

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Самура Тетяна Олександрівна

УДК: 616.127-005.8:

616.124-007.61]-07:577.112

**ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА НЕСПРИЯТЛИВОГО КЛІНІЧНОГО
ПЕРЕБІГУ ТА ТЯЖКОСТІ КАРДІАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У
ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА ДОПОМОГОЮ
БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник:

Березін Олександр Євгенович,
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2013

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Основні детермінанти кардіального післяінфарктного ремоделювання.....	15
1.2 Роль матриксних протеїназ в репозиції позаклітинного матриксу та модуляції процесів ремоделювання серця.....	17
1.3 Діагностичне та прогностичне значення компонентів системи натрійуретичних пептидів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.....	23
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень.....	32
2.2. Методи дослідження.....	43
2.3. Статистична обробка отриманих результатів.....	52
РОЗДІЛ 3. ВМІСТ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ, СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА ПІСЛЯІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ Q- ІНФАРКТ МІОКАРДА	
3.1 Вміст матриксної металопротеїнази-3 у досліджуваних хворих при довготривалому спостереженні.....	57
3.2 Концентрація матриксної металопротеїнази-9 у пацієнтів на Q- інфаркт міокарда у госпітальний та післяінфарктний періоди.....	63
3.3 Динаміка вмісту N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на Q-інфаркт міокарда при довготривалому спостереженні.....	71
3.4 Порівняння динаміки біологічних маркерів у хворих на інфаркт міокарда у госпітальний та післяінфарктний періоди.....	78

3.5	Кардіогемодинамічні характеристики та стан кардіального ремоделювання в обстежених пацієнтів в залежності від вмісту циркулюючих маркерів	96
3.6	Цінність біологічних маркерів у прогнозуванні післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.....	110
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПЛАЗМОВИМ ВМІСТОМ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ -3 ТА -9, N-ТЕРМІНАЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ КЛІНІЧНИХ ПОДІЙ ПРИ КОРОТКОСТРОКОВОМУ ТА ОДНОРІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ЗА ХВОРИМИ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА.....		
		122
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ НА КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ МАРКЕРІВ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ.....		
		141
5.1	Вплив аторвастатину в різних дозах на стан кардіогемодинаміки у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда.....	142
5.2	Динаміка циркулюючих маркерів в разі тривалого призначення аторвастатину в високих та низьких дозах в обстежених хворих.....	144
5.3	Зіставлення клінічних результатів у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда, протягом одного року спостереження в залежності від використаної дози аторвастатину.....	147
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		
		151
ВИСНОВКИ.....		
		166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		
		168
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....		
		169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АПФ	ангіотензинперетворюючий фермент
АРА II	антагоністи рецепторів до ангіотензину II
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГКС	гострий коронарний синдром
ЕКГ	електрокардіографія
ЕхоКГ	ехокардіографія
ІМ	інфаркт міокарда
ІАПФ	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІУЗД	інтраваскулярне ультразвукове дослідження
ІС _d	індекс діастолічної сферичності
ІС _s	індекс систолічної сферичності
ІХС	ішемічна хвороба серця
КАГ	коронароангіографія
ЛШ	лівий шлуночок
ММП	матриксна металопротеїназа
МНУП	мозковий натрійуретичний пептид
МС	міокардіальний стрес
ПММ	позаклітинний міокардіальний матрикс
СН	серцева недостатність
СРП	С-реактивний протеїн
ТІММП	тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ
ТЛТ	тромболітична терапія
ФВ	фракція викиду
ХС	загальний холестерин
ЦД	цукровий діабет
AUS	area under the ROC curve
BMS	bare metal stent

IMm	індекс маси міокарда лівого шлуночка
NT-pro-MHUP	N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
ROC	Receiver Operating Characteristic curve analysis
WMI	індекс регіонарної скоротливої здатності лівого шлуночка
2H/D	відносна товщина стінок лівого шлуночка

ВСТУП

Актуальність теми.

Інфаркт міокарда залишається одним з найпоширеніших і найнебезпечніших ускладнень серед кардіоваскулярних захворювань, є однією з основних причин смертності на всій планеті (за даними ВООЗ, на нього припадає майже 12,5% в структурі смертності) [20, 45, 109]. Саме інфаркт міокарда є найчастішою причиною отримання інвалідності в дорослому віці, а частка смертності від нього, по відношенню до хворих на інфаркт міокарда складає в Україні 16,2% [20]. Як свідчать дані національного кадастру інфаркту міокарда більше половини всіх хворих вмирають ще на догоспітальному етапі, тоді як 10% пацієнтів серед тих, що були госпіталізовані, помирають протягом перших 4 тижнів. При цьому, ще 30-40% хворих отримують другу атеротромботичну подію протягом року після перенесеного інфаркту міокарда, а для майже 5-10% із них, ці події є фатальними. Слід відзначити, що в розвинених країнах Європи та США рівень очікуваної госпітальної смертності від гострого інфаркту міокарда протягом останнього десятиріччя прогресивно знижувався, а зараз коливається в межах 2-4% та залежить від вибору стратегії відкриття інфаркт-залежної артерії та подальшого лікування [62, 94]. В країнах, що відносяться до східної Європи, близьких до України за демографічними показниками, наприклад Польщі, рівень госпітальної смертності внаслідок інфаркту міокарда в останні 10 років поступово знижувався починаючи з 35% і тепер не перевищує 5% [187]. Цей успіх традиційно пов'язують із розповсюдженням інтервенційних методів лікування, особливо в перші години виникнення захворювання [92]. В Україні інтервенційна реперфузія використовується лише у 5% пацієнтів [20]. Однак виконання перкутанної ангіопластики чи стентування, або тромболітичної терапії не є абсолютною гарантією запобігання виникнення інфаркту міокарда або інших

кардіоваскулярних ускладнень атеротромботичного генезу протягом подальшого однорічного спостереження й тоді, якщо всі ці інтервенції були виконані в оптимальний термін часу [27]. Враховуючи те, що відкриття інфаркт-залежної артерії має самостійний позитивний вплив на короткостроковий та віддалений прогноз, пошук прогностичних маркерів, які дозволяють оцінити ризик атеротромботичних подій є дуже актуальним [103]. Слід відзначити, що ця стратегія може бути використана навіть коли виконання інтервенційних та тромболітичних процедур неможливо з будь-яких причин: економічних, соціальних, тощо [108, 203]. Одним з таких найбільш важливих детермінант є післяінфарктне ремоделювання серця, спроби оцінки якого тривалий час зводилися до серійних вимірювань об'ємів та розмірів порожнин серця, товщини і кінетики його стінок, аналізу глобальної і локальної фракції викиду і характеристик релаксацій [140]. Разом з тим, лише деякі параметри, що описують відповідь міокарда на пошкодження у вигляді ремоделювання асоціювалися з найближчим і віддаленим прогнозом [232]. Так, самостійне значення як предиктор виникнення будь-яких кардіоваскулярних результатів має абсолютна величина фракції викиду лівого шлуночка. Роль індексів сферичності, що характеризують геометричну конфігурацію порожнини лівого шлуночка, тяжкість мітральної та/або трикуспідальної регургітації, локальна контрактильна дисфункція релаксації, оцінена за допомогою тканинної доплерографії, мають істотно меншу прогностичну цінність в цьому відношенні. Розуміння патофізіологічної ролі нейрогуморальної і прозапальної активації та біомеханічного стресу у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, призвело до спроб використання деяких біологічних маркерів, що відображають напруженість цих систем, як спосіб індивідуалізованої оцінки ризику розвитку серцево-судинних результатів та інтенсивності процесів кардіоваскулярного ремоделювання [72]. До теперішнього часу активно вивчається роль матриксних металопротеїназ (ММП) ізоформ 2, 3 та 9, циркулюючий рівень яких у пацієнтів з гострим

інфарктом міокарда тісно корелює з ехокардіографічними показниками вентрикулярного ремоделювання і тяжкістю нейрогуморальної активації, а також вмістом мозкового натрійуретичного пептиду [184]. Причому, якщо активність ММП-2 асоціюється з тяжкістю порушень просторової архітекtonіки міокарда, то ММП-9 в більшій мірі відображає об'єм зони інфарціювання, що сформувалася [81]. Всупереч ММП-2 та ММП-9 плазмовий рівень ММП-3 добре корелює з вірогідністю настання смертельного результату в когорті пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда при короткостроковому спостереженні [59], тоді як рівень мозкового натрійуретичного пептиду має достатньо високу прогностичну цінність при тривалому спостереженні, особливо у хворих із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Рівень ММП може зростати після проведення тромболітичної терапії або коронарної інвазивної інтервенційної процедури [160]. Однак, вплив цього феномену на вірогідність виникнення несприятливих атеротромботичних подій майже не вивчався. З іншого боку, використання комбінації біологічних маркерів може сприяти підвищенню їх загального прогностичного потенціалу незалежно від інших чинників несприятливого перебігу захворювання.

Таким чином, слід відзначити, що серед достатньо великої кількості чинників, що опосередковують реалізацію процесів кардіального ремоделювання у хворих після перенесеного інфаркту міокарда, найбільш реальним кандидатом для оцінки індивідуального ризику виникнення несприятливих клінічних подій, пов'язаних із післяінфарктним ремоделюванням серця, є переважно циркулюючий ММП-3 і ММП-9, а також, можливо, їх комбінація із мозковим натрійуретичним пептидом. Тому доцільно виконати науково-дослідну роботу з метою пошуку відповідей на ці питання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб №2 Запорізького державного медичного

університету з теми «Патогенетичні, клінічні і прогностичні особливості уражень органів-мішеней у хворих з серцево-судинними захворюваннями та розробка і обґрунтування нових напрямків діагностики, профілактики і лікування» (номер державної реєстрації 0108U005117). В рамках зазначеної теми автором проведено вивчення вмісту циркулюючих маркерів із подальшою оцінкою їх прогностичного потенціалу у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Мета дослідження.

Встановити прогностичну значущість плазмового вмісту циркулюючих матриксних металопротеїназ -3 та -9, N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду і тяжкості кардіального ремоделювання щодо ризику виникнення кардіоваскулярних подій та несприятливого клінічного перебігу в пацієнтів з інфарктом міокарда в гострому і післяінфарктному періодах.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

1. Визначити динаміку вмісту циркулюючих маркерів – матриксних металопротеїназ -3 та -9, а також N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на Q- інфаркт міокарда в гострому та післяінфарктному періоді протягом одного року спостереження.
2. Розкрити характер взаємозв'язку між тяжкістю кардіального ремоделювання, важкістю стенотичних уражень коронарних артерій, наявністю малоінвазивної та тромболітичної стратегії лікування і вмістом в плазмі крові циркулюючих маркерів у хворих на гострий Q- інфаркт міокарда.
3. Оцінити прогностичну значущість вмісту циркулюючих маркерів стосовно виникнення потенційно несприятливого кардіального післяінфарктного ремоделювання у пацієнтів, які перенесли Q- інфаркт міокарда, на різних етапах еволюції захворювання.
4. Визначити прогностичне значення матриксних металопротеїназ -3 та -9, N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду як

можливих сурогатних маркерів виникнення несприятливих клінічних подій у пацієнтів в гострому та післяінфарктному періодах при короткостроковому і тривалому спостереженні.

5. Оцінити внесок лікування аторвастатином у формування прогностично несприятливого кардіального ремоделювання та виникнення кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда протягом однорічного спостереження.

Об'єкт дослідження: Q-інфаркт міокарда в госпітальному та післяінфарктному періодах.

Предмет дослідження: перебіг та прогноз Q-інфаркта міокарда в залежності від клініко-гемодинамічних показників, важкості стенотичних уражень коронарних артерій, методів відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії (ІЗА), рівня матриксних металопротеїназ-3 та -9, концентрації N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів.

Методи дослідження: загально-клінічні з опитуванням хворих та їх фізикальним обстеженням для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів й ефективності лікування гострого Q-інфаркту міокарда; лабораторні – імуноферментний метод для визначення рівня матриксних металопротеїназ - 3 та -9, а також N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові; турбідиметричний метод для визначення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів; формула Фридвальда для розрахунку рівня ліпопротеїдів низької щільності; інструментальні – кількісна коронароангіографія для встановлення тяжкості стенотичних уражень коронарних артерій, двомірна ехокардіографія та імпульсно-хвильова доплерографія для вивчення особливостей кардіального ремоделювання та кардіогемодинаміки; методи варіаційної статистики для опрацювання результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

У роботі вперше визначена роль біологічних маркерів як компонента індивідуалізованого підходу до оцінки ризику настання несприятливих клінічних подій та ефективності лікування. Доведено, що у першу добу гострого Q-інфаркту міокарда ММП-3, ММП-9 і N- термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-MHUP) визначаються в крові хворих у зростаючих концентраціях, виявляючи виразну тенденцію до реверсії починаючи із 21 доби. За темпами зростання плазмового вмісту серед усіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, пікова концентрація якого реєструвалася раніше, ніж у ММП-3 та ММП-9 і залишалась стабільно високою протягом 60 діб спостереження. Встановлено, що в першу добу розвитку захворювання вміст NT-pro-MHUP виявляв найбільш виразний взаємозв'язок з показниками кардіогемодинаміки, тоді як на 21 і 60 добу розвитку захворювання саме рівні ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений взаємозв'язок як з контрактильними індексами, так і з показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ. Серед факторів негативного перебігу гострого інфаркту міокарда найбільшу прогностичну цінність щодо фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій мають клас гострої СН за Killip вище ніж 1, рівень ММП-3, ФВ ЛШ, рівень ММП-9, багатосудинне ураження коронарних артерій, наявність нестабільної атероми в ІЗА та чоловіча стать. Вперше встановлені оптимальні концентрації ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP на кривій АUC, які мали найбільш високу прогностичну цінність стосовно виникнення потенційно несприятливої ранньої післяінфарктної дилатації та супресії релаксаційної і контрактильної здатності ЛШ, а також ризику маніфестації кардіоваскулярних подій протягом року спостереження. Доведено, що при використанні комбінації ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP виявляється значне підвищення сумарної чутливості та позитивної прогностичної цінності до 94,1% та 88% відповідно без покращення специфічності тесту. Вперше визначено найбільш

оптимальні комбінації біологічних маркерів та інших факторів несприятливого перебігу інфаркту міокарда для підвищення їх сумарної прогностичної значущості, чутливості та специфічності. Підтверджено дозозалежні властивості аторвастатину щодо поліпшення клінічного перебігу інфаркту міокарда за рахунок супресії плазмового вмісту переважно ММП-3 і в меншій мірі - ММП-9.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що пікові концентрації ММП-3 та NT-pro-MHUP більше, ніж 8,76 нг/мл та 885 пмоль/л відповідно, що реєструються в першу добу спостереження, а також ММП-9 вище за 25,4 нг/мл на 21 добу розвитку захворювання є оптимальними для прогнозування еволюції потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання в подальшій перспективі. Для підвищення прогностичної цінності біологічних маркерів щодо ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із Q-інфарктом міокарда в гострий та післяінфарктний періоди доцільно використовувати комбінацію маркерів, таких як клас гострої СН за Killip вище 1 і рівень ММП-3 вище 9,7 нг/мл або ММП-3 і ММП-9 більше, ніж 9,7 нг/мл та 18,1 нг/мл відповідно. Доведена можливість підвищення виживаємості хворих із Q-інфарктом міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди може бути досягнуто шляхом раннього призначення аторвастатину в дозі, що перевищує 40 мг на добу незалежно від виду стратегії, спрямованої на відкриття відповідної коронарної артерії, індексу несприятливих клінічних подій GRACE при госпіталізації і тяжкості післяінфарктного ремоделювання.

Результати роботи впроваджені в практику відділень терапевтичного профілю комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня», комунальної установи «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, в діяльність Департаменту лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України, кардіологічного відділення Військово-медичного клінічного центру професійної патології особового складу Збройних Сил України (в/ч А-2923),

клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (Харків). Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету; на кафедрі внутрішньої медицини №4 та медсестринства, кафедрі клінічної фармакології та фармакотерапії з курсом біоетики та біобезпеки Івано-Франківського національного медичного університету; кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі внутрішньої медицини №1, терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; кафедрі клінічної фармакології з фармацевтичною опікою, кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (Харків); кафедрі військової терапії Української військово-медичної академії (Київ), кафедрі внутрішньої медицини Інституту екології та медицини (Київ).

