досліджувалися, з рівнем АДМА, був виконаний кореляційний аналіз. Дані щодо кореляційних зв'язків концентрації АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними та Ехо-КГ показниками у обстежених хворих наведені в табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Кореляційний зв'язок концентрації АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними та Ехо-КГ показниками у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Показник	r	p
Паління	+0,52	0,004
Час до ТЛТ	+0,336	0,042
КДО ЛШ	+0,35	0,031
КСО ЛШ	+0,44	0,006
ФВ ЛШ	-0,40	0,013
вчСРБ	+0,61	0,002
Глікемія	+0,339	0,035
ЧСС на другу добу	+0,45	0,010

Виявлено позитивні достовірні кореляції рівня АДМА з концентрацією вчСРБ ($r=+0,61$; $p=0,002$) та рівнем глікемії при надходженні в стаціонар ($r=+0,339$; $p=0,035$). Спостерігалась позитивна достовірна кореляція рівня АДМА з наявністю такого фактора ризику як паління ($r=+0,52$; $p=0,004$). Були виявлені достовірні позитивні кореляції рівня АДМА з часом до початку ТЛТ ($r=+0,336$; $p=0,042$), ЧСС на другу добу захворювання ($r=+0,45$; $p=0,010$); показниками ЕхоКС – КДО ЛШ ($r=+0,35$; $p=0,031$), КСО ЛШ ($r=+0,44$; $p=0,006$) та достовірна негативна кореляція з ФВ ЛШ ($r=-0,40$; $p=0,013$). Не виявлено кореляційних зв'язків рівня АДМА з такими характеристиками, як вік, стать, анамнез АГ, ЦД 2 типу, ІМ, стабільної стенокардії напруги, ГПМК, обтяженою спадковістю щодо ССЗ та ЦД 2 типу, балом за шкалою ТІМІ, показниками ліпідного обміну, рівнем креатиніну та ШКФ.

При порівнянні хворих за локалізацією ІМ виявлено, що концентрація АДМА хворих з передньою локалізацією була достовірно вищою, ніж у хворих з іншою локалізацією: 1,53 (0,55; 2,09) мкмоль/л та 0,51 (0,31; 1,06) мкмоль/л ($p=0,02$). Рівень АДМА достовірно не відрізнявся у хворих, яким тромболізис був проведений догоспітально, і тих, які отримали ТЛТ в стаціонарі. Обстежені жінки були достовірно старші за чоловіків, що загалом

характерно для хворих на ІМ: середній вік склав для жінок $65,17 \pm 6,29$ років, для чоловіків $55,07 \pm 9,90$ років ($p=0,002$).

Проведено покроковий регресійний аналіз зв'язку рівня АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними даними, що вивчалися, а також показниками ЕхоКГ. Отримана достовірною регресійною моделлю ($p<0,001$), згідно з якою збільшення рівня АДМА у хворих на гострий ІМ пов'язано зі збільшенням рівня вчСРБ ($p<0,001$), зі зменшенням віку хворих ($p<0,001$), збільшенням КДО ЛШ ($p=0,034$), зі збільшенням рівня глікемії при надходженні в стаціонар ($p=0,002$), зі зменшенням ШКФ ($p=0,003$), зменшенням ІМТ ($p=0,007$) та збільшенням часу до проведення фібринолізу ($p=0,019$).

Результати регресійного аналізу щодо зв'язку досліджуваних параметрів з концентрацією АДМА у обстежених хворих наведені в табл. 4.9.

Таблиця 4.9 – Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та ЕхоКГ показників з концентрацією АДМА у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за результатами регресійного аналізу ($R^2=0,82$).

Показник	B	Std. Err. of B	p-рівень
Рівень вчСРБ	0,02	0,01	<0,001
Вік	-0,07	0,01	<0,001
КДО ЛШ	0,01	0,01	0,034
Глікемія	0,27	0,08	0,002
ШКФ	-0,04	0,01	0,003
ІМТ	-0,09	0,03	0,007
Час до ТЛТ	0,005	0,002	0,019

У обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST виявлений зворотній зв'язок рівня АДМА з ІМТ. При цьому медіана ІМТ у хворих на ІМ складала 27,4 (25,2; 30,1) кг/м² та не досягала межі ожиріння, значення ІМТ \geq 30 кг/м² спостерігалось лише у 9 осіб, і рівень АДМА у них не відрізнявся від такого у обстежених хворих з нормальним ІМТ. Виявлений зворотний зв'язок рівня АДМА з віком хворих ($p < 0,001$).

При оцінці ефективності фібринолізу у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за динамікою сегменту ST на ЕКГ він був визнаний ефективним у 25 (63%) хворих, не ефективним – у 15 (37%) хворих. Встановлено, що у хворих з ефективною ТЛТ рівень АДМА був достовірно нижчим (0,53 (0,31; 1,06) мкмоль/л та 1,56 (0,65; 3,67) мкмоль/л відповідно ($p = 0,036$). На рис. 4.5 наведене графічне представлення концентрації АДМА в залежності від ефективності ТЛТ у обстежених хворих.

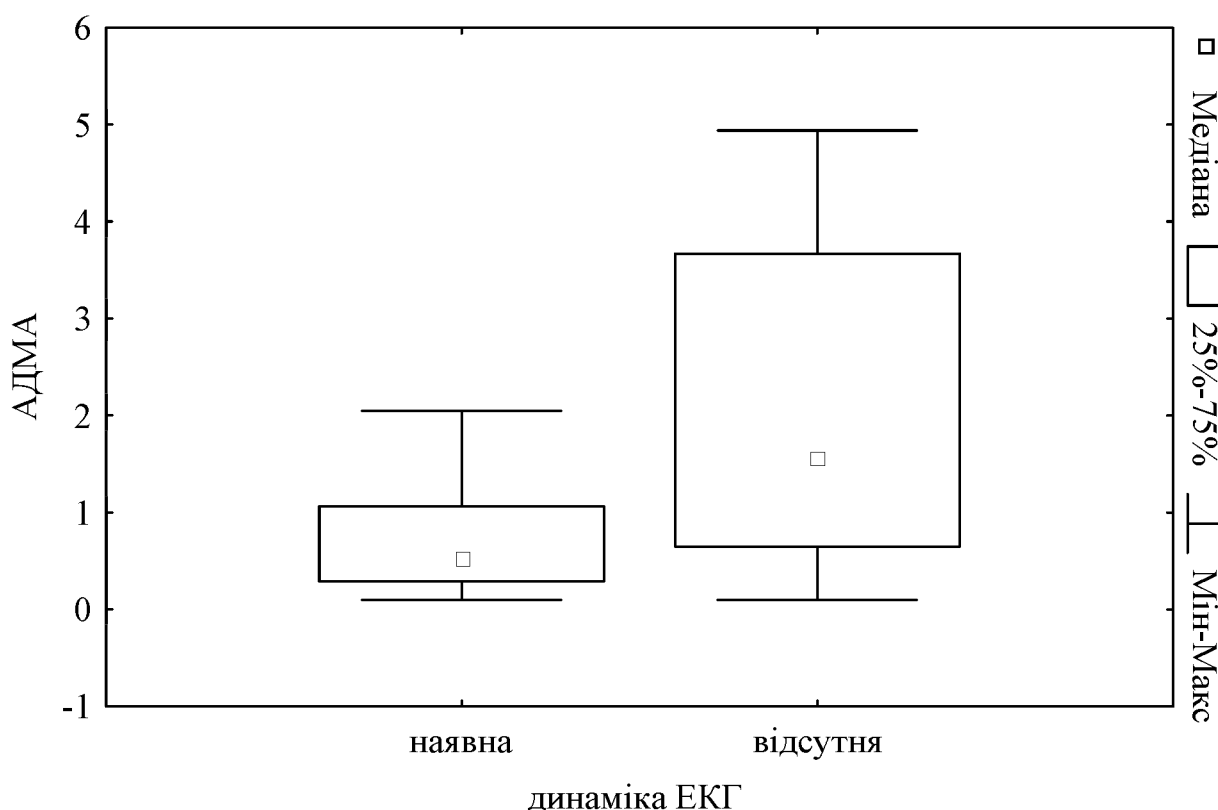


Рисунок 4.5 – Концентрація АДМА в залежності від ефективності ТЛТ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

За результатами ROC-аналізу, рівень АДМА мав достовірну прогностичну цінність щодо передбачення ефективності ТЛТ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST: площа під ROC кривою мала значення 0,72 (95% довірчий інтервал 0,51-0,93). При використанні точки розподілу $\leq 1,4$ мкмоль/л чутливість складала 85%, специфічність - 61,5%.

На рис. 4.6 наведена ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від концентрації АДМА у обстежених хворих.

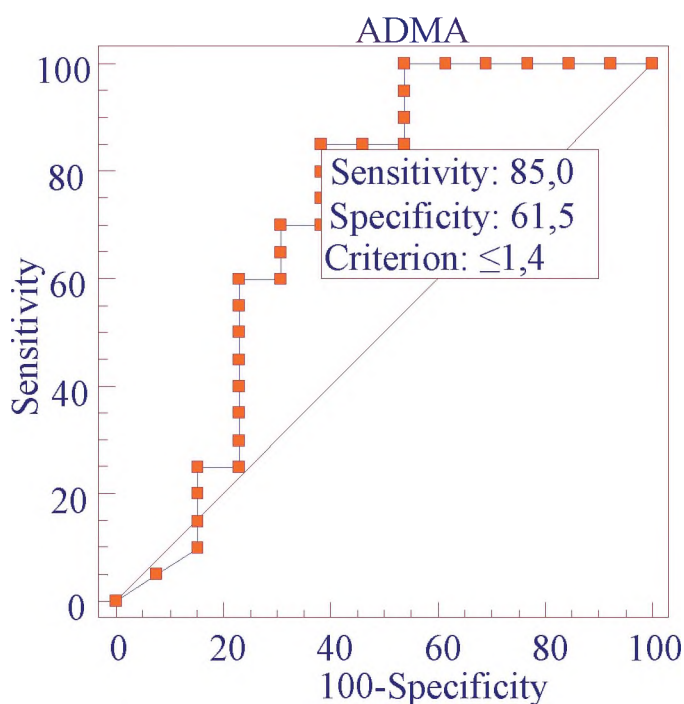


Рисунок 4.6 – ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від концентрації АДМА у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Отже, в обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST встановлена значна варіація рівня АДМА. Достовірно вищий рівень АДМА спостерігався при наявності у хворих таких чинників, як паління, збільшення часу від початку ангінозного болю до початку ТЛТ, а також у хворих з передньою локалізацією ураження. Методом кореляційного аналізу доведена асоціація концентрації АДМА з палінням, збільшенням часу від початку

ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, показниками структурно-функціонального стану ЛШ – КДО, КСО та ФВ, лабораторними показниками, визначеними при надходженні в стаціонар – вчСРБ і глікемією, а також ЧСС на другу добу від розвитку ІМ. За даними регресійного аналізу, вищий рівень АДМА у хворих на гострий ІМ пов'язаний зі збільшенням рівня вчСРБ, меншим віком хворих, збільшенням КДО ЛШ, підвищенням глікемії при надходженні в стаціонар, зниженням ШКФ, зменшенням ІМТ та збільшенням часу від початку ангінозного болю до початку проведення фібринолізу. Встановлено, що у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST рівень АДМА при надходженні в стаціонар був асоційований з ефективністю ТЛТ. Рівень АДМА, перевищення якого було асоційоване з неефективністю ТЛТ, складав 1,4 мкмоль/л.

4.3 Зв'язок маркерів системного запалення з клініко-анамнестичною характеристикою та показниками структурно-функціонального стану серця у хворих на інфаркт міокарда, яким проведена тромболітична терапія

Визначення рівня вчСРБ було проведене у 44 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Середній вік пацієнтів склав $60,67 \pm 10,59$ роки, чоловіків було 31 (70,5%), жінок 13 (29,5%). 31 (70,5%) обстежених хворих мали анамнез АГ. Палили 33 (75,5%) пацієнтів, на ЦД 2 типу страждали 4 (9,1%) пацієнтів. В анамнезі ІМ перенесли 2 (4,6%) пацієнтів, ГПМК – 5 (11,4%), напади стабільної стенокардії напруги до розвитку ІМ були зареєстровані лише у 2 (4,6%) пацієнтів. Фібриноліз на догоспітальному етапі був виконаний 12 (27,3%) пацієнтам, 30 (72,7%) - у стаціонарі. Середній час від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ склав 150 (90; 180) хв.

Значення рівня вчСРБ на момент госпіталізації хворих на ГКС з елевацією сегменту ST до стаціонару склало 10,85 (4,86; 19,99) мг/л. З урахуванням значної варіації показника, для подальшого статистичного

аналізу обстежених хворих було розподілено на чотири підгрупи у відповідності до кuartилів концентрації вчСРБ. У хворих, які увійшли до підгрупи 1, рівень вчСРБ був менший за 4,86 мг/л, у хворих підгрупи 2 рівень вчСРБ становив від 4,86 до 10,85 мг/л, у хворих підгрупи 3 – 10,85-19,99 мг/л, у хворих підгрупи 4 – більше за 19,99 мг/л.

При проведенні порівняльного аналізу за більшістю клініко-анамнестичних показників, що вивчалися, а саме віком, статтю, даними анамнеза – наявністю АГ, ЦД 2 типу, паління, ожиріння, ГПМК, особливостями перебігу ГКС – локалізацією ураження, балом за шкалою ТІМІ, часом від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, маркерами, які характеризують ушкодження міокарда, ШКФ підгрупи обстежених хворих були статистично порівняними. В той же час, лише у підгрупі 4, в якій рівень вчСРБ був найвищим, були зареєстровані хворі з анамнезом стабільної стенокардії напруги та ІМ.

В табл. 4.10 наведена клініко-анамнестична характеристика та лабораторні показники обстежених хворих відповідно до кuartилів рівня вчСРБ.

Таблиця 4.10 – Клініко-анамнестичні особливості та лабораторні показники обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST відповідно до кuartилів рівня вчСРБ

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n=11)	Підгрупа 2 (n=11)	Підгрупа 3 (n=11)	Підгрупа 4 (n=11)	p-рівень
1	2	3	4	5	6
вчСРБ, мг/л	<4,86	4,86- 10,85	10,85-19,99	>19,99	–
Вік , роки	61,55±11,35	59,50±11,84	57,60±11,32	63,42±8,54	p ₁₋₂ =0,68 p ₁₋₃ =0,42 p ₁₋₄ =0,67 p ₂₋₃ =0,70 p ₂₋₄ =0,38 p ₃₋₄ =0,19

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6
Чоловіча стать, n (%)	9 (81,8)	8 (72,7)	8 (72,7)	7 (63,6)	$p_{1-2}=0,61$ $p_{1-3}=0,61$ $p_{1-4}=0,34$ $p_{2-3}=1,00$ $p_{2-4}=0,65$ $p_{3-4}=0,65$
АГ, n (%)	6 (54,5)	8 (72,7)	7 (63,6)	10 (90,9)	$p_{1-2}=0,38$ $p_{1-3}=0,66$ $p_{1-4}=0,06$ $p_{2-3}=0,65$ $p_{2-4}=0,27$ $p_{3-4}=0,13$
ЦД 2 типу, n (%)	1 (9,1)	1(9,1)	–	2 (18,2)	$p_{1-2}=1,00$ $p_{1-3}=0,31$ $p_{1-4}=0,53$ $p_{2-3}=0,31$ $p_{2-4}=0,53$ $p_{3-4}=0,14$
Обтяжена спадковість, n (%)	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (9,1)	–	$p_{1-2}=0,27$ $p_{1-3}=1,00$ $p_{1-4}=0,31$ $p_{2-3}=0,27$ $p_{2-4}=0,06$ $p_{3-4}=0,31$
Паління, n (%)	9 (81,8)	10 (90,91)	9 (81,8)	7 (63,6)	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=1,00$ $p_{1-4}=0,34$ $p_{2-3}=0,53$ $p_{2-4}=0,13$ $p_{3-4}=0,34$
Ожиріння, n (%)	2 (18,2)	2 (18,2)	3 (27,3)	3 (27,3)	$p_{1-2}=1,00$ $p_{1-3}=0,61$ $p_{1-4}=0,61$ $p_{2-3}=0,61$ $p_{2-4}=0,61$ $p_{3-4}=1,00$

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6
ІМ, n (%)	–	–	–	2 (18,2)	$p_{1-4}=0,14$ $p_{2-4}=0,14$ $p_{3-4}=0,14$
Стенокардія, n (%)	–	–	–	2 (18,2)	$p_{1-4}=0,14$ $p_{2-4}=0,14$ $p_{3-4}=0,14$
ГПМК, n (%)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)	$p_{1-2}=1,00$ $p_{1-3}=1,00$ $p_{1-4}=0,53$ $p_{2-3}=1,00$ $p_{2-4}=0,53$ $p_{3-4}=0,53$
Бал за шкалою ТІМІ	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2,5 (1,0; 5,0)	3,0 (2,5; 6,5)	$p_{1-2}=0,74$ $p_{1-3}=0,83$ $p_{1-4}=0,14$ $p_{2-3}=0,97$ $p_{2-4}=0,16$ $p_{3-4}=0,28$
Передній ІМ, n (%)	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)	5 (45,5)	$p_{1-2}=1,00$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{1-4}=0,66$ $p_{2-3}=0,65$ $p_{2-4}=0,66$ $p_{3-4}=0,38$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	76 (66; 83)	67 (62; 89)	70 (60; 78)	58 (43,5; 81,5)	$p_{1-2}=0,19$ $p_{1-3}=0,75$ $p_{1-4}=0,60$ $p_{2-3}=0,09$ $p_{2-4}=0,11$ $p_{3-4}=0,60$
МВ-КФК при надходженні, Од/л	15,3 (9,9; 42,1)	32,2 (11,6; 67,7)	88,5 (22,0; 102,4)	27,9 (9,9; 62,0)	$p_{1-2}=0,21$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{1-4}=0,51$ $p_{2-3}=0,33$ $p_{2-4}=0,82$ $p_{3-4}=0,18$

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6
Найвище значення МВ-КФК, Од/л	249,3 (148,9; 326,9)	243,0 (188,2; 338,4)	265,0 (143,8; 496,9)	208,3 (82,6; 308,1)	$p_{1-2}=0,90$ $p_{1-3}=0,87$ $p_{1-4}=0,41$ $p_{2-3}=0,85$ $p_{2-4}=0,33$ $p_{3-4}=0,36$
Час до ТЛТ, хв.	180 (140; 180)	135 (90; 180)	135 (75; 215)	150 (120; 180)	$p_{1-2}=0,38$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{1-4}=0,40$ $p_{2-3}=0,76$ $p_{2-4}=0,72$ $p_{3-4}=0,56$

За результатами ЕхоКГ, у підгрупі 4 пацієнтів, у яких рівень вчСРБ був найвищим, середнє значення КДР ЛШ виявилось ($5,74 \pm 0,46$ см) і достовірно відрізнявся від показників підгрупи 1 ($5,22 \pm 0,49$ см; $p = 0,02$) та підгрупи 2 ($5,26 \pm 0,44$ см; $p=0,02$). На рис. 4.7 представлений КДР ЛШ відповідно до кватилів вчСРБ у обстежених хворих.

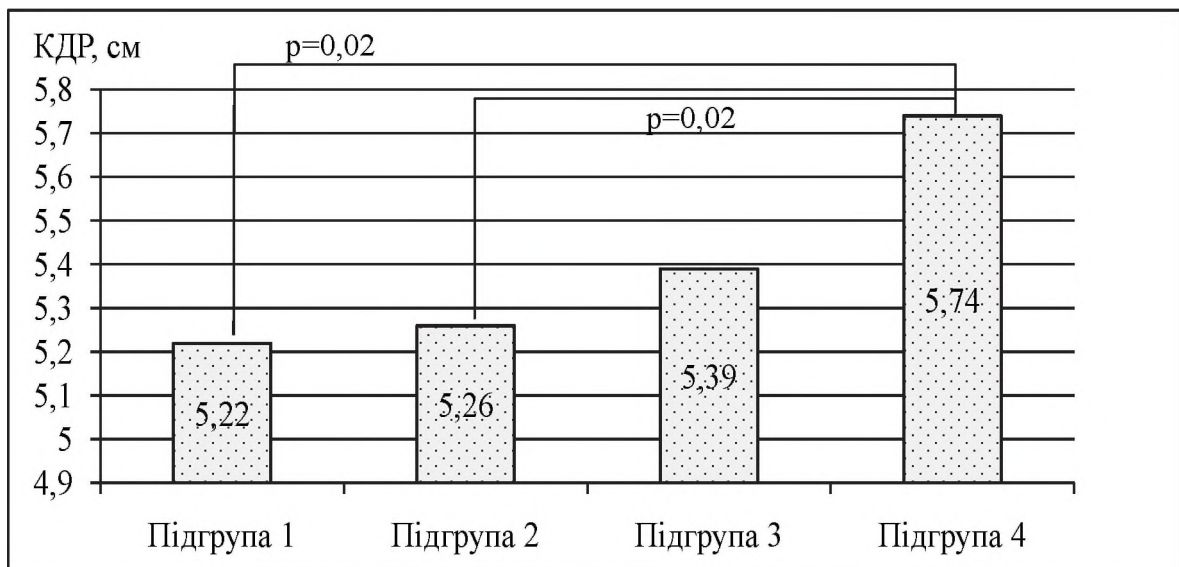


Рисунок 4.7 – КДР ЛШ відповідно до кватилів вчСРБ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

За іншими показниками ЕхоКС, а саме розміром ЛП, ФВ ЛШ, ТЗС ЛШ та ТМШП, розмірами ПП та ПШ, діаметром аорти, ММ ЛШ, підгрупи обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST відповідно до квантилів вчСРБ достовірно не відрізнялись. В табл. 4.11 представлені результати Ехо-КГ обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за підгрупами відповідно до квантилів рівня вчСРБ.

Таблиця 4.11 – Результати Ехо-КГ обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за підгрупами відповідно до квантилів рівня вчСРБ

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n=11)	Підгрупа 2 (n=11)	Підгрупа 3 (n=11)	Підгрупа 4 (n=11)	p-рівень
1	2	3	4	5	6
ЛП, см	4,21±0,33	4,39±0,29	4,37±0,44	4,44±0,50	p ₁₋₂ =0,19 p ₁₋₃ =0,35 p ₁₋₄ =0,22 p ₂₋₃ =0,90 p ₂₋₄ =0,77 p ₃₋₄ =0,73
КДР, см	5,22±0,49	5,26±0,44	5,39±0,62	5,74±0,46	p ₁₋₂ =0,84 p ₁₋₃ =0,48 p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₃ =0,58 p ₂₋₄ =0,02 p ₃₋₄ =0,15
КСР, см	3,79±0,39	3,90±0,82	4,33±1,01	4,27±0,79	p ₁₋₂ =0,59 p ₁₋₃ =0,45 p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₃ =0,17 p ₂₋₄ =0,15 p ₃₋₄ =0,33

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5	6
ФВ ЛШ, %	54,0 (48,0; 56,0)	54,5 (49,0; 56,0)	49,0 (33,0; 50,5)	48,0 (44,0; 57,0)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{1-3}=0,12$ $p_{1-4}=0,56$ $p_{2-3}=0,08$ $p_{2-4}=0,56$ $p_{3-4}=0,60$
ТЗС ЛШ, см	$1,13 \pm 0,21$	$1,09 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,08$	$1,10 \pm 0,11$	$p_{1-2}=0,72$ $p_{1-3}=0,16$ $p_{1-4}=0,85$ $p_{2-3}=0,31$ $p_{2-4}=0,65$ $p_{3-4}=0,13$
ТМШП, см	$1,15 \pm 0,23$	$1,08 \pm 0,14$	$1,06 \pm 0,11$	$1,12 \pm 0,16$	$p_{1-2}=0,31$ $p_{1-3}=0,34$ $p_{1-4}=0,88$ $p_{2-3}=0,90$ $p_{2-4}=0,51$ $p_{3-4}=0,43$
ПП, см	$3,85 \pm 0,30$	$3,80 \pm 0,11$	$3,88 \pm 0,40$	$3,82 \pm 0,64$	$p_{1-2}=0,71$ $p_{1-3}=0,98$ $p_{1-4}=0,33$ $p_{2-3}=0,76$ $p_{2-4}=0,27$ $p_{3-4}=0,31$
ПШ, см	$2,40 \pm 0,12$	$2,53 \pm 0,60$	$2,53 \pm 0,55$	$2,48 \pm 0,51$	$p_{1-2}=0,57$ $p_{1-3}=0,68$ $p_{1-4}=0,54$ $p_{2-3}=0,62$ $p_{2-4}=0,97$ $p_{3-4}=0,69$

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5	6
Діаметр аорти, см	3,47±0,41	3,60±0,27	3,53±0,19	3,57±0,36	p ₁₋₂ =0,81 p ₁₋₃ =0,96 p ₁₋₄ =0,54 p ₂₋₃ =0,87 p ₂₋₄ =0,65 p ₃₋₄ =0,45
ММ ЛШ, г	211 (141; 225)	218 (198; 253)	218 (186; 262)	205 (171; 277)	p ₁₋₂ =0,56 p ₁₋₃ =0,49 p ₁₋₄ =0,95 p ₂₋₃ =0,76 p ₂₋₄ =0,75 p ₃₋₄ =0,83

З метою виявлення можливого зв'язку клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників, що досліджувалися, з рівнем вчСРБ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, був виконаний кореляційний аналіз. Виявлено достовірну позитивну кореляцію рівня вчСРБ з наявністю ЦД 2 типу ($r=+0,41$; $p=0,006$), часом до проведення ТЛТ ($r=+0,31$; $p<0,05$), КДР ЛШ ($r=+0,32$; $p=0,02$) і з КСР ЛШ ($r=+0,34$; $p=0,01$).