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно сформульовано мету і завдання дослідження, проведено пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел із зазначеної проблеми, розроблено план проведення дослідження, виконано клінічне обстеження, дослідження кардіогемодинаміки за допомогою ехокардіографії та доплерографії всіх пацієнтів і практично здорових осіб. За особистої участі автора проведені рентгенконтрастні ангіографії та імуноферментні дослідження. Автором самостійно здійснювалося призначення аторвастатину в різних дозах хворим на Q-інфаркт міокарда. Особисто автором виконано статистичний аналіз матеріалів дослідження, сформульовано висновки, практичні рекомендації, підготовлені матеріали до публікацій.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення і результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на «International academy of cardiology 15th World Congress on Heart Disease» (Ванкувер, Канада, 24-27 липня 2010); Всеукраїнській

науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2010); XXVII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2010); «10th International Conference of Non-invasive Cardiovascular Imaging» (Нідерланди, Амстердам, 15-18 травень 2011); «21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention», (Мілан, Італія, 17-20 червня 2011); XII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2011); XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2011); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2011); XXIX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2012); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2012); «22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection», (Лондон, Велика Британія, 26-29 квітня 2012); «International academy of cardiology 17th World Congress on Heart Disease» (Торонто, Канада, 27-30 липня 2012). Апробація дисертації проведена на розширеному засіданні кафедр: внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3, фармакології, фармації і фармакотерапії з курсом косметології, анатомії людини Запорізького державного медичного університету 10 травня 2012 року.

Публікації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 24 праці, серед яких 11 статей у фахових наукових виданнях, 5 робіт без співавторів. Отримано автором 2 патенти на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Основні детермінанти кардіального післяінфарктного ремоделювання

Концепція кардіального ремоделювання була запропонована для опису змін в анатомії і цитоархітектоніці лівого шлуночка (ЛШ) внаслідок перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) [180]. В даний час поняття ремоделювання міокарда використовується для ідентифікації якісних і кількісних змін структури, функції та енергетичного метаболізму кардіоміоцитів і позаклітинного матриксу, а також геометрії та цитоархітектоніки серця внаслідок будь-якого ураження міокарда, не обов'язково асоційованого з ішемічними причинами, в тому числі пов'язаного з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) [140, 165]. Втім, фенотипічні прояви ремоделювання міокарда, ініційовані різними етіологічними чинниками, можуть бути опосередковані не тільки супутніми інтерферуючими факторами, такими як цукровий діабет і артеріальна гіпертензія, але і низкою генетичних причин [229]. Дискусія навколо причин виникнення та прогресування ремоделювання міокарда призвела до формування концепції «структурної» кардіопатії, відмінною характеристикою якої є здатність до так званого «самопрогресування» без необхідності існування або персистенції ініціального стимулу [116, 215]. Припускають, що морфологічною основою цього процесу, який отримав назву «субклітинний ремоделінг» (subcellular remodelling), є специфічні зміни просторової конфігурації і структури органел кардіоміоцитів, порушення функціонування іонних насосів, «феталізація» внутрішньоклітинних протеїнів, що сприяє зниженню інтенсивності енергетичного метаболізму [76, 163, 213]. До теперішнього часу остаточно не визначені основні причини формування

фенотипічних особливостей ремоделювання міокарда, в тому числі і післяінфарктного, а також не встановлені критерії трансформації кардіопатії, асоційованої з впливом ініційованого фактора, в «структурну», незалежну від останнього [72; 202, 214].

Традиційно в якості однієї з найбільш важливих детермінант інтенсивності післяінфарктного ремоделювання розглядають розмір та / або обсяг зони інфарціювання [146]. Останні, зокрема, асоціюються з рівнем і характером ураження інфаркт-залежної коронарної артерії, тривалістю періоду оклюзії, часом до настання спонтанної, механічної або фармакологічної реперфузії, ступенем відкриття коронарної артерії внаслідок виконання ангіопластичної процедури або тромболітичної терапії, наявністю і вираженістю феномена no-reflow, тяжкістю метаболічних порушень ішемізованого / реперфузованого міокарда та багатьох інших факторів, що визначають, в тому числі, розширення зони некрозу за рахунок області пошкодження та ішемії [113, 156]. Крім того, велике значення надається модулюванню чутливості тканин міокарда до шкідливого впливу ішемії / реперфузії, а саме феномену прекодиціонування, а також тяжкості процесів глибокого сну / станінга (stuning), апоптозу / програмованого некрозу та аутофагії (autophagy) [97, 107]. Спроби оцінки інтенсивності ремоделювання міокарда тривалий час зводилися до серійних вимірювань об'ємів / розмірів порожнин серця, товщини і кінетики його стінок, аналізу глобальної та локальної фракції викиду (ФВ) і релаксаційних характеристик [140]. Разом з тим, лише деякі параметри, що описують відповідь міокарда на пошкодження у вигляді ремоделювання асоціювалися з найближчим і віддаленим прогнозом. Так, самостійне значення як предиктор виникнення будь-яких кардіоваскулярних випадків має абсолютна величина ФВ лівого шлуночка (ЛШ). Роль індексів сферичності, що характеризують геометричну конфігурацію порожнини ЛШ, тяжкість мітральної / трикуспідальної регургітації, локальна контрактильна / релаксаційна дисфункція, оцінена за допомогою тканинної доплерографії, володіють істотно меншою

прогностичною цінністю в цьому відношенні. Розуміння патофізіологічної ролі нейрогуморальної і прозапальної активації у пацієнтів, які перенесли ІМ, призвело до спроб використання деяких біологічних маркерів, що відображають напруженість цих систем, як спосіб індивідуалізованої оцінки ризику виникнення серцево-судинних подій та інтенсивності процесів кардіоваскулярного ремоделювання [72, 77]. До теперішнього часу з цієї точки зору активно вивчається роль компонентів системи матриксних металопротеїназ, а також натрійуретичних пептидів як індикаторів з можливим прогностичним потенціалом.

1.2 Роль матриксних протеїназ в репозиції позаклітинного матриксу та модуляції процесів ремоделювання серця

Відомо, що якісний і кількісний склад структурних та конструктивних елементів позаклітинного міокардіального матриксу (ПММ) залежить від ендогенної експресії цинк-вмісних ендопептидаз, що отримали назву матриксні металопротеїнази (ММП), активність яких, в свою чергу, регулюється ензиматично специфічними тканинними інгібіторами ММП (tissue inhibitors of metalloproteinases - TIMMP).

В даний час описані понад 20 ферментів, що входять до складу сімейства ММП. На підставі первинної структури, субстрактної специфічності і клітинної локалізації їх розділяють, як правило, на 5 основних видів: колагенази (К), желатинази (Ж), стромелізینی (С), матрилізینی і мембрано-зв'язані ММП (МЗ-ММП) (табл. 1). Багато ММП, такі як ММП-12, ММП-7, ММП-18, ММП-23 та ін., з урахуванням характерних структурних і / або функціональних властивостей не можуть бути віднесені до жодного з перерахованих видів [158].

Основні групи ММП [164]

Групи металопротеїназ	Представники	Переважаючий субстрат
Колагенази	ММП-1 (інтерстиціальна колагеназа)	Фібрилярний колаген типу I, II і III
	ММП-8 (нейтрофільна колагеназа)	
	ММП-13(колагеназа III)	
Желатинази	ММП-2	Желатин, колаген IV типу базальних мембран
	ММП-9	
Стромелізін	ММП-3	Широкий спектр компонентів позаклітинного матриксу, включно протеоглікани, ламініни, фібронектин, вітронектин, деякі типи колагену
	ММП-10	
	ММП-11	
Мембран-асоційований тип ММП	МММП	Деякі локальні компоненти позаклітинного матриксу, активація інших ММП, біологічна активація деяких сигнальних молекул

Практично всі ізоензими ММП, крім ММП-11, секретуються в неактивній формі, активуються четвертим типом ММП, функціонують при нейтральній рН і блокуються специфічним тканинним інгібітором. Традиційно, в залежності від особливостей структури основного домену та превалюючого ефекту всі ММП розподіляються на чотири групи.

Джерелами ММП є багато клітин, включаючи фібробласти, макрофаги, гладком'язові клітини судинної стінки, нейтрофіли, а модуляторами синтезу і секреції - багато прозапальні цитокіни [18].

Система ММП грає важливу роль у фізіологічних і патологічних процесах, включаючи ембріогенез, тканинне ремоделювання, репарація, запалення, ангіогенез, онкогенез і метастазування. Втім, основна біологічна роль ММП зводиться до деградації ПММ.

Основою контролю активності ММП в тканині є регуляція синтезу, активації і супресії. До теперішнього часу встановлена здатність деяких цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-17), гормонів (ендотелін-1, естрогени), ферментів (фурінові конвертази, фосфоліпаза А2), транскрипційних факторів (фактор транскрипції AP-1 і ETS, STAT, Sp-1, MAP-кінази), продуктів інших генів (включно онкогени), впливають на синтез і активацію ММП [64].

Тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІММП) регулюють як ферментативну активність ММП, так і їх активацію *in vivo*. В умовах нормального перебігу фізіологічних процесів підтримується певна рівновага між активністю ММП та їх інгібіторами. Порушення такої рівноваги чинить серйозний вплив на ЕЦМ і діє таким чином на різні функції клітин, включаючи адгезію, міграцію, диференціацію. В даний час відомі 4 члени сімейства ТІММП. Всі вони мають ряд однакових структурних особливостей. В консервативній частині молекули знаходяться 12 залишків цистеїну, які утворюють 6 дисульфідних містків. У всіх ТІММП NH₂-кінцевий домен, необхідний для прояву інгібуючої активності, містить послідовність VIRAK. В ході процесингу ТІММП відбувається відщеплення від молекули пропептида лідируючої послідовності з 29 амінокислотних залишків. ТІММП

взаємодіють з консервативною послідовністю ММП. Утворення комплексу ТІММП з ММП відбувається за допомогою нековалентних зв'язків, при дисоціації комплексу інгібітор і фермент вивільняються в інтактному вигляді. При інгібуванні спочатку відбувається зворотне зв'язування ТІММП-1 з С-кінцевою послідовністю ММП-1, потім утворюється міцний комплекс [64]. Для прояву інгібіторної активності ТІММП-1 важлива послідовність між Cys3 і Cys13 N-кінцевого домену.

У здорових осіб рівень активності ММП досить низький, тоді як прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа) і фактори росту (ТФР- β , епідермальний фактор росту, фактор росту тромбоцитів) сприяють суттєвому збільшенню їх синтезу. Навпаки, ІЛ-4 та гепарин призводять до редукції їх експресії. Разом з тим, необхідно зазначити, що кінцевий результат модуляції рівня активності ММП може залежати від виду тканини, ізоформи ММП і типу індуктора [158]. Так, ТФР- β з одного боку стимулює синтез ММП-2 і ММП-9 в стінці артерій, а з іншого сприяє редукції експресії ММП-1 і ММП-3 в міокарді [162].

Розвиток гострого ІМ призводить до комплексних архітектурних змін як пошкодженого, так і неушкодженого міокарда, в патогенезі котрих велике значення відіграє деградація ПММ [122]. Необхідно відзначити, що інтенсивність процесу деградації ПММ у пацієнтів з гострим ІМ носить фазовий характер і значною мірою відображає ступінь ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ, ризик розвитку СН і тяжкість контрактильної дисфункції [161]. У ряді експериментальних та клінічних досліджень було показано, що циркулюючі концентрації і тканинні експресії ММП-3 і ММП-9 істотно зростають вже протягом першої доби після формування зони некрозу і зберігаються в надмірному титрі протягом гострого періоду ІМ, виявляючи тенденцію до зниження в післяінфарктному періоді.

За даними Ноґо Ю. [126] джерелом ММП в ранні години гострого ІМ є моноцити периферичної крові. Дослідники встановили, що рівень ММП-1 в плазмі крові практично не змінювався з початку ІМ, а вміст ММП-2

підвищувався суттєво повільніше і досягав максимуму до 21-го дня раннього післяінфарктного періоду. В результаті експресія ММП-1 в культурі моноцитів пацієнтів з гострим ІМ була значно вище, ніж у здорових осіб. Цікаво, що авторам вдалося виявити існування асоціації між максимальним вмістом ММП-1 в культурі моноцитів і максимальним вмістом С-реактивного білка в плазмі ($r = +0,55$, $p < 0,01$) та індексом кінцево-діастолічного об'єму ЛШ ($r = +0,63$, $p < 0,001$).

При проведенні клінічних досліджень було встановлено, що пікова експресія ММП, зареєстрована після виникнення ІМ, добре корелює з тяжкістю регіонарного вентрикулярного ремоделювання [196]. Активність ММП-1 досягає максимуму через 1 годину після формування зони інфарціювання, а рівень ММП-2 і ММП-9 проявляє двофазний характер з максимумами на 6 годину і 4 добу [179].

За даними Squire IB [184] плазмовий рівень ММП-2 і ММП-9 у пацієнтів з гострим ІМ тісно корелює не тільки з ехокардіографічними показниками вентрикулярного ремоделювання, а й тяжкістю нейрогуморальної активації. Причому якщо активність ММП-2 в більшій мірі асоціюється з тяжкістю порушень просторової архітектоники міокарда, то пул ММП-9 краще відображає обсяг сформованої зони інфарціювання [83, 183].

Припускають, що ризик формування аневризми серця, а також розриву стінки міокарда в гострому періоді ІМ може бути опосередкований надлишковим накопиченням деяких ММП (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9), деградує еластин, ламінін, фібронектин, колаген IV і V типів, а також желатини в ділянці осередку ураження тканини [129]. Крім того, ММП залучені також в процес ангиогенезу, ремоделювання синтезованих компонентів сполучної тканини і регуляцію активності факторів росту, модулюють інтенсивність неоангиогенезу [79].

Існують дані, що плазмовий рівень циркулюючого стромелізіна-1 (ММП-3) добре корелює з ймовірністю настання смертельного результату, величиною ФВ ЛШ, тяжкістю порушень локальної контрактильної і

релаксаційної здатності міокарда та величиною післяінфарктної дилатації порожнини ЛШ [83]. Крім того, в ряду досліджень вдалося встановити, що в ранній післяінфарктний період існує тісний взаємозв'язок між NT-pro-MHUP, TIMMP-1 і MMP-9 з одного боку і СН, величиною кардіоваскулярного ризику, ризику настання смертельного результату з іншого. У той же час, зазначені біологічні маркери не володіли серйозною прогностичною цінністю щодо виникнення повторного ІМ [183]. Аналогічні дані отримані для MMP-2 і MMP-3, вміст яких істотно зростає безпосередньо після формування зони некрозу і досягає максимальних значень в кінці 3 доби після маніфестації ІМ [159].

У дослідженні AtheroGene виявлено, що MMP-9 і TIMMP-1 є незалежними предикторами кардіоваскулярної смерті не тільки у пацієнтів з ІМ, а й у хворих з асимптомним атеросклерозом. Цікаво, що в фізіологічних умовах в судинній стінці експресовані тільки MMP-2, TIMMP-1 і TIMMP-2, тоді як більшість інших MMP детектуються тільки в атеромі. Встановлено, що рівень MMP-9 тим вище, чим більше обсяг атеросклеротичного ураження коронарного русла. Показано достовірне підвищення рівня MMP-9 і TIMP-1 при асимптомному атеросклерозі в порівнянні з хворими із стабільною стенокардією напруги і здоровими особами [149]. Це дає підставу використовувати ці два білки в якості маркерів гострої фази (розрив атероми). Підвищений рівень MMP-9 має прогностичне значення щодо розвитку рестенозів. У ряді досліджень показано достовірне підвищення рівня MMP-2 у хворих з ГКС / ІМ у порівнянні зі здоровими [79, 126].

Разом з тим, прогностичне значення елевації MMP-2, MMP-3 і MMP-9 при їх прямому порівнянні носили суперечливий характер і були предметом дискусії. Так, в клінічних умовах при тритижневому спостереженні було встановлено, що надлишковий рівень MMP-3 і MMP-9 тісно корелює не тільки з вираженістю післяінфарктної нейрогуморальної активації, а й з показниками загальної та кардіоваскулярної смерті, частотою виникнення гострої СН і ймовірністю розриву стінки міокарда ЛШ [159]. Чи зберігають

ММП-3 і ММП-9 свій прогностичний потенціал при більш тривалому спостереженні за пацієнтами, що перенесли Q-ІМ, залишалося не цілком зрозумілим.

Крім того, рівень ММП може зростати після проведення тромболітичної терапії або коронарної інвазивної інтервенційної процедури [96]. З іншого боку, сприятливий вплив інгібіторів АПФ і статинів щодо обмеження післяінфарктного ремоделювання міокарда тісно асоціюється з їх здатністю супресувати активність ММП [100, 204].