З метою оцінки характеру зв'язку КДР та КСР ЛШ з іншими показниками ЕхоКГ, клініко-анамнестичними, лабораторними даними що вивчалися, був проведений покроковий регресійний аналіз.

Отримана достовірна регресійна модель ($p<0,001$), відповідно до якої збільшення КСР ЛШ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST пов'язане зі збільшенням КДР ЛШ ($p<0,001$), ІМТ ($p=0,007$), рівня вчСРБ ($p=0,028$), кількості балів за шкалою ТІМІ ($p=0,034$), з задньою локалізацією ІМ ($p=0,045$) з наявністю ЦД 2 типу ($p=0,019$) та зі зменшенням ТМШП ($p=0,008$). Результати регресійного аналізу щодо зв'язку клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників з КСР ЛШ у обстежених хворих наведені в табл. 4.12.

Таблиця 4.12 – Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників з КСР ЛШ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за даними регресійного аналізу ($R^2=0,81$; $p<0,001$)

Показник	B	Std.Err.of B	p-рівень
КСР ЛШ	1,12675	0,08	<0,001
ТМШП	-0,87243	0,31	0,008
ІМТ	0,02822	0,01	0,007
Наявність ЦД 2 типу	0,36168	0,15	0,019
Рівень вчСРБ	0,00350	0,001	0,028
Бал за шкалою ТІМІ	0,04118	0,02	0,034
Задня локалізація ІМ	0,17931	0,09	0,045

Проведений покроковий регресійний аналіз показав, що збільшення КСР ЛШ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST пов'язане зі збільшенням КДР ЛШ ($p<0,001$), рівня вчСРБ ($p=0,005$), збільшенням ІМТ ($p=0,011$), наявністю в анамнезі ЦД 2 типу ($p=0,021$) та ГПМК ($p=0,036$). Встановлено також, що КДРЛШ зворотно пов'язаний з ТМШП ($p=0,011$). Результати регресійного аналізу щодо зв'язку клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників з КДР ЛШ у обстежених хворих наведені в табл. 4.13

Таблиця 4.13 – Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників з КДР ЛШ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за даними регресійного аналізу ($R^2=0,75$; $p<0,001$)

Показник	B	Std.Err. of B	p-рівень
КСР ЛШ	0,69551	0,05	<0,001
ТМШП	-1,91202	0,71	0,011
Рівень вчСРБ	0,00352	0,001	0,005
ІМТ	0,02329	0,01	0,011
Наявність ЦД 2 тип	0,27907	0,12	0,021
ГПМК анамнезі	0,24449	0,11	0,036

При оцінці ефективності фібринолізу у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за динамікою сегменту ST на ЕКГ він був визнаний ефективним у 27 (61,4%) хворих, не ефективним – у 17 (38,6%) хворих. Встановлено, що у хворих з ефективною ТЛТ рівень вчСРБ був достовірно нижчим (5,21 (3,88; 10,90) мг/л та 11,66 (5,28; 26,31) мг/л, відповідно, $p=0,04$).

За результатами ROC-аналізу, рівень вчСРБ мав достовірну прогностичну цінність щодо передбачення ефективності ТЛТ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST: площа під ROC кривою мала значення 0,68 (95% довірчий інтервал 0,53 - 0,82). При використанні точки розподілу $\leq 11,03$ мг/л чутливість складала 80%, специфічність - 52,6%. На рис. 4.8 наведена ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від концентрації вчСРБ у обстежених хворих.

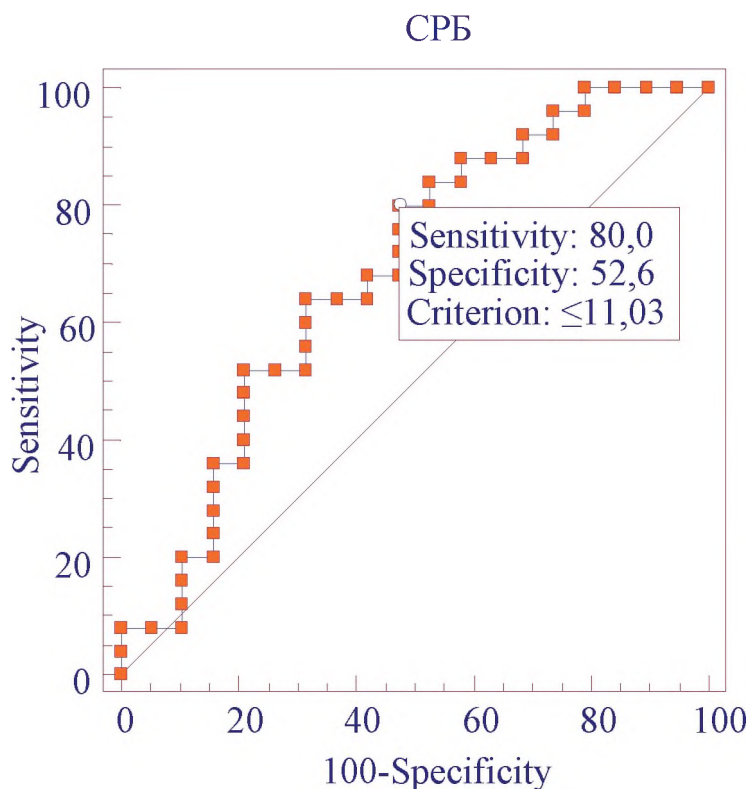


Рисунок 4.8 – ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від концентрації вчСРБ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Таким чином, рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST пов'язаний з деякими анамнестичними даними – наявністю ЦД 2 типу, часом від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, а також є незалежним чинником збільшення КДР і КСР в гострому періоді ІМ. Рівень вчСРБ понад 11,03 мг/л, у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST асоційований з недостатньою ефективністю ТЛТ.

Кількість лейкоцитів у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST становила від $5,0 \times 10^9/\text{л}$ до $19,8 \times 10^9/\text{л}$, медіана (25-75 перцентіль) кількості лейкоцитів склала $10,8 (8,8; 13,2) \times 10^9/\text{л}$, середнє значення $11,06 \pm 3,30 \times 10^9/\text{л}$. Хворих було поділено на підгрупи відповідно до цієї величини: підгрупу 1 склали хворі з кількістю лейкоцитів $< 10,8 \times 10^9/\text{л}$,

підгрупу 2 – хворі з кількістю лейкоцитів $>10,8 \times 10^9/\text{л}$.

При порівнянні груп було встановлено, що в підгрупі 2 обстежених (з лейкоцитозом $>10,8 \times 10^9/\text{л}$) достовірно частіше зустрічалися хворі з передньою локалізацією ураження ($\chi^2=4,89$; $p=0,03$). Хворі підгрупи 2 мали достовірно вище максимальне значення МВ-фракції креатинінфосфокінази (МВ-КФК) ($p=0,001$), вчСРБ при надходженні в стаціонар ($p=0,03$). В гострому періоді ІМ хворі підгрупи 2 мали достовірно більшу частоту ускладнень ($\chi^2=7,77$; $p=0,005$), а у віддаленому періоді, через 1 рік спостереження – нижчу ФВ ЛШ ($p=0,03$) і вищий ризик небажаних подій ($\chi^2=5,66$; $p=0,02$).

Підгрупи достовірно не відрізнялись за основними клініко-анамнестичними параметрами – віком, статтю, наявністю в анамнезі АГ, СД 2 типу, паління, ожиріння, а також часом від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, балом за шкалою ТІМІ, частотою формування патологічного зубця Q на ЕКГ, ЧСС в першу і другу добу захворювання, ШКФ та показниками ЕхоКС в гострому періоді ІМ.

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих в залежності від рівня лейкоцитозу наведена в табл. 4.14.

Таблиця 4.14 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST в залежності від рівня лейкоцитозу

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 $< 10,8 \times 10^9/\text{л}$ (n=50)	Підгрупа 2 $> 10,8 \times 10^9/\text{л}$ (n=50)	p-рівень
1	2	3	4
Вік, роки	58,25±9,65	58,21±11,53	0,82
Чоловіча стать, n (%)	36 (72)	35 (70)	0,82
АГ, n (%)	35 (70)	34 (68)	0,83
ЦД 2 типу, n (%)	10 (20)	4 (8)	0,28

Продовження таблиці 4.14

1	2	3	4
Паління, n (%)	31 (62)	34 (68)	0,53
Ожиріння, n (%)	15 (30)	9 (18)	0,16
Час до початку ТЛТ, хв.	150 (90; 180)	142,5 (120; 180)	0,65
Передня локалізація, n (%)	17 (34)	28 (56)	0,03
Бал за шкалою ТІМІ	2 (1;4)	2 (1;4)	0,84
ЧСС при надходженні, уд/хв.	76 (66; 84)	76 (64; 88)	0,85
ЧСС на другу добу, уд/хв.	71 (60;80)	72 (67; 82)	0,23
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	71 (57; 84)	74 (57; 81)	0,94
КФК, Од/л	148,55 (74,10; 249,30)	308,00 (152,20; 486,90)	0,001
Показники ЕхоКС в гострому періоді ІМ			
ЛП, см	4,3 (3,9; 4,6)	4,2 (4,0; 4,5)	0,63
КДО ЛШ, мл	124 (118; 147)	130 (118; 135)	0,82
КСО ЛШ, мл	62 (54; 70)	58 (54; 79)	0,69
ФВ ЛШ, %	51 (47; 58)	50 (45; 56)	0,32
ТЗС ЛШ, см	1 (1; 1,1)	1,1 (1; 1,1)	0,67
ТМШП, см	1,1 (1; 1,1)	1,1 (1; 1,1)	0,83
ПП, см	3,75 (3,70;3,80)	3,8 (3,6; 3,8)	0,45
ПШ, см	2,35 (2,30; 2,40)	2,4 (2,3; 2,4)	0,93
ММ ЛШ, г	204 (180; 225)	198 (171; 225)	0,86

При порівнянні рівня лейкоцитозу у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST відповідно до локалізації інфаркту встановлено, що у хворих з передньою локалізацією середня кількість лейкоцитів була дещо більшою і становила $11,66 \pm 3,49 \times 10^9/\text{л}$, тоді як у хворих з іншою локалізацією – $10,56 \pm 3,05 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,07$).

З метою встановлення зв'язку рівня лейкоцитів з досліджуваними параметрами у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST був проведений кореляційний аналіз. Встановлений кореляційний зв'язок рівня лейкоцитів з ефективністю ТЛТ ($r=-0,26$; $p=0,02$), прямий зв'язок з найвищим значенням КФК ($r=+0,42$; $p<0,001$) та показниками ЕхоКС у віддаленому періоді – КДО ЛШ ($r=+0,41$; $p=0,007$), КСО ЛШ ($r=+0,51$; $p<0,001$), ФВ ЛШ ($r=-0,50$; $p<0,001$), ММ ЛШ ($r=+0,35$; $p=0,03$). У той же час не виявлено кореляційного зв'язку з такими показниками як вік хворих, бал за шкалою ТІМІ, часом від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, ЧСС при надходженні в стаціонар і на другу добу захворювання, ШКФ, показниками ЕхоКС при дослідженні в гострому періоді ІМ. В табл. 4.15 наведено результати кореляційного аналізу зв'язку рівня лейкоцитів з клініко-анамнестичними, лабораторними та Ехо-КГ показниками у обстежених хворих.

Таблиця 4.15 – Кореляційний зв'язок рівня лейкоцитозу з клініко-анамнестичними, лабораторними та Ехо-КГ показниками у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Показник	r	p-рівень
1	2	3
Вік	-0,08	0,46
Бал за шкалою ТІМІ	+0,03	0,79
Час до проведення ТЛТ	-0,002	0,98
ЧСС при надходженні	-0,06	0,59
ЧСС на другу добу	+0,09	0,39
Ефективність ТЛТ	-0,26	0,02
ШКФ	+0,02	0,87
Найвище значення КФК	+0,42	<0,001

Продовження таблиці 4.15

1	2	3
Показники ЕхоКС в гострому періоді		
ЛП	+0,03	0,75
КДО ЛШ	+0,05	0,64
КСО ЛШ	+0,10	0,36
ФВ ЛШ	-0,12	0,27
ТЗС ЛШ	+0,10	0,32
ТМШП	+0,01	0,90
ПП	-0,05	0,67
ПШ	+0,13	0,20
Показники ЕхоКС у віддаленому періоді		
ЛП	+0,18	0,25
КДО ЛШ	+0,41	0,007
КСО ЛШ	+0,51	<0,001
ФВ ЛШ	-0,50	<0,001
ТЗС ЛШ	+0,12	0,44
ТМШП	+0,14	0,38
ПП	+0,26	0,10
ПШ	-0,01	0,96
ММ ЛШ	+0,35	0,03

Для встановлення предикторної цінності кількості лейкоцитів у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST щодо ефективності ТЛТ був проведений ROC-аналіз. Встановлена достовірна предикторна цінність кількості лейкоцитів щодо ефективності ТЛТ: площа під ROC кривою мала значення 0,65 (95% довірчий інтервал 0,54 - 0,76). При використанні точки розподілу $11,0 \times 10^9/\text{л}$ чутливість складала 69,6%, специфічність – 64,7%.

ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від рівня

лейкоцитозу у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST наведена на рис. 4.9.

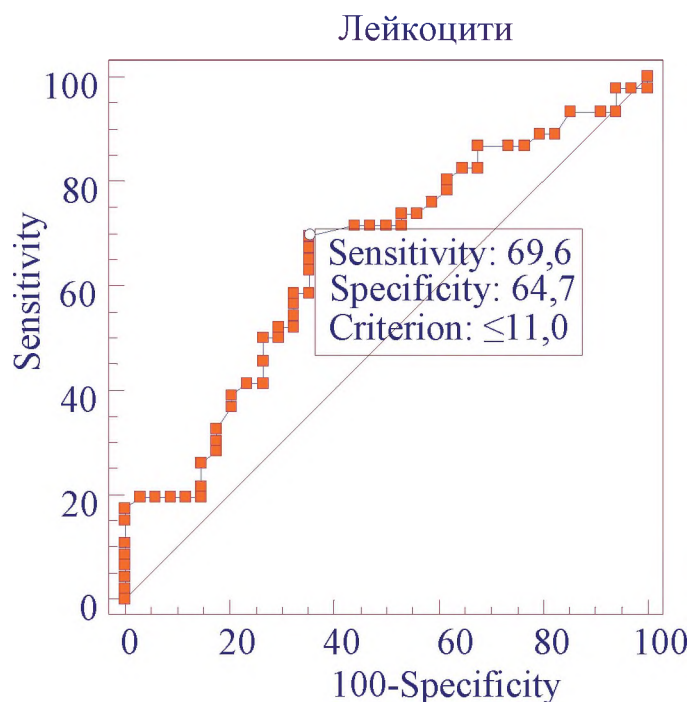


Рисунок 4.9 – ROC-крива для передбачення ефективності ТЛТ в залежності від рівня лейкоцитозу у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Таким чином, хворі на ГКС з елевацією сегменту ST, що мали кількість лейкоцитів, більшу за медіану ($>10,8 \times 10^9/\text{л}$), мали достовірно більшу частоту передньої локалізації ІМ та вище максимальне значення МВ-КФК, що відповідає більшому об'єму ураження, а також достовірно вищий рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар. Ці хворі мали більшу частоту ускладнень в гострому періоді ІМ, а також більшу частоту кінцевих точок та гірші показники об'ємів ЛШ і нижчу ФВ ЛШ за результатами ЕхоКС через 1 рік від розвитку ІМ. Рівень лейкоцитів при надходженні в стаціонар $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ був асоційований з неефективністю ТЛТ.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [15, 16, 38, 43].

РОЗДІЛ 5

ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ГОСТРИЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОД

5.1 Чинники, що впливають на ефективність тромболітичної терапії та сприяють формуванню патологічного зубця Q на електрокардіограмі у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST

При оцінці ефективності ТЛТ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за результатами аналізу динаміки сегменту ST на ЕКГ було встановлено, що ТЛТ була ефективною у 56 (56%) хворих, не ефективною у 44 (44%) хворих. Хворих було поділено на підгрупи відповідно до ефективності ТЛТ; підгрупу 1 склали хворі з ефективною ТЛТ, підгрупу 2 – хворі з неефективною ТЛТ. В табл. 5.1 наведена клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за підгрупами у відповідності до ефективності ТЛТ.

Таблиця 5.1 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих у відповідності до ефективності ТЛТ

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 ТЛТ ефективна (n=56)	Підгрупа 2 ТЛТ не ефективна (n=44)	p-рівень
1	2	3	4
Вік, роки	57,74±9,94	60,29±12,08	0,25
Чоловіча стать, n (%)	39 (69,6)	37 (84,31)	0,22
АГ, n (%)	41 (73,2)	28 (68,3)	0,30
СД, n (%)	8 (14,3)	6 (13,6)	0,93

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
Паління, n (%)	36 (64,3)	29 (65,9)	0,87
Передня локалізація, n (%)	21 (37,5)	24 (54,5)	0,06
Бал за шкалою ТІМІ,	2 (1; 3)	3 (2; 4)	0,01
Час до ТЛТ, хв.	130 (90; 180)	150 (120; 180)	0,35
ЧСС в першу добу, уд/хв.	76 (65; 84)	76 (64; 88)	0,89
ЧСС в другу добу, уд/хв.	70 (60; 76)	78 (65; 86)	0,02
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	9,70 (8,40; 12,50)	11,65 (9,40; 13,40)	0,02
Глікемія, ммоль/л	6,1 (5,4; 7,5)	6,7 (5,9; 8,3)	0,13
КФК, максимальне значення, Од/л	146,9 (67,7; 257,9)	289,2 (166,4; 496,9)	0,002
Ускладнення гострого періоду	13 (23,2)	19 (43,2)	0,03
Шлуночкові порушення ритму	5 (8,9)	3 (6,8)	0,70
Інші ускладнення	10 (17,9)	17 (38,6)	0,02
ЛП, см	4,2 (3,8; 4,4)	4,3 (4,0; 4,7)	0,05
КДО ЛШ, мл	118 (113; 130)	130 (118; 160)	<0,001
КСО ЛШ, мл	58 (51; 66)	66 (58; 79)	0,003
ФВ ЛШ, %	52 (49; 58)	47 (43; 55)	0,002

Встановлено, що в підгрупі 2 спостерігалася тенденція до переважання хворих з передньою локалізацією ІМ, що не досягла рівня статистичної значущості ($\chi^2 = 3,55$; $p=0,06$), а також хворі підгрупи 2 мали достовірно більший бал за шкалою ТІМІ ($p=0,01$) і вищу ЧСС на другу добу захворювання ($p=0,02$). За віком, розподілом за статтю, розповсюдженістю АГ, ЦД 2 типу, паління підгрупи достовірно не відрізнялись. При аналізі лабораторних даних встановлено, що хворі підгрупи 2 мали достовірно вище максимальне значення МВ-КФК ($p=0,002$) та достовірно вищу кількість лейкоцитів при надходженні в стаціонар ($p=0,02$). У хворих підгрупи 2 спостерігалися достовірно гірші показники ЕхоКС при дослідженні в гострому періоді ІМ: більше значення КДО ЛШ ($p<0,001$), КСО ЛШ ($p=0,003$), менше значення ФВ ЛШ ($p=0,002$).

У хворих підгрупи 2 була встановлена вища частота ускладнень госпітального перебігу ($\chi^2 = 4,51$; $p=0,03$) та небажаних подій протягом 1 року спостереження ($\chi^2 = 5,22$; $p=0,02$). У них спостерігалась тенденція до більшого ризику формування патологічного зубця Q на ЕКГ ($\chi^2 = 3,02$; $p=0,08$).

Неефективність ТЛТ була також асоційована з рівнем лейкоцитів периферичної крові $>11,0 \times 10^9/\text{л}$, вчСРБ $>11,03$ мг/л, АДМА $>1,4$ мкмоль/л. 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, обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST було поділено на підгрупи відповідно до наявності на ЕКГ патологічного зубця Q. Підгрупу 1 склали 82 особи з наявністю зубця Q, підгрупу 2 – 16 хворих, у яких зубець Q був відсутній. Зі 100 хворих, обстежених на II етапі (група ІІа), 2 особи мали анамнез ІМ з формуванням патологічного зубця Q, їхні дані до аналізу не включалися. В табл. 5.2 наведена клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за підгрупами, відповідно до наявності формування патологічного зубця Q на ЕКГ.

Таблиця 5.2 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST відповідно до наявності формування патологічного зубця Q на ЕКГ

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n=82)	Підгрупа 2 (n=16)	p-рівень
1	2	3	4
Вік, роки	58,70±10,57	54,38±10,14	0,14
Чоловіча стать, n (%)	63 (76,2)	12 (75,0)	0,55
АГ, n (%)	62 (75,6)	6 (37,5)	0,001
ЦД 2 типу, n (%)	12 (14,6)	1 (6,3)	0,3
Стабільна стенокардія, n (%)	3 (3,7)	1 (6,3)	0,52
ГПМК, n (%)	7 (8,5)	-	0,25
Паління, n (%)	52 (63,4)	13 (81,3)	0,17
Час до ТЛТ, хв.	150 (113; 180)	120 (60; 180)	0,04
Бал за шкалою ТІМІ,	2 (1; 4)	1 (1; 2)	0,06
Клас III-IV за Killip, n (%)	12 (14,6)	-	0,11
Передня локалізація ІМ, n (%)	34 (41,5)	11 (68,8)	0,04
Догоспітальна ТЛТ, n (%)	25 (30,5)	10 (62,5)	0,02
ТЛТ фібрин-специфічним тромболітиком, n (%)	33 (40,2)	10 (62,5)	0,09
ЧСС при надходженні, уд/хв.	75,70±16,05	75,63±16,67	0,99
ЧСС на другу добу захворювання, уд/хв.	73,59±12,11	67,83±11,11	0,08
ШКФ, мл/хв./1,73 м ² (M±σ)	73,42±21,36	72,36±15,92	0,85
Лейкоцитоз, ×10 ⁹ клітин/л	11,10±3,33	11,07±3,81	0,97

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4
Глікемія, ммоль/л	7,08±2,12	6,50±1,72	0,31
C-реактивний білок, мг/л	14,13 (7,27; 42,82)	3,51 (2,49; 8,90)	0,006
Навантажувальна доза статинів, n (%)	45 (54,9)	7 (43,8)	0,29
ЧШВ, n (%)	30 (36,6)	5(31,2)	0,47
ЛП, см	4,3 (4,0; 4,5)	3,9 (3,6; 4,5)	0,10
КДО ЛШ, мл	130 (118; 147)	118 (113; 130)	0,04
КСО ЛШ, мл	62 (58; 74)	51 (44; 54)	<0,001
ФВ ЛШ, %	49 (45; 55)	58,5 (56; 60)	<0,001
ТЗС ЛШ, см	1,1 (1; 1,1)	1 (0,9; 1,1)	0,11
ТМШП, см	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,02
ПП, см	3,8 (3,7; 3,8)	3,7 (3,5; 3,8)	0,12
ПШ, см	2,35 (2,3; 2,4)	2,4 (2,3; 2,4)	0,65
ММ ЛШ, г	204,5 (184,0; 225,0)	186,0 (135,0; 211,0)	0,03
Ускладнений перебіг, n (%)	32 (39,0)	4 (25,0)	0,22
Шлуночкові порушення ритму, n (%)	7 (8,5)	1 (6,3)	0,61
Формування гострої аневризми ЛШ, n (%)	4 (4,9)	-	0,36

Підгрупи достовірно не відрізнялись за більшістю клініко-анамнестичних параметрів – віком, розподілом хворих за статтю, анамнезом ЦД 2 типу, стабільної стенокардії, ГПМК, наявністю ожиріння. В той же час, у хворих підгрупи 1 (ІМ з формуванням патологічного зубця Q) достовірно

частіше в анамнезі була АГ (75,6% та 37,5%, $p=0,001$).

Щодо перебігу ГКС з елевацією сегменту ST, у хворих підгрупи 2 (ІМ без формування патологічного зубця Q) локалізація ураження частіше була передньою ($p=0,04$), проте у них спостерігалась тенденція до нижчого балу за шкалою ТІМІ ($p=0,06$). Хворі підгрупи 2 мали також достовірно нижчий рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар ($p=0,006$). За іншими лабораторними показниками - рівнем лейкоцитів, глікемією, ШКФ, а також ЧСС при надходженні в стаціонар і на другу добу захворювання достовірних відмінностей між підгрупами хворих не виявлено.

У хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, у яких не відбулося формування патологічного зубця Q на ЕКГ, тромболізіс достовірно частіше був проведений догоспітально (62,5% проти 30,5%, $p=0,02$). Відповідно, час від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ в підгрупі 2 виявився достовірно меншим у порівнянні з підгрупою 1: час до ТЛТ склав у них 120 (60; 180) хвилин, тоді як в підгрупі 1 - 150 (112,5; 180) хвилини ($p=0,04$). У хворих з Q-негативним ІМ спостерігалась тенденція до застосування переважно фібрин-специфічних тромболітиків, проте вона не досягла рівня статистичної значущості ($p=0,09$). Частота проведення ЧШВ в гострому періоді ІМ в нашому дослідженні не впливала на ризик формування патологічного зубця Q, імовірно, через пізнє виконання цього втручання. Частота призначення навантажувальної дози статинів у хворих обох підгруп достовірно не відрізнялась ($p=0,29$).

В гострому періоді ІМ у хворих підгрупи 1 визначались достовірно гірші показники структурно-функціонального стану ЛШ за даними ЕхоКС. Так, значення ФВ ЛШ склало в підгрупі 1 – 49 (45; 55) %, в підгрупі 2 – 58,5 (56; 60) % ($p<0,001$). КДО та КСО ЛШ виявились достовірно більшими у порівнянні з показниками в підгрупі 2: КДО становив 130 (118; 147) мл і 118 (113; 130) мл, відповідно ($p=0,04$), КСО – 62 (58; 74) мл і 51 (44; 54) мл, відповідно ($p<0,001$), що відповідає більшій глибині ушкодження міокарда у хворих з патологічним зубцем Q. В підгрупі 1 хворих частіше була в анамнезі АГ та визначалась більша маса міокарда ЛШ і товщина міжшлуночкової

перетинки, порівняно з хворими підгрупи 2: ММ ЛШ становила у хворих з Q-позитивним ІМ 204,5 (184,0; 225,0) г проти 186,0 (135,0; 211,0) г, відповідно ($p=0,03$); ТМШП - 1,1 (1,0; 1,1) см та 1,0 (0,9; 1,1) см, відповідно ($p=0,02$). За частотою ускладнень гострого періоду, зокрема частотою шлуночкових аритмій, аневризм ЛШ, підгрупи достовірно не відрізнялись.

Отже, у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST ризик формування патологічного зубця Q на ЕКГ був асоційований з анамнезом АГ, більшим часом до від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, більшим балом за шкалою ТІМІ та вищим рівнем вчСРБ при надходженні в стаціонар, передньою локалізацією ураження. Наявність патологічного зубця Q на ЕКГ у обстежених хворих асоційована з більшими КДО та КСО ЛШ, а також меншим значенням ФВ ЛШ.

5.2 Чинники, що впливають на розвиток ускладнень та формування післяінфарктної дилатації лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда через 1 рік спостереження

У відповідності до дизайну роботи, через 1 рік від включення в дослідження у обстежених хворих була зібрана інформація щодо кінцевих точок. Кінцевими точками вважали смерть, повторний ІМ, потребу у реваскуляризації у віддаленому періоді (стенування або аорто-коронарне шунтування за клінічними показаннями). Така інформація була зібрана у 91 особи. Повторна ехокардіоскопія (ЕхоКС) проведена у 60 із цих хворих.

Середній вік обстежених хворих становив $57,81 \pm 10,81$ років, чоловіків було 70 (76,9%), жінок 21 (23,1%). Середній вік чоловіків склав $54,32 \pm 9,62$ роки, жінок – $61,62 \pm 8,09$ років ($p=0,02$). У 64 (70,3%) хворих в анамнезі відмічалась АГ, 12 (13,2%) страждали на ЦД 2 типу. Така шкідлива звичка як паління спостерігалась у 59 (64,8%) із обстежених хворих. Стенокардію до розвитку ІМ відзначали 4 (4,4%) пацієнти. Невелика частина хворих вже мала анамнез гострих серцево-судинних подій: ІМ був повторним у 1 (1,1%) хворого, 6 (6,6%) перенесли раніше ГПМК.

ІМ передньої локалізації спостерігався у 41 (45,1%) хворого. Час до проведення ТЛТ склав 150 (94; 180) хвилин, в тому числі у 35 (38,5%) хворих ТЛТ була проведена на догоспітальному етапі. У 30 (33%) хворих також було виконане стентування коронарних артерій в гострому періоді ІМ.

Протягом року ускладнений перебіг спостерігався у 13 осіб (14,3%). Розподіл ускладнень в структурі комбінованої кінцевої точки у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST протягом 1 року спостереження був наступним: стентування коронарних артерій – 6 (46,1%) осіб; смерть – 3 (23,1%) особи, в тому числі 2 серцевих смерті і одна від онкологічного захворювання; аорто-коронарне шунтування – 2 (15,4%) особи; повторний ІМ – 2 (15,4%) особи. Через малу кількість хворих, що перенесли певні події, аналіз за окремими подіями не проводився.

На рис. 5.1 представлений розподіл ускладнень в структурі комбінованої кінцевої точки у обстежених хворих протягом 1 року спостереження.

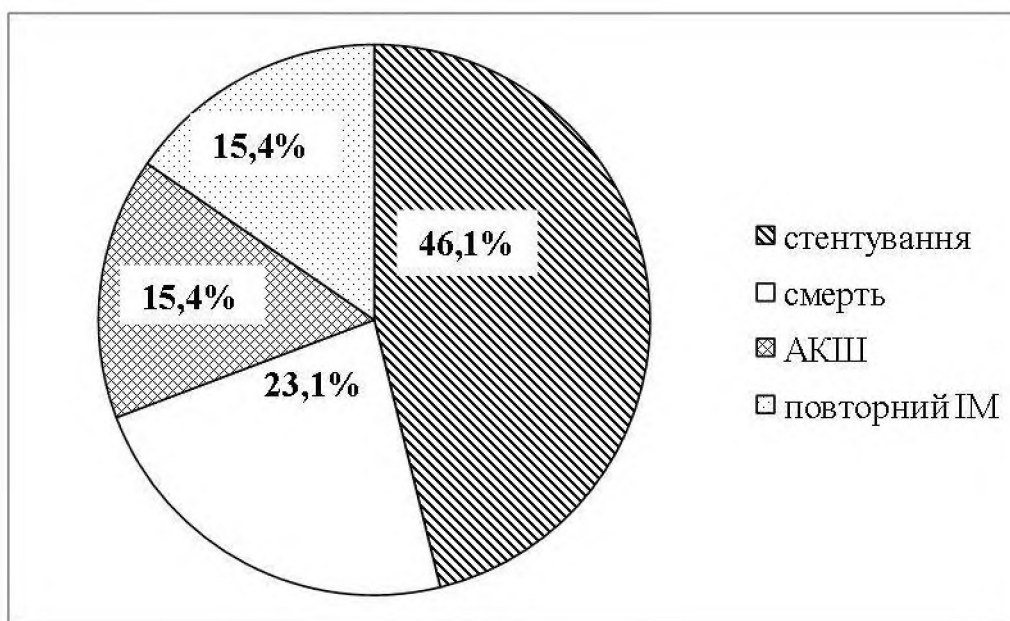


Рисунок 5.1 – Розподіл ускладнень в структурі комбінованої кінцевої точки у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST протягом 1 року спостереження

При порівнянні хворих, що не мали кінцевих точок (підгрупа 1), з тими, що перенесли відповідні події (підгрупа 2), було встановлено, що в підгрупі 2 було достовірно більше хворих з передньою локалізацією ІМ (39,7% та 76,9%, відповідно, $p=0,032$). Жодному з цих хворих не було виконане стентування в гострому періоді захворювання. Хворі підгрупи 2 мали більшу частоту серцевих скорочень (ЧСС) як при надходженні до стаціонару, так і на другу добу захворювання, причому щодо ЧСС на другу добу відмінність була достовірною ($71,01 \pm 12,38$ уд/хв. та $77,36 \pm 7,84$ уд/хв. відповідно, $p=0,045$). Достовірно більша частка хворих з підгрупи 2 мала стенокардію до розвитку ГКС з елевацією сегменту ST – 1 (1,3%) та 3 (23,1%), відповідно, $p=0,009$. За іншими клініко-анамнестичними чинниками підгрупи обстежених хворих достовірно не відрізнялись. Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих до наявності ускладнень протягом 1 року спостереження наведена в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих відповідно до наявності ускладнень протягом 1 року спостереження

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n = 78)	Підгрупа 2 (n = 13)	p-рівень
1	2	3	4
Вік, років	$57,18 \pm 1,09$	$61,62 \pm 10,17$	0,257
Чоловіча стать, n (%)	62 (79,5)	8 (61,5)	0,216
АГ, n (%)	53 (67,9)	11 (84,6)	0,374
Паління, n (%)	51 (65,4)	8 (61,5)	0,788
ЦД 2 типу, n (%)	10 (12,8)	2 (15,4)	0,542
Обтяжена спадковість, n (%)	17 (21,8)	2 (15,4)	0,459
Ожиріння, n (%)	16 (20,5)	3 (23,1)	0,833

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4
ІМТ, кг/м ²	28,38 ± 4,96	27,10 ± 4,87	0,390
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (1,3)	0	0,857
Стенокардія до ІМ, n (%)	1 (1,3)	3 (23,1)	0,009
ГПМК в анамнезі, n (%)	5 (6,4)	1 (7,7)	0,666
Передня локалізація ІМ, n (%)	31 (39,7)	10 (76,9)	0,032
Час до проведення ТЛТ, хв.	150 (90; 180)	130 (120; 150)	0,739
Догоспітальний фібриноліз, n (%)	32 (41,03)	3 (23,10)	0,218
ЧСС при надходженні в стаціонар, уд/хв.	75,45 ± 17,99	80,92 ± 13,03	0,203
ЧСС на другу добу захворювання, уд/хв.	71,01 ± 12,38	77,36 ± 7,84	0,045
Стентування в гострому періоді ІМ, n (%)	28 (35,9)	3 (23,1)	0,752
серед них у першу добу ІМ	11 (14,1)	2 (15,4)	0,760

При аналізі лабораторних даних було встановлено, що рівень вчСРБ у обстежених хворих склав 10,8 (5,6; 20,0) мг/л, рівень АДМА - 0,72 (0,34; 1,65) мкмоль/л. Хворі з підгрупи 2 мали вірогідно вищий рівень вчСРБ при надходженні до стаціонару (16,3 (6,7; 27,7) мг/л проти 9,9 (5,4; 18,8) мг/л в підгрупі 1, $p=0,006$). Рівні АДМА, а також розподіл генотипів T-786C поліморфізму гену eNOS, у виділених підгрупах хворих достовірно не відрізнялись.

З метою вивчення характеру зв'язку ризику виникнення ускладнень з досліджуваними чинниками було проведено покроковий регресійний аналіз. Отримана достовірна регресійна модель ($p<0,001$), згідно з якою збільшення ризику настання кінцевих точок у обстежених хворих пов'язано з наявністю в анамнезі стабільної стенокардії напруги ($p<0,001$), передньою локалізацією

ІМ ($p=0,004$), зменшенням ФВ ЛШ в гострому періоді ІМ ($p=0,038$), збільшенням рівня вчСРБ ($p=0,047$), стажу паління ($p=0,028$) та з жіночою статтю ($p=0,046$). Результати регресійного аналізу зв'язку досліджуваних параметрів з ризиком ускладнень протягом 1 року спостереження наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників з ризиком ускладнень протягом 1 року спостереження за даними регресійного аналізу ($R^2=0,38$; $p<0,001$)

Показник	B	Std.Err. of B	p - рівень
Наявність стенокардії до ІМ	0,66	0,16	<0,001
Передня локалізація ІМ	-0,19	0,07	0,004
ФВ ЛШ 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 встановлення предикторної цінності досліджуваних чинників щодо ризику ускладнень у хворих через 1 рік спостереження після перенесеного ІМ був проведений ROC аналіз.

Встановлена достовірна предикторна цінність стажу паління (рис. 5.2): при використанні точки розподілу >33 років чутливість складала 83,3%, специфічність – 57,9%, площа під ROC-кривою мала значення 0,83 (95% довірчий інтервал 0,68 - 0,98).

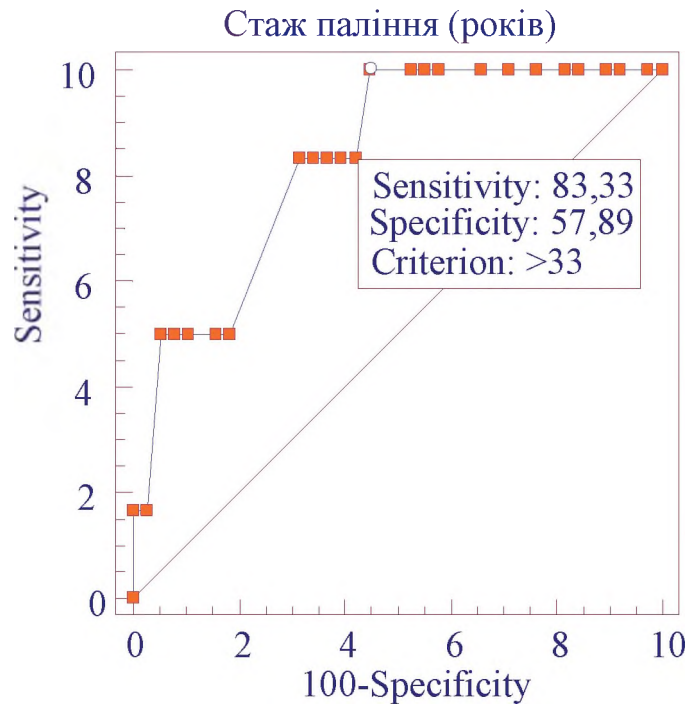


Рисунок 5.2 – ROC-крива для передбачення ризику ускладнень в залежності від стажу паління

Таким чином, при регресійному аналізі встановлено незалежний внесок тривалості впливу такого фактора, як паління, щодо збільшення ризику ускладнень протягом 1 року спостереження у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Встановлена за допомогою ROC аналізу за оптимальною чутливістю та специфічністю величина тривалості паління склала 33 роки. Варто відмітити, що тривалість паління у обстежених хворих була значною і становила 33 (19; 40) років.

Для рівня вчСРБ площа під ROC-кривою мала значення 0,71 (95% довірчий інтервал 0,52 - 0,90). При використанні точки розподілу >5,21 мг/л чутливість метода складала 87,5%, специфічність – 39,2%. ROC-крива для передбачення ризику ускладнень в залежності від рівня вчСРБ представлена на рис. 5.3.

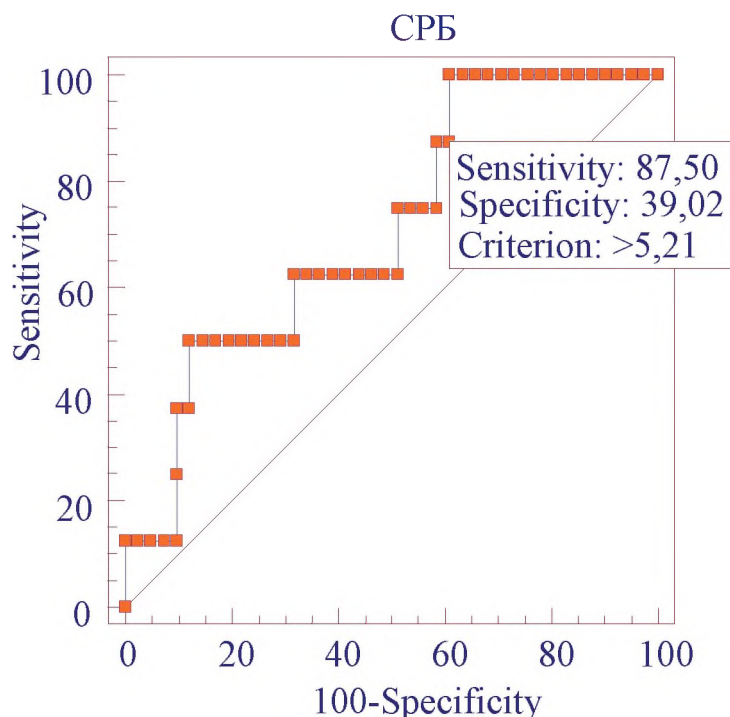


Рисунок 5.3 – ROC-крива для передбачення ризику небажаних подій в залежності від рівня вчСРБ

Результати регресійного аналізу вказують на незалежний внесок рівня вчСРБ у ризик розвитку ускладнень протягом 1 року спостереження у обстежених хворих, що свідчить про вплив активації системного запалення, визначеного за рівнем вчСРБ, на прогноз хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. При проведенні ROC аналізу величина рівня вчСРБ, визначена за оптимальним співвідношенням чутливості і специфічності, складала 5,21 мг/л.

Встановлена також достовірна предикторна цінність ЧСС на другу добу ІМ: площа під ROC-кривою мала значення 0,70 (95% довірчий інтервал 0,57 - 0,84). При використанні точки розподілу >72 уд/хв чутливість метода складала 85,7%, специфічність 61,8%. ROC-крива для передбачення ризику ускладнень в залежності від ЧСС на другу добу ІМ представлена на рис. 5.4.

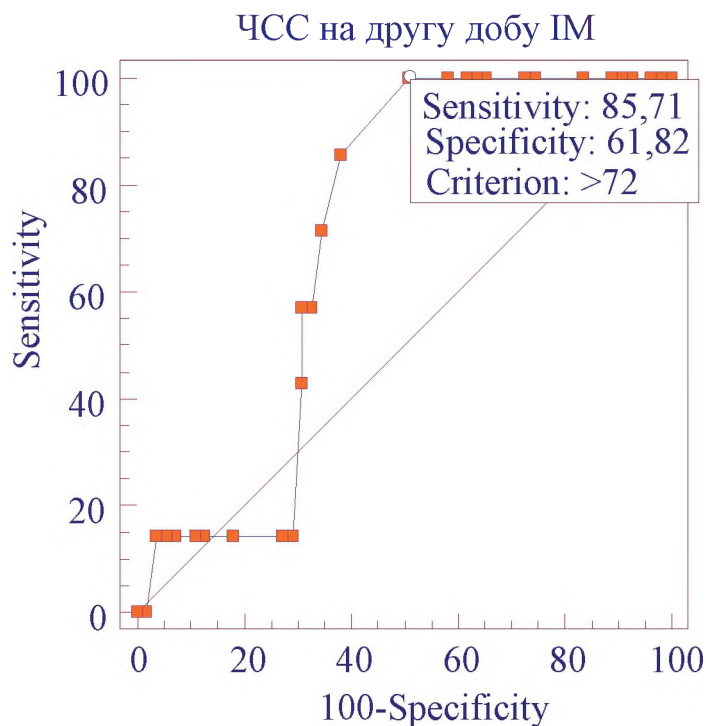


Рисунок 5.4 – ROC-крива для передбачення ризику небажаних подій в залежності від ЧСС на другу добу ІМ

Отже, при страфікації ризику розвитку ускладнень протягом року після перенесеного ГКС з елевацією сегменту ST слід враховувати: рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар $>5,21$ мг/л, стаж паління понад 33 років, ЧСС на другу добу ІМ понад 72 уд/хв., а також наявність стенокардії до розвитку ІМ, передню його локалізацію та жіночу стать.

Серед обстежених хворих, яким була проведена повторна ЕхоКС через (12 ± 2) місяці від розвитку ГКС з елевацією сегменту ST, середній вік становив $55,9 \pm 9,73$ років, чоловіків було 47 (78,3%). 43 (71,7%) хворих мали в анамнезі АГ, у 7 (11,7%) спостерігався ЦД 2 типу. Серед обстежених хворих 41 (68,3%) палили. Стабільну стенокардію напруги в анамнезі відзначали 3 (5%) пацієнта. ІМ був повторним у 1 (1,7%) хворого, 4 (6,7%) переносили в минулому ГПМК. Передня локалізація ураження спостерігалася у 22 (36,7%) хворих. Час від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ склав 145 (90; 180) хвилин, у 23 (38,3%) пацієнтів

ТЛТ була проведена догоспітально. У 19 (31,7%) хворих було виконане стентування коронарних артерій в гострому періоді ІМ.

При оцінці параметрів ЕхоКС в динаміці через 1 рік від початку захворювання було виявлено, що значення основних ультразвукових показників залишилися практично незмінними. Дані щодо структурно-функціонального стану серця у обстежених хворих в гострому періоді ІМ і через 1 рік спостереження наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5 – Структурно-функціональний стан серця у обстежених хворих у гострому періоді ІМ та через 1 рік

Показники, одиниці вимірювань	ЕхоКС в гострому періоді (n=100)	ЕхоКС у віддаленому періоді (n=60)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 4,6)	4,3 (4,0; 4,5)	0,399
КДО ЛШ, мл	124,0 (118,0; 135,0)	127,0 (114,3; 152,3)	0,788
КСО ЛШ, мл	58,0 (54,0; 66,0)	62,0 (45,8; 74,0)	0,614
ФВ ЛШ, %	53,0 (48,3; 56,8)	51,0 (42,0; 56,0)	0,358
ММ ЛШ, г	192,0 (157,0; 225,0)	170,0 (135,0; 200,5)	0,093

В якості маркера післяінфарктного ремоделювання ЛШ був використаний описаний в літературі критерій, а саме післяінфарктна дилатація ЛШ - приріст КДО ЛШ на 20% і більше у віддаленому періоді порівняно з першим дослідженням після розвитку ІМ [161, 188]. Було встановлено, що розміри ЛШ збереглися незмінними у 47 (78,3%), а післяінфарктна дилатація ЛШ на 20% відбулася у 13 (21,7%) обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Хворі були розподілені на підгрупи відповідно до відсутності (підгрупа 1) або наявності (підгрупа 2) післяінфарктної дилатації ЛШ.