Багато дослідників вважають, що досить складно прийти до однозначного висновку про діагностичну та прогностичну значимість моніторингу плазмової концентрації ММП-2, ММП-3 і ММП-9, оскільки прогностична цінність щодо віддаленого прогнозу ще потребує уточнення. Проводяться спроби використовувати фармакологічну блокаду (міноциклін) активності деяких ММП з метою зниження ризику деструкції позаклітинного матриксу та запобігання кардіального ремоделювання [118, 166, 200, 231]. Таким чином, діагностична та прогностична цінність вмісту циркулюючих компонентів системи ММП продовжує бути предметом для наукової дискусії. Втім, з огляду на обсяг зібраних відомостей, найбільш перспективними маркерами, що відносяться до ММП, щодо індивідуалізованої оцінки кардіоваскулярного ризику, можуть представляти ММП-3 і ММП-9.

1.3 Діагностичне та прогностичне значення компонентів системи натрійуретичних пептидів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

В систему натрійуретичних пептидів (НУП) включає в себе передсердний (ПНУП) і мозковий натрійуретичний пептиди (МНУП), їх N-і C-термінальні (NT-pro-МНУП і NC-pro-МНУП) і середньо регіонарні фрагменти, сигнальний пептид для МНУП, а також досить умовно C-тип НУП, що продукуються ендотеліоцитами.

МНУП активно секретується кардіоміоцитами у відповідь на розтягнення стінки міокарда шлуночків і збільшення її «жорсткості» [147]. На відміну від передсердного НУП, секретія якого здійснюється шляхом вивільнення останнього зі специфічних депо-гранул, продукція МНУП контролюється транскрипційно і здійснюється у відповідь на ініціальний стимул. Біологічна роль пептиду базується в зниженні периферичного судинного опору, центрального венозного тиску та стимуляції натрійурезу [220].

ПНУП проявляє подібні МНУП нейрогуморальні ефекти і має близький до першого секреторний профіль у пацієнтів з гострим ІМ. Дослідження, які проводяться з метою порівняння точності вимірювань ПНУП і його N-термінального попередника (NT-pro-ПНУП), не відрізнялися високою успішністю, [181, 185] хоча між концентрацією N-ПНУП у плазмі крові і показником смертності в пізній післяінфарктний період був отриманий стійкий взаємозв'язок [169]. З іншого боку, моніторування плазмового пула цього пептиду обмежувалося його відносно високою нестабільністю в зразку, що призводило до зниження, як точності вимірювання, так і прогностичної цінності отриманих даних. Все це стало причиною більш широкого використання як біомаркера саме МНУП.

Протягом останніх десятиліть було показано, що рівень МНУП у пацієнтів, які перенесли ІМ або ГКС, тісно і негативно асоціюється з найближчим і віддаленим прогнозом [43, 181, 182, 220].

Встановлено, що концентрація МНУП істотно підвищується вже до 24 години після виникнення інфаркту міокарда та тривало залишається стабільно високою, що, можливо, опосередковано відображає інтенсивність процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ. Встановлено, що плазмовий пул МНУП може відображати обсяг інфарціювання і тяжкість ураження міокарда [195]. Крім того, при проведенні перкутантної ангіопластики плазмовий рівень МНУП зростає паралельно концентрації Т-тропоніну навіть при стабільній величині тиску наповнення ЛШ [226]. Передбачається,

що транзиторна і тривала ішемія безпосередньо призводить до напруження стінки міокарда, і таким чином, індукує синтез і вивільнення МНУП [147]. Так, МНУП швидко досягає дуже високих значень в плазмі крові пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги при проведенні тесту з субмаксимальним фізичним навантаженням, крім того, загальна концентрація пептиду в крові безпосередньо корелює із сумарним відхиленням сегмента ST на ЕКГ [157].

Спочатку передбачалося, що абсолютна величина плазмового пула МНУП у післяінфарктних пацієнтів має більшу прогностичну цінність щодо настання раптової смерті, СН, ніж ФВ ЛШ [181]. У подальшому в дослідженнях випадок-контроль показано, що прогностична цінність МНУП як маркера несприятливого прогнозу достовірно вище у пацієнтів з елевацією сегмента ST на ЕКГ, ніж у хворих з переважною депресією ST. Однак у спеціально спланованому дослідженні Omland T [173] було показано, що рівень NT-pro-MНУП у померлих пацієнтів з ГКС був достовірно вище, ніж у тих, що вижили, незалежно від плазмового пула тропоніну і наявності змін на ЕКГ. Більш того, Omland T [173] продемонстрували, що пацієнти з ГКС, розцінені як низького ризику, за фактом відсутності елевації сегмента ST на ЕКГ і наявності збереженої ФВ ЛШ, мали суттєво гірший прогноз у випадку детекції у них підвищеної концентрації NT-pro-MНУП в плазмі крові. Причому, прогностична цінність вимірювання плазмового пула NT-pro-MНУП зберігала своє значення як у пацієнтів з ГКС з різною масою міокарда, так і у хворих з дисфункцією ЛШ різного ступеня тяжкості [145].

В пілотному дослідженні OPUS (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes), в якому взяли участь 2525 пацієнтів з ГКС, рівень МНУП було виміряно рутинно протягом перших 40 годин після верифікації діагнозу [220]. Аналіз отриманих даних показав, що плазмовий пул МНУП є незалежним від віку, статі, змін на ЕКГ, наявності стенокардії та рівня тропоніну і С-реактивного протеїну (СРП) фактором ризику несприятливого прогнозу у хворих з ГКС. Існують дані про те, що рівень NT-pro-MНУП, виміряний при надходженні хворих з ГКС в клініку, тісно асоціюється з

віддаленим прогнозом незалежно від характеру змін на ЕКГ, рівнем тропоніну і ризиком подальшого інфарцювання [171].

У дослідженні TACTICS-TIMI 18 ($n = 1676$) були переконливо продемонстровані високі прогностичні якості МНУП щодо настання несприятливого прогнозу у «тропонін-негативних» хворих з ГКС [93, 111]. У цьому PCI показник 6-місячної смертності пацієнтів з плазмовим вмістом МНУП менше 80 пг/мл був істотно нижче, ніж в когорті хворих з більш високими рівнями цього пептиду.

За даними Sabatine M.S. [167] прогностична цінність МНУП у пацієнтів низького ризику з ГКС перевищувала таку у С-РП і Т-тропоніна. Однак МНУП не має достатньої прогностичної цінності щодо ідентифікації пацієнтів з високим ризиком виникнення ускладнень ранньої ангіопластики або реваскуляризації [170], зберігаючи своє значення у віддаленій перспективі [57, 138, 194].

Таким чином, у пацієнтів з ГКС, рутинна оцінка динаміки плазмового пула МНУП може істотно підвищити прогностичну цінність стандартного діагностичного підходу, що включає клінічний статус, аналіз ЕКГ, рівень КФК-МВ, тропоніну Т/І, а також, можливо, міоглобіну та С-реактивного протеїну. Необхідно зазначити, що моніторинг плазмової концентрації МНУП у разі ГКС дозволяє отримати додаткову інформацію про віддалений прогноз у «тропонін-негативних» пацієнтів і, відповідно, внести корективи в стратегію проведеної терапії [75]. В цілому оцінка плазмового пула МНУП і його N-термінального фрагмента у хворих з ГКС виглядає дуже привабливо і може бути використана не тільки як високочутливий діагностичний тест у «тропонін-негативних хворих», а й як валідний маркер високого індивідуального кардіоваскулярного ризику.

Крім того, на думку Siriwardena M. [75] елевація МНУП більш специфічна для періоду важкої ішемії та пошкодження міокарда, ніж для стадії формування некрозу, що, в деякій мірі, може стратифікувати пацієнтів в різні групи ризику виникнення ІМ [78].

Молекула МНУП має короткий період напіввиведення в плазмі крові, тому з метою підвищення точності вимірювання її концентрації прийнято ідентифікувати вміст стабільного метаболіту останнього - N-кінцевого (термінального) фрагмента МНУП (NT-pro-MНУП) [152]. Необхідно відзначити, що асоціація між вмістом у плазмі крові МНУП і NT-pro-MНУП носить лінійний характер [91]. Встановлено, що рівень NT-pro-MНУП також добре асоціюється з величиною кардіоваскулярної смерті в популяції, як і вміст МНУП [190]. Причому у пацієнтів з гострим ІМ концентрація NT-pro-MНУП не тільки має більшу прогностичну цінність щодо госпітальної летальності, ніж традиційні шкали GRACE, а й при одночасному використанні здатна підвищувати точність останньої [174].

Необхідно зазначити, що цей біомаркер зберігає свій високий прогностичний потенціал у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ, так і без такої [111, 133]. Так, за даними дослідження SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) в когорті хворих з ГКС / ІМ серед таких маркерів прозапальної і нейрогуморальної активації як С-РП, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18, sCD40L, Р-селектин, Е-селектин, цистатин С, найвищою чутливістю, специфічністю, позитивною і негативною прогностичною цінністю щодо однорічної загальної та кардіоваскулярної смертності володіли NT-pro-MНУП і фібриноген (40,5% проти 59,5%, 83,3% проти 67,1%, 18,8% проти 14,9% і 93,5% проти 94,4% відповідно) [47].

Втім, існує ряд ситуацій, що перешкоджають однозначному трактуванню елевації вмісту NT-pro-MНУП в плазмі крові в когорті пацієнтів, загрозливих по формуванню гострого ІМ і ГКС [70, 86, 114, 133, 141, 172]. У першу чергу, остання обставина стосується осіб з гострою та хронічною, особливо прогресуючою важкою СН, з важкою АГ, цукровим діабетом, хворих, які перебувають на гемодіалізі, а також пацієнтів з важким диспное будь-якої етіології, у тому числі і внаслідок пневмонії та уремічного набряку легенів [68, 86, 112, 193]. Особливо складними є клінічні ситуації, в яких гостра СН є результатом виникнення ІМ [216]. Крім того, необхідно

зауважити той факт, що референтні значення для жінок часто вище, ніж для чоловіків, а у літніх пацієнтів вище, ніж у більш молодих осіб [48, 71]. Все це створює труднощі для інтерпретації результатів вимірювання і на думку багатьох дослідників, вимагає використання мультимаркерного підходу.

Однак в літературі, яка присвячена вивченню кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІМ, приділено недостатньо уваги вивченню перспектив застосування біологічних маркерів безпосередню із метою прогнозування несприятливих подій на фоні залежності останніх від анамнестичних, клінічних, коронарних та міокардіальних факторів ризику.

У контексті вище зазначеного, необхідно наголосити, що поряд із стратегією відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії існують й інші методи поліпшення прогнозу у хворих на гострий ІМ. Так, багатьма клінічними дослідженнями доведено здатність статинів зменшувати ризик виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у госпітальний та післяінфарктний періоди розвитку ІМ [60, 63, 101]. В результаті чого агресивна стратегія, що асоційована із раннім призначенням високих доз статинів, зокрема аторвастатину, має певні переваги перед використанням препаратів в низьких дозах [60, 63]. Разом із цим, переваги високих доз статинів при гострому ІМ та ранньому післяінфарктному періодах встановлені переважно для серйозних атеротромботичних ускладнень [56, 105, 136, 137]. З іншого боку аторвастатин виявився більш ефективним ніж інші представники цього класу за здатністю індукувати реверсію коронарного атеросклерозу [104, 124]. Так, у ході REVERSAL дослідження порівнювалась ефективність застосування 80 мг аторвастатину та 40 мг правастатину для лікування пацієнтів, що перенесли ІМ, за допомогою методу інтраваскулярного ультразвукового дослідження (ІУЗД) під час ангіографії [85]. Під час подвійного сліпого, контрольованого плацебо клінічного дослідження ІУЗД проводилось 502 пацієнтам на початку та через 18 місяців. У групі, яка отримувала аторвастатин (n=253) середній показник змін загального об'єму атеросклеротичних бляшок (критерій первинного

дослідження) у порівнянні з початком дослідження становив $-0,4\%$ ($p=0,98$), та відповідно в групі, яка отримувала правастатин ($n=249$) $+2,7\%$ ($p=0,001$). У порівнянні з правастатином ефективність аторвастатину вища ($p=0,02$). У групі, яка отримувала аторвастатин, рівень ХС ЛПНЩ знизився в середньому до $2,04$ ммоль/л $+ 0,8$ ($78,9$ мг/дл $+ 30$) у порівнянні з початковими показниками $3,89$ ммоль/л $+ 0,7$ (150 мг/дл $+ 28$). У групі, яка отримувала правастатин, рівень ЛПНЩ знизився в середньому до $2,85$ ммоль/л $+ 0,7$ (110 мг/дл $+ 26$) у порівнянні з початковими показниками $3,89$ ммоль/л $+ 0,7$ (150 мг/дл $+ 26$). Застосування аторвастатину значно знизило рівень загального холестерину на $34,1\%$ (правастатин: $-18,4\%$, $p<0,0001$), середній рівень ТГ на 20% (правастатин: $-6,8\%$, $p<0,0009$), середній рівень аполіпропротеїну В на $39,1\%$ (правастатин: $-22,0\%$, $p<0,0001$). Аторвастатин спричиняв підвищення середнього рівня ЛПВЩ на $2,9\%$ (правастатин: $5,6\%$, $p=0,10$). У групі, яка отримувала аторвастатин, рівень СРП знизився в середньому на $36,4\%$, у групі, яка отримувала правастатин, - $5,2\%$ ($p<0,0001$). В обох групах пацієнтів показники безпеки та толерантності були однаковими.

У ході досліджень IDIAL порівнювався вплив застосування 80 мг добової дози аторвастатину та 20 - 40 мг добової дози симвастатину у $8\ 888$ учасників, віком до 80 років з ІХС в анамнезі [123]. Пацієнтами в основному були чоловіки (81%), середній вік $61,7$ років, середній рівень ЛПНЩ - $121,5$ мг/дл. 76% з них отримували один з препаратів, що відноситься до групи статинів. У цьому проспективному, рандомізованому, відкритому, сліпому дослідженні, яке не передбачало підготовчого етапу, результати лікування відслідковувались в середньому протягом $4,8$ років. Через 12 тижнів середні показники рівня ХС ЛПНЩ, загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ відповідно становили 78 мг/дл, 145 мг/дл, 115 мг/дл, 98 мг/дл та 45 мг/дл при застосуванні 80 мг аторвастатину і 105 мг/дл, 179 мг/дл, 142 мг/дл, 47 мг/дл та 132 мг/дл в дозі 20 - 40 мг симвастатину. Однак різниця у кількості летальних випадків в обох групах майже не спостерігалась. Співвідношення: 411 ($9,3\%$) у тій групі, де пацієнти отримували 80 мг аторвастатину на добу,

та 463 (10,4%) у тій групі, де пацієнти отримували 20-40 мг симвастатину на добу, HR 0,89, CI 95% (0,78, 1,01), $p=0,07$. Різниці у кількості летальних випадків, які сталися внаслідок різноманітних причин, в обох групах майже не спостерігалось. Співвідношення кількості пацієнтів, які померли внаслідок серцево-судинних захворювань, та пацієнтів, які померли з інших причин, було майже однаковим у тій групі, де пацієнти отримували 80 мг аторвастатину на добу, та у тій групі, де пацієнти отримували 20-40 мг симвастатину на добу. Таким чином, високі дози аторвастатина мали певні переваги перед симвастатином в помірних дозах, але не можливо було виключити те, що поліпшення клінічного перебігу захворювання мало, залежність від доз статинів пропорційно їх гіполіпідемічного потенціалу [80].

Крім того, високі дози аторвастатина були більш ефективними у порівнянні із низькими дозами цього лікарського засобу не тільки по відношенню до відновлення ліпідного профілю плазми крові, а ще із нагоди зниження кількості випадків серцево-судинних подій, як фатальних, так й нефатальних. У ході досліджень TNT вивчався вплив аторвастатину у дозі 80 мг/добу та аторвастатину у дозі 10 мг/добу на зменшення ризику серцево-судинних захворювань у 10001 пацієнта, 81% чоловіки, 38% >65 років) з клінічними ознаками ІХС [227]. Після 8 тижнів підготовчого етапу лікування аторвастатином (10 мг на добу) рівень ЛПНЩ у них досяг заданого рівня <130 мг/дл. Пацієнтам без попереднього відбору призначали 10 або 80 мг аторвастатину на добу і в подальшому відслідковували результати лікування, в середньому, протягом 4,9 років. Через 12 тижнів середні показники рівня ЛНЩ, загального холестерину, ТГ, ЛВЩ та ЛВЩ відповідно становили 73 мг/дл, 145 мг/дл, 128 мг/дл, 98 мг/дл та 47 мг/дл при застосуванні 80 мг аторвастатину та 99 мг/дл, 177 мг/дл, 152 мг/дл, 129 мг/дл та 48 мг/дл при прийомі 10 мг аторвастатину. Застосування 80 мг аторвастатину на добу призвело до значного зниження кількості випадків гострих серцево-судинних захворювань (434 випадки при добовій дозі 80 мг та 548 випадків при добовій дозі 10 мг). Відносний ризик захворювання знизився на 22%. Застосування

аторвастатину у дозі 80 мг значно знижує ризик таких випадків як смерть внаслідок ІХС, нелетального ІМ, реанімація після зупинки серця, летальний та нелетальний інсульт. Але кількість смертельних випадків в обох групах була майже однаковою: 282 (5,6%) у групі, де хворим призначали 10 мг аторвастатину на добу, та 284 випадки (5,7%) у групі, де хворим призначали 80 мг аторвастатину на добу. Кількість смертельних випадків внаслідок серцево-судинних захворювань, включаючи ІХС та інсульт, в групі, де пацієнти отримували 80 мг аторвастатину на добу, була меншою, ніж у групі, де пацієнти отримували 10 мг. Кількість смертельних випадків внаслідок інших причин була вищою у тій групі, де пацієнти отримували 80 мг аторвастатину на добу, ніж у тій групі, де пацієнти отримували 10 мг.