Виявлено, що хворі підгрупи 2, у яких в подальшому розвинулася післяінфарктна дилатація ЛШ, в гострому періоді ІМ мали кращі параметри структурно-функціонального стану серця – менші значення КДО ЛШ

($p=0,01$), КСО ЛШ ($p=0,049$), ММ ЛШ ($p=0,031$). Близькими до статистичної достовірності виявились відмінності у розмірі порожнини ЛП ($p=0,060$) і значенні ФВ ЛШ ($p=0,071$).

Підгрупи виявились статистично співставними за основними клініко-анамнестичними параметрами – віком, статтю, даними анамнезу (АГ, ЦД 2 типу, палінням, обтяженою спадковістю, анамнезом ІМ, ГПМК та стабільної стенокардії напруги), антропометричними даними – ІМТ та наявністю ожиріння, локалізацією ІМ, часом від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ та догоспітальним її проведенням, ЧСС при надходженні в стаціонар та на другу добу захворювання, використанням ЧШВ. При аналізі лабораторних даних виявлено, що хворі підгрупи 2 мали достовірно вищий рівень вчСРБ та АДМА. При аналізі розподілу генотипу T-786С поліморфізму гену eNOS виявлена відносно більша розповсюдженість С алелю в підгрупі 2, проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості ($\chi^2=0,96$; $p=0,328$). В табл. 5.6 наведено клініко-анамнестичну характеристику обстежених хворих за підгрупами, відповідно до наявності у них післяінфарктної дилатації ЛШ

Таблиця 5.6 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих залежно від наявності у них післяінфарктної дилатації ЛШ

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1 (n=47)	Підгрупа 2 (n=13)	p
1	2	3	4
Вік, рок	55,72±9,74	56,54±10,05	0,667
Чоловіча стать, n (%)	37 (78,7)	10 (76,9)	0,810
АГ, n (%)	33 (70,2)	10 (76,9)	0,899
Паління, n (%)	30 (63,8)	11 (84,6)	0,137
ЦД 2 тип, n (%)	6 (12,8)	1 (7,7)	0,524
Обтяжена спадковість, n (%)	11 (23,4)	4 (30,8)	0,415

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (2,1)	0	0,797
Стенокардія до ІМ, n (%)	2 (4,3)	1 (7,7)	0,526
ГПМК в анамнезі, n (%)	3 (6,4)	1 (7,7)	0,634
Ожиріння, n (%)	12 (25,5)	2 (15,4)	0,360
ІМТ, кг/м ²	29,10±5,72	27,65±2,72	0,381
Передня локалізація ІМ, n (%)	15 (31,9)	7 (53,8)	0,328
Час до ТЛТ, хв.	125 (90; 180)	150 (145; 165)	0,110
Догоспітальний фібриноліз, n (%)	18 (38,3)	5 (38,5)	0,239
ЧШВ в гострому періоді ІМ, n (%)	16 (34,04)	3 (23,08)	0,784
ЧШВ в першу добу ІМ, n (%)	6 (12,8)	2 (15,4)	0,558
ЛП, см	4,3 (3,9; 4,7)	4 (3,8; 4,3)	0,060
КДО ЛШ, мл	130 (118; 147)	118 (97; 130)	0,028
КСО ЛШ, мл	62,0 (54,0; 73,0)	56,0 (39,5; 63,0)	0,049
ФВ ЛШ, %	50,0 (47,0; 56,0)	55,5 (51,5; 61,3)	0,071
ММ ЛШ, г	208,0 (162,0; 230,0)	178,5 (136,5; 189,0)	0,031
АДМА, мкмоль/л	0,58 (0,31; 2,04)	1,09 (0,74; 2,09)	0,043
Рівень вчСРБ, мг/л	8,98 (3,88; 17,59)	12,39 (4,99; 20,56)	0,041

З метою визначення зв'язку ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ з досліджуваними чинниками було проведено покроковий регресійний аналіз. Отримана достовірна регресійна модель ($R^2 = 0,42$; $p = 0,039$), згідно з якою збільшення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ пов'язане 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 ($p = 0,048$). Результати регресійного аналізу зв'язку ризику післяінфарктної

дилатації ЛШ з досліджуваними параметрами у обстежених хворих наведено в табл.5.7.

Таблиця 5.7 – Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників гострого періоду ІМ з ризиком післяінфарктної дилатації ЛШ за даними регресійного аналізу ($R^2=0,42$; $p=0,039$)

Показник	B	Std.Err.of B	p-рівень
ЛП	-1,08	0,32	0,001
ММ ЛШ	-0,007	0,003	0,015
Паління	0,34	0,13	0,014
Рівень вчСРБ	0,008	0,003	0,039
Стенокардія до ІМ	0,84	0,43	0,045
Передня локалізація	0,35	0,17	0,048

Для встановлення предикторної цінності ультразвукових показників, встановлених у хворих в гострому періоді ІМ (розміру ЛП, ММ ЛШ, КДО ЛШ), щодо ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ, був проведений ROC-аналіз.

Встановлена достовірна предикторна цінність розміру ЛП щодо ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ: при використанні точки розподілу $\leq 4,3$ см чутливість складала 84,6%, специфічність – 45,7%, Площа під ROC-кривою мала значення 0,67 (95% довірчий інтервал 0,53 - 0,82).

На рис. 5.5 наведена ROC-крива для передбачення ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ в залежності від розміру ЛП.

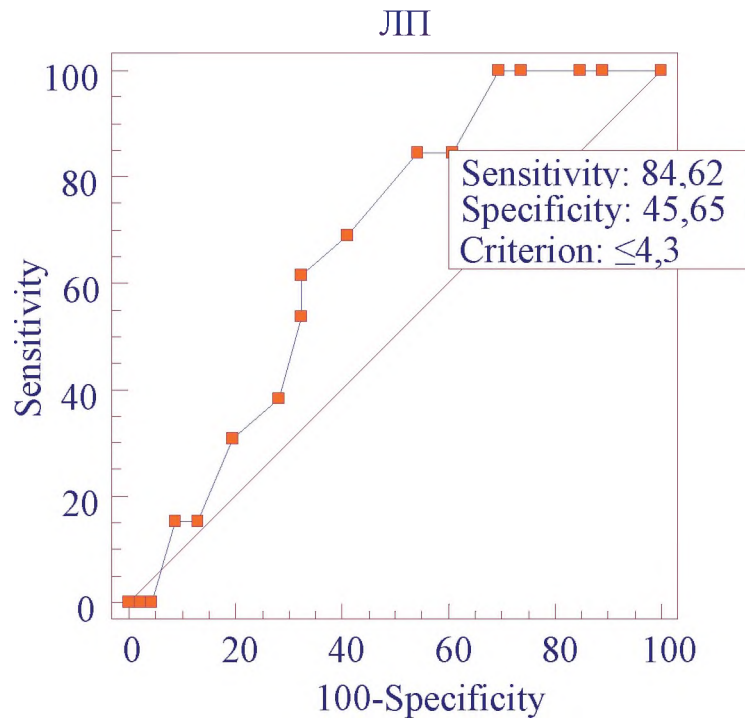


Рисунок 5.5 – ROC-крива для передбачення ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ в залежності від розміру ЛП

Таким чином, за результатами регресійного аналізу, менший розмір ЛП, встановлений при ЕхоКС в гострому періоді ІМ, є незалежним чинником збільшення ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ. За допомогою ROC аналізу встановлено, що оптимальне співвідношення чутливості та специфічності досягалося при використанні точки розподілу розміру ЛП $\leq 4,3$ см. Оскільки дилатація ЛП відбувається при збільшенні жорсткості міокарда ЛШ, отримані дані можуть свідчити про внесок цього механізму у перебіг післяінфарктної дилатації ЛШ.

Встановлена достовірна предикторна цінність ММ ЛШ щодо ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ. Площа під ROC-кривою мала значення 0,72 (95% довірчий інтервал 0,57 - 0,88), при використанні точки розподілу ≤ 190 г чутливість метода складала 80,0%, специфічність – 59,5%. ROC-криву для передбачення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ в

залежності від ММ ЛШ наведено на рис. 5.6.

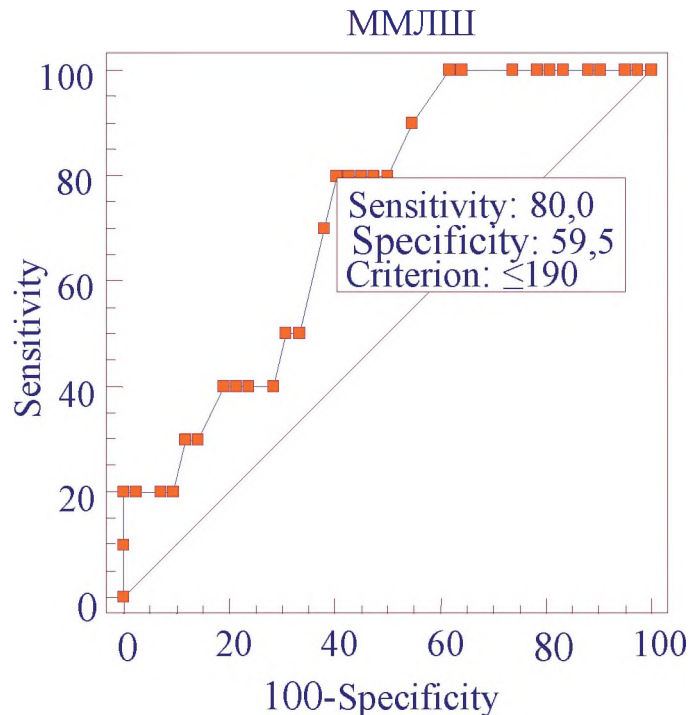


Рисунок 5.6 – ROC-крива для передбачення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ в залежності від ММ ЛШ

Як встановлено при регресійному аналізі, менша ММ ЛШ в гострому періоді ІМ є незалежним чинником збільшення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ у обстежених хворих протягом 1 року спостереження. При ROC аналізі встановлено, що точка розподілу цього показника з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності складала 190 г.

Встановлена також достовірна предикторна цінність КДО ЛШ в гострому періоді ІМ: площа під ROC-кривою мала значення 0,76 (95% довірчий інтервал 0,61 - 0,88). При використанні точки розподілу ≤ 118 мл чутливість метода складала 63,6%, специфічність 71,9%. На рис. 5.7 наведена ROC-крива для передбачення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ в залежності від КДО ЛШ.

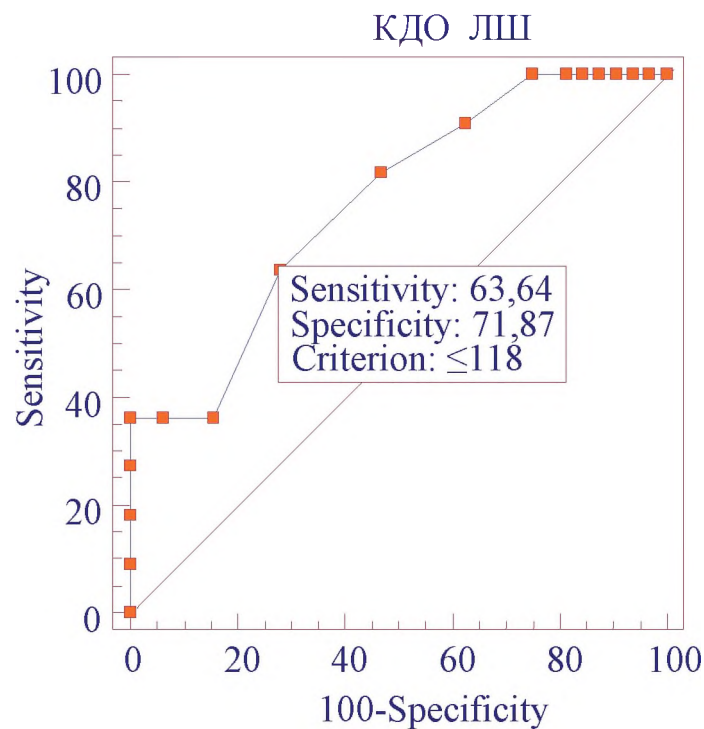


Рисунок 5.7 – ROC-крива для передбачення ризику післяінфарктної дилатації ЛШ в залежності від КДО ЛШ

Отже, через (12 ± 2) місяці від розвитку ГКС з елевацією сегменту ST у обстежених хворих середні значення досліджуваних показників структурно-функціонального стану серця залишились практично незмінними. Післяінфарктна дилатація порожнини ЛШ на 20% відбулася у кожного п'ятого хворого. Хворі з післяінфарктною дилатацією ЛШ мали кращі показники структурно-функціонального стану серця в гострому періоді ІМ. Ризик розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ був асоційований з такими чинниками як розмір ЛП $\leq 4,3$ см, ММ ЛШ ≤ 190 г, КДО ЛШ ≤ 118 мл, а також анамнезом стабільної стенокардії напруги і паління, та передньою локалізацією ІМ.

Матеріали даного розділу опубліковані у науковій праці [36].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хвороби системи кровообігу є провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності в Україні. Зокрема найпоширенішою патологією є ІХС, яка посідає перше місце серед причин первинної інвалідизації дорослих осіб [6]. Частота ГКС з елевацією сегменту ST в європейських країнах складає 43-144 випадки на 100000 населення на рік [47]; від ІМ в Україні щороку помирає близько 10 тисяч пацієнтів [14]. Важким ускладненням ГКС з елевацією сегменту ST є розвиток ХСН [125, 131]. В розвинутих країнах на ХСН страждає 1-2% дорослого населення [224], а смертність в перші 5 років від встановлення діагнозу перевищує 50% [82, 135]. Прогноз хворих, що перенесли ГКС з елевацією сегменту ST, прямо залежить від розміру зони ІМ та умов загоєння [122, 148, 172], які, в свою чергу, асоційовані зі швидкістю та повнотою відновлення кровотоку в зоні ураження [47, 77]. Пріоритетним шляхом відновлення коронарного кровообігу є первинне ЧШВ [26, 27, 47, 115]. В разі обмеженої доступності ЧШВ через тривалий час транспортування або з інших причин обґрунтованим є використання ТЛТ, зокрема у складі так званої фармако-інвазивної стратегії [47, 54, 115, 192, 194, 240]. В Україні потреба в ЧШВ значно перевищує кількість виконуваних процедур [6, 26, 27], отже ТЛТ є актуальною лікувальною стратегією для хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, а покращення прогнозування перебігу сприятиме використанню оптимальної лікувальної тактики.

Дисертаційне дослідження мало на меті оптимізацію прогнозування перебігу захворювання у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST на підставі вивчення впливу комплексу клініко-інструментальних та лабораторних чинників.

Отримані результати базуються на ретроспективному та проспективному спостереженні 207 хворих на гострий ІМ.

На першому, ретроспективному, етапі дослідження проаналізована

реальна практика ведення хворих на ГКС з елевацією сегменту ST на підставі вивчення архівних історій хвороби 100 пацієнтів, які послідовно надходили в комунальний заклад охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня №8» за період 12.2012-10.2013 і отримали ТЛТ. Завданням першого етапу дослідження було оцінити повноту виконання сучасних рекомендацій щодо лікування хворих з діагнозом ГКС з елевацією сегменту ST в реальному житті, встановити найбільш часті відхилення від рекомендацій та їх вплив на клінічний перебіг захворювання.

Другий етап роботи передбачав проспективне спостереження 107 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, госпіталізованих за період 11.2013 – 03. 2016 до відділення інтенсивної терапії комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня №8» та кардіологічного відділення комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» не пізніше ніж через 6 годин після розвитку коронарного больового синдрому. Всі пацієнти отримали ТЛТ і медикаментозну терапію у відповідності до дійсних рекомендацій. Поглиблене обстеження цієї групи хворих включало генетичні, біохімічні та інструментальні дослідження з метою визначення чинників, які впливають на перебіг госпітального періоду захворювання, а також віддалений прогноз щодо розвитку клінічних кінцевих точок та післяінфарктної дилатації ЛШ через 1 рік спостереження.

При аналізі архівних історій хвороби на першому етапі дослідження встановлено, що час від розвитку симптомів ІМ до початку проведення тромболітичної терапії склав 135 (90; 210) хвилин, а у 44% хворих ТЛТ було проведено в перші 2 години від початку захворювання. Ці показники можна вважати прийнятними, проте в клінічному дослідженні STREAM [119], у якому фармако-інвазивна стратегія показала ефективність, подібну до первинного ЧШВ, середній час від початку захворювання до проведення ТЛТ був коротший і складав 100 хвилин. Максимальне зменшення затримок до реваскуляризації на всіх етапах є одним з резервів для покращення лікування ІМ, що зокрема досягається використанням догоспітального тромболізу

[47]. В досліджуваній групі хворих догоспітальний тромболізіс був проведений у 11% хворих, що могло позначитись на збільшенні часу до проведення ТЛТ.

Тромболізіс в стаціонарі у більшості хворих був проведений стрептокіназою. Частота призначення основних рекомендованих класів препаратів на етапі стаціонару була близькою до результатів українського фрагменту Європейського реєстра гострого ІМ (2011) [19] та пілотного реєстру ГКС з елевацією сегменту ST STIMUL (2012) [3].

В табл. 6.1 наведене співставлення власних результатів з даними Європейського реєстра гострого ІМ та пілотного реєстру ГКС з елевацією сегменту ST STIMUL.

Таблиця 6.1 – Співставлення власних даних з результатами Європейського реєстра гострого ІМ [19] та пілотного реєстру ГКС з елевацією сегменту ST STIMUL [3]

Препарат	Європейський реєстр, укр. фрагмент (2011)	STIMUL (2012)	Власні дані
	Частота призначення (%)		
Аспірин	94,7	95,7	91,0
Клопідогрель	83,2	86,6	92,0
НМГ	42,4	31,7	93,0
Фондапаринукс натрію	42,7	46,8	
НФГ	13,0	14,9	0
Блокатори β -адренорецепторів	88,9	87,1	76,0
Інгібітори АПФ/сартани	90,8	83,9	77,0
Статини	93,1	90,6	89,0
Інгібітори альдостерона	38,9	27,3	50,0

Відносно низька частота призначення інгібіторів АПФ та бета-блокаторів і висока – інгібіторів альдостерона, імовірно, пояснюється спробою призначити блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в ситуації, коли можливість використання більш гемодинамічно активних препаратів обмежена через наявність у хворих гіпотензії.

Проведене лікування виявилось безпечним – не зареєстровано жодного випадку кровотеч, що потребували би переливання крові, а також внутрішньочерепних. Не зафіксовано також шлунково-кишкових кровотеч. Такий результат зокрема може бути наслідком високої частоти призначення хворим інгібіторів протонної помпи: в числі перших, невідкладних призначень лікарів стаціонару – майже у третини хворих, в наступній плановій терапії – у 88%. Тільки в 2 випадках кровотеч виникла потреба внесення змін в планову антитромботичну терапію. За даними метааналіза Р. К. Bundhun (2016), ризик великих кровотеч, асоційований з проведенням ТЛТ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, становить близько 4% [76].

Госпітальна летальність у вивченій нами групі хворих на ІМ виявилась високою і склала 12%. Для порівняння можна навести результати дослідження GUSTO, в якому 30-денна летальність у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST після тромболіза склала 5,3-6,5% в залежності від використаного режиму ТЛТ [75]. В дослідженні STREAM (2013) показник 30-денної летальності склав 4,6% [119]. Така розбіжність частково може бути пояснена строгим відбором хворих при включенні в клінічні дослідження. Визначний вплив на показник госпітальної летальності в нашому дослідженні мав стан хворого при надходженні в стаціонар. Структура летальності в нашому дослідженні свідчить про високу готовність лікарів стаціонару проводити ТЛТ як «терапію відчаю» у найтяжчих хворих – відомо, що ІМ ускладнюється кардіогенним шоком (КШ) при втраті близько 40% міокарда ЛШ [78, 195, 241]. Частіше такі інфаркти пов'язані з проксимальним ураженням лівої нисхідної або правої коронарної артерії [78,

90], і без відновлення кровопостачання міокарда мають виключно несприятливий прогноз: КШ є провідною причиною тридцятиденної летальності у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST після первинного ЧШВ [241].

Медикаментозне лікування хворих на гострий ІМ на другому етапі дослідження передбачало строгу відповідність дійсним рекомендаціям щодо проведення ТЛТ, коректного призначення антикоагулянтів та антитромбоцитарних препаратів, і відрізнялось від лікування хворих в ретроспективній частині дослідження більш високою частотою догоспітального тромболізу та застосування фармакоінвазивної стратегії. Час від початку больового синдрому до проведення тромболітичної терапії суттєво не змінився (150 (105;180) хвилин проти 135 (90; 210) хвилин, $p > 0,05$), проте значно збільшилась частка догоспітального тромболізу (35,5% проти 11%, $p < 0,001$) і перкутанних втручань (32,7% проти 6%, $p < 0,001$). Зазначені позитивні зміни в лікуванні хворих на ГКС з елевацією ST на другому етапі дослідження сприяли зменшенню ступеня ушкодження міокарда в зоні інфаркту і покращенню прогнозу пацієнтів. У порівнянні з даними архівних історій хвороби, на етапі проспективного спостереження суттєво зменшилась частота формування інфаркту міокарда з новим зубцем Q - 11,1% проти 15,4% ($p = 0,33$), розвитку гострої аневризми ЛШ - 4,7% проти 13% ($p = 0,04$), а також спостерігалось зниження госпітальної летальності - 6,5 % проти 12% ($p = 0,13$). Частота кінцевої точки (смерть в гострому періоді + формування гострої аневризми ЛШ) склала 25% та 11,2%, відповідно ($p = 0,02$). Для кількісної оцінки відмінностей ризику ускладнень гострого періода в проспективній і ретроспективній групі було розраховане відношення шансів (ВШ). Для кінцевої точки розраховане ВШ становило 2,64 [1,23-5,67] ($\chi^2 = 5,79$; $p = 0,02$), отже, хворі ретроспективної групи мали достовірно вищий ризик її настання.

Як зазначено у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо лікування гострого ІМ у хворих з елевацією сегменту ST 2017 року

[47], аневризми ЛШ розвиваються менш ніж у 5% хворих, що перенесли великий трансмуральний ІМ. Очевидно, ризик залежить від особливостей лікування. За вітчизняними даними (С. М. Кисельов, 2015), ризик формування аневризми ЛШ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, передньою локалізацією ураження, яким проведена ТЛТ, складав 5,4% та 6,7% в групах хворих, що отримували відповідно раміприл та валсартан, і 20% в групі хворих, які не отримували блокаторів РАС [8]. В дослідженні О. М. Пархоменка та співавт. (2014) ризик формування гострої аневризми ЛШ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST на 10й день від початку захворювання становив 9,3-45,4% в залежності від алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS [9].

Основою лікування хворих на ГКС з елевацією сегменту ST є відкриття інфаркт-залежної КА, що дозволяє обмежити зону ІМ та суттєво покращити прогноз [47, 115]. В нашому дослідженні ТЛТ виявилася ефективною у 56 (56%) обстежених хворих, не ефективною у 44%. Ці дані співпадають з даними К. М. Амосової та співавт. (2016) [21]. У обстежених ними хворих на ГКС з елевацією сегменту ST стрептокіназа була використана у 89% випадків. Ефективність ТЛТ, визначена за динамікою сегменту ST, склала 61,7% [21]. Відмінність між нашими даними та результатами К. М. Амосової та співавт. виявилася недостовірною ($\chi^2=1,01$; $p=0,315$). Відомо, що перебіг резольції сегменту ST після успішної ТЛТ відрізняється для передньої та задньої локалізації ІМ: за наявності однакового ступеня відкриття епікардіальної артерії при передніх інфарктах динаміка сегменту ST менш виразна. J. A. de Lemos та E. Braunwald (2001) пояснюють це частою наявністю в нормі елевації точки J над ізолінією в передніх прекардіальних відведеннях ЕКГ, що зменшує відсоток резольції сегменту ST, обрахований для цих відведень, а також більшим об'ємом ураження, характерним для хворих з передньою локалізацією ІМ [92]. В дослідженні J. U. Na та співавт. (2012) ефективність ТЛТ, оцінена за динамікою сегменту ST, виявилася достовірно більш ефективною при задньому ІМ (ВШ 9.09; 95% ДІ 1,46-94,69;

$p < 0.01$) [175]. У обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST спостерігалась тенденція до меншої ефективності ТЛТ при передній локалізації ІМ ($\chi^2=3,55$; $p=0,060$), що не досягла рівня статистичної значущості. Імовірно, більшою часткою хворих з заднім ІМ в підгрупі ефективної ТЛТ пояснюється достовірно нижча ЧСС на другу добу, що зареєстрована в цій підгрупі. Максимальне значення КФК та бал за шкалою ТІМІ у обстежених нами хворих на ГКС з елевацією ST при неефективній ТЛТ були вище, що відповідає більшому об'єму ураження. Відповідно, хворі з ефективною ТЛТ мали достовірно менший ризик ускладнень гострого періода ІМ, кращі показники структурно-функціонального стану серця, а також більший ризик небажаних подій протягом 1 року спостереження.

Відомо, що результати лікування ГКС з елевацією сегменту ST можуть суттєво відрізнятись у хворих з подібною локалізацією ІМ та об'ємом міокарда в зоні ризику, при однаковому часі до початку лікування і подібній тактиці ведення [150]. Навіть після невеликого інфаркту (до 18,5% маси ЛШ) у 15% хворих розвивається патологічне ремоделювання ЛШ, в той час як при ІМ більшого розміру у 60% хворих ремоделювання відсутнє [150]. На цей час встановлено декілька патогенетичних механізмів, пов'язаних з визначенням перебігу процесів ішемії-реперфузії. Ключову роль відіграє стан ендотелію, на рівні якого, в кінцевому рахунку, реалізуються патогенетичні механізми ІМ та вплив лікарських засобів [109]. Через це перспективним є вивчення можливих причин ендотеліальної дисфункції, як спадкових, так і набутих. В проспективній частині дослідження оцінювали вплив клініко-інструментальних чинників на перебіг ІМ і прогноз хворих щодо післяінфарктної дилатації ЛШ та клінічних кінцевих точок.

Однією з визнаних генетичних причин зменшення продукції NO в ендотелії судин є T-786C поліморфізм гена eNOS [9, 222, 228, 242]. Дані щодо впливу цього поліморфізму на перебіг ІМ обмежені. Для вивчення можливого зв'язку алельного стану гену eNOS (T-786C) з клініко-анамнестичними показниками та параметрами внутрішньосерцевої

гемодинаміки у хворих на гострий ІМ, яким проведено ТЛТ, на проспективному етапі дослідження нами було проведено визначення Т-786С поліморфізму гену eNOS у 64 хворих. До контрольної групи увійшли 35 практично здорових осіб, що не страждали на ІХС. Серед обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST 22 (34,4%) були носіями TT генотипу, 34 (53,1%) - TC генотипу і 8 (12,5%) - CC генотипу, відмінності між досліджуваною і контрольною групою недостовірні.

Отримані нами дані щодо розподілу генотипів відповідають рівновазі Харді-Вайнберга і не суперечать результатам досліджень О. М. Пархоменка і співавт [9, 20]. В роботі 2008 року ними отримано наступний розподіл генотипів в групі хворих на ГКС з елевацією сегменту ST: TT генотип означеного поліморфізму зустрічався у 42,5% обстежених хворих, TC генотип - у 44,3% хворих та CC генотип – у 13,2% [20]. В роботі 2014 року тим же колективом авторів описаний розподіл генотипів: TT генотип у 44,3% хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, TC генотип - у 44,3% хворих та CC генотип – у 11,4 % [9].

Зважаючи на дані літератури щодо домінантності мінорного С алелю [37, 39], було визнано за доцільне для подальшого аналізу об'єднані носії генотипів TC і CC. Встановлено, що хворі на ГКС з елевацією сегменту ST, які є носіями С алеля Т-786С поліморфізму гена eNOS, вірогідно частіше мали в анамнезі АГ ($p=0,046$). В метааналізах W. Niu (2011) та X. Xie (2017) переконливо показаний зв'язок С-алеля та CC-генотипа з ризиком розвитку АГ в загальній популяції [112, 180]. В дослідженні В. Й. Целуйко та співавт. (2013) серед популяції жителів України, хворих на ІХС, показаний зв'язок алельного стану Т-786С поліморфізма гена eNOS з анамнезом АГ [39]. Механізм цього зв'язку, імовірно, полягає у зниженні продукції NO у носіїв С алелі, що негативно відбивається на регуляції тонууса судин та артеріального тиску [39].

В підгрупі обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, що були носіями С-алелю, достовірно частіше зустрічались хворі на ЦД 2 типу

($p=0,049$). Наявність в генотипі хворих на ЦД 2 типу С алеля асоціюється з ризиком розвитку мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу, зокрема діабетичної нефропатії [111, 186, 229], отже, наявність С алеля в генотипі цих хворих обтяжує перебіг захворювання. Встановлено, що при наявності у генотипі хворих мінорного С алеля Т-786С поліморфізма гена eNOS ризик розвитку у них інсулінорезистентності є вищим [221].

Хворі на ГКС з елевацією сегменту ST – носії С достовірно частіше мали в анамнезі дисліпідемію. Дані літератури щодо зв'язків Т-786С поліморфізма гена eNOS з ліпідними параметрами обмежені і дещо суперечливі. В. Misiak та співавт. (2011) виявили достовірно вищий рівень загального холестерина у польських чоловіків-носіїв генотипа СС з метаболічним синдромом, але без анамнеза ССЗ, цукрового діабета, прийому ліпід-знижуючих препаратів, порівняно з носіями інших генотипів. Встановлений авторами зв'язок між алельним станом Т-786С поліморфізма гена eNOS і рівнем загального холестерина був більш виразний у хворих, що палили [233]. За даними М. Hashimoto та співавт. (2016), в японській популяції у чоловіків-носіїв С алеля, що отримують холестерин-знижуючі препарати, виявляється вищий рівень ХС не-ЛПВП у порівнянні з носіями генотипа ТТ [53]. В дослідження бразильського колектива авторів V. H. S. Zago та співавт. (2013) було показано, у здорових чоловіків-носіїв ТТ генотипа, що не палили, спостерігалася достовірно нижча активність білка-переносчика ефірів холестерина; різниця зменшувалася після 14 днів прийому аторвастатина в дозі 10 мг на добу [103]. Можливим поясненням наших даних є також кращий попередній рівень обстеженості у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST – носіїв С алеля через вищий рівень у них коморбідності (наявність в анамнезі АГ, ЦД 2 типу), що також був виявлений в нашій роботі.

За допомогою покрокового регресійного аналізу нами було встановлено, що наявність у генотипі хворих на ІМ С алеля Т-786С поліморфізму гена eNOS була незалежним чинником збільшення КДО

($p=0,001$) та КСО ЛШ ($p=0,005$). В роботі В. Й. Целуйко та співавт. (2013) [40] було встановлено, що хворі на ІХС, стабільну стенокардію напруги II-III функціонального класу із гемодинамічно значущими стенозами КА за даними коронарографії, що були носіями С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS, мали більшу вираженість змін внутрішньо серцевої гемодинаміки, що відповідали порушенню систолічної функції ЛШ. Наявність С алеля була незалежним чинником збільшення КДО ЛШ та КСО ЛШ в цій підгрупі хворих [40]. Ці дані узгоджуються з отриманими в роботі результатами і можуть бути частково пояснені більшою розповсюдженістю АГ серед носіїв С-алеля T-786C поліморфізму гена eNOS. Імовірним поясненням є встановлена О. М. Пархоменком та співавт. (2014) менша ефективність ТЛТ у носіїв С алеля досліджуваного поліморфізму, яку автори пояснюють обмеженням вивільнення у цих хворих тканьового активатора плазминогену, а також недостатнім контролем NO за агрегацією та адгезією тромбоцитів через зменшення його синтезу [9]. Відомі особливості перебігу атеросклерозу КА у носіїв С алеля досліджуваного поліморфізму. Зокрема встановлено, що у хворих на стабільну ІХС-носіїв С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS спостерігається достовірно вищий ризик атеросклеротичного ураження трьох КА та дифузного типу ураження [37]; як показано в метааналізі Х. Z. Kong та співавт. (2017), T-786C поліморфізм гену eNOS асоційований з ризиком ІМ в загальній популяції [227]. Хворі – носії С алеля більш схильні до спазму КА [228]. S. Seckin та співавт. (2016) обстежили хворих зі стабільною стенокардією та критичним стенозом КА за результатами коронарографії (стеноз 95% і кровоток <1 за критеріями ТІМІ хоча б в одній КА). Встановлено, що в групі хворих з недостатнім колатеральним кровотоком спостерігався достовірно більший відсоток носіїв С алеля T-786C поліморфізму гена eNOS [48]. В нашому дослідженні не виявлено зв'язку алельного стану T-786C поліморфізму гена eNOS з ефективністю ТЛТ, можливо, через недостатню статистичну потужність виборки.

За результатами проспективного дослідження встановлено, що вагомим

фактором, асоційованим з вихідними клініко-анамнестичними характеристиками хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, перебігом захворювання, структурно-функціональним станом серця та рівнем важливих біохімічних показників, а також впливовим чинником щодо ефективності ТЛТ був рівень АДМА. Підвищення рівня АДМА, ендogenous конкурентного інгібітора eNOS, обмежує синтез NO в ендотелії судин [69, 163]. В свою чергу, знижена біодоступність NO пов'язана з ендотеліальною дисфункцією - одним з провідних механізмів патогенезу ГКС [10].

Нами було проведено визначення рівня АДМА у 40 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. У обстежених хворих була виявлена широка варіація рівня АДМА – від 0,1 до 4,94 мкмоль/л, медіана (25-75 перцентиль) становили 0,72 (0,34-1,66) мкмоль/л. В дослідженні K.Stamboul та співавт. (2015) у хворих на ГКС медіана концентрації АДМА була близькою до наших результатів і складала 0,49-0,53 мкмоль/л, в залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання, а саме наявності ФП [74]. M. Zeller та співавт. (2008) при обстеженні хворих на ГКС виявили дещо вищий рівень АДМА: 1,00 (0,79; 1,30) мкмоль/л у жінок та 0,97 (0,77; 1,23) у чоловіків, $p=0,28$ [142]. Як показано в метааналізі V. Németh та співавт. (2017), за узагальненими результатами визначення рівня АДМА у 5528 здорових осіб, популяційною нормою рівня АДМА можна вважати величину 0,71 мкмоль/л, якщо вимірювання виконувалось методом вискоефективної рідинної хроматографії [230]. Це значення практично відповідає медіані рівня АДМА у обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. В роботі J. Login та співавт. (2013) значення АДМА у хворих на ГКС з високим рівнем ХС ЛПВП становило 0,50 (0,41–0,73) мкмоль/л, при низькому рівні ХС ЛПВП - 0,69 (0,47–1,02) мкмоль/л [135]. Зважаючи на значну варіацію рівня АДМА у обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, хворих було поділено на підгрупи відповідно до квантилів концентрації АДМА.

Виявлено, що всі хворі з підвищенням концентрації АДМА до рівня IV квантиля палили. Відмінність була достовірною по відношенню до хворих

підгруп 1 та 2 ($p=0,026$). При кореляційному аналізі нами також виявлена позитивна достовірна кореляція рівня АДМА з тютюнопалінням ($p=0,004$). АДМА може бути одним з механізмів реалізації впливу паління як потужного фактора ризику ССЗ через пригнічення під впливом тютюнового диму активності діметил-аргінін-діметиламіногідролази – ферменту, що переважно відповідає за елімінацію АДМА [97, 151]. В експерименті показано, що експресія ДДАГ була зниженою, а рівні циркулюючого АДМА підвищені у мишей після експозиції тютюновим димом [70]. D. Szpak та співавт. (2013) при обстеженні хворих зі стабільною ІХС, ангиографічно доведеним ураженням КА встановили, що в групі хворих, які палили, рівень АДМА був на 18% вищий, ніж у тих, що не палили ($p<0,001$) [239]. В дослідженні E. Altuntaş та співавт. (2017) також був показаний достовірно вищий рівень АДМА у хворих з вперше виявленою АГ та гіпертрофією ЛШ, що палили, порівняно до хворих з тими ж патологічними станами за відсутності паління [59].

Виявлена нами позитивна кореляція між концентрацією АДМА та рівнем вчСРБ у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST при надходженні до стаціонару може свідчити про наявність зв'язку між ендотеліальною дисфункцією і внутрішньосудинним запаленням, що можна пояснити пригніченням елімінації АДМА під впливом запальних медіаторів [151]. W. Feng та співавт. (2013) виявили високодостовірну позитивну кореляцію рівнів АДМА та вчСРБ у обстежених ними хворих на вазоспастичну стенокардію; на думку авторів, АДМА може бути ланкою зв'язку між запаленням та ендотеліальною дисфункцією [203]. Асоціація концентрацій АДМА та вчСРБ виявлялась також у хворих на ГКС [185].

Достовірна позитивна кореляція рівня АДМА з глікемією при надходженні в стаціонар у обстежених хворих узгоджується з даними A. Gudjoncic та співавт. (2016), які виявили подібний зв'язок у обстежених ними хворих на ГКС. Асоціацію рівня АДМА з глікемією у хворих на гострий ІМ пояснюють тим, що високі концентрації глюкози пригнічують активність

ферменту ДДАГ, відповідального за елімінацію АДМА; таким чином може бути реалізований зв'язок порушення обміну глюкози з дисфункцією ендотелію у хворих на ІМ [98]. Глікемія при надходженні в стаціонар є чутливим маркером прогнозу у хворих на ГКС, незалежно від наявності у хворих діабету і рівня глікозильованого гемоглобіну [141, 155]. Як показали Ota та співавт. (2015), стресова гіперглікемія, але не анамнез ЦД 2 типу і не рівень HbA1c, асоційована з більшою частотою no-reflow у хворих на ІМ після первинного ЧШВ, причому гіперлікемія при надходженні в стаціонар виявилась незалежним предиктором мікросудинної обструкції [58].

У хворих з підвищенням концентрації АДМА до рівня 4 квартиля час від початку захворювання до проведення фібринолізу виявився найбільшим. Час надзвичайно важливий в умовах перекриття коронарної артерії, адже кожні 30 хвилин затримки відновлення кровопостачання міокарда можуть призвести до збільшення летальності протягом року на 7,5% [54]. При кореляційному аналізі встановлена позитивна достовірна кореляція рівня АДМА і часу до проведення ТЛТ. Елімінація АДМА знижується під впливом запальних медіаторів, рівень яких наростає в динаміці гострого запального процесу за умови збільшення часу від початку ІМ і, відповідно, більш значного ушкодження міокарда.

Встановлений достовірний позитивний зв'язок рівня АДМА з ЧСС на другу добу від початку захворювання ($p=0,01$) можна пояснити виходячи з результатів аналізу за квартилями: зі збільшенням рівня АДМА відмічалася тенденція до збільшення частки хворих з переднім ІМ. Дійсно, при порівнянні хворих за локалізацією ІМ виявлено, що концентрація АДМА хворих з передньою локалізацією достовірно вища, ніж у хворих з іншою, переважно задньою локалізацією, більш схильних до брадікардії ($p=0,02$).

В нашому дослідженні були виявлені достовірні позитивні кореляції рівня АДМА з показниками ЕхоКС – КДО ЛШ ($r=+0,35$; $p=0,031$), КСО ЛШ ($r=+0,44$; $p=0,006$), та достовірна негативна кореляція з ФВ ЛШ ($r=-0,40$; $p=0,013$). Імовірно, що гірші показники ЕхоКС у хворих з високою

концентрацією АДМА частково пов'язані зі збільшенням часу від початку ангінозного болю до початку проведення ТЛТ, що також спостерігалось у цій підгрупі хворих. Більший час до проведення тромболізу визначає більший ступінь пошкодження міокарда, і відповідно, післяінфарктного ремоделювання. В той же час, імовірний також вплив рівня АДМА через ефективність реперфузії, є наукові дані про те, що вищий рівень АДМА асоційований з розвитком феномена no-reflow. В тваринній моделі ішемії і реперфузії показано, що АДМА значною мірою відповідає за реперфузійне ушкодження міокарда, адже воно значно зменшене у мишей з підвищеною експресією ДДАГ і тих, що отримували екзогенний L-аргінін [67]. N. Sen та співавт. (2011) встановили, що вищий рівень АДМА у обстежених ними хворих на ГКС з елевацією сегменту ST при надходженні в стаціонар був асоційований з порушенням реперфузії на рівні мікросудин після відкриття епікардіальної артерії [107].

З метою визначення характеру зв'язку рівня АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними даними, що вивчалися, а також показниками ЕхоКГ, нами було проведено покроковий регресійний аналіз. Отримана достовірна регресійна модель ($p < 0,001$), згідно з якою збільшення рівня АДМА у хворих на гострий ІМ пов'язане зі збільшенням рівня вчСРБ ($p < 0,001$), зі зменшенням віку хворих ($p < 0,001$), збільшенням КДО ЛШ ($p = 0,034$), зі збільшенням рівня глікемії при надходженні в стаціонар ($p = 0,002$), зі зменшенням ШКФ ($p = 0,003$), зменшенням ІМТ ($p = 0,007$) та збільшенням часу до проведення фібринолізу ($p = 0,019$).

Зв'язок рівня АДМА з функцією нирок пояснюють особливостями метаболізму цієї речовини. В тканині нирок широко представлений ДДАГ - фермент, що відповідає за елімінацію АДМА, і значна частка АДМА (близько 20%) екскретується з сечею [223]. Отже, цей орган активно задіяний в контролі рівня АДМА; у хворих з нирковою недостатністю спостерігається схильність до його накопичення [94, 223].

У обстежених нами хворих виявлений зворотній зв'язок рівня АДМА з

ІМТ; значення ІМТ у обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST не досягало межі ожиріння і складало 27,4 (25,18; 30,10) кг/м², значення ІМТ \geq 30 кг/м² спостерігалось лише у 9 осіб, і рівень АДМА у них не відрізнявся від такого у обстежених хворих з нормальним ІМТ. Хоча в загальній популяції рівень АДМА підвищений у осіб з ожирінням [212], у хворих на ГКС така асоціація не вдається чіткою. Так, в дослідженні M. Zeller та співавт. (2008) отримані близькі до наших результатів значення ІМТ у хворих на ГКС: відповідно до тертилів збільшення концентрації АДМА медіани ІМТ становили 27 (24; 30) кг/м², 26 (24; 29) кг/м², 27 (24; 29) кг/м² (p=0,70) [142]. В дослідженні A. Gudjoncik та співавт. (2016) середнє значення ІМТ у хворих на ГКС склало 27 \pm 5 кг/м² і не було асоційоване з рівнем АДМА [98]. Імовірно, обстежені нами хворі мали достатній рівень адипонектина; як показано в експериментальних умовах на культурі людських ендотеліальних клітин, адипонектин дозозалежно знижує накопичення АДМА, що відбувається під впливом TNF- α [183].

Встановлений за даними регресійного аналізу зв'язок рівня АДМА з віком хворих виявився зворотнім. У здорових осіб рівень АДМА підвищується починаючи з віку близько 25 років і у старших вікових групах в загальній популяції демонструє позитивну кореляцію з віком [100]. Імовірно, що у обстежених нами хворих на ІМ сукупність факторів, що призвела до розвитку ІМ в молодшому віці, а також більший об'єм ураження міокарда, загалом характерний для ІМ у молодих осіб, обумовили і вищий рівень АДМА. Є наукові дані, що рівень АДМА достовірно підвищений у осіб з раннім розвитком ІХС. С. Хуан та співавт. (2017) встановили, що у хворих молодого віку (чоловіків у віці до 50 років і у жінок до 55 років) з атеросклеротичними змінами КА, виявленими при проведенні коронарографії, спостерігався достовірно вищий рівень АДМА, порівняно з особами з нормальними КА. Збільшення рівня АДМА в цьому дослідженні було прямо асоційоване зі збільшенням кількості уражених судин (p<0,001). На думку авторів, АДМА може бути чинником раннього розвитку ІХС [147].

Відомо, що жіночі статеві гормони, зокрема естрадіол, знижують на рівень АДМА [96], однак нам не вдалося виявити очікуваної різниці у рівні АДМА залежно від статі обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Імовірним поясненням є той факт, що обстежені нами жінки переважно вийшли з репродуктивного віку та були достовірно старші за чоловіків ($p=0,002$), що загалом характерно для хворих на ІМ. Середній вік в нашому дослідженні склав для жінок $65,17 \pm 6,29$ років, отже, вони вже досягли віку менопаузи. В інших дослідженнях у хворих на ГКС також не виявлялась достовірна відмінність рівня АДМА у хворих на ГКС між чоловіками та жінками [98, 142].

З метою вивчення можливого зв'язку вихідного рівня АДМА при надходженні в стаціонар з подальшою ефективністю ТЛТ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST у обстежених хворих була проведена оцінка ефективності тромболізу відповідно до динаміки сегменту ST за даними ЕКГ. Виявлено, що у хворих з ефективною ТЛТ рівень АДМА був достовірно нижчим ($p=0,036$). За допомогою аналізу ROC-кривої встановлено, що діагностичною точкою концентрації АДМА, при досягненні якої подальше збільшення асоційоване з неефективною ТЛТ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, виявилась величина 1,4 мкмоль/л. Імовірно, меншою ефективністю ТЛТ при вищому рівні АДМА пояснюється те, що в нашій роботі рівень АДМА був достовірно вищий у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, у яких у віддаленому періоді розвинулася післяінфарктна дилатація ЛШ.

Концентрація АДМА, визначення якої не є рутинним методом лабораторного обстеження хворих, в той же час виявляє високу прогностичну цінність в різних клінічних ситуаціях. В метааналізі S. Zhou та співавт. (2017) показана незалежна асоціація рівня АДМА зі смертністю від усіх причин у хворих з та без попереднього захворювання нирок та ІХС. Рівень АДМА також був асоційований з ризиком серцево-судинних подій та серцево-судинної смерті [68]. Метааналіз R. Chu (2018) показав, що за

наявності периферичного атеросклероза вищий рівень АДМА був асоційований зі смертністю від усіх причин та ризиком великих серцево-судинних подій. Збільшення рівня АДМА на 0,1 мкмоль/л підвищувало ризик смерті від усіх причин на 18%, ризик великих серцево-судинних подій – на 14% [196]. За даними Т. Lu та співавт. (2016), вищий рівень АДМА асоційований з ризиком контраст-індукованої нефропатії після катетеризації серця ($p < 0,001$), а також є предиктором небажаних подій [71]. I. Potočnjak та співавт. (2018) встановили, що у обстежених ними хворих на гостру СН рівень АДМА, визначений методом високоефективної рідинної хроматографії, незалежно асоційований з госпітальною летальністю та ризиком смерті протягом 3 міс [213]. В дослідженні M. Zeller та співавт. (2008) був виявлений незалежний зв'язок рівня АДМА та річної летальності у хворих на ГКС; предиктором летальності був рівень АДМА 1,45 мкмоль/л [142]. В нашому дослідженні не встановлено зв'язку рівня АДМА з ризиком небажаних подій, імовірно, через недостатню статистичну потужність виборки.