Вважається, що позитивний вплив аторвастатина може бути модульований не тільки його гіполіпідемічним ефектом, а ще й пов'язаний із плейотропними властивостями цього препарату, зокрема здатністю до ранньої стабілізації атероми і реверсії ендотеліальної дисфункції за рахунок антиоксидантної, антипроліферативної, антизапальної та мембран-стабілізуючої дії [142, 218]. Вважають, що зниження продукції аторвастатином прозапальних цитокінів, ММП-3, ММП-4, ММП-9, призводить до супресії репозиції позаклітинного матриксу, що розглядається як потенційно важливий компонент у збереженні релаксаційної та контрактильної функції міокарда [82, 214]. З іншого боку, клінічне значення таких властивостей аторвастатину ще не доведено і є предметом для наукової дискусії. Вирішенню цих питань присвячене це дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 102 хворими, серед яких 85 пацієнтів, які перенесли Q- ІМ (чоловіки і жінки, середній вік яких склав $56,89 \pm 9,29$ років) та 17 пацієнтів з ангіографічно документованою ІХС без гострого ІМ, які знаходилися на стаціонарному обстеженні і лікуванні в КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної Ради у відділенні інтенсивної терапії, а також у відділенні ішемічної хвороби серця, або звертались амбулаторно в поліклініку КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя. 13 волонтерів склали контрольну групу, відповідну за віком, гендерними особливостями і основними факторами кардіоваскулярного ризику досліджуваній групі.

Всім хворим було проведене загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології.

Критерії включення :

Згідно з умовами протоколу усі пацієнти, які були включені в дане дослідження, повинні були відповідати наступним критеріям:

- документований Q-інфаркт міокарда I типу в перші 72 години після виникнення згідно з критеріями ESC / ACCF / AHA / WHF (2007);
- госпіталізація не пізніше ніж через 48 годин від початку гострого Q- інфаркту міокарда;
- вік старше 18 років;
- наявність синусового ритму;
- підписана інформована згода про участь в дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- симптоматична АГ;
- гостра серцева недостатність III-IV ступеню за класифікацією Killip;
- хронічна серцева недостатність II-III ступеню за класифікацією Образцова- Стражеско (1935) та/або III-IV ФК NYHA;
- рання післяінфарктна стенокардія;
- перенесений Q-інфаркт міокарда протягом 30 діб до включення в дослідження;
- перенесений геморагічний мозковий інсульт;
- черепно-мозкова травма протягом 3 місяців до включення в дослідження;
- ФВ ЛШ менше 39%;
- декомпенсований цукровий діабет;
- важкі захворювання печінки і нирок;
- онкологічні захворювання;
- ІМТ більше 30 кг/м² і менше 15 кг/м²;
- фібриляція або тріпотіння передсердь;
- гострі інфекційні захворювання протягом 3 тижнів до моменту скринінгу пацієнта;
- наявність традиційних протипоказань до застосування нефракційованого або низькомолекулярного гепарину, фондапариноксу, тромболітичної терапії;
- кардіогенний шок та / або потреба в проведенні аортальної балонної контрпульсації протягом 72 годин до підписання інформованої згоди;
- хронічне обструктивне захворювання легень II-IV ступеню;
- сино-аурикулярна та/або атріо-вентрикулярна блокада серця II-III ступеню;
- гостре порушення мозкового кровообігу;

- виразкова хвороба із високим рівнем кровотечі;
- системні захворювання сполучної тканини;
- вроджені або набуті вади серця;
- рівень креатиніну плазми крові більше 440 мкмоль/л;
- ШКФ менше 35 мл/хв./м²;
- вагітність або лактація;
- необхідність призначення інгібіторів цитохрому P450 3A4 та конкурентів транспортера OATP1B1;
- психічні захворювання та інші будь-які стани, які обмежують здатність хворого розуміти інформовану згоду;
- відмова пацієнтів від участі в дослідженні з будь-якої причини, не передбаченої критеріями виключення.

Під час опису матеріалів і методів дослідження, а також отриманих результатів та їхнього подальшого аналізу, використовувалися терміни, що широко розповсюджені у світі і затверджені експертами ВОЗ і профільних кардіологічних асоціацій та комітетів. Діагноз гострого Q-ІМ встановлювався у відповідності з критеріями, рекомендованими відповідно до діагностичних критеріїв ESC / ACCF / AHA / WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, що включають збільшення вмісту МВ-КФК плазми крові в два і більше рази вище ліміту допустимих значень, тропоніну І (Advia Centaur Troponin-I assay; Siemens) та відповідні типові ознаки ангінозного синдрому і ЕКГ-критерії [223].

Дослідження було сплановано як відкрите, когортне та проспективне.

Дослідники суворо дотримувалися всіх вимог, що пред'являються до клінічних випробувань відповідно до Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференцією з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, Конвенцією про права

людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження і законодавства України.

Серед пацієнтів досліджуваної групи, які були госпіталізовані із діагнозом Q-ІМ, переважали чоловіки, середнього віку з супутньою АГ (61,2%) і гіперліпідемією (32,9%) без ІМ або стабільної стенокардії напруги в анамнезі (табл. 2.1). До стаціонару хворі поступили в строки до 12 годин - 64 (75,3%) пацієнти, від 12 до 24 годин - 13 (15,3%) та після 24 годин – 8 (9,4%), але не пізніше 48 годин від початку захворювання.

У 40% хворих було виявлено три і більше коронарних артерій з документованим стенозом, що перевищує 50% (за даними КАГ). Хронічна СН I-II ФК NYHA з ФВ ЛШ більше 40% і цукровий діабет 2 типу були зареєстровані у 16,4% і 9,4% випадків відповідно. Схильність до паління відзначалася у 16,4% випадків. За рівнем глюкози натще, загального ХС та ХС ЛПНЩ обидві групи пацієнтів із документованою ІХС були порівняні між собою. У всіх пацієнтів з ІХС, незалежно від наявності гострого ІМ, вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ був достовірно вищим, ніж у волонтерів, які відповідали досліджуваній групі тільки за віковими та гендерними характеристиками. Разом з цим, середній вік залучених у дослідження хворих та здорових осіб був фактично однаковим.

Клінічна ситуація, що розвивалася, а також результати КАГ у хворих на Q-ІМ потребували у ряді випадків інвазивної стратегії лікування. Так, у 79 пацієнтів були верифіковані критерії, що дозволяють виконувати негайне відкриття інфаркт-залежної артерії, яке було здійснене шляхом використання тромболітичної терапії (ТЛТ) або ранньої перкутантної ангіопластики, пов'язаної у деяких випадках зі стентуванням. При цьому у 54 (63,5%) пацієнтів досліджуваної групи була виконана ТЛТ стрептокіназою (11 випадків, 20,3%) або альтеплазою (43 випадки, 79,7%) з успішним відкриттям інфаркт-залежної коронарної артерії не нижче рівня ТІМІ ІІІ, а у 16 (18,8%) хворих та 9 (10,6%) були проведені рання балонна перкутантна ангіопластика та стентування металевим стентом BMS (bare-metal stent) відповідно

(табл. 2.2). У 33 (61%) пацієнтів відкриття інфаркт-залежної артерії було документовано в термін менше 2 годин після виконання ТЛТ, у 12 (22,2%) пацієнтів - через 2-4 години, а у решти - до 6-и годин.

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів, що прийняли участь в дослідженні

Характеристики	Хворі з Q-ІМ (n=85)	Хворі з ІХС (n=17)	Здорові (n=13)
Вік, роки	56,89±9,29	57,50±4,20	54,0±2,1
Молодші 55 років	18 (21,2%)	4 (23,5%)	3 (23,1%)
45-55 років	31 (36,5%)	6 (35,3%)	6 (46,2%)
56 років і старіші	36 (42,3%)	7 (41,2%)	4 (30,8%)
Чоловіча стать	47 (55,3%)	9 (52,9%)	8 (53,3%)
ІМ в анамнезі	15 (17,6%)	9 (52,9%)	-
Стенокардія напруги	18 (21,2)	4 (23,5%)	-
Схильність до паління	14 (16,4%)	3 (17,6%)	3 (20%)
Хронічна СН I-II ФК NYHA	14 (16,4%)	3 (17,6%)	-
Цукровий діабет 2 типу	8 (9,4%)	2 (11,8%)	-
АГ	52 (61,2%)	10 (58,8%)	-
Кількість уражених коронарних артерій (за даними КАГ)			
1	24 (28,2%)	5 (29,4%)	-
2	27 (31,8%)	5 (29,4%)	-
3 та більше	34 (40%)	7 (41,1%)	-
Гіперліпідемія (Іа, Іб, ІV типу за Фридрексенном)	28 (32,9%)	6 (35,3%)	-
Рівень глюкози натще, ммоль/л	4,58±0,88	4,41±0,47	4,42±0,25
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,22±1,30	4,07±1,26	2,80±0,46 p1-3<0,05; p2-3<0,05;
Рівень загального ХС, ммоль/л	5,81±1,95	5,77±2,01	4,51±0,74

Примітка: КАГ – коронароангіографія, АГ – артеріальна гіпертензія, СН – серцева недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, р– критерій достовірності розбіжностей між групами осіб залучених до дослідження.

Для запобігання підвищеного ризику зустрічаємості статистичної похибки вибірки у дослідження не було включено жодного пацієнта із імплантованим покритим стентом, а також із показаннями до проведення ургентного АКШ.

Таблиця 2.2

Загальна характеристика інтервенцій, які було проведено у пацієнтів із гострим Q-ІМ

Характеристики	n=85	%
ТЛТ	54	63,5%
Рання перкутантна ангіопластика	16	18,8%
Стентування (BMS)	9	10,6%

Примітка: ТЛТ - тромболітична терапія, ІМ - інфаркт міокарда, BMS – bare metal stent

Таким чином, групи хворих із документованим Q-ІМ та із хронічною ІХС, що була підтверджена при виконанні ангіографії, були порівняні між собою за основними ознаками важкості коронарного атеросклерозу, кількістю традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, віковими, гендерними та демографічними показниками, мали нормальний розподіл і відповідали вимогам репрезентативної вибірки. Здорові особи цілком відповідали віковим та гендерним особливостям, а також прихильності до паління групам хворих із документованим Q-ІМ та із хронічною ІХС. Однак циркулюючий вміст глюкози, загального ХС та ХС ЛПНЩ був достовірно нижче від такого у хворих на ІХС.

Аналіз скарг у хворих на Q-ІМ показав, що частота поширеності основних симптомів була наступною: ангінозний біль або біль в ділянці серця колючого, ниючого характеру – 98% і 60% відповідно, задишка

інспіраторного характеру при помірному фізичному навантаженні або у спокої - 24% і 18% відповідно, серцебиття - 48%, головний біль - 19%, запаморочення - 16%, шум у голові та вухах - 27%, загальна слабкість - 76%, зниження працездатності - 52%, втомленість - 49%, порушення сну - 13%.

Характер та інтенсивність суб'єктивних відчуттів залежали від віку пацієнтів, наявності гострої або хронічної СН, Q-ІМ в анамнезі, тривалості анамнезу хронічної ІХС, наявності трьохсудинного ураження, а також локалізації та розповсюдженості ІМ.

При об'єктивному дослідженні виявилось, що у всіх хворих грудна клітина була нормальної конфігурації, над легенями перкуторно визначався ясний легеневий звук. Аускультативно над легенями у 15% пацієнтів вислуховувалось везикулярне дихання, у 85% – жорстке. У більшості обстежених осіб (82%) верхівковий поштовх був резистентним, перкуторно відзначалося розширення лівої межі відносної серцевої тупості на 1,0-1,5 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії у V міжреберному проміжку. При аускультатії серця зниження звучності I тону визначалось майже у всіх 85 хворих (100%), акцент II тону над аортою спостерігався у 68 осіб (80%), а в 52 пацієнтів (61%) вислуховувався систолічний шум на верхівці серця.

Середня ЧСС склала $78,42 \pm 2,43$ ударів за 1 хв., АТсист. та АТдіаст. – $138,12 \pm 3,25$ мм рт. ст. та $78,14 \pm 1,80$ мм рт. ст. відповідно. В усіх обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким, нижній край печінки визначався біля реберної дуги. Периферичні набряки були відсутні. З боку інших внутрішніх органів та систем відхилення не реєструвались.

Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка були виявлені у 68% пацієнтів, а в 32% хворих спостерігалися різні незначні порушення провідності, зокрема неповна блокада правої ніжки й передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, також у 18% хворих на ГХ виявлені незначущі поодинокі суправентрикулярні або шлуночкові екстрасистоли. За даними ЕКГ, ІМ передньої та передньо-бокової локалізації був верифікований у 36 пацієнтів (42,3%), нижньої локалізації – у 45 хворих (52,9%), у 4

пацієнтів (4,7%) було зареєстровано розповсюдження переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ. Пацієнтів із базальним ІМ та ІМ правого шлуночку у дослідження не залучали.

Усі пацієнти отримували стандартну ад'ювантну терапію, згідно до сучасних стандартів лікування ГКС та Q-ІМ. В групі Q-ІМ ацетилсаліцилова кислота і клопідогрель були призначені 82 (96,4%) і 76 (89,4%) пацієнтам відповідно, еноксапарин – в 100% випадків. ІАПФ/АРА, бета-адреноблокатори і статини отримували 77 (90,6%), 68 (80%) і 71 (83,5%) відповідно, спіронолактон – 36 осіб (42,3%) (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Медикаментозна терапія у хворих, які взяли участь у дослідженні

Лікарські засоби	Середні дози, мг/доб.	Хворі з Q-ІМ (n=85)		Хворі з ІХС (n=17)	
		N	%	n	%
Ацетилсаліцилова кислота	150	82	96,4	17	100
Клопідогрель	75	76	89,4	3	17,6
Аторвастатин	41,88±12,6	71	83,5	14	82,3
	20	30	42,2	6	42,9
	40	26	36,6	8	57,1
	80	15	21,1	-	-
Бісопролол	7,86±0,98	68	80	17	100
	5	29	42,6	6	35,3
	10	39	57,4	9	64,7
ІАПФ / АРА	-	77	90,6	17	100
Раміприл	5	25	32,5	5	29,4
	10	36	46,7	9	52,9
Валсартан	80	16	20,8	3	17,6
Спіронолактон	25	36	42,3	7	41,2
Еноксапарин	1 мг/кг	85	100	-	-
Фуросемід	52.3 мг/доб	27	31,8	6	35,3

Примітка: АБ - адреноблокатор, АРА - антагоніст рецепторів до ангіотензину-2, ІАПФ - інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту

У когорті осіб із стабільною ІХС схильність до лікування ІАПФ/АРА, бета-адреноблокаторами і ацетилсаліциловою кислотою була абсолютною. Статини отримували 14 (82,3%) пацієнтів, спіронолактон – 7 пацієнтів (41,2%), а клопідогрель – 3 пацієнта (17,6%). Звертає на себе увагу, що середні добові дози використаних лікарських засобів повністю відповідали сучасним стандартам лікування ГКС та Q-ІМ. Так, ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель призначались у середній дозі 150 мг/доб. та 75 мг/доб. відповідно, бісопролол – у середній дозі $7,86 \pm 0,98$ мг/доб., аторвастатин – $41,88 \pm 12,6$ мг/доб., раміприл – $6,30 \pm 1,75$ мг/доб., валсартан – 80 мг/доб., спіронолактон – 25 мг/доб.