Зважаючи на роль запалення в патогенезі ГКС [64, 87], нами був вивчений рівень вчСРБ та лейкоцитозу у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. При розподілі обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST на підгрупи відповідно до квантилів концентрації вчСРБ було встановлено, що в підгрупі хворих, у яких рівень вчСРБ був найвищим, за результатами ЕхоКС в гострому періоді захворювання були виявлені достовірно більші КДР та КСР ЛШ. Одним з можливих пояснень може бути нижча ефективність ТЛТ у хворих з вищими рівнями вчСРБ. Так, в дослідженні A. Dibra та співавт. (2003) показано, що хворі на ГКС з елевацією сегменту ST, яким було проведено ТЛТ та у яких авторами було виявлено рівень вчСРБ < 12 мг/л при надходженні в стаціонар, мали достовірно кращий індекс врятованого міокарда ($p = 0,007$), тобто в цих хворих достовірно більша частка міокарда в зоні ризику зберегла життєздатність за результатами сцинтиграфії міокарда в динаміці [189]. Як

показано в дослідженні S. J. Reinstadler та співавт. (2017), рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST корелює з розміром зони інфаркту, визначеної методом ЯМР [139]. Відома асоціація рівня вчСРБ з ризиком розвитку феномена no-reflow [182, 243]. Так, в дослідженні H. E. Groot та співавт. (2017) була показана кореляція рівня вчСРБ при надходженні в стаціонар у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST з порушенням реперфузії міокарда в ході первинного ЧШВ [137]. Як показали H. Li та співавт. (2018), рівень вчСРБ >18 мг/л при надходженні в стаціонар був одним із найбільш вагомих незалежних предикторів розвитку феномена no-reflow у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST [117]. В той же час, обстежених нами хворих максимальний рівень КФК був найнижчим в підгрупі з найвищим значенням вчСРБ, хоча відмінності не досягли рівня статистичної достовірності ($p > 0,05$). Через розвиток так званої мікросудинної обструкції [173] в зоні no-reflow сповільнене вимивання різних речовин [156], зокрема маркерів некрозу міокарда, отже розмір ІМ, визначений за результатами вимірювання МВ-КФК може бути недооцінений [206, 209]. В той же час, за наявності феномена no-reflow ускладнений доступ до зони інфаркту клітин запалення, що ускладнює перебіг загоєння некротизованої тканини [156].

Методом ROC аналізу нами було встановлено, що у обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST рівень вчСРБ >11,03 мг/л був асоційований з неефективною ТЛТ. Це узгоджується з результатами інших досліджень, в яких також був показаний зв'язок концентрації вчСРБ з ефективністю ТЛТ, оціненою за динамікою сегменту ST [85, 235].

У обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST нами виявлена кореляція рівня вчСРБ з наявністю ЦД 2 типу, що узгоджується з результатами інших досліджень [95, 128]. Як показано D. Trifunović та співавт. (2015), рівень вчСРБ вищий у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST з цукровим діабетом порівняно до хворих без діабета як при надходженні, так і на 2й та 7й день захворювання; також спостерігались достовірні

відмінності у хворих з діабетом і пре-діабетом у рівні вчСРБ при надходженні в стаціонар та на 2й день захворювання [184]. Відомо, що рівень вчСРБ є одним з найпотужніших предикторів серцево-судинних ускладнень діабета, що доводить зв'язок між ступенем субклінічного запалення при діабеті та ризиком його ускладнень [65, 178].

Медіана кількості лейкоцитів у обстежених нами хворих на ГКС з елевацією сегменту ST склала $10,8 \times 10^9/\text{л}$, середнє значення становило $11,06 \pm 3,30 \times 10^9/\text{л}$. Такі дані близькі зокрема до результатів клінічного дослідження TIMI 10, в якому вивчались різні режими проведення ТЛТ тенекеплазою у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Медіана кількості лейкоцитів у хворих-учасників дослідження склала $10,4 \times 10^9/\text{л}$, середнє значення – $11,0 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$ [61].

Нами встановлений кореляційний зв'язок рівня лейкоцитів з ефективністю ТЛТ, визначеною за результатами аналізу динаміки сегменту ST на ЕКГ, причому рівень лейкоцитозу при надходженні в стаціонар $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ був асоційований з неефективністю ТЛТ. З одного боку, у хворих з вищими значеннями рівня лейкоцитів спостерігається гірша динаміка відкриття епікардіальної артерії. Так, при аналізі даних ангіографії у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким було проведене первинне ЧШВ, Y. Liang та співавт (2017) виявлена асоціація стану ураженої епікардіальної артерії, а саме розповсюдженість тромбозу та наявність повної її оклюзії, та кількості лейкоцитів [162]. Хворі з більшою кількістю лейкоцитів менш чутливі до ТЛТ і мають більший ризик збереження оклюзії КА через 60 та 90 хвилин від початку проведення фібринолізу [61]. З іншого боку, вища кількість лейкоцитів [102, 199] та нейтрофілів [232] у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST асоційована з розвитком феномена no-reflow.

Нами було показано, що хворі з лейкоцитозом $> 10,8 \times 10^9/\text{л}$ мали достовірно вище максимальне значення МВ-КФК ($p=0,001$). Ці дані збігаються з даними інших авторів. Так, в дослідженні J. P. Ferrarі та співавт. (2016) була показана достовірна кореляція рівня лейкоцитозу, визначеного у

хворих на ГКС з елевацією сегменту ST при надходженні в стаціонар, з розміром зони ІМ, визначеної за рівнем біомаркерів некрозу міокарда, зокрема МВ-КФК. Середня кількість лейкоцитів у обстежених авторами хворих склала $13,3 \pm 4,6 \times 10^9/\text{л}$ [83]. Асоціація рівня лейкоцитоза з розміром зони інфаркту показана також з використанням інструментальних методів, зокрема однофотонної емісійної комп'ютерної томографії [64] та ЯМР [201]. Хворі з передньою локалізацією ураження в нашому дослідженні вищий рівень лейкоцитозу, порівняно до хворих з іншою локалізацією, проте достовірність відмінностей досягла лише рівня тенденції ($p=0,07$), відповідно, в підгрупі хворих з лейкоцитозом відсоток хворих з передньою локалізацією ураження був достовірно вищий.

Більша частота ускладнень ІМ у гострому та віддаленому періоді, а також гірші показники ЕхоКС при дослідженні у віддаленому періоді, імовірно, пов'язані з меншою ефективністю ТЛТ і більшим об'ємом ураження міокарда у хворих з лейкоцитозом $>10,8 \times 10^9/\text{л}$. Ці дані відповідають результатам інших досліджень [64]. Так, в роботі Y. T. Yeh (2016) показана прогностична цінність рівня лейкоцитоза при надходженні в стаціонар у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST щодо ускладненого перебігу захворювання, зокрема 30-денної та річної летальності. Для аналізу даних в цій роботі використовувався рівень лейкоцитозу $12 \times 10^9/\text{л}$ як такий, що на думку авторів свідчить про наявність запального процесу [199]. Як показано в дослідженні S. Zhang та співавт. (2015), кількість нейтрофілів була незалежним предиктором великих серцево-судинних небажаних подій при медіані терміну спостереження 37 міс. [179].

Хворі з лейкоцитозом $>10,8 \times 10^9/\text{л}$ в нашому дослідженні мали вище значення вчСРБ при надходженні в стаціонар ($p=0,03$). H. E. Groot та співавт. (2017), що також виявили пряму кореляцію кількості лейкоцитів та вчСРБ при надходженні в стаціонар у обстежених ними хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, зокрема у хворих з порушеною реперфузією міокарда за даними

ангіографії, пояснюють свою знахідку високою активністю запальної відповіді у цих хворих [137].

У хворих з клінічними ознаками гострого коронарного синдрому стійка елевація сегменту ST в певних відведеннях ЕКГ відображає трансмуральне ушкодження міокарда в результаті порушення кровообігу у відповідній коронарній артерії, і є сигналом для якнайшвидшого відкриття артерії з метою реперфузії ішемізованого міокарда [47]. Раннє відновлення кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії сприяє обмеженню глибини і поширеності некрозу, створює сприятливі умови для загоєння інфаркту, попереджає розвиток ускладнень та післяінфарктне ремоделювання серця [115]. В якості раннього ЕКГ-критерію ефективної реперфузії застосовують характерну динаміку сегменту ST [25], в той час як кінцевий результат лікування щодо глибини ушкодження міокарда в зоні інфаркту визначаються з урахуванням появи або відсутності нових патологічних Q (Q-позитивний або Q-негативний інфаркт міокарда) [158].

В нашому дослідженні у хворих, у яких не сформувався патологічний зубець Q, достовірно частіше ТЛТ була проведена догоспітально, як того вимагають чинні рекомендації [47, 115], час до проведення ТЛТ та рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар був меншим, що відповідає меншому об'єму ураження міокарда і пояснює гірші структурно-функціональні показники серця у обстежених хворих з формуванням патологічного зубця Q. Частота проведення ЧШВ в гострому періоді ІМ в нашому дослідженні не впливала на ризик формування патологічного зубця Q. Це можна пояснити даними, що у 53% хворих патологічний зубець Q наявний на ЕКГ вже в першу годину від початку ІМ [175].

Щодо річного прогнозу обстежених хворих, знахідкою цієї роботи виявився захисний вплив вихідної дилатації ЛШ (що проявилось у вигляді більших значень ММ ЛШ, КДО, КСО, виявлених в гострому періоді ІМ) щодо розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ.

Відомо, що розвиток ремоделювання ЛШ в загальній популяції, у осіб з

нормальною вихідною геометрією його порожнини, асоційований з погіршенням прогнозу – систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ, підвищеним ризиком ССЗ і смерті від усіх причин [123, 177, 231]. Як було показано в дослідженні VALIANT, у пацієнтів з гострим ІМ та ремоделюванням ЛШ, наявним на момент розвитку ІМ, ММ ЛШ і особливо тип ремоделювання були потужними предикторами небажаних подій. Найгірший прогноз спостерігався у осіб з концентричною гіпертрофією ЛШ [197]. Треба відмітити, що критерії включення цього дослідження передбачали участь осіб з ГКС як з елевацією сегменту ST, так і без елевації, з обов'язковою наявністю ознак систолічної дисфункції ЛШ при вступі в дослідження. В той же час, в літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про те, що наявність ексцентричної гіпертрофії ЛШ в гострому періоді ГКС з елевацією сегменту ST є проєктивним фактором відносно розвитку післяінфарктного ремоделювання. Так, E. Farah та співавт. (2013) при обстеженні хворих на ГКС з елевацією сегменту ST з передньою локалізацією ураження виявили, що наявність ексцентричної гіпертрофії (збільшення індекса маси міокарда ЛШ при нормальній відносній товщини стінки ЛШ) за даними ЕхоКС в гострому періоді ІМ була протективним фактором відносно розвитку ремоделювання ЛШ [144].

Можливим поясненням отриманих нами результатів може бути відмінність властивостей нормального міокарда від міокарда в разі його гіпертрофії, адже одним з механізмів розвитку ремоделювання є пасивне механічне розтягування зони інфаркту (експансія) [2, 125]. Цей процес може бути більш виразним у хворих з нормальною скоротливою функцією віддалених ділянок міокарда через більшу силу скорочення, яку вони здатні розвинути [125]. Може також мати значення підвищена жорсткість міокарда в разі його гіпертрофії [7, 174]: у нашому дослідженні найпотужнішим предиктором розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ був менший розмір порожнини ЛП. Відомо, що фібротичні зміни міокарда ЛШ при його гіпертрофії викликають підвищення його жорсткості і супроводжуються

порушенням діастолічної функції шлуночка з дилатацією ЛП [174]. Може мати значення фактор часу, що пройшов від початку захворювання до виконання УЗД в гострому періоді ІМ. Р. Giannuzzi та співавт. проведений субаналіз даних дослідження GISSI-3 (2001) щодо перебігу післяінфарктного ремоделювання ЛШ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, яким проведено ТЛТ. ЕхоКС проводилася повторно: через 24-48 годин від початку захворювання; на момент виписки зі стаціонару; через 6 тижнів та через 6 місяців від початку захворювання. У 19% хворих розвинулася дилатація ЛШ уже на момент виписки зі стаціонару (рання дилатація); у 16% - дилатація ЛШ між випискою зі стаціонару і візитом 6 місяців (пізня дилатація). Відносно менший індекс об'єму ЛШ на момент першої ЕхоКС та на момент виписки зі стаціонару був незалежним предиктором ранньої та пізньої дилатації, відповідно. 92% хворих з ранньою дилатацією не мали пізньої дилатації і 91% хворих з пізньою дилатацією не мали ранньої [133]. Можливо, в нашому дослідженні у певної частини хворих на момент проведення ЕхоКС в гострому періоді ІМ уже розвинулася рання післяінфарктна дилатація ЛШ, що не мала схильності до подальшого прогресування. Як показано L. Garber та співавт. (2018), одним з незалежних предикторів збільшення КДО ЛШ через 18 міс від перенесеного ГКС з елевацією сегменту ST був менший час від початку захворювання до першої ЕхоКС [190].

Доведений нами внесок паління і наявності в анамнезі стенокардії в ризик розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ, імовірно, є непрямим показником гіршого стану коронарних судин – існують дані щодо зв'язку ремоделювання ЛШ з наявністю у хворих багатосудинного атеросклерозу КА [191]. За допомогою ROC аналізу встановлено, що стаж паління понад 33 років був асоційований з ризиком небажаних подій. Паління – добре відомий фактор ризику ІХС [79], а збільшення стажу паління означає збільшення експозиції судин дії тютюнового диму. Є дані, що навіть курці без клінічних проявів ІХС мають більш виразний атеросклероз КА, причому його тяжкість

збільшується відповідно до збільшення тривалості і інтенсивності паління [202].

Через 1 рік \pm 2 місяці від включення в дослідження у обстежених хворих на ГКС з елевацією сегменту ST було зібрано інформацію щодо кінцевих точок. Кінцевими точками вважалися смерть, повторний ІМ та потреба у реваскуляризації міокарда у віддаленому періоді (стентування або аорто-коронарне шунтування за клінічними показаннями). Було встановлено, що небажані події перенесли 14,3% хворих. В структурі кінцевої точки 46,1% складало стентування КА, ще 15,4% склало аорто-коронарне шунтування, таким чином, потреба реваскуляризації міокарда за клінічними показаннями зумовлювала 57% від усіх небажаних подій. 23,1% подій складала смерть, в тому числі 2 серцевих смерті і одна від онкологічного захворювання. Повторний ІМ склав 15,4% від небажаних подій.

Серед хворих, що перенесли небажані події, було достовірно більше хворих з передньою локалізацією ІМ ($p=0,03$). Відповідно до анатомічних особливостей кровопостачання серця, ІМ передньої локалізації в середньому характеризуються більшою зоною загиблого міокарда [92], отже, ризик ремоделювання та інших небажаних подій при передніх ІМ вищий, що підтверджують і дані нашого дослідження. Хворі, що перенесли клінічні небажані події, мали більшу ЧСС як при надходженні в стаціонар, так і у другу добу захворювання, що відповідає виявленим відмінностям між підгрупами за локалізацією ІМ (більшою часткою у підгрупі 1 хворих з задньою локалізацією ІМ, більш схильних до розвитку брадикардії). В той же час, тахікардія збільшує потребу міокарда в кисні та сприяє зниженню активного коронарного кровотоку за рахунок вкорочення діастолі, і тим самим здатна погіршувати прогноз у хворих на ІМ [132]. За даними літератури, ЧСС на різних етапах лікування ІМ є предиктором небажаних подій [99, 143]. Як встановлено за допомогою аналізу ROC кривої, значення ЧСС на другу добу захворювання, перебільшення якої було асоційоване з підвищеним ризиком небажаних подій, становило 72 уд/хв.

Достовірно більша частка хворих в підгрупі, що перенесли небажані клінічні події, мала стенокардію до розвитку ГКС з елевацією сегменту ST; жодному з цих хворих не було виконане стентування в гострому періоді захворювання. Імовірно, це відображує недостатнє охоплення обстежених нами хворих процедурами реваскуляризації в гострому періоді ІМ.

Відомі гендерні особливості перебігу інфаркту міокарда, ефективності лікування та прогнозу хворих на ІМ. Зокрема, жінки мають гірший прогноз після ГКС з елевацією сегменту ST [250]. Це пояснюють тим, що перший ІМ у них розвивається в середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків (як це спостерігалось і в нашій роботі), і в цьому віці вони вже мають більшу обтяженість супутніми захворюваннями [149].

Встановлено, що хворі, які перенесли клінічні небажані події, мали достовірно вищий рівень вчСРБ при надходженні в стаціонар ($p=0,006$), що відповідає сучасним уявленням про прогностичну цінність цього біомаркера у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST. Діагностичним рівнем виявилася концентрація 5,21 мг/л (за результатами ROC-аналізу). ВчСРБ як маркер системного запалення є визнаним предиктором прогнозу після ІМ [84, 89, 191], зокрема, предиктором розвитку ХСН [86]. Ретельно контрольоване запалення є необхідним етапом загоєння, проте його надлишковий рівень перешкоджає формуванню повноцінного післяінфарктного рубця [77]. Підвищений рівень вчСРБ є прогностичним маркером ускладненого перебігу ІМ, ремоделювання ЛШ, формування його аневризм і розриву [56]. Як показано в метааналізі R. I. Mincu та співавт. (2017), у хворих з високим рівнем вчСРБ, визначений перед проведенням первинного ЧШВ, спостерігається достовірно вищий ризик смерті від усіх причин та великих небажаних серцево-судинних подій в стаціонарі та у віддаленому періоді, а також вищий ризик розвитку повторного ІМ [193].

В підгрупі хворих з післяінфарктною дилатацією ЛШ виявлені достовірно вищі рівні АДМА, який може обмежувати ефективність фібринолізу через зменшення продукції NO. При аналізі розподілу генотипу

T-786C поліморфізму гену eNOS спостерігалась відносно більша розповсюдженість С алелю у хворих з післяінфарктною дилатацією ЛШ, проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості, імовірно, через недостатню статистичну потужність виборки.

У нашому спостереженні проведення ЧШВ в гострому періоді ІМ не вплинуло на віддалений (через 1 рік) прогноз хворих як щодо кінцевих точок, так і щодо ремоделювання ЛШ - частота стентування була дещо більшою в підгрупах сприятливого перебігу, але відмінності не були достовірними. Це може бути пов'язано як з недостатньою статистичною потужністю вибірки, так і з пізнім проведенням стентування, адже в першу добу захворювання, як того вимагають сучасні рекомендації [47, 115], воно було проведене тільки кожному сьомому хворому.

ВИСНОВКИ

1. В Україні хвороби системи кровообігу є провідною причиною смертності, а внесок ІМ 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 проведення 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. Призначення 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, рівнем лейкоцитів >11×10⁹/л, вчСРБ>11,03 мг/л. При цьому високий рівень вчСРБ пов'язаний з ризиком формуванням 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-786С 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 ($r=-0,40$; $p=0,013$), за результатами кореляційного аналізу.

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 ≤ 190 г, КДО ЛШ ≤ 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 $>11,0 \times 10^9/\text{л}$, 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 із 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анализ деятельности региональной реперфузионной сети Луганской области / С. Н. Тыць, А. Г. Гуков, Н. А. Шаповалов и др. *Укр. кардіол. журн.* 2014. № 2. С. 63–68.
2. Батушкин В. В., Комаревич Н. А., Дорохина А. Н. Основные компоненты постинфарктного ремоделирования левого желудочка и эхокардиографическая оценка прогноза. *Кардиология: от науки к практике.* 2014. № 2. С. 5–20.
3. Валуева С. В., Денисюк В. І. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST STIMUL: організація медичної допомоги в стаціонарі залежно від методу лікування. *Укр. терапевт. журн.* 2012. № 3-4. С. 46–51.
4. Валуева С. В. Український реєстр STIMUL: ефективність різних методів лікування гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST та прихильність хворих до лікування в постінфарктний період (результати однорічного спостереження). *Семейная медицина.* 2013. № 1. С. 27–32.
5. Ведение пациента с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: акцент на антитромботическую терапию / Я. М. Лутай, А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин и др. *Медицина неотложных состояний.* 2018. № 3 (90). С. 110–116.
6. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2014. № 3. С. 45–52.
7. Жарінов О. Й. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Новости медицины и фармации.* 2010. № 338. URL : <http://www.mif-ua.com/archive/article/15023>.
8. Киселев С. М. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на активность системного воспаления и ремоделирование левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда. *Запорозж. мед. журн.* 2015. №. 3. С. 4–8.

9. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острым коронарным синдромом / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. Иркин и др. *Медицина неотложных состояний*. 2014. №3. С. 45–54.

10. Клинико-прогностическое значение результатов пробы с поток-зависимой вазодилатацией у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST / Я. М. Лутай, А. Н. Пархоменко, А. А. Степура и др. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 3 (58). С. 35–44.

11. Коваленко В. М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток. Т. 3. С. 5–14.

12. Копица Н. П., Вишневская И. Р. Прогнозирование летального исхода у больных острым коронарным синдромом в ближайший и отдаленный периоды. *ScienceRise*. 2014. Т. 5. №. 4 (5). С. 7–10.

13. Копица Н. П., Кобец А. В. Этиология, патогенез и профилактика внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Укр. терапевт. журн.* 2016. №. 3. С. 100–106.

14. Кравченко А. М., Пасько В. С. Проблемы та сучасні можливості діагностики інфаркту міокарда. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 2. С. 111–114.

15. Матузок О. Е. Клініко-анамнестичні кореляції T-786C поліморфізму гена eNOS, рівня високочутливого С-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.

16. 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.

17. Механические осложнения острого инфаркта миокарда /

Н. П. Копица, А. Н. Аболмасов, Е. И. Литвин и др. *Укр. кардіол. журн.* 2013. № 1. С. 108–113.

18. Основы полимеразной цепной реакции / сост. В. В. Зорина. – Москва : ДНК-технология, 2012. 76 с.

19. Пархоменко А. Н., Лутай Я. М., Даншан Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия. *Укр. мед. часопис.* 2011. № 1 (81). С. 20–24.

20. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов, Я. М. Лутай и др. *Укр. мед. журн.* 2008. Т. 66. №. 4. С. 20–23.

21. Резолюція сегмента ST після тромболітичної терапії у хворих з гострим коронарним синдромом у реальній клінічній практиці: частота, вплив на прогноз і предиктори (ретроспективне одноцентрове дослідження) / К. М.Амосова, Ю. О. Сиченко, Ю. В. Руденко та ін. *Серце і судини.* 2016. № 4. С. 15–22.

22. Рудень В. В., Тімченко Н. Ф. Про потенційний економічний збиток з причини хвороби гострого інфаркту міокарду серед населення України з урахуванням витрат діючої системи охорони здоров'я. *Actamedica Leopoliensia.* 2015. № 4. С. 48–53.

23. Рудень В. В., Тімченко Н. Ф., Ковальська О. Р. Епідеміологічні особливості в стані захворюваності гострим інфарктом міокарда (І. 21) серед населення України. *Actamedica Leopoliensia.* 2015. № 2. С. 39–46.

24. Рудень В. В., Тімченко Н. Ф., Ковальська О. Р. Про стан втрати працездатності серед населення України з причини гострого інфаркту міокарда. *Україна. Здоров'я нації.* 2015. № 4. С. 20–26.

25. Сиченко Ю. О. Порівняльна ефективність методів реперфузійної терапії в різних категорій хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. *Серце і судини.* 2016. № 1. С. 71–78.