Для реалізації мети та вирішення поставлених завдань дослідження лікування обстежених пацієнтів проводилося протягом 1 року з використанням аторвастатину (торвакард, Zentiva, група компанії Sanofi-Aventis, Франція). В перші 72 години після верифікації діагнозу всі пацієнти були розподілені на дві групи по 27 чоловік у кожній, в залежності від призначеної добової дози аторвастатину, яка була зафіксована як оптимальна для пацієнта враховуючи його бажання та економічну ситуацію. Методом випадок-контроль кожному хворому першої групи, які отримували умовно високу дозу препарату (> 40 мг/доб.), було підібране пацієнт з другої групи із умовно низькою добовою дозою препарату (≤ 40 мг/доб.). Середні добові дози аторвастатину в обох групах пацієнтів склали 32,5 мг і 68,3 мг відповідно.

Серед пацієнтів першої та другої груп переважали чоловіки, середнього віку з супутньою АГ (85,2% і 70,4%) і гіперліпідемією (66,7% і 74,1%) без ІМ або стабільної стенокардії напруги в анамнезі (табл. 2.4). Хронічна СН I-II ФК NYHA з ФВ ЛШ більше 40% і цукровий діабет 2 типу були зареєстровані в 25,9% і 14,8% випадків відповідно. Схильність до паління відзначалася в 22,2% і 29,6% випадків відповідно. Прогностичні індекси несприятливого результату GRACE і TIMI score при госпіталізації становили $144 \pm 9,70$ од. і $5,3 \pm 0,62$ од. відповідно.

Таблиця 2.4

Загальна характеристика пацієнтів, які взяли участь в фармакотерапевтичній гілці дослідження

Характеристики	Хворі з Q-ІМ (n=54)	Групи пацієнтів	
		1-а (n=27)	2-а (n=27)
1	2	3	4
Вік, роки	57,2±3,20	57,5±3,60	57,1±3,52
Чоловіча стать	42 (77,8%)	22 (81,5%)	20 (74,1%)
ІМ в анамнезі	14 (25,9%)	7 (25,9%)	7 (25,9%)
Стенокардія напруги в анамнезі	15 (27,7)	8 (29,6%)	7 (25,9%)
Хронічна СН I-II ФК NYHA в анамнезі	14 (25,9%)	8 (29,6%)	6 (22,2%)
Цукровий діабет 2 типу в анамнезі	8 (14,8%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)
АГ в анамнезі	42 (77,8%)	23 (85,2%)	19 (70,4%)
Гіперліпідемія в анамнезі	28 (51,6%)	18 (66,7%)	20 (74,1%)
Схильність до паління	14 (25,9%)	6 (22,2%)	8 (29,6%)
Індекс GRACE	144±9,70	143±8,10	144±8,50
Індекс TIMI score	5,3±0,62	5,51±0,51	5,27±0,46
Кількість уражених коронарних артерій (за даними КАГ)			
1	14 (25,9%)	6 (22,2%)	8 (29,6%)

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	
2	17 (31,5%)	9 (33,3%)	8 (29,6%)
3 та більше	23 (42,6%)	11 (40,7%)	12 (44,4%)
Локалізація ІМ за ЕКГ-ознаками			
Передній і передньо-бічний	18 (33,3%)	9 (33,3%)	9 (33,3%)
Нижній	36(66,6%)	18 (66,6%)	18 (66,6%)
Перкутантна ангіопластика / стентування	16 (29,6%)	8 (29,6%)	8 (29,6%)
Рівень глюкози натще, ммоль / л	4,58±0,88	4,67±0,62	4,55±0,48
Рівень загального ХС, ммоль / л	5,86±1,95	5,9±0,48	5,80±0,53
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль / л	4,30±1,37	4,32±0,65	4,28±0,59
ММП-3, нг/мл	7,6±1,9	7,63±1,45	7,52±1,58
ММП-9, нг/мл	16,7±4,30	16,78±3,50	16,32±3,70

Примітка: КАГ - коронароангіографія, АГ - артеріальна гіпертензія, СН - серцева недостатність, ІМ - інфаркт міокарда, ХС - холестерин, ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

При проведенні КАГ у 40,7% і 44,4% хворих першої та другої груп був виявлений стеноз трьох і більше коронарних артерій, що перевищує 50% діаметру, в 22,2% і 29,6%, а також 33% і 29,6% випадків в стенотичний процес були залучені одна і дві коронарні артерії відповідно.

У всіх випадках після госпіталізації негайно була виконана ТЛТ з успішним відкриттям інфаркт-залежної артерії. У 16 (29,6%) пацієнтів була виконана перкутатна ангіопластика / стентування з імплантацією металевого стента. Ацетилсаліцилова кислота (150 мг/доб.) і клопідогрель (300 мг всередину у першу добу захворювання, а потім 75 мг/доб.), раміприл (10 мг/доб.), спіронолактон (25 мг/доб.) і бісопролол (10 мг/доб.) були призначені всім пацієнтам. Хворі в двох групах спостереження, які одержували високі і низькі дози аторвастатину, вірогідно не відрізнялися один від одного за демографічними та анамнестичними даними, величині ризику виникнення несприятливих клінічних результатів, тяжкості стенотичного ураження коронарних артерій, частоті виконання інтервенційних втручань, а також вихідного плазмового вмісту глюкози натще, загального ХС, ХС ЛПНЩ, ММП-3 і ММП-9.

2.2. Методи дослідження

Згідно з метою, завданнями та дизайном дослідження всі хворі після підписання інформованої згоди були обстежені фізикально, використані загальноклінічні методи інструментальної і лабораторної діагностики в день встановлення діагнозу гострий Q-інфаркт міокарда, а також на 21 і 60 добу.

Для фармакотерапевтичної гілки дослідження зразки крові для вимірювання вмісту ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP відбиралися кожні три тижні.

При госпіталізації хворого проводилися визначення основних антропометричних даних, опитування, визначення класу лівошлуночкової

недостатності за Killip та прогностичний індекс GRACE відповідно до чинних угод [49].

Як «тверді» клінічні кінцеві точки враховувалися всі фатальні й нефатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ і раптову серцеву смерть, потреба в проведенні ургентної ангіопластики, стентуванні / АКШ, всі випадки СН та госпіталізації у зв'язку з цією причиною, зареєстровані протягом одного року після підписання інформованої згоди. При реєстрації фатальної «твердої» клінічної точки враховувалися останні з доступних даних про стан кардіогемодинаміки, величину ФВ ЛШ, вміст біологічних маркерів для відповідних пацієнтів тощо.

Переносимість та ефективність проведеної терапії оцінювалася за суб'єктивними і об'єктивними критеріями. За суб'єктивною оцінкою стану та самопочуття на фоні лікування препаратами, висловленою хворим. За висновком лікаря-дослідника на підставі динаміки стану хворого, рівня АТ, функціонального класу стенокардії напруги (відповідно до Канадської класифікації), ступеню серцевої недостатності (за класифікацією NYHA), величини фракції викиду лівого шлуночка, отриманої при виконанні ЕхоКГ на фоні проведеної терапії.

Запис ЕКГ здійснювався за допомогою електродкардіографів «HeartScreen80G» фірми Аксіон в 12 загальноприйнятих відведеннях. З метою діагностики порушень ритму у хворих з ІМ використовували приліжкові монітори «InnoCare CC», фірми Innomed Hungary, за допомогою яких здійснювалося безперервне моніторування серцевого ритму хворих протягом принаймні 48 годин від моменту госпіталізації. Крім того, проводилось вимірювання АТ на обох руках, визначення ЧСС тощо.

Коронароангіографія (КАГ) виконували перкутантним черезстегновим доступом за методикою M.Judkins на ангіографічній установці General Electric (США) із використанням неіонного контрасту «Ультравіст» (Schering, Німеччина).

Оцінка кардіогемодинаміки здійснювалася за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятим методом [58] на апараті Vivid 3 expert (General Electric, США) в М-і В-режимах ехолокації з парастернальної, субкостальної і апікальної позицій датчиком Р5 МНz по короткій і довгій осі.

Після візуалізації порожнини ЛШ у діастолу і систолу здійснювався вимір таких параметрів вимірювання в 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням наступних даних:

- Ld - подовжній розмір порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика (см);
- Ls - подовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика (см);
- Rd - поперечний розмір порожнини ЛШ у діастолу, що відповідає кінцево-діастолічному розміру (КДР ЛШ) (см);
- Rs-поперечний розмір порожнини ЛШ у систолу, що відповідає кінцево-систолічному розміру (КСР ЛШ) (см);
- Ad - площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика (см²);
- As - площа порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика (см²);
- TдЗСЛШ- товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (см);
- TсЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у систолу (см);
- TдМШП - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см).

На підставі отриманих даних проводився розрахунок таких показників: Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО) планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КДО} = (8 \times \text{Ad}^2) / 3 \times \pi \times \text{Ld} \text{ (мл)} \quad (2.1)$$

де Ad - площа порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика;

Ld - подовжній розмір порожнини ЛШ у діастолу в апікальній позиції датчика.

Кінцево-систоличний об'єм лівого шлуночка (КСО) планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КСО} = (8 \times A_s^2) / 3 \times \pi \times L_s \text{ (мл)} \quad (2.2)$$

де A_s - площа порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика;

L_s - подовжній розмір порожнини ЛШ у систолу в апікальній позиції датчика.

Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ) за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \times 100 / \text{КДО} \text{ (\%)} \quad (2.3)$$

де КДО - кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО - кінцево-систоличний об'єм ЛШ;

Маса міокарда лівого шлуночка (M_m) по формулі Devereux R.V. та співавт. [177]:

$$M_m = \left[\left\{ 7 (\text{КДР} + T_{\text{дМШП}} + T_{\text{дЗСЛШ}})^3 / (2,4 + \text{КДР} + T_{\text{дМШП}} + T_{\text{дЗСЛШ}}) \right\} - \left\{ 7 \text{КДР}^3 / (2,4 + \text{КДР}) \right\} \right] 1,05 \text{ (г)} \quad (2.4)$$

де КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

$T_{\text{дМШП}}$ - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу;

$T_{\text{дЗСЛШ}}$ - товщина задньої стінки ЛШ у діастолу.

Індекс маси міокарда (IM_m) за формулою:

$$IM_m = M_m / S_t \text{ (г/м}^2\text{)} \quad (2.5)$$

де M_m - маса міокарда;

S_t - площа поверхні тіла, розрахована по номограмі Дюбуа.

Як гіпертрофію ЛШ, розцінювали збільшення $IM_m \geq 110 \text{ г/м}^2$ для жінок, та 125 г/м^2 відповідно для чоловіків.

Індекс регіонарної скоротливої здатності лівого шлуночка (WMI - wall motion index) оцінювали за 16 сегментами з використанням відповідної шкали, що рекомендована American Society of Echocardiography із визначенням нормальної скоротливості (1 бал), гіпокінезії (2 бали), акінезії (3

бали), дискінезії (4 бали). Обраховували індекс скоротливості міокарда за формулою:

$$WMI = \text{сумарна скоротливість міокарда лівого шлуночка} / 16 \quad (2.6)$$

На основі результатів ЕхоКГ дослідження аналізувався структурно-функціональний стан міокарда та визначався характер його ремоделювання у відповідності до наступних параметрів. Враховуючи, що геометрична адаптація міокарда ЛШ може приймати неоднорідні форми у різних пацієнтів, внаслідок збільшення як безпосередньо товщини стінок ЛШ, так і розмірів самої порожнини, проведено обчислення відносної товщини стінок ЛШ (2H/D) за наступними формулами:

$$2H/D = (T_{дМШП} + T_{дЗСЛШ})/R_d \quad (\text{ум. од.}) \quad (2.7)$$

де: ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу,
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу,
R_d – кінцевий діастолічний розмір ЛШ.

$$2H/D_{ЗСЛШ} = (2 \times T_{ЗС})/R_d \quad (2.8)$$

де: ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу,
R_d – кінцевий діастолічний розмір ЛШ.

$$2H/D_{МШП} = (2 \times T_{МШП})/R_d \quad (2.9)$$

де: ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу,
R_d – кінцевий діастолічний розмір ЛШ.

На підставі розрахунків індексу маси міокарда ЛШ (ІМ_м) та відносної товщини стінки ЛШ (2H/D) визначалися наявність гіпертрофії міокарда ЛШ та чотири геометричних моделі ЛШ [177]: нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ), концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ), концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ), ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ). НГЛШ визначалась в тому випадку, коли ІМ_м для чоловіків складав менш ніж 125 г/м², для жінок – менш ніж 110 г/м², а 2H/D складав менш ніж 0,45. КРЛШ визначалась в тому випадку, коли ІМ_м для чоловіків складав менш ніж 125 г/м², для жінок – менш ніж 110 г/м², а 2H/D складав більш ніж 0,45. ЕГЛШ визначалась в тому

випадку, коли ІМт для чоловіків складав більш ніж 125 г/м², для жінок – більш ніж 110 г/м², а 2Н/D складав менш ніж 0,45. КГЛШ визначалась в тому випадку, коли ІМт для чоловіків складав більш ніж 125 г/м², для жінок – більш ніж 110 г/м², а 2Н/D складав більш ніж 0,45.

КДО та КСО лівого передсердя (ЛП) були виміряні із використанням планіметричної техніки за сучасною методикою [58].

Фракція викиду (ФВ) ЛП був розрахований за наступною формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО ЛП} - \text{КСО ЛП}) \times 100 / \text{КДО ЛП} (\%) \quad (2.10)$$

де: КДО - кінцево-діастолічний об'єм ЛП;

КСО - кінцево-систолічний об'єм ЛП;

Індекс міокардіального стресу (МС) по формулі Флоря В.Г. і співавт [35].

$$\text{МС} = \text{АТ}_{\text{сист.}} \times \text{R}_s / \text{L}_s \times \text{ТсЗСЛШ} \times (1 + \text{ТдЗСЛШ} / \text{R}_s) \text{ (ум. од.)} \quad (2.11)$$

де: АТ_{сист.} - систолічний артеріальний тиск;

R_s - поперечний розмір порожнини ЛШ у систолу;

L_s - подовжній розмір порожнини ЛШ у систолу;

ТсЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у систолу;

ТдЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у діастолу.

Оцінка параметрів діастолічної функції ЛШ проводилась на основі дослідження трансмітрального кровотоку в імпульсному доплерівському режимі в 2-х і 4-х камерному зображенні серця з верхівкового доступу [137]. Контрольний об'єм встановлювався у вхідному тракті ЛШ відразу над місцем змикання стулок мітрального клапана паралельно кровотоку. Визначали наступні параметри діастолічної функції ЛШ: максимальну швидкість кровотоку в фазу раннього наповнення (Е, м/с) та наповнення у систолу лівого передсердя (А, м/с) та їх співвідношення (Е/А, ум. од. – доплерографічний індекс). Крім того, на верхівковому п'ятикамерному зображенні, розмістивши пробний об'єм між клапаном аорти і передньою

стулкою мітрального клапану, визначали час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT) – час від моменту припинення викиду крові в аорту, до початку наповнення ЛШ, час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (DT)- відображає швидкість зниження градієнта тиску ЛП – ЛШ, а також ступінь трансмітральної регургітації за рекомендаціями American Society of Echocardiography.

Лабораторні методи дослідження. Згідно з метою нашого наукового дослідження проводилось у всіх хворих через 5-10 хвилин після госпіталізації відбиралися зразки крові для лабораторних досліджень. Проводився загальний аналіз крові та визначення загальноприйнятих біохімічних показників (дослідження ліпідного спектра крові загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, АСТ, АЛТ, загальний білірубін, сечовина, залишковий азот та креатинін, глюкози, загального білка, концентрація іонів калію, натрію і магнію) на біохімічному аналізаторі POINTE-180 (США) з використанням стандартних наборів реактивів HUMAN (Німеччина). Крім того, у всіх хворих проводилося кількісне визначення Тропоніна I (Advia Centaur Troponin-I assay; Siemens).

Крім того, визначення вмісту матриксних металопротеїназ, зокрема матриксної металопротеїнази-9, матриксної протеїнази-3 (стромелізін-1) та NT-pro-MHUP безпосередньо після верифікації діагнозу гострий Q-інфаркт міокарда, а також на 21 і 60 добу. Мониторування вище зазначених загальноприйнятих біохімічних показників здійснювалось одночасно із відбором крові для подальшого аналізу вмісту біологічних маркерів. Зразки крові для подальшого визначення рівнів ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP відбиралися в ранкові години (7⁰⁰-8⁰⁰), в охолоджені силіконові пробірки з додаванням 2 мл 5% розчину трилону Б і центрифугували у Vacutest Li-heparin (Arzergrande-Italy) при 3000 об./хв. протягом 15 хв. при постійному охолодженні зі швидкістю 6 тис. обертів в хвилину протягом 3 хвилин. Плазму відбирали у пластикові пробірки та зберігали у замороженому вигляді при температурі до -70°C до виконання дослідження в центральній

науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Визначення рівня матриксної металопротеїнази-3. Визначення рівня матриксної металопротеїнази-3 проведено з використанням оригінального набору реактивів фірми eBioscience (Human MMP-3 instant ELISA BMS2014/2INST), який призначено для діагностики “in vitro” рівнів людської ММП-3 (стромелізін-1).

Принцип методу. Визначення базується на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість ММП-3, інкубують з моноклональними антитілами до ММП-3 людини та антитілами до ММП-3 людини, які кон’юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт у відповідності до кількості ММП-3, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після зупинки реакції оцінюється оптична щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=450$ нм. Величину екстинції визначали за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатору «DigiScan» (Asys Hitech, Австрія). Визначення вмісту ММП-3 у досліджуваному зразку здійснювалась після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст ММП-3 в плазмі крові визначали в нг/мл. Найменша детектована концентрація для ММП-3 визначалась як 2σ вище нульової позначки і становить 0,02 нг/мл.

Визначення рівня матриксної металопротеїнази-9. Визначення рівня матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) проведено з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human MMP-9 platinum ELISA BMS2016/2 and BMS2016/2TEN) та Roche Diagnostics (Human MMP-9 (total) Immunoassay DMP 900).

Принцип методу. Визначення засноване на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість ММП-9, інкубують з моноклональними антитілами до ММП-9 людини та

антитілами до ММП-9 людини, які кон'юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт у відповідності до кількості ММП-9, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після закінчення реакції оцінюється оптична щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=450$ нм. Величину екстинції визначали за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатору «DigiScan» (Asys Hitech, Австрія). Визначення вмісту ММП-3 у досліджуваному зразку здійснювався після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст ММП-9 в плазмі крові виражали в нг/мл. Найменша детектована концентрація для ММП-9 визначалась як 2σ вище нульової позначки і становила 0,14 нг/мл. Перехресних реакцій між ізоформами ММП не було.

Визначення рівня NT-pro-MHUP. Визначення рівня NT-pro-MHUP проведено з використанням набору реактивів фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204).

Принцип методу. Визначення засноване на імунологічній “sandwich”-реакції. Зразки плазми і стандартні проби, що містять відому кількість NT-pro-MHUP, інкубують з моноклональними антитілами до NT-pro-MHUP людини та антитілами до NT-pro-MHUP людини, які кон'юговані з пероксидазою та наступним утворенням “sandwich”-комплексу. Після додавання субстратного розчину формується забарвлений продукт у відповідності до кількості NT-pro-MHUP, який присутній у зразках або стандартних пробах. Після зупинки реакції оцінюється оптична щільність за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda=450$ нм. Величину екстинції визначали за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатору «DigiScan» (Asys Hitech, Австрія). Визначення вмісту NT-pro-MHUP у досліджуваному зразку здійснювався після інтерполяції фактичних даних на стандартну калібровочну криву. Вміст NT-pro-MHUP в плазмі крові виражали в пмоль/л. Найменша детектована концентрація для NT-pro-MHUP визначалась як 2σ вище нульової позначки і становить 0,10 пмоль/л.

2.3 Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка даних проводилася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, які відповідають критеріям доказової медицини [23, 34].

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA for Windows 6,0 (StatSoft Inc., №AXXR12D833214FAN5).

Вибір статистичних процедур та аналіз характеру розподілу досліджуваних величин. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) та Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Як критерії згоди оцінювали величину асиметрії та ексцесу розподілу даних. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу щодо статистично значимих відмінностей розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках - параметричні методи.

Цензурування кількісних даних. При наявності в досліджуваній сукупності варіант, що різко відхиляються від основної маси спостережень, ґрунтуючись на властивостях стандартного нормального розподілу, їх виключали з подальшого аналізу в разі, якщо вони були більші або менші за абсолютне значення критичного показника, розрахованого як сума вибіркового середнього значення та потроєного значення вибіркового математичного очікування.

Подання даних. Дані представлені у вигляді середньої та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (у разі нормального розподілу) та у вигляді медіани із 95% довірчим інтервалом. Низку параметричних показників подано як медіану, мінімум, максимум, нижній-верхній квартилі, особливо якщо їх розподіл у вибірках був негаусівським.

Оцінка відмінності незв'язаних вибірових сукупностей. У випадках, коли розподіл змінної підпорядковувався нормальному закону, для перевірки статистичної гіпотези про те, що досліджувані групи належать до різних генеральних сукупностей, використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу, відкидаючи нульову гіпотезу про відмінність розбіжності вибіркової сукупності при $p < 0,05$, порівнюючи обчислену величину F-критерію з критичною, для подальшого попарного порівняння груп використовували критерій Games-Howell.

Порівняння параметричних показників між групами здійснювали за допомогою критерію Манн–Уїтні із перевіркою на нормальність розподілу за критерієм Шапіро–Вілкса. У разі порівняння показників у тих самих пацієнтів на різних термінах застосовували непараметричний критерій Вілкоксона.

У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для двох незв'язаних вибірок, для більшого числа вибірок - критерій Kruskal-Wallis H із подальшим порівнянням за Games-Howell. Якщо кількість груп було дві, статистичну значимість відмінностей оцінювали за допомогою гетероскедастичного t-критерію Gosset U для незв'язаних груп з поправкою Бонферроні.

Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 і точний критерій Фішера у разі таблиць 2×2 .

Оцінка відмінності вибірових сукупностей в паралельних групах хворих. В аналізі впливу лікування на досліджувані параметри у разі нормального розподілу змінних використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу повторних змін з подальшим використанням Newman-Keuls або Games-Howell, враховуючи множинність порівнянь. У тих випадках, коли розподіл досліджуваних змінних не відповідав нормальному закону, використовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу повторних змін - критерій Friedman. У випадку двох груп проводили

порівняння за допомогою критерію Wilcoxon.

Хі-квадрат. Порівняння груп за якісною ознакою, а також дослідження частот зустрічаємості показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Кореляційний аналіз. Оцінка ступеню взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або Spearman (R), в залежності від характеру розподілу змінних. Оцінку вірогідності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та ступенів свободи).

Факторний аналіз. Для перевірки окремої гіпотези щодо факторної структури із множиною змінних був проведений підтверджуючий факторний аналіз в одній або деяких вибірках.

Регресійний аналіз. Для визначення наявності та характеру залежності між числовими змінними застосовували процедуру регресійного аналізу, використовуючи лінійну, логарифмічну, ступеневу, експоненційну, поліноміальну (другого та третього ступеня) моделі, домагаючись незалежного (за допомогою критерію Darbin-Wothson), нормального розподілу залишків (при цьому як критерій згоди застосовували величини асиметрії та ексцесу). Остаточний вибір рівнянь регресії проводили за допомогою узагальненого критерію якості, який знаходили як зважену суму узагальненого критерію точності і узагальненого критерію адекватності. Як критерій точності використовували нормовані значення середньої відносної помилки апроксимації, а як критерій адекватності - нормовані значення критерію Darbin-Wothson. При аналізі регресійних рівнянь брали до уваги величину множинного коефіцієнта кореляції, а також величину коефіцієнта детермінації R^2 .

Множинний регресійний аналіз. Для визначення взаємозв'язку між сукупністю незалежних змінних (факторів) і залежною змінною, базуючись на результатах кореляційного аналізу та отриманих регресійних рівняннях

при проведенні простої регресії, використовували процедуру множинного покрокового регресійного аналізу. При цьому застосовували метод покрокового послідовного виключення шляхом видалення із заздалегідь визначеного набору змінних, які мали найменший частковий коефіцієнт множинної кореляції, до тих пір, поки рівень значимості змінної не досягав критичного (встановленого заздалегідь на рівні 0,05 щодо нульової гіпотези, яка передбачає, що видалення змінної не призводить до значимої зміни коефіцієнта множинної кореляції між незалежними і залежною змінними).

Оцінка виживаємості. Оскільки хворі, в яких не було подій, вибували з-під спостереження на різних термінах дослідження, то вплив прогностичних чинників на виникнення події вивчали шляхом оцінки кривих виживання з визначенням значимості різниці між групами за допомогою F-критерію Кокса.

Методи прогнозування несприятливого перебігу захворювання. Обчислювали також чутливість, специфічність, позитивну, негативну передбачувану цінність, а також відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал, щодо вмісту біологічних маркерів для прогнозування несприятливого перебігу захворювання.

Із метою оцінки впливу деяких факторів, які не були включені до прогностичних моделей, використовувалась автокореляція із зазначенням позитивного та/або негативного відхилення. У дослідженні було перевірено наявність похибки специфікації із метою запобігання появи системних відхилень. Для всіх випадків моделей, які мали вільний член, при визначенні характеристики якості кореляції використовувався критерій Дарбіна-Уотсона.

Порогові точки для параметричних показників у такому разі визначали за допомогою послідовного аналізу Вальда. Для виявлення незалежних предикторів несприятливого прогнозу у хворих на ІМ проводили багатофакторний дискримінантний аналіз з оцінкою загальної точності такої моделі. Для оцінки адекватності моделі всі випадки (з використанням

генератора випадкових чисел) були розділені на 3 множини: навчальна множина (використовувалася для побудови моделі), контрольна множина (використовувалася, разом з навчальною, для вибору порогу ухвалення рішення) і тестова множина (використовувалося для перевірки прогностичної здатності моделі на нових даних). Прогностична якість моделі оцінювалася за її чутливістю та специфічністю, для цих величин було розраховано відповідний 95% ВІ. Адекватність математичних моделей оцінювалася також за методом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому розраховувалася площа під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) і її 95% ВІ [168]. Модель вважається адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від величини 0,5. Метод аналізу ROC-кривої використовувався також для вибору оптимального значення порога прийняття/відкидання моделі, для якого визначається її чутливість і специфічність. Для оцінки ступеня впливу окремих факторних ознак на ефективність терапії було використано метод побудови логістичних моделей регресії [23].

РОЗДІЛ 3

**ВМІСТ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ, СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ
ТА ПІСЛЯІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ, ЯКІ
ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА**

3.1. Вміст матриксної металопротеїнази-3 у досліджуваних хворих при довготривалому спостереженні

В табл. 3.1 наведено дані щодо вмісту циркулюючої ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у волонтерів та осіб із стабільною ІХС в залежності від гендерних та вікових особливостей.

Таблиця 3.1

Вміст циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у волонтерів та осіб із стабільною ІХС в залежності від гендерних та вікових особливостей

Когорти пацієнтів	Здорові особи (n=13)	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілоком по групі	3,1±0,44	4,2±0,80; p ₁₋₂ <0,050	7,6±2,20; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
Чоловіки	3,3±0,26	5,0±0,20; p ₁₋₂ <0,001	7,75±2,00; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
Жінки	3,0±0,37	4,5±0,70; p ₁₋₂ <0,001	7,43±1,87; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
Молодші 55 років	3,0±0,22	4,7±0,46; p ₁₋₂ <0,05	5,90±0,64; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
45-55 років	3,2±0,36	4,8±0,35; p ₁₋₂ <0,001	7,28±0,50; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
56 років і старше	3,2±0,15	5,0±0,20; p ₁₋₂ <0,001	7,90±0,80; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05

Як свідчать отримані дані, середній рівень циркулюючої ММП-3 в когорті хворих на гострий Q-ІМ виявився достовірно вище за такий у здорових осіб та пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Разом з цим, плазмовий рівень ММП-3 не виявив схильності до асоціації із віком як у пацієнтів із ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом, а також у здорових осіб навпаки, у хворих із гострий Q-ІМ середній рівень ММП-3 був не вірогідно вищим у чоловіків ніж у жінок, а також мав тенденцію до збільшення пропорційно віку хворих. Між цим, у кожній когорті обстежених осіб, сформованій відповідно до вікових та гендерних розбіжностей, середні рівні ММП-3 у хворих на гострий Q-ІМ був вищим за такий, що встановлювався у здорових осіб та пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Таким чином, отримані дані щодо біологічної варіабельності вмісту ММП-3 не виявили такої в когорті здорових осіб та хворих на хронічну ІХС. Однак у пацієнтів із гострим Q-ІМ залежність рівня ММП-3 від віку та статі була верифікована.

В табл. 3.2 наведено вміст циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від анамнестичних факторів ризику. При аналізі отриманих даних було встановлено, що майже всі середні значення ММП-3, характерні пацієнтам із гострим Q-ІМ вірогідно перевищували такі, що належали відповідній когорті осіб із післяінфарктним кардіосклерозом. Найбільш високі концентрації пептиду у осіб із гострим Q-ІМ в першу добу спостереження було зареєстровано у пацієнтів із хронічною СН II та I ФК NYHA ($8,90 \pm 1,10$ нг/мл та $7,95 \pm 0,40$ нг/мл відповідно), ІМ в анамнезі ($8,15 \pm 1,00$ нг/мл), з АГ ($7,90 \pm 0,57$ нг/мл) та з стенокардією напруги ($7,80 \pm 0,55$ нг/мл) (табл. 3.2). При цьому в цій групі хворих розбіжності між середніми концентраціями ММП-3, що належали різним когортам хворих із анамнестичними факторами ризику, не набули статистичної значущості. Крім того, наявність цукрового діабету 2 типу, прихильності до паління не впливали суттєво на варіабельність плазмового вмісту ММП-3 як у пацієнтів

із гострим Q-ІМ, так і у осіб із стабільною хронічною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом.

Таблиця 3.2

Вміст циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від анамнестичних факторів ризику

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	4,2±0,80	7,6±2,20; p<0,05
З ІМ в анамнезі	4,9±0,36	8,15±1,00; p<0,001
Без ІМ в анамнезі	4,7±0,30	6,90±0,74; p<0,001
Зі стенокардією напруги	4,8±0,36	7,80±0,55; p<0,001
Без стенокардії напруги	4,1±0,39	7,10±0,60; p<0,001
З схильністю до паління	4,8±0,32	6,70±0,60; p<0,001
Без прихильності до паління	3,9±0,35	6,10±0,40; p<0,001
Хронічна СН I ФК NYHA	4,0±0,37	7,95±0,40; p<0,001
Хронічна СН II ФК NYHA	4,7±0,32	8,90±1,10; p<0,001
З ЦД 2 типу	4,9±0,44	6,85±0,34; p<0,001
Без ЦД 2 типу	4,3±0,30	6,00±0,41; p<0,001
З АГ	4,4±0,50	7,90±0,57; p<0,001
Без АГ	4,0±0,40	6,80±0,50; p<0,001

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, СН – серцева недостатність

При аналізі вмісту циркулюючого ММП-3 у обстежених осіб в залежності від локалізації зони некрозу за даними ЕКГ було встановлено, що вірогідних відмінностей плазмового вмісту ММП-3 в залежності від

локалізації зони ІМ встановлено не було в жодній із обстежених груп хворих на ІХС (табл. 3.3). При цьому для кожної з локалізацій ІМ рівень ММП-3 у пацієнтів, що належали до групи гострого Q-ІМ, був значно вищим за такий, що був виявлений у осіб із післяінфарктним кардіосклерозом, а розбіжності між когортами набували статистичної значущості.

Таблиця 3.3

Вміст циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від локалізації зони некрозу

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	4,2±0,80	7,6±2,20; p<0,05
Передньо-бокова локалізація	4,2±0,37	7,8±1,76; p<0,001
Нижня локалізація	4,0±0,28	7,50±1,00; p<0,001
Із розповсюдженням переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ	4,4±0,39	7,85±1,64; p<0,001

Дані щодо вмісту циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від кількості уражених коронарних артерій та наявності нестабільної або стабільної атероми наведені у таблиці 3.4. Аналіз отриманих результатів показав, що рівень ММП-3 вірогідно підвищувався пропорційно збільшенню кількості уражених коронарних артерій як у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом, так і у пацієнтів із гострим Q-ІМ. При цьому за даними КАГ рівень ММП-3 у хворих із гострим Q-ІМ і різною кількістю уражених коронарних артерій перевищує такий, який спостерігається у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом з

відповідною важкістю коронарного атеросклерозу. Разом з цим, наявність стабільної або нестабільної атероми в ІЗА та інших коронарних артеріях у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом не відбувалася суттєвим чином на рівні циркулюючого ММП-3. Аналогічне співвідношення також було зареєстровано і у пацієнтів із гострим Q-ІМ. Так, отримані розбіжності між середнім рівнем останнього в когортах пацієнтів з нестабільною атероною в ІЗА ($8,10 \pm 1,40$ нг/мл) та стабільною і нестабільною атеронами в іншій КА ($7,52 \pm 1,90$ нг/мл і $7,63 \pm 1,50$ нг/мл відповідно) мали характер статистично не значущої тенденції.