26. Соколов М. Ю. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: сравнительный анализ 2014-2015 гг. Региональные реперфузионные сети в Украине - динамика развития. *Серце і судини*. 2016. № 3. С. 14–34.
27. Соколов М. Ю. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: сравнительный анализ, реперфузионная терапия в Украине, Сервей ПКВ - 2015. *Серце і судини*. 2015. № 3. С. 93–115.
28. Справочник по кардиологии. Издание 3-е, дополненное / под. ред. В. И. Целуйко. К. : Здоровье Украины, 2014. 542 с.
29. Сучасний стан первинної інвалідності внаслідок вроджених та набутих хвороб серцево-судинної системи в Україні / О. М. Лисунець, І. Я. Ханюкова, Ю. В. Ткаченко та ін. *Укр. вісник медико-соціальної експертизи*. 2017. №. 2. С. 14–23.
30. Теренда Н. О. Соціальний статус хворих на інфаркт міокарда та його вплив на вибір методики лікування і шляхи госпіталізації. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 1 (71). С. 14–18.
31. Теренда Н. О. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 3. С. 35–40.
32. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов / под ред. О. Ю. Атьковой. Москва : ЭКСМО, 2015. 456 с.
33. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» : наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014. URL : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMG_GKS.pdf.
34. Устинов А. В. Підбито підсумки 1-го етапу розвитку системи реперфузійної терапії STEMI. *Укр. мед. часопис*. 2016. URL : <http://www.umj.com.ua/article/94124/pidbito-pidsumki-1-go-etapu-rozvitku-sistemi-reperfuzijnoi-terapii-stemi>.

35. 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.

36. 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.

37. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М. Клінічна характеристика і порівняльна оцінка атеросклеротичного ураження різних судинних басейнів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму T (-786) C промотора гена ендотеліальної NO-синтази. *Серце і судини*. 2013. № 4. С. 95–102.

38. 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.

39. Целуйко В. И., Яковлева Л. Н. Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2013. № 5 (31). С. 16–20.

40. Целуйко В. И., Яковлева Л. Н., Лучков А. Б. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 8 (55). С. 99–104.

41. 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 конференції*. Х., 2014. С. 387.

42. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Бондар Т. М. Роль поліморфізму

T-786C гена ендотеліальної NO-синтази у порушеннях метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу. *Укр. кардіол. журн.* 2012. № 4. С. 130–134.

43. 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.

44. Щукіна О. С., Коваль О. А. Порівняльна характеристика хворих з гострим коронарним синдромом за даними українських та європейських реєстрів 2009-2015 рр. *Медичні перспективи.* 2017. № 1. С. 32–36.

45. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Я. М. Лутай та ін. *Медицина неотложных состояний.* 2016. № 1 (72). С. 131–135.

46. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. P. Collet et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, N 3. P. 267–315.

47. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. *Eur. Heart J.* 2017. URL : <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx393/>.

48. 786T/c endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary collateral circulation / S. Seckin, B. Emrah, I. Biyik et al. *Adv. Hygiene Experim. Med.* 2016. Vol. 70. P. 80–85.

49. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation / A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis

et al. *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130, N 6. P. 461–470.

50. A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction / T. Laperche, P. G. Steg, M. Dehoux et al. *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 8. P. 2079–2086.

51. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations / C. Serban, A. Sahebkar, S. Ursoniu et al. *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. DOI : 10.1038/srep09902.10.1038/srep09902.

52. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival national outcome registries in Sweden and the UK / S. C. Chung, R. Gedeberg, O. Nicholas et al. *Lancet*. 2014. Vol. 383, N 9925. P. 1305–1312.

53. Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan / M. Hashimoto, N. Miyai, S. Hattori et al. *Environment. Health Prev. Med.* 2016. Vol. 21, N 4. P. 274–282.

54. Al Shammeri O., Garcia L. A. Thrombolysis in the age of primary percutaneous coronary intervention: mini-review and meta-analysis of early PCI. *Int. J. Health Sci.* 2013. Vol. 7, N 1. P. 91–100.

55. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction / I. M. Seropian, S. Toldo, B. W. Van Tassell et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 16. P. 1593–1603.

56. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling. *Circ. J.* 2013. Vol. 77, N 3. P. 580–587.

57. Assessment of the utility of the septal ratio and tissue Doppler index in predicting left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / T. S. Kenar, H. Ozkan, H. Ari et al. *BioMed Res. Int.* Vol. 2016. Article ID 4954731. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4954731>.

58. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S. Ota, T. Tanimoto, M. Orii et al. *J. Cardiol.* 2015. T. 65, N 4. P. 272–277.

59. Association between newly diagnosed essential hypertension, smoking, asymmetric dimethylarginine and ischemia-modified albumin / E. Altuntaş, A. Ş. Bengü, Z. K. Kiraz et al. *Istanbul Med. J.* 2017. Vol. 18, N 2. P. 86–90.

60. Association between QRS duration on prehospital ECG and mortality in patients with suspected STEMI / R. Hansen, M. Frydland, O. K. Møller-Helgestad et al. *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 249. P. 55–60.

61. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy / H. V. Barron, C. P. Cannon, S. A. Murphy et al. *Circulation.* 2000. Vol. 102, N 19. P. 2329–2334.

62. Association of circulatory asymmetric dimethylarginine (ADMA) with diabetic nephropathy in Asian Indians and its causative role in renal cell injury / I. Jayachandran, S. Sundararajan, P. Paramasivam et al. *Clin. Biochem.* 2017. Vol. 50, N 15. P. 835–842.

63. Association of endothelial nitric oxide synthase gene with coronary artery disease: an updated meta-analysis and systematic review / H. Rai, F. Parveen, S. Kumaret et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 11.e113363. DOI : 10.1371/journal.pone.0113363.eCollection 2014.

64. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / S. Chia, J. T. Nagurney, D. F. Brown et al. *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 103, N 3. P. 333–337.

65. Association of serum high-sensitivity C-reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes / S. Chuengsamarn, S. Rattanamongkolgul, G. Sittithumcharee et al. *Diabet. Metabolic Syndrome.* 2017. Vol. 11, N 2. P. 103–108.

66. Association of ST-elevation and non-ST-elevation presentation on ECG with transmural and size of myocardial infarction as assessed by contrast-

enhanced magnetic resonance imaging / N. Sarafoff, T. Schuster, R. Vochem et al. *J. Electrocardiol.*. 2013. Vol. 46, N 2. P. 100–106.

67. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury / M. C. Stühlinger, E. Conci, B. J. Haubner et al. *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 75, N 2. P. 417–425.

68. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis / S. Zhou, Q. Zhu, X. Li et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article ID: 44692 (2017). DOI : 10.1038/srep44692 (2017).

69. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus / M. Anderssohn, E. Schwedhelm, N. Lüneburg et al. *Diabet. Vasc. Dis. Res.* 2010. Vol. 7, N 2. P. 105–118.

70. Asymmetric dimethylarginine metabolism in a murine model of cigarette smoke - mediated lung inflammation / E. B. Staab, J. Weigel, F. Xiao et al. *J. Immunotoxicol.* 2015. Vol. 12, N 3. P. 273–282.

71. Asymmetric dimethylarginine predicts the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiac catheterization / T. M. Lu, C. P. Hsu, C. F. Chang et al. *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 254. P. 161–166.

72. Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus / H. Konya, M. Miuchi, K. Satani et al. *World J. Experim. Med.* 2015. Vol. 5 (2). P. 110–119.

73. Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethylarginine in dyslipidemia rats / D. Zheng, Q. Liang, F. F. Zeng et al. *Lipids Health Dis.* 2015. Vol. 14 (41). DOI : <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0041-2>.

74. Atrial fibrillation is associated with a marker of endothelial function and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction / K. Stamboul, J. Lorin, L. Lorgis et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 7. Article ID: e0131439. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131439>.

75. Braunwald E. The open-artery theory is alive and well - again. *New Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329, N 22. P. 1650–1652.

76. Bundhun P. K., Janoo G., Chen M. H. Bleeding events associated with fibrinolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2016. Vol. 95, N 23. Article ID: e3877. DOI : 10.1097/MD.0000000000003877

77. Burchfield J. S., Xie M., Hill J. A. Pathological ventricular remodeling. *Circulation*. 2013. Vol. 128. N 4. P. 388–400.

78. Cardiogenic shock predicts long-term mortality in hospital survivors of STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention / V. V. Hemradj, J. P. Ottervanger, A. W. van 't Hof et al. *Clin. Cardiol*. 2016. Vol. 39, N 11. P. 665–669.

79. Cigarette smoking and oxidative stress in patients with coronary artery disease / G. Kamceva, Z. Arsova-Sarafinovska, T. Ruskovska et al. *Open Access Macedon. J. Med. Sci*. 2016. Vol. 4, N 4. P. 636–640.

80. Cikes M., Solomon S. D. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur. Heart J*. 2015. Vol. 37, N 21. P. 1642–1650.

81. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology / D. Adukauskienė, D. Pentiokinienė, R. Šlapikas et al. *Medicina*. 2016. Vol. 52, N 1. P. 1–10.

82. Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180min after start of streptokinase in acute myocardial infarction. A substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT-4 Study / R. Schröder, O. Equine, O. Tricot et al. *Eur. Heart J*. 1999. Vol. 20, N 21. P. 1563–1571.

83. Correlation between leukocyte count and infarct size in ST segment elevation myocardial infarction / J. P. Ferrari, M. E. Lueneberg, R. L. da Silva et al. *Arch. Med. Sci. Atherosclerotic Dis*. 2016. Vol. 1, N 1. P. e44–e48.

84. C-reactive protein as a risk factor for future cardiovascular events in patients with STEMI and normal or mildly impaired left ventricle systolic function

/ G. Lazaros, D. Tousoulis, G. Siasos et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61, N 10. URL : <https://core.ac.uk/download/pdf/82335283.pdf>.

85. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction / M. N. Zairis, S. J. Manousakis, A. S. Stefanidis et al. *Am. Heart Journal.* 2002. Vol. 144, N 5. P. 782–789.

86. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty / C. Stumpf, A. Sheriff, S. Zimmermann et al. *Arch. Med. Sci: AMS.* 2017. Vol. 13, N 5. P. 1086–1093.

87. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease / A. K. Shrivastava, H. V. Singh, A. Raizada et al. *Egypt. Heart J.* 2015. Vol. 67, N 2. P. 89–97.

88. C-reactive protein: An in-depth look into structure, function, and regulation / J. Salazar, M. S. Martínez, M. Chávez-Castillo et al. *Int. Scholar. Res. Notices.* 2014. Article ID 653045. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/653045>.

89. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives / J. Salazar, M. S. Martínez, M. Chávez et al. *Cardiol. Res. Pract.* 2014. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/605810>.

90. Culprit lesion location and outcome in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial / G. Fuernau, K. Fengler, S. Desch et al. *Clin. Res. Cardiol.* 2016. Vol. 105, N 12. P. 1030–1041.

91. Data on association between QRS duration on prehospital ECG and mortality in patients with confirmed STEMI / R. Hansen, M. Frydland, O. K. Møller-Helgestad et al. *Data in brief.* 2017. Vol. 15. P. 12–17.

92. De Lemos J. A., Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38, N 5. P. 1283–1294.

93. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and

symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography / T. Teerlink, R. J. Nijveldt, S. de Jonget et al. *Analyt. Biochem.* 2002. Vol. 303, N 2. P. 131–137.

94. Determination of asymmetric and symmetric dimethylarginine in serum from patients with chronic kidney disease: UPLC-MS/MS versus ELISA / J. Boelaert, E. Schepers, G. Glorieux et al. *Toxins.* 2016. Vol. 8, N 5. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885064/>.

95. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications / C. P. Domingueti, L. M. Dusse, Carvalho M. D. G. et al. *J. Diabet. Complicat.* 2016. Vol. 30, N 4. P. 738–745.

96. Differential effects of cross-sex hormonal treatment on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in healthy male-to-female and female-to-male transsexuals / M. C. Bunck, E. J. Giltay, M. Diamant et al. *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 206, N 1. P. 245–250.

97. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH 2) gene polymorphism, asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations, and risk of coronary artery disease: a case-control study / C. Xuan, L. Q. Xu, Q. W. Tian et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Article ID: 33934 (2016). DOI : 10.1038/srep33934 (2016).

98. Dimethylarginines, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction / A. Gudjoncik, M. Zeller, J. Lorin et al. *Clin. Trials Regulat. Sci. Cardiol.* 2016. Vol. 16. P. 6–11.

99. Discharge heart rate and mortality after acute myocardial infarction / M. F. Seronde, R. Geha, E. Puymirat et al. *Am. J. Med.* 2014. Vol. 127, N 10. P. 954–962.

100. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities / K. Sydow, S. P. Fortmann, J. M. Fair et al. *Clin. Chem.* 2010. Vol. 56, N 1. P. 111–120.

101. Early peripheral endothelial dysfunction predicts myocardial infarct extension and microvascular obstruction in patients with ST-elevation myocardial

infarction / S. B. Baptista, M. Faustino, L. Brizida et al. *Revista Portuguesa de Cardiol.* (English Edition). 2017. Vol. 36, N 10. P. 731–742.

102. Effect of hematologic parameters on microvascular reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / Z. Karahan, B. Uçaman, A. V. Uluğ et al. *Angiology*. 2016. Vol. 67, N 2. P. 151–156.

103. Effects of atorvastatin and T-786C polymorphism of eNOS gene on plasma metabolic lipid parameters / V. H. S. Zago, J. E. Santos, M. R. Danelon et al. *Arq. Brasil. Cardiol.* 2013. Vol. 100, N 1. P. 14–20.

104. Effects of oral L-citrulline supplementation on lipoprotein oxidation and endothelial dysfunction in humans with vasospastic angina / M. Morita, M. Sakurada, F. Watanabe et al. *Immunol., Endocr. Metab. Agents Med. Chem.* 2013. Vol. 13, N 3. P. 214–220.

105. Effects of perindopril on cardiac remodelling and prognostic value of pre-discharge quantitative echocardiographic parameters in elderly patients after acute myocardial infarction: the PREAMI echo sub-study / G. L. Nicolosi, S. Golcea, C. Ceconi et al. *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30, N 13. P. 1656–1665.

106. Efficacy and safety of a pharmaco-invasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction: EARLY-MYO Trial / J. Pu, S. Ding, H. Ge et al. *Circulation*. 2017. Vol. 136, N 16. P. 1462–1473.

107. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion / N. Sen, M. F. Ozlu, E. O. Akgul et al. *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 219, N 1. P. 304–310.

108. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes / M. C. Bertoluci, G. V. Cé, A. M. da Silva et al. *World J. Diabet.* 2015. Vol. 6, N 5. P. 679–692.

109. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis et al. *Diabet. Care*. 2009. Vol. 32,

suppl. 2. P. 314–321.

110. Endothelial dysfunction evaluated by peripheral arterial tonometry is related with peak TnI values in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty / S. B. Baptista, M. Faustino, Simões J. et al. *Microvasc. Res.* 2016. Vol. 105. P. 34–39.

111. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis / B. S. Dellamea, L. C. F. Pinto, C. B. Leitão et al *BMC Med. Genet.* 2014. Vol. 15, N 9. DOI : <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-9>.

112. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects / X. Xie, X. Shi, X. Xun et al. *Clin. Experim. Hypertens.* 2017. Vol. 39, N 2. P. 175–182.

113. Endothelial nitric oxide synthase of the bone marrow regulates myocardial hypertrophy, fibrosis, and angiogenesis / A. Kazakov, P. Müller, P. Jagoda et al. *Cardiovasc. Res.* 2012. Vol. 93 (3). P. 397–405.

114. Endothelial nitric oxide synthase: a potential therapeutic target for cerebrovascular diseases / J. Zhu, W. Song, Li L. et al. *Mol. Brain.* 2016. Vol. 9 (30). DOI : <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0211-9>.

115. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33, N 20. P. 2569–2619.

116. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. URL : <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.

117. Evaluation of related factors, prediction and treatment drugs of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after direct PCI / H. Li, D. G. Fu, F. Y. Liu et al. *Experim. Ther. Med.* 2018. Vol. 15, N 4. P. 3940–3946.

118. Evaluation of the clinical and procedural predictive factors of no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention / S. Abdi, O. Rafizadeh, M. Peighambari et al. *Res. Cardiovasc. Med.* 2015. Vol. 4, N 2. Article ID: e25414. DOI : 10.5812/cardiovasmed.4(2) 2015.25414.

119. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction / P. W. Armstrong, A. H. Gershlick, P. Goldstein et al. *New Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, N 15. P. 1379–1387.

120. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry / A. N. Vora, D. N. Holmes, I. Rokos et al. *J. Am. Med. Ass. Intern. Med.* 2015. Vol. 175, N 2. P. 207–215.

121. Five-year survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 cohort / N. Danchin, E. Puymirat, P. G. Steg et al. *Circulation.* 2014. Vol. 129. P. 1629–1636.

122. Fraccarollo D., Galuppo P., Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2012. Vol. 94, N 2. P. 293–303.

123. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study / A. C. Armstrong, D. R. Jr. Jacobs, S. S. Gidding et al. *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 172, N 2. P. 350–355.

124. Frangogiannis N. G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014. Vol. 11, N 5. P. 255–265.

125. Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiol. Res. Pract.* 2016. URL : <https://www.hindawi.com/journals/crp/2016/2579832/abs/>.

126. Genetic variations of the endothelial nitric oxide synthase gene are related to increased levels of C-reactive protein and macrophage-colony stimulating-factor in patients with coronary artery disease / J. P. Lekakis,

I. Ikonomidis, M. Tsibida et al. *Thrombos. Haemost.* 2006. Vol. 96, N 4. P. 520–528.

127. Gimbrone M. A., García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016 Vol. 118, N 4. P. 620–636.

128. Gohel M. G., Chacko A. N. Serum GGT activity and hsCRP level in patients with type 2 diabetes mellitus with good and poor glycemic control: An evidence linking oxidative stress, inflammation and glycemic control. *J. Diabet. Metab. Disord.* 2013. Vol. 12 (56). DOI : <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-56>.

129. Gupta S., Gupta M. M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ind. Heart J.* 2016. Vol. 68, N 4. P. 539–551.

130. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American heart association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger et al. *Circulation.* 2014. Vol. 129 (3). P. 399–410.

131. Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors / J. M. Gho, P. G. Postema, M. Conijn et al. *Open Heart.* 2017. Vol. 4, N 2. Article ID: e000551. URL : <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000551>.

132. Heart rate at admission is a predictor of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: Results from 58 European hospitals: The European Hospital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes study / M. T. Jensen, M. Pereira, C. Araujo et al. *Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care.* 2016. DOI : <https://doi.org/10.1177/2048872616672077>.

133. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy / P. Giannuzzi, P. L. Temporelli, E. Bosimini et al. *Am. Heart J.* 2001. Vol. 141, N 1. P. 131–138.

134. Hewedy W. A., Mostafa D. K. Nebivolol suppresses asymmetric dimethylarginine and attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicity and

endothelial dysfunction in rats. *Pharmacol. Rep.* 2016. Vol. 68, N 6. P. 1319–1325.

135. High levels of asymmetric dimethylarginine are strongly associated with low HDL in patients with acute myocardial infarction / J. Lorin, J. C. Guillard, C. Korandji et al. *PLOS One.* 2013. Vol. 8, N 6. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064796>.

136. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B. D. Mohanty, S. S. Martin et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 5. P. 397–408.

137. High-sensitivity C-reactive protein and long term reperfusion success of primary percutaneous intervention in ST-elevation myocardial infarction / H. E. Groot, J. C. Karper, E. Lipsic et al. *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 248. P. 51–56.

138. High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction in 41 % of cases / N. Cristell, D. Cianflone, A. Durante et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 25. P. 2654–2661.

139. High-sensitivity troponin T for prediction of left ventricular function and infarct size one year following ST-elevation myocardial infarction / S. J. Reinstadler, H. J. Feistritz, G. Klug et al. *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 202. P. 188–193.

140. Hoit B. D. Left atrial size and function: role in prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 6. P. 493–505.

141. Hypoglycemia at admission in patients with acute myocardial infarction predicts a higher 30-day mortality in patients with poorly controlled type 2 diabetes than in well-controlled patients / S. A. Lee, S. J. Cho, M. H. Jeong et al. *Diabet. Care.* 2014. Vol. 37, N 8. P. 2366–2373.

142. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction / M. Zeller, C. Korandji, J. C. Guillard et al. *Arterioscl., Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28, N 5. P. 954–960.

143. Impact of heart rate on myocardial salvage in timely reperfused

patients with ST-segment elevation myocardial infarction: new insights from cardiovascular magnetic resonance / L. Arcari, S. Cimino, L. De Luca et al. *PloS one*. 2015. Vol. 10, N 12. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145495>.

144. Impact of ventricular geometric pattern on cardiac remodeling after myocardial infarction / E. Farah, D. R. Fusco, P. R. Okumoto et al. *Arq. Brasil. Cardiol*. 2013. Vol. 100, N 6. P. 518–523.

145. Impact on mortality of different network systems in the treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction. The Spanish experience / Á. Cequier, A. Ariza-Solé, F. J. Elola et al. *Revista Esp. Cardiol. (English Edition)*. 2017. Vol. 70, N 3. P. 155–161.

146. Increased serum asymmetric dimethylarginine level is an independent predictor of contrast-induced nephropathy / O. Günebakmaz, M. Duran, E. Karakaya et al. *Turk. Kardiyol. Dernegi Arsivi*. 2013. Vol. 41, N 7. P. 581–588.

147. Increased serum concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with early-onset coronary artery disease / C. Xuan, Z. F. Liu, Q. Wang et al. *Clin. Chim. Acta*. 2017. Vol. 464. P. 195–199.

148. Infarct size as predictor of systolic functional recovery after myocardial infarction / M. F. Minicucci, E. Farah, D. R. Fusco et al. *Arq. Brasil. Cardiol*. 2014. Vol. 102, N 6. P. 549–556.

149. Infarct size, left ventricular function, and prognosis in women compared to men after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: results from an individual patient-level pooled analysis of 10 randomized trials / I. Kosmidou, B. Redfors, H. P. Selker et al. *Eur. Heart J*. 2017. Vol. 38, N 21. P. 1656–1663.

150. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / P. C. Westman, M. J. Lipinski, D. Luger et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016. Vol. 67, N 17. P. 2050–2060.

151. Inhibitors of the hydrolytic enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): discovery, synthesis and development / R. B. Murphy, S. Tommasi, B. C. Lewis et al. *Molecules*. 2016. Vol. 21, N 5.

Article ID: E615. DOI : 10.3390/molecules21050615.

152. Interleukin-6 and asymmetric dimethylarginine are associated with platelet activation after percutaneous angioplasty with stent implantation / T. Gremmel, T. Perkmann, C. W. Kopp et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 3. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122586>.

153. Iqbal J., Gunn J., Serruys P. W. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Brit. Med. Bull.* 2013. Vol. 106, N 1. P. 193–211.

154. Kataoka Y., Puri R., Nicholls S. J. Inflammation, plaque progression and vulnerability: evidence from intravascular ultrasound imaging. *Cardiovasc. Diagnos. Ther.* 2015. Vol. 5, N 4. P. 280–289.

155. Kini P., Dash P. K., Reeta V. Influence of admission hyperglycemia on short and longterm outcomes after acute percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2017. Vol. 69. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.09.060>.

156. Kloner R. A., Dai W., Hale S. L. No-reflow phenomenon. A new target for therapy of acute myocardial infarction independent of myocardial infarct size. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 23 (3). P. 273–276.

157. Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974. Vol. 54, N 6. P. 1496–1508.

158. Kochar A., Granger C. B. Q Waves at presentation in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: an underappreciated marker of risk. *Circ. Cardiovasc. Intervent.* 2017. Vol. 10. Article ID: e006085. DOI : 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006085.

159. Lai L., Ghebremariam Y. T. Modulating DDAH/NOS pathway to discover vasoprotective insulin sensitizers. *J. Diabet. Res.* 2016. Article ID: 1982096. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1982096>.

160. L-citrulline for protection of endothelial function from ADMA induced injury in porcine coronary artery / C. Xuan, L.-M. Lun, J.-X. Zhao et al.

Sci. Rep. 2015. Vol. 5. Article ID: 10987 (2015). DOI : <https://doi.org/10.1038/srep10987>.

161. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese, A. N. Neskovic, G. Parodi et al. *Circulation*. 2002. Vol. 106, N 18. P. 2351–2357.