Таблиця 3.4

Вміст циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від кількості уражених коронарних артерій та наявністю нестабільної або стабільної атероми (за даними КАГ)

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	$4,2 \pm 0,80$	$7,60 \pm 2,20$; $p < 0,05$
Одно судинне ураження	$4,0 \pm 0,60$	$7,40 \pm 1,80$; $p < 0,001$
Двох судинне ураження	$4,0 \pm 0,55$	$7,50 \pm 1,50$; $p < 0,001$
Трьох та багатосудинне ураження	$4,4 \pm 0,62$	$8,62 \pm 1,24$; $p < 0,001$
Нестабільна атерома в ІЗА	$4,5 \pm 0,30$	$8,10 \pm 1,40$; $p < 0,001$
Нестабільна атерома в іншій КА	$4,2 \pm 0,50$	$7,63 \pm 1,50$; $p < 0,05$
Стабільна атерома в КА	$4,0 \pm 0,45$	$7,52 \pm 1,90$; $p < 0,001$

Примітка: ІЗА – інфаркт-залежна артерія, КА – коронарна артерія, КАГ – коронароангіографія

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що в першу добу спостереження у хворих на гострий Q-ІМ відбувається статистично значуще зростання рівня ММП-3 вище референсних значень до відповідного рівня, який є характерним для пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Серед чинників, які є найбільш вагомими щодо статистично значущої елевації ММП-3 в ліміті отриманих значень, характерних для всієї групи хворих на гострий Q-ІМ, є ряд анамнестичних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних подій, а саме: хронічна СН II та I ФК NYHA, ІМ в анамнезі, АГ та стенокардія напруги. Проте, вміст ММП-3 в першу добу захворювання виявився найбільш високим при трьох та багатосудинному ураженні. Однак не було встановлено суттєвих асоціацій між рівнем ММП-3 та локалізацією зони некрозу та наявності нестабільної атероми в ІЗА.

Динаміка вмісту циркулюючого ММП-3 у хворих на Q-ІМ протягом 60 днів спостереження представлено в табл. 3.5. Аналіз отриманих даних показав, що концентрація ММП-3 в першу добу захворювання була достовірно нижчою, ніж на 21-у добу і на 60 добу захворювання. Ця динаміка зберігалася для всіх кватилей концентрації ММП-3.

Таблиця 3.5

Динаміка вмісту циркулюючого ММП-3 у пацієнтів з гострим Q- інфарктом міокарда

Період спостереження	Вміст циркулюючої ММП-3, нг/мл			
	I кватиль	II кватиль	III кватиль	IV кватиль
1-а доба	4,40-5,85*	5,86-7,30*	7,31-8,76*	8,78-10,20*
21-а доба	8,60-10,55**	10,56-12,40**	12,41-14,25**	14,26-16,4**
60-а доба	6,10-7,62***	7,63-9,15****	9,16-10,70***	10,80-12,20***

Примітка: * - достовірність розбіжностей між показниками 1-ої та 21-ої доби, ** - достовірність розбіжностей між показниками 21-ої та 60-ої доби, *** - достовірність розбіжностей між показниками 1-ої та 60-ої доби

При цьому найбільш високий рівень ММП-3 спостерігався на 21 добу захворювання із подальшим зниженням до 60 доби, не досягаючи вихідного рівня, який був зареєстрований у першу добу спостереження та референсних значень (рис. 3.1).

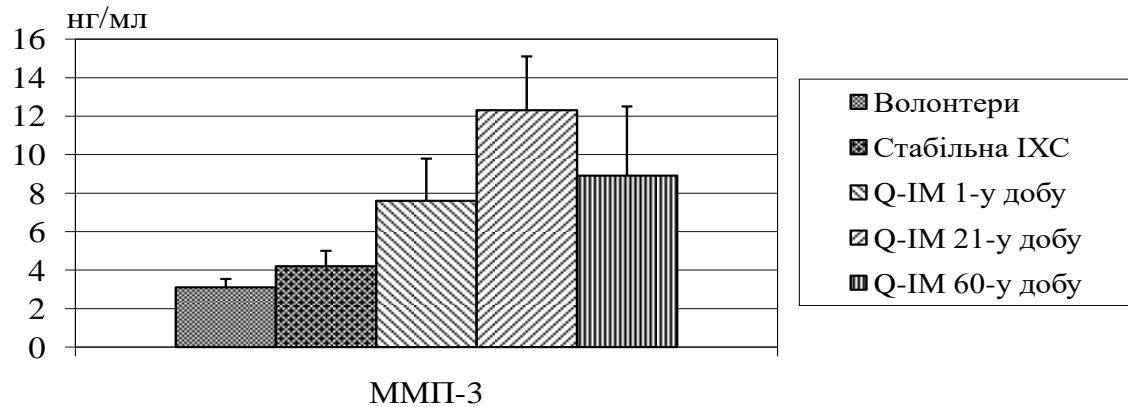


Рис. 3.1. Динаміка середнього вмісту циркулюючого ММП-3 (нг/мл) у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда в порівнянні з рівнем волонтерів і пацієнтів зі стабільною ІХС.

Таким чином, рівень ММП-3 у плазмі крові хворих на гострий Q-ІМ починав зростати з першої доби захворювання, досягав максимальних значень до 21 доби спостереження, а потім починав зменшуватися і проявляв статистично не значимий тренд у відношенні реверсії, не досягаючи вихідного рівня із вірогідними розбіжностями від вмісту протеїнази, характерний здоровим особам та пацієнтам із стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом.

3.2. Концентрація матричної металопротеїнази-9 у пацієнтів на Q-інфаркт міокарда у госпітальний та післяінфарктний періоди

Вміст циркулюючої ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у волонтерів та осіб із стабільною

ІХС в залежності від гендерних та вікових особливостей наведено в табл. 3.6. Як свідчать отримані дані, середні значення ММП-9 в когорті хворих на гострий Q-ІМ виявилися достовірно вищими за такий у здорових осіб та пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом.

Таблиця 3.6

Вміст циркулюючого ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у волонтерів та осіб із стабільною ІХС в залежності від гендерних та вікових особливостей

Когорти пацієнтів	Здорові особи (n=13)	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілом по групі	7,2±1,10	11,5±1,30; p ₁₋₂ <0,05	16,7±5,10; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
Чоловіки	7,24±0,86	11,7±1,17; p ₁₋₂ <0,05	16,8±4,82 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
Жінки	7,09±0,75	10,3±0,15; p ₁₋₂ <0,05	16,0±4,51 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
Молодші 55 років	7,01±0,62	10,5±0,14; p ₁₋₂ <0,05	16,3±4,27 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
45-55 років	7,17±0,69	10,8±0,20; p ₁₋₂ <0,05	16,8±5,05 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05
56 років і старіші	7,27±0,70	11,9±0,30; p ₁₋₂ <0,05	16,6±3,66 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,05

Необхідно відзначити, що плазмовий рівень ММП-9 мав тенденцію до збільшення пропорційно віку пацієнтів із ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом, а також цей взаємозв'язок був встановлений й у здорових осіб. Однак, у хворих на гострий Q-ІМ різного віку не виявили будь-яких статистично значимих розбіжностей середніх концентрацій ММП-9 в плазмі крові. Між цим, у кожній когорті обстежених осіб, сформованій відповідно до вікових та гендерних розбіжностей, середні рівні ММП-9 у хворих на

гострий Q-ІМ був вищим за такий, що встановлювався у здорових осіб та пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Таким чином, формування зони некрозу не призводить до появи клінічно значимої біологічної варіабельності плазмової концентрації ММП-9, що не є певним обмеженням щодо подальшого аналізу динаміки вмісту цього ензиму. З іншого боку, отримані дані свідчать про те, що рання елевація плазмового вмісту ММП-9 не залежить від гендерних та вікових особливостей і характерні пацієнтам із формування зони некрозу вже в першу добу спостереження.

У подальшому було проаналізовано вміст циркулюючого ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом в залежності від додаткових анамнестичних факторів кардіоваскулярного ризику. Встановлено, що найбільш високі концентрації досліджуваного пептиду було зареєстровано у пацієнтів із ІМ в анамнезі ($18,1 \pm 2,15$ нг/мл), хронічною СН II ФК NYHA ($17,8 \pm 2,35$ нг/мл), з артеріальною гіпертензією ($17,5 \pm 1,61$ нг/мл) та з схильністю до паління ($17,2 \pm 2,71$ нг/мл) (табл. 3.7). Проте розбіжності між середніми концентраціями ММП-9, що належали різним когортам хворих із анамнестичними факторами кардіоваскулярного ризику в групі пацієнтів із гострим Q-ІМ, не набули статистичної значущості. Крім того, як свідчать отримані дані, наявність стенокардії напруги в анамнезі, цукровий діабет 2 типу суттєво не впливали на варіабельність плазмового вмісту ММП-9 як у пацієнтів із гострим Q-ІМ, так і у осіб із стабільною хронічною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом та не призводили до появи достовірних розбіжностей в плазмовому вмісті ММП-9 у цих категорій хворих.

Таблиця 3.7

Вміст циркулюючого ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від анамнестичних факторів ризику

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілоком по групі	11,5±1,30	16,7±5,10; p<0,001
З ІМ в анамнезі	11,8±1,03	18,1±2,15; p<0,001
Без ІМ в анамнезі	10,4±0,80	15,7±1,98; p<0,001
Зі стенокардією напруги	11,3±0,70	16,5±4,19; p<0,001
Без стенокардії напруги	10,4±0,50	16,1±4,33; p<0,001
З схильністю до паління	11,3±0,50	17,2±2,71; p<0,001
Без прихильності до паління	11,0±0,40	15,9±2,11; p<0,001
Хронічна СН I ФК NYHA	11,2±0,38	16,2±2,26; p<0,001
Хронічна СН II ФК NYHA	12,1±0,27	17,8±2,35; p<0,001
З ЦД 2 типу	11,1±0,36	16,8±2,00; p<0,001
Без ЦД 2 типу	11,5±0,42	16,1±1,75; p<0,001
З АГ	12,0±0,43	17,5±1,61; p<0,001
Без АГ	11,2±0,36	15,8±1,11; p<0,001

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, СН – серцева недостатність

При аналізі вмісту циркулюючого ММП-9 у обстежених осіб в залежності від локалізації зони некрозу за даними ЕКГ було встановлено, що достовірно найбільш високий рівень ММП-9 спостерігався при розповсюдженні переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ (19,8±1,17 нг/мл) ніж при нижній локалізації зони інфаркту (15,2±1,85 нг/мл) (табл. 3.8).

При передньо-боковій локалізації зони некрозу вміст циркулюючого ММП-9 складав $16,5 \pm 2,26$ нг/мл та вірогідно не відрізнявся від такого, що був зареєстрований у хворих із іншими локалізаціями зони некрозу.

Таблиця 3.8

Вміст циркулюючого ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від локалізації зони некрозу

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	$11,5 \pm 1,30$	$16,7 \pm 5,10$; $p < 0,001$
Передньо-бокова локалізація	$11,3 \pm 0,64$	$16,5 \pm 2,26$; $p < 0,001$
Нижня локалізація	$11,0 \pm 0,59$	$15,2 \pm 1,85$; $p < 0,001$
Із розповсюдженням переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ	$11,8 \pm 0,60$	$19,8 \pm 1,17$; $p < 0,001$

Слід зауважити, що наявної залежності плазмового вмісту ММП-9 від локалізації зони ІМ у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом встановлено не було.

Вміст циркулюючого ММП-9 у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від кількості уражених коронарних артерій та наявністю нестабільної або стабільної атероми (за даними КАГ) наведено у табл. 3.9. Аналіз отриманих даних свідчить про вірогідне підвищення рівня ММП-9 пропорційно збільшенню кількості уражених коронарних артерій як у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом, так й у пацієнтів із гострим Q-ІМ. При цьому рівень ММП-9 у хворих із гострим Q-ІМ і різною кількістю уражених коронарних артерій перевищує такий, який спостерігався у пацієнтів із

післяінфарктним кардіосклерозом з відповідною важкістю коронарного атеросклерозу за даними КАГ.

Таблиця 3.9

Вміст циркулюючого ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від кількості уражених коронарних артерій та наявністю нестабільної або стабільної атероми (за даними КАГ)

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	11,5±1,30	16,7±5,10; p<0,001
Одно судинне ураження	11,1±0,35	15,2±2,20; p<0,001
Двох судинне ураження	11,3±0,53	16,5±1,99; p<0,001
Трьох та багатосудинне ураження	12,2±0,46	19,0±2,18; p<0,001
Нестабільна атерома в ІЗА	12,3±0,25	20,5±1,10; p<0,001
Нестабільна атерома в іншій КА	11,6±0,43	18,4±1,12; p<0,001
Стабільна атерома в КА	10,9±0,40	15,6±1,30; p<0,001

Примітка: ІЗА – інфаркт-залежна артерія, КА – коронарна артерія, КАГ – коронароангіографія

Разом з цим, наявність стабільної або нестабільної атероми в ІЗА та інших коронарних артеріях у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом відбивалася суттєвим чином на рівні циркулюючого ММП-9. Так, отримано вірогідні розбіжності між середнім рівнем останнього в когортах пацієнтів з нестабільною атероною в ІЗА (12,3±0,25 нг/мл) та стабільною атероною в іншій КА (10,9±0,40 нг/мл). Аналогічні співвідношення було зареєстровано й у пацієнтів із гострим Q-ІМ. Так, в першу добу спостереження наявність резидуальної нестабільної атероми в ІЗА асоціювалося із найбільш значимим

й достовірним ($p < 0,01$) підвищенням рівня циркулюючого ММП-9 ($20,50 \pm 1,10$ нг/мл) у порівнянні із таким для хворих із стабільною атероною в будь-якій КА ($15,60 \pm 1,30$ нг/мл). Для пацієнтів із нестабільною атероною в іншій КА, у яких циркулюючий вміст ММП-9 дорівнював $18,4 \pm 1,12$ нг/мл, не було отримано вірогідних розбіжностей у порівнянні із пацієнтами, які мали стабільні або нестабільні атерони інших локалізацій.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що в першу добу спостереження у хворих на гострий Q-ІМ відбувається статистично значиме зростання рівня ММП-9 вище референсних значень до відповідного рівня, який характерний для пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Серед чинників, які є найбільш вагомими щодо статистично значущої елевації ММП-9 в ліміті отриманих значень, характерних для всієї групи хворих на гострий Q-ІМ, є низка анамнестичних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних подій, а саме: ІМ в анамнезі, хронічна СН II ФК NYHA, АГ та схильністю до паління, а також розповсюдження передньої на бокову та задню стінки ЛШ, кількість уражених КА більш ніж 3 і наявність резидуальної нестабільної атерони в ІЗА. Крім того, звертає на себе увагу, достатньо низький рівень біологічної варіабельності ММП-9 у осіб різного віку, статі, із наявністю різноманітних додаткових факторів ризику. Проте, вміст ММП-9 в першу добу захворювання є найбільш високим при трьох та багатосудинному ураженні, а також у хворих із резидуальною нестабільною атероною в басейні ІЗА.

Динаміка вмісту циркулюючого ММП-9 у хворих на Q-ІМ протягом 60 днів спостереження наведено в табл. 3.10. Аналіз отриманих даних показав, що концентрація ММП-9 в першу добу захворювання була достовірно нижчою, ніж на 21-у добу, але статистично не значимо відрізнялася від такої на 60 добу за винятком верхніх кватилей. Пікові концентрації ММП-9 були зареєстровані на 21 добу спостереження.

Динаміка вмісту циркулюючого ММП-9 у пацієнтів з гострим Q- інфарктом міокарда

Період спостереження	Вміст циркулюючої ММП-9, нг/мл			
	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
1-а доба	5,50-9,80*	9,90-14,20*	14,30-18,50*	18,60-22,70*
21-а доба	15,20-18,60**	18,70-22,10**	22,11-25,40**	25,41-28,80**
60-а доба	7,20-9,95	9,92-12,70	12,71-15,46***	15,46-18,20***

Примітка: * - достовірність розбіжностей між показниками 1-ої та 21-ої доби, ** - достовірність розбіжностей між показниками 21-ої та 60-ої доби, *** - достовірність розбіжностей між показниками 1-ої та 60-ої доби

Протягом періоду спостереження після 21 доби рівень ММП-9 виявляв виразну тенденцію до зниження. При вимірюванні концентрації ММП-9 у хворих на гострий Q-ІМ було виявлено, що реверсія попередніх високих значень вмісту цього ензиму хоч й не призвела до досягнення референсних значень і рівня, характерного для пацієнтів зі стабільною ІХС, але носила виразний характер. Фактично середні значення плазмового вмісту ММП-9 на 60-ту добу суттєво не відрізнялись від таких, що були встановлені в першу добу розвитку захворювання (рис. 3.2).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що елевація ММП-9 вище рівня референсних значень та такий, що характерний хворим із стабільною хронічною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом. У хворих на гострий Q-ІМ може бути зареєстрована елевація ММП-9 в першу добу захворювання, відрізняється інтенсивним зростання протягом трьох тижнів спостереження, досягає максимальних значень на 21 добу, та проявляє статистично значиму реверсію протягом подальшого спостереження.