162. Liang Y., Chen H., Wang P. Correlation of leukocyte and coronary lesion severity of acute myocardial infarction *Angiology*. 2017. Vol. 69, N 7. P. 591–599.

163. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury / A. Ferrigno, L. G. Di Pasqua, C. Berardo et al. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, N 17. P. 5131–5137.

164. Mahendra S., Setianto B. Y., Hariawan H. Prediction of failed fibrinolytic using scoring system in ST elevation myocardial infarction patients. *Acta Cardiol. Indonesian*. 2016. Vol. 2, N 2. P. 39–46.

165. Mahmoodi K., Soltanpour M. S., Kamali K. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T786C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease. *J. Res. Med. Sci.* 2017. Vol. 22, N 34. DOI :10.4103/1735–1995.202144.

166. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory / S. H. Rezkalla, R. V. Stankowski, J. Hanna et al. *JACC: Cardiovasc. Intervent.* 2017. Vol. 10, N 3. P. 215–223.

167. Mazhar J., Mashicharan M., Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol. Heart Vascul.* 2016. Vol. 10. P. 8–12.

168. McCarty M. F. Asymmetric dimethylarginine is a well established mediating risk factor for cardiovascular morbidity and mortality - should patients with elevated levels be supplemented with citrulline? *Healthcare*. 2016. Vol. 4, N 3 (40). DOI :10.3390/healthcare4030040.

169. Mechanisms of plaque formation and rupture / J. F. Bentzon,

F. Otsuka, R. Virmani et al. *Circ. Res.* 2014. Vol. 114, N 12. P. 1852–1866.

170. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats / C. M. Tsai, H. C. Kuo, C. N. Hsu et al. *Transl. Res.* 2014. Vol. 164, N 6. P. 452–459.

171. Mordi I., Tzemos N. Is reversal of endothelial dysfunction still an attractive target in modern cardiology? *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6, N 8. P. 824–835.

172. Myocardial no-reflow in humans / G. Niccoli, F. Burzotta, L. G. Galiuto et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54, №. 4. P. 281–292.

173. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI / G. M. Fröhlich, P. Meier, S. K. White et al. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 23. P. 1714–1722.

174. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin / M. R. Zile, C. F. Baicu, J. Ikonomidis et al. *Circulation.* 2015. Vol. 131, N 14. P. 1247–1259.

175. Na J. U., Choi P. C., Lee J. H. Initial electrocardiographic findings associated with failed resolution of ST-segment elevation after thrombolytic therapy in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *J. Korean Soc. Emerg. Med.* 2012. Vol. 23, N 3. P. 345–352.

176. Nabel E. G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *New Eng. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 1. P. 54–63.

177. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2015. Vol. 29, N 1. DOI : <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.36>.

178. Ndip A., Jude E. B., Boulton A. J. Inflammation in type 2 diabetes. *Front. Inflammat.* 2016. Vol. 1. P. 164–179.

179. Neutrophil count improves the GRACE risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction / S. Zhang, Z. Wan, Y. Zhang et al. *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 241, N 2. P. 723–728.

180. Niu W., Qi Y. An updated meta analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS*

One. 2011. Vol. 6 (9). Article ID e24266. DOI : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024266>.

181. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis / Y. Xu, R. C. Arora, B. M. Hiebert et al. *Eur. Heart J.: Cardiovasc. Imag.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 736–746.

182. No-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention: to reflow or not to reflow? / T. Celik, C. Ozturk, S. Balta et al. *Res. Cardiovasc. Med.* 2016. Vol. 6. № 2. Article ID: e37379. DOI : 10.5812/cardiovascmed.37379.

183. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction / M. Iantorno, U. Campia, N. Di Daniele et al. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014. Vol. 28, N 2. P. 169–176.

184. Oxidized low density lipoprotein and high sensitive C-reactive protein in non-diabetic, pre-diabetic and diabetic patients in the acute phase of the first myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / D. Trifunović, S. Stanković, J. Marinković et al. *J. Med. Biochemy.* 2015. Vol. 34, N 2. P. 160–169.

185. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment / S. W. Bae, M. C. Stühlinger, H. S. Yoo et al. *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 95, N 6. P. 729–733.

186. Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis / Y. He, Z. Fan, J. Zhang et al. *Mutagenesis.* 2010. Vol. 26 (2). P. 339–349.

187. Prediction of reverse remodeling at cardiac MR imaging soon after first ST-segment-elevation myocardial infarction: results of a large prospective registry / V. Bodi, J. V. Monmeneu, J. T. Ortiz-Perez et al. *Radiology.* 2015. Vol. 278, N 1. P. 54–63.

188. Prediction of left ventricular remodeling after a myocardial infarction:

role of myocardial deformation: a systematic review and meta-analysis / O. Huttin, S. Coiro, C. Selton-Suty et al. *PloS one*. 2016. Vol. 11, N 12. Article ID e0168349. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168349>.

189. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment / A. Dibra, J. Mehilli, M. Schwaiger et al. *Eur. Heart J*. 2003. Vol. 24, N 12. P. 1128–1133.

190. Predictors of left ventricular remodeling after myocardial infarction in patients with a patent infarct related coronary artery after percutaneous coronary intervention (from the Post-Myocardial Infarction Remodeling Prevention Therapy [PRomPT] Trial) / L. Garber, T. C. McAndrew, E. S. Chung et al. *Am. J. Cardiol*. 2018. Vol. 121, N 11. P. 1293–1298.

191. Predictors of left ventricular remodeling after revascularized acute myocardial infarction / S. Pop, R. Hodaş, E. Benedek et al. *J. Interdisciplinary Med*. 2016. Vol. 1, N 1. P. 62–70.

192. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Roule, P. Ardouin, K. Blanchart et al. *Crit. Care*. 2016. Vol. 20, N 1. URL : <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1530-z>.

193. Preprocedural C-reactive protein predicts outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction a systematic meta-analysis / R. I. Mincu, R. A. János, D. Vinereanu et al. *Sci. Rep*. 2017. Vol. 7. Article ID: 41530 (2017). URL : <https://doi.org/10.1038/srep41530>.

194. Primary angioplasty versus fibrinolysis in patients at a distance from a hospital with a catheterization laboratory / J. Aboal, M. Núñez, D. Bosch et al. *Emergencias*. 2017. Vol. 29, N 2. P. 99–104.

195. Prognosis of myocardial infarctions involving more than 40 % of the left ventricle after acute reperfusion therapy / B. D. Mccallister, T. F. Christian, B. J. Gersh et al. *Circulation*. 1993. Vol. 88, N 4. P. 1470–1475.

196. Prognostic efficacy of circulating asymmetric dimethylarginine in patients with peripheral arterial disease: A meta-analysis of prospective cohort studies / R. Chu, D. Yu, J. Chu et al. *Vascular*. 2018. Vol. 26, N 3. P. 322–330.

197. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartanIn Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study / A. Verma, A. Meris, H. Skali et al. *J. Am. Coll. Cardiol.: Cardiovasc. Imag.* 2008. Vol. 1, N 5. P. 582–591.

198. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population novelty and significance / M. Bombelli, R. Facchetti, C. Cuspidi et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 64, N 6. P. 1205–1211.

199. Rapid early triage by leukocytosis and the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score for ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: an observational study / Y. T. Yeh, C. W. Liu, A. H. Li et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95, N 7. Article ID: e2857. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886652>.

200. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi et al. *Eur. Heart J.: Cardiovasc. Imag.* 2015. Vol. 16, N 3. P. 233–271.

201. Relation between white blood cell count and final infarct size in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the INFUSE AMI trial) / T. Palmerini, S. J. Brener, P. Genereux et al. *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112, N 12. P. 1860–1866.

202. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals / J. A. Kim, E. J. Chun, M. S. Lee et al. *Int. J. Cardiovasc. Imag.* 2013. Vol. 29, N 1. P. 21–28.

203. Relationship between C-reactive protein and the asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction pathway in vasospastic angina /

W. Feng, L. Sun, Y. Song, X. F. Qu. *Pharmazie*. 2014. Vol. 69, N 3. P. 234–237.

204. Relationship of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with extent and functional severity of coronary atherosclerosis / F. Mangiacapra, M. Conte, C. Demartini et al. *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 220. P. 629–633.

205. Renin-angiotensin system inhibitors reduce serum asymmetric dimethylarginine levels and oxidative stress in normotensive patients with chronic kidney disease / H. Fujii, K. Kono, K. Nakai et al. *Nephron Extra*. 2014. Vol. 4, N 1. P. 18–25.

206. Reperfusion damage - story of success, failure, and hope / R. Ferrari, A. Cargnoni, P. Bernocchi et al. *Circ. J.* 2017. Vol. 81, N 2. P. 131–141.

207. Research article elevated serum tryptase and endothelin in patients with ST segment elevation myocardial infarction: preliminary report / L. Lewicki, J. Siebert, N. Marek-Trzonkowska et al. *Mediators of Inflammation*. 2015. Article ID 395173. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2015/395173>.

208. Resolution and quantification of arginine, monomethylarginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in plasma using HPLC with internal calibration / M. S. Alkaitis, G. Nardone, J. H. Chertow, H. C. Ackerman. *Biomed. Chromatogr.* 2016. Vol. 30, N 3. P. 294–300.

209. Rezkalla S. H., Kloner R. A. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002. Vol. 105, N 5. P. 656–662.

210. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing / Y. Matsuzawa, R. R. Guddeti, T. G. Kwon et al. *Circ. J.* 2015. Vol. 79, N 4. P. 685–694.

211. Seo H. S. The role and clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease. *Korean Circ. J.* 2012. Vol. 42, N 3. P. 151–153.

212. Serum asymmetric dimethylarginine levels in normotensive obese individuals / F. Koc, M. Tokac, S. Erdem et al. *Med. Sci. Monitor*. 2010. Vol. 16, N 11. P. 536–539.

213. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine

are associated with mortality in acute heart failure patients / I. Potočnjak, B. Radulović, V. Degoricija et al. *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 261. P. 109–113.

214. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications / H. J. Hsieh, C. A. Liu, B. Huanget al. *J. Biomed. Sci.* 2014. Vol. 21, N 1. URL : <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-3>.

215. Shin S., Thapa S. K., Fung H. L. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 5. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178710>.

216. Short-and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI / F. Pedersen, V. Butrymovich, H. Kelbæk et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 20. P. 2101–2108.

217. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide synthases null mice / M. Tsutsui, A. Tanimoto, M. Tamura et al. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 127, N 1. P. 42–52.

218. Steyers C. M., Miller F. J. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 11324–11349.

219. Sukhovshin R. A., Yepuri G., Ghebremariam Y. T. Endothelium-derived nitric oxide as an antiatherogenic mechanism: implications for therapy. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2015. Vol. 11, N 3. P. 166–171.

220. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction / L. Fang, X. L. Moore, A. M. Dart et al. *J. Geriatric Cardiol.* 2015. Vol. 12, N 3. P. 305–312.

221. T-786→ C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy / C. Vecoli, M. G. Andreassi, R. Liga et al. *BMC Med. Genetics.* 2012. Vol. 13 (92). URL : <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-92>.

222. T-786C variation in the promoter sequence of human eNOS gene markedly influences its expression level / A. M. Elakkad, K. Abou-Aisha, S. I. Hassanein et al. *Drug Discov. Ther.* 2017. Vol. 11, N 4. P. 193–197.

223. Tain Y. L., Hsu C. N. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. 2017. Vol. 9, N 3. URL : <https://www.mdpi.com/2072-6651/9/3/92>.

224. Task force members and document reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker et al. *Eur. J. Heart Failure*. 2016. Vol. 18 (8). P. 891–975.

225. Taylor A. J., Chan W. Post-Infarction LV remodeling: remote changes do not necessarily occur remotely from time of infarction *JACC. Cardiovasc. Imag.* 2015. Vol. 8, N 7. P. 790–792.

226. The effect of manual thrombus aspiration over endothelial function and inflammatory markers in patients with ST-elevation myocardial infarction / S. Acikel, S. Orcan, A. Yalcindag et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 65, N. 10. URL : http://www.onlinejacc.org/content/65/10_Supplement/A72.

227. The endothelial nitric oxide synthase gene T-786C polymorphism increases myocardial infarction risk: a meta-analysis / X. Z. Kong, Z. Y. Zhang, L. H. Wei et al. *Med. Sci. Monitor*. 2017. Vol. 23. P. 759–766.

228. The eNOS T786C mutation, Prinzmetal's variant angina, and amelioration of angina by l-arginine in 59 patients with intractable angina despite calcium channel blocker-nitrate therapy / C. J. Glueck, M. Princeb, P. Shaha et al. *Int. J. Cardiol: Metabolic Endocrine*. 2015. Vol. 8. P. 13–19.

229. The impact of genetic variability of eNOS on progression of microvascular disease in type 2 diabetes patients: effects on angiogenesis mechanisms / T. Konsola, A. Antonopoulos, G. Siasos et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134, suppl. 1. A19698 URL : http://circ.ahajournals.org/content/134/Suppl_1/A19698.

230. The issue of plasma asymmetric dimethylarginine reference range-A systematic review and meta-analysis / B. Németh, Z. Ajtay, L. Hejjel et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. N 5. URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177493>.

231. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern / W. Lieb, P. Gona, M. G. Larson et al. *J. Am. Coll. Cardiol: Cardiovasc. Imag.* 2014. Vol. 7, N 9. P. 870–878.

232. The relationship between neutrophil counts on admission and angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Z. Wang, L. Ren, L. Lei et al. *Acta Cardiol.* 2016. Vol. 71, N 2. P. 241–246.

233. The role of - 786T/C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene in males with clinical and biochemical features of the metabolic syndrome / B. Misiak, M. Krolik, A. Kukowka et al. *Int. J. Endocrinol.* 2011. Article ID 458750. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2011/458750>.

234. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment-from bench to bedside / P. S. Garry, M. Ezra, M. J. Rowland et al. *Experim. Neurology.* 2015. Vol. 263. P. 235–243.

235. The significance of circulating levels of both cardiac troponin I and high-sensitivity C reactive protein for the prediction of intravenous thrombolysis outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S. G. Foussas, M. N. Zairis, S. S. Makrygiannis et al. *Heart.* 2007. Vol. 93, N 8. P. 952–956.

236. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge / J. H. Chesebro, G. Knatterud, R. Roberts et al. *Circulation.* 1987. Vol. 76, N 1. P. 142–154.

237. TIMI frame count / C. M. Gibson, C. P. Cannon, W. L. Daley et al. *Circulation.* 1996. Vol. 93, N 5. P. 879–888.

238. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth et al. *Circulation.* 2000. Vol. 102, N 17. P. 2031–2037.

239. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease / D. Szpak, A. Grochowalski, R. Chrzęszcz et al. *Polish Arch. Internal Med.* 2013. Vol. 123, N 9. P. 474–481.

240. Transport and treatment of patients with STEMI in rural Iceland-Only a few patients receive PPCI within 120 minutes / T. S. Sigmundsson, D. Arnarson, A. Rafnsson et al. *Laeknabladid.* 2016. Vol. 102, N 1. P. 11–17.

241. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States / D. Kolte, S. Khera, W. S. Aronow et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3. N 1. Article ID: e000590. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419737>.

242. Tseluyko V. I, Yakovleva L. N. Clinical and anamnestic characteristics of patients with CAD depending on gene polymorphism T786C promotor of endothelial NO synthase. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, suppl. 1. A. 4014.

243. Usefulness of the C-reactive protein/albumin ratio for predicting no-reflow in ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / Y. Karabağ, M. Çağdaş, I. Rencuzogullari et al. *Eur. J. Clin. Investig.* 2018. Vol. 48, N 6. Article ID: e12928. URL : <https://doi.org/10.1111/eci.12928>.

244. Value of C-reactive protein in predicting left ventricular remodelling in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction / I. Swiatkiewicz, M. Kozinski, P. Magielski et al. *Mediators Inflammation.* 2012. Article ID: 250867. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/250867>.

245. Van de Werf F. The advantages of a pharmaco-invasive strategy. *Roman. J. Cardiol.* 2016. Vol. 26M, N 1. P. 6–8.

246. Van't Hof A. W. J., Liem A., Suryapranata H. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998. Vol. 97, N 23. P. 2302–2306.

247. Wall J., White L. D., Lee A. Novel ECG changes in acute coronary syndromes. Would improvement in the recognition of ‘STEMI-equivalents’ affect

time until reperfusion? *Internal Emergency Med.* 2018. Vol. 13, N 2. P. 243–249.

248. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease / N. G. Kounis, G. D. Soufras, G. Tsigkas et al. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis.* 2015. Vol. 21, N 2. P. 139–143.

249. Wince W. B., Suranyi P., Schoepf U. J. Contemporary cardiovascular imaging methods for the assessment of at-risk myocardium. *J. Am. Heart Ass.* 2014. Vol. 3, N 1. e000473. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959708/>.

250. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies / M. G. Van der Meer, H. M. Nathoe, Y. van der Graaf et al. *Eur. J. Clin. Investigat.* 2015. Vol. 45, N 2. P. 226–235.

251. Yumuk V., Tsigos C., Fried M. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity facts.* 2015. Vol. 8, N 6. P. 402–424.

252. Zhao Y., Vanhoutte P. M., Leung S. W. S. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 129, N 2. P. 83–94.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Матузок О. Е. Клініко-анамнестичні кореляції Т-786С поліморфізму гена eNOS, рівня високочутливого С-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 Т(-786)С 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).*

Додаток Б

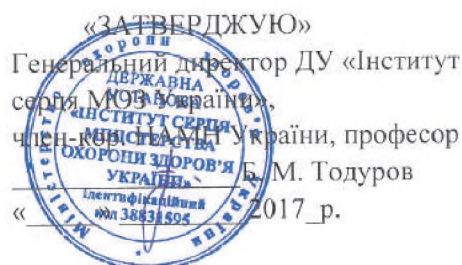
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», м. Вінниця, 2017 р. (*публікація*).
2. XVIII національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2017 р. (*усна доповідь*).
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів», м. Харків, 2014 р. (*публікація, усна доповідь*).
4. VII науково-практична конференція Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, м. Київ, 2017 р. (*усна доповідь*).

Апробація роботи проводилась на спільному засіданні кафедри кардіології і 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.

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Чинники тяжкості та прогнозування перебігу гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST.
 2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
 3. Джерело інформації: стаття – 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.
 4. Терміни впровадження з 01.11.2017 – 14.12.2017.
 5. Загальна кількість спостережень: 91 спостереження.
 6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3
- За даними організації, що впроваджує: покращення якості прогнозування перебігу захворювання у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST.
Зауваження, пропозиції - немає.

Відповідальний за впровадження
головний науковий співробітник
відділу діагностики патології серця
та магістральних судин
д. мед. н., професор

О. Й. Жарінов

«15» _____ 12 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

«БСОР» СМКД»



М. Марцovenko

20 17р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Біохімічні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – Матузок О. Е., Яковлева Л. М., Целуйко В. Й. Зв'язок високочутливого С-реактивного білка з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда //Міжнародний медичний журнал. – 2016. – №. 22, № 3. – С. 5-10.
4. Строки впровадження з 01.08.2017 – 20.10.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 44 спостереження.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST.

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 01 » 11 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з МЧ:



Н.І. Богдан



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Генетичні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – Целуйко В. П., 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.
4. Строки впровадження з 01.06.2017 – 2.10.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 64 спостереження.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 01 » 11 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з МЧ



Н. І. Богдан

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ ІФ ОККЦ

 Якимчук В.М.

« 18 » 12 20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Чинники тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – Целуйко В. Й., Міщук Н. Є., Матузок О. Е. Дослідження показників, що впливають на клінічний прогноз та ремодельовання серця у віддаленому періоді у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST. *ScienceRise. Medical Science*. 2017. №. 11 (19). С. 36-43.
4. Строки впровадження з 01.11.2017 – 15.12.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 40 спостережень.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості прогнозування перебігу захворювання у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 18 » 12 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

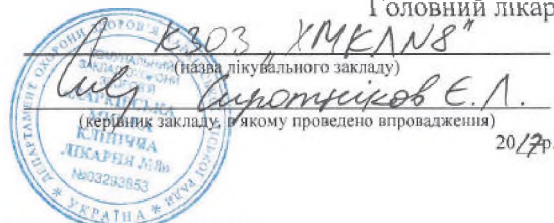
Заступник головного лікаря



А.І.Волинський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Заходи для покращення виконання рекомендацій з лікування інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – 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.
4. Строки впровадження з 01.08.2016 – 20.11.2016.
5. Загальна кількість спостережень: 100 спостережень.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості лікування інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 1 » 12 2017 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Коллег ХМКЛНБ
 Р. Максимко О.О.
 (посада, підпис, І.П.П.)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Генетичні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – Целуйко В. П., 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 gena ендотеліальної NO синтази //Серце і судини. – 2017. – №. 2. – С. 46-52.
4. Строки впровадження з 01.06.2017 – 2.10.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 64 спостереження.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST

Зауваження, Пропозиції - немає .

« 31 » 10 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Міський кардіолог:

В. В. Іванов



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Біохімічні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Магузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – Магузок О. Е., Яковлева Л. М., Целуйко В. П. Зв'язок високочутливого С-реактивного білка з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда //Міжнародний медичний журнал – 2016. – № 22, № 3. – С. 5-10.
4. Строки впровадження з 01.08.2017 – 20.10.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 44 спостереження.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST.

Зауваження. Пропозиції - немає.

« 31 » 10 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Міський кардіолог:



В. В. Іванов



 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 (посада, підпис, І.П.П.)
 (назва лікувального закладу)
 (назва закладу, в якому проведено впровадження)
 20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Найменування пропозиції для впровадження: Біохімічні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – Матузок О. Е., Яковлева Л. М., Целуйко В. Й. Зв'язок високочутливого С-реактивного білка з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда //Міжнародний медичний журнал. – 2016. – №. 22.№ 3. – С. 5-10.
4. Строки впровадження з 01.08.2017 – 20.10.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 44 спостереження.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST.

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 26 » 10 2017 р.

Особа, відповідальна за впровадження: заступник голови

(посада, підпис, І.П.П.)
Матузок О. Е.


ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

(назва лікувального закладу)

(підпис закладу, в якому проведено впровадження)

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Генетичні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – 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.
4. Строки впровадження з 01.06.2017 – 2.10.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 64 спостереження.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості діагностики та прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 26 » 10 2017 р.

Особа, відповідальна за впровадження: Летунська Євгенія
(підпис, прізвище, ім'я, по батьку)
керівник відділення



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ХМАПО

проф. О. М. Хвисьюк



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Біохімічні маркери для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарда
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття 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// УКЖ. – 2017. - №5. – С. 40-47.
4. Строки впровадження з 01.08.2017 – 08.12.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 40 спостережень.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення якості прогнозування перебігу захворювання у хворих на інфаркт міокарда.

Зауваження. Пропозиції - немає.

«14» 12 2017 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

доцент кафедри кардіології і

функціональної діагностики ХМАПО

к. мед.н

Міщук Н. Є.



УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
 ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД

«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ»

вулиця Галицька 2, місто Івано-Франківськ, 76018, тел.: (0342) 53-32-95, e-mail: ifmu@ifmu.edu.ua

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

І.П.Вакалюк

« 18 » 12 2017 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Чинники тяжкості та прогнозування перебігу інфаркту міокарду з елевацією сегменту ST.
2. Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, вул. Амосова, 58. Автор – Матузок Ольга.
3. Джерело інформації: стаття – 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.
4. Строки впровадження з 01.11.2017 – 15.12.2017.
5. Загальна кількість спостережень: 40 спостережень.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3
 Форма впровадження: в навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять, а також у наукову роботу кафедри.

Зауваження. Пропозиції - немає .

« 18 » 12 2017 р.

Відповідальний за впровадження:
 Доктор медичних наук, професор
 кафедри внутрішньої медицини №2
 та медсестринства

Н.М.Середюк