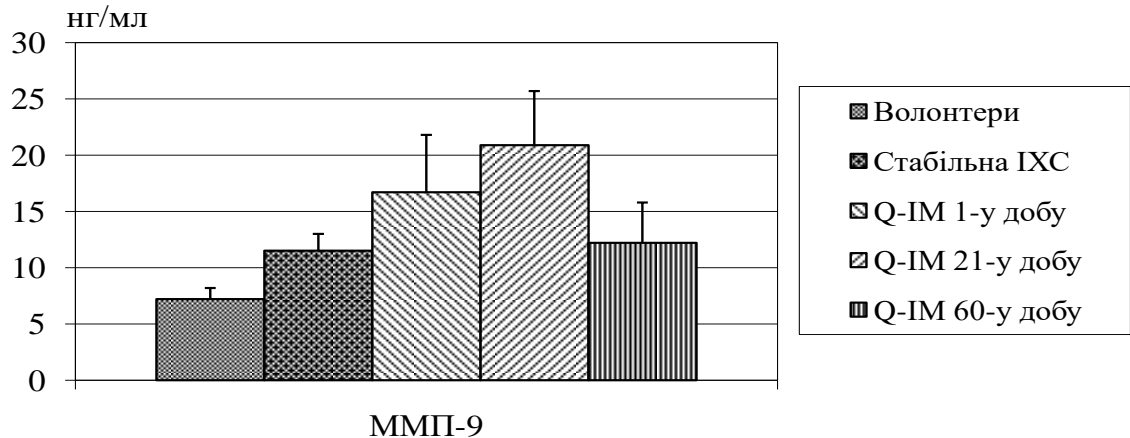


Рис. 3.2. Динаміка середнього вмісту циркулюючого ММП-9 (нг/мл) у пацієнтів із гострим Q-інфарктом міокарда в порівнянні з рівнем волонтерів і пацієнтів зі стабільною ІХС.

Майже повне відновлення вихідного вмісту ММП-9 спостерігалось на 60 добу. Однак нормалізації концентрації ММП-9 у хворих на гострий Q-ІМ за госпітальний та ранній післяінфарктний періоди не було встановлено. В цілому, збереження надлишкової концентрації ММП-9 залишалось протягом всіх 60 днів спостереження за хворими.

3.3. Динаміка вмісту N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на Q-інфаркт міокарда при довготривалому спостереженні

Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у волонтерів та осіб із стабільною ІХС в залежності від гендерних та вікових особливостей наведено в табл. 3.11. Як свідчать отримані дані, середні значення циркулюючого NT-pro-MHUP в когорті хворих на гострий Q-ІМ виявилися

достовірно вищими за такий у здорових осіб та пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Проте звертає на себе увагу той факт, що рівень NT-pro-MHUP у чоловіків був трохи нижчим ніж у жінок, а також мав тенденцію до зростання із підвищенням віку. При цьому такі співвідношення зберігалися у всіх групах обстежених осіб. З іншого боку, в когорті хворих гострий Q-ІМ рівень циркулюючого NT-pro-MHUP статистично значимо перевищував такий у здорових осіб та пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом незалежно від віку та гендерних особливостей.

Таблиця 3.11

Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у волонтерів та осіб із стабільною ІХС в залежності від гендерних та вікових особливостей

Когорти пацієнтів	Здорові особи (n=13)	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілом по групі	77±25	98±48	315±180; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
Чоловіки	79±20	81±22	308±140 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
Жінки	71±27	101±30	330±121 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
Молодші 55 років	62±90	85±19	223±82 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
45-55 років	73±80	93±26	308±105 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
56 років і старші	84±12	108±25	397±96 p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001

При аналізі вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від анамнестичних факторів ризику було

встановлено, що найбільш високі концентрації пептиду було зареєстровано у пацієнтів із хронічною СН II ФК NYHA (425 ± 64 пмоль/л), з АГ (344 ± 63 пмоль/л) та ІМ в анамнезі (326 ± 144 пмоль/л) (табл. 3.12).

Таблиця 3. 12

Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від анамнестичних факторів ризику

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілоком по групі	98±48	315±180; p<0,001
З ІМ в анамнезі	112±22	326±144; p<0,001
Без ІМ в анамнезі	84±16	316±120; p<0,001
Зі стенокардією напруги	82±14	288±98; p<0,001
Без стенокардії напруги	70±16	302±100; p<0,001
З схильністю до паління	95±38	319±111; p<0,001
Без прихильності до паління	96±40	308±107; p<0,001
Хронічна СН I ФК NYHA	104±10	298±80; p<0,001
Хронічна СН II ФК NYHA	128±90	425±64; p<0,001
З ЦД 2 типу	96±31	315±85; p<0,001
Без ЦД 2 типу	80±19	290±77; p<0,001
З АГ	88±15	344±63; p<0,001
Без АГ	75±17	307±98; p<0,001

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, СН – серцева недостатність

Проте розбіжності між середніми концентраціями NT-pro-MHUP, що належали когортам хворих в групі пацієнтів із гострим Q-ІМ, набули

статистичної значущості лише між пацієнтами із хронічною СН II та I ФК NYHA (425 ± 64 пмоль/л та 298 ± 80 відповідно, $p < 0,001$). Як свідчать отримані дані, наявність стенокардії напруги в анамнезі, схильність до паління, цукровий діабет 2 типу не впливали суттєво на варіабельність плазмового вмісту NT-pro-MHUP як у пацієнтів із гострим Q-ІМ, так і у осіб із стабільною хронічною ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом. Однак, деяка тенденція до підвищення циркулюючого рівня NT-pro-MHUP у хворих із наведеними анамнестичними факторами кардіоваскулярного ризику мала місце.

При аналізі вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP у досліджуваних осіб в залежності від локалізації зони некрозу за даними ЕКГ було встановлено, що достовірно найбільш високий ($p < 0,001$) рівень NT-pro-MHUP (табл. 3.13) спостерігався при розповсюдженні переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ (414 ± 55 пмоль/л) ніж при нижній локалізації зони інфарціювання (290 ± 87 пмоль/л).

Таблиця 3.13

Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від локалізації зони некрозу

Когорти пацієнтів	Хворі на ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	98 ± 48	315 ± 180 ; $p < 0,001$
Передньо-бокова локалізація	112 ± 18	314 ± 125 ; $p < 0,001$
Нижня локалізація	90 ± 26	290 ± 87 ; $p < 0,001$
Із розповсюдженням переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ	130 ± 50	414 ± 55 ; $p < 0,001$

При цьому при передньо-боковій локалізації зони некрозу вміст циркулюючого NT-pro-MHUP займав проміжне положення і складав 314 ± 125 пмоль/л. Звертає на себе увагу, що аналогічні зміни рівня NT-pro-MHUP було верифіковано й у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом відповідних локалізацій. Проте достовірних розбіжностей між когортами пацієнтів залежно від вказаних локалізацій встановлено не було.

Враховуючи ймовірність впливу важкості атеросклеротичного ураження коронарних артерій на циркулюючий рівень NT-pro-MHUP був проведений аналіз залежності вмісту останнього від кількості уражених коронарних артерій та наявності нестабільної або стабільної атероми (за даними КАГ). Отримані дані (табл. 3.14) свідчать про прогресивне й статистичне достовірне підвищення рівня NT-pro-MHUP пропорційно кількості уражених коронарних артерій із документованим стенозом більш 50% діаметру у будь-якому сегменті хоча б однієї коронарної артерії як у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом, так й у пацієнтів із гострим Q-ІМ. Однак у останніх циркулюючий рівень NT-pro-MHUP був завжди вищим ніж у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом незважаючи на те, що кількість уражених коронарних артерій у відповідних когортах була однаковою. З іншого боку, наявність стабільної або нестабільної атероми в ІЗА та інших коронарних артеріях у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом не відбувалася суттєвим чином на рівні циркулюючого NT-pro-MHUP. Навпаки, у пацієнтів із гострим Q-ІМ в першу добу спостереження наявність резидуальної нестабільної атероми в ІЗА асоціювалася із найбільш значимим й достовірним ($p < 0,001$) підвищенням рівня циркулюючого NT-pro-MHUP (402 ± 54 пмоль/л) у порівнянні із таким для хворих із нестабільною атерою в іншій КА (316 ± 52 пмоль/л) та пацієнтами із стабільною атерою в будь-якій КА (280 ± 33 пмоль/л). Між цим, аналогічна залежність із статистичною вірогідністю між вмістом

NT-pro-MHUP та видом і локалізацією атером у пацієнтів із стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом не була встановлена.

Таблиця 3.14

Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-ІМ в першу добу спостереження у порівнянні з таким у осіб із стабільною ІХС в залежності від кількості уражених коронарних артерій та наявністю нестабільної або стабільної атероми (за даними КАГ)

Когорти пацієнтів	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)
Цілком по групі	98±48	315±180; P<0,001
Одно судинне ураження	76±12	278±57; P<0,001
Двох судинне ураження	99±18	310±62; P<0,001
Трьох та багатосудинне ураження	121±15	399±78; P<0,001
Нестабільна атерома в ІЗА	105±29	402±54; P<0,001
Нестабільна атерома в іншій КА	94±26	316±52; P<0,001
Стабільна атерома в КА	88±22	280±33; P<0,001

Примітка: ІЗА – інфаркт-залежна артерія, КА – коронарна артерія, КАГ – коронароангіографія

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що в першу добу спостереження у хворих на гострий Q-ІМ відбувається статистично значиме зростання рівня NT-pro-MHUP, який перевищує не тільки такий, що характерний для здорових осіб, а ще й той, що спостерігається у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом. Необхідно звертати увагу також на те, що вміст NT-pro-MHUP зростає при підвищенні віку, а також є більшим у жінок ніж у чоловіків незалежно від наявності гострого ІМ.

Серед чинників, які є найбільш вагомими щодо статистично значущої елевації NT-pro-MHUP в ліміті отриманих значень, характерних для всієї групи хворих на гострий Q-ІМ, є низка анамнестичних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних подій, а саме: хронічна СН ІІ ФК NYHA, АГ та ІМ в анамнезі, а також передня локалізація зони некрозу або розповсюдження її на бокову та задню стінки ЛШ, кількість уражених КА більш ніж 3 і наявність резидуальної нестабільної атероми в ІЗА.

Динаміка вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP у хворих на Q-ІМ протягом 60 діб спостереження наведені в табл. 3.15. Аналіз отриманих даних показав, що концентрація NT-pro-MHUP мала місце тенденція до зростання концентрації NT-pro-MHUP впродовж перших 21 діб. При цьому в першу добу захворювання остання (для ІІ, ІІІ та ІV кuartилей) була достовірно вищою, ніж на 60-у добу, але статистично не значимо відрізнялася від такої на 21 добу.

Таблиця 3.15

Динаміка вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP у пацієнтів з гострим Q- інфарктом міокарда

Період спостереження	Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP, пмоль/л			
	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
1-а доба	102-396	397-690	691-884	885-1280
21-а доба	148-373	374-598**	599-848**	849-1045**
60-а доба	89-156	157-230***	231-304***	305-378***

Примітка: * - достовірність розбіжностей між показниками 1-ої та 21-ої доби, ** - достовірність розбіжностей між показниками 21-ої та 60-ої доби, *** - достовірність розбіжностей між показниками 1-ої та 60-ої доби

При цьому протягом всього періоду спостереження після формування зони некрозу рівень NT-pro-MHUP проявляв виразну тенденцію до зниження. Разом із цим, повне відновлення вихідного рівня плазмого вмісту NT-pro-MHUP до кінця раннього післяінфарктного періоду не відбулося, що

призвело до збереження надлишкової концентрації циркулюючого пептиду у порівнянні із референсними значеннями у здорових осіб і рівнем, характерним пацієнтам зі стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом (рис. 3.3).

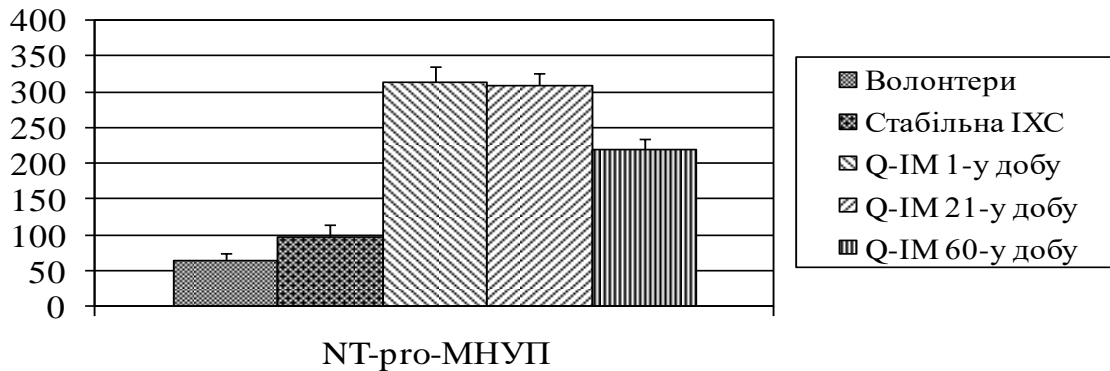


Рис. 3.3. Динаміка середнього вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP (пмоль/л) у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда в порівнянні з рівнем волонтерів і пацієнтів зі стабільною ІХС.

Таким чином, у хворих на гострий Q-ІМ спостерігається швидке зростання вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP в першу добу розвитку захворювання, яке змінюється повільним регресом надлишкового рівня останнього протягом усього раннього післяінфарктного періоду. Разом із цим, за цей час вміст NT-pro-MHUP повністю не відновлюється і залишається на рівень вищим за такий у хворих на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом та рівнем здорових осіб. Крім того, елевація NT-pro-MHUP залежить від віку та статі хворих, наявності СН, АГ, ІМ в анамнезі та багато судинного ураження коронарних артерій.

3.4 Порівняння динаміки біологічних маркерів у хворих на інфаркт міокарда у госпітальний та післяінфарктний періоди

Вміст біологічних маркерів у пацієнтів в гострий і післяінфарктний період у порівнянні зі здоровими особами та пацієнтами із післяінфарктним кардіосклерозом представлено в табл. 3.16. Як видно з отриманих даних, рівень ММП-3 прогресивно зростає більш ніж в 2,4 рази в порівнянні зі здоровими особами ($\Delta\%=59,2\%$) та в 1,8 рази ($\Delta\%=44,7\%$) в порівнянні із пацієнтами на стабільну ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом в першу добу після виникнення гострого Q-ІМ, досягаючи максимальних значень до 21 доби захворювання ($\Delta\%=74,8\%$ та $\Delta\%=65,9\%$ відповідно), а потім повільно знижується, залишаючись на надмірному рівні в ранньому післяінфарктному періоді. У цілому концентрація ММП-3 на 60 добу розвитку захворювання перевищує референтні значення здорових осіб на 65,2%, а рівень хворих із післяінфарктним кардіосклерозом – майже на 52,8%.

Таблиця 3.16

Вміст біологічних маркерів у пацієнтів в гострий і післяінфарктний періоди в порівнянні зі здоровими ($M\pm m$)

Біологічні маркери	Здорові особи (n=13)	Хворі на стабільну ІХС із післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)		
			1 доба	21 доба	60 доба
ММП-3, нг/мл	3,1±0,44	4,2±0,80; p ₁₋₃ <0,05	7,6±2,20; p ₁₋₃ <0,01	12,3±2,80; p ₁₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,01	8,9±2,50; p ₁₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,05
ММП-9, нг/мл	7,2±1,10	11,5±1,30 p ₁₋₃ <0,001	16,7±5,10; p ₁₋₃ <0,001	20,9±4,80; p ₁₋₄ <0,001	12,2±3,60; p ₁₋₅ <0,05
NT-pro-НУП, пмоль/л	77±25	98±48	315±180; p ₁₋₃ <0,001	826±204; p ₁₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,01	470±103; p ₁₋₅ <0,001; p ₄₋₅ <0,01

Концентрація циркулюючої ММП-9 також достовірно зростала (на 56,9% і 31,1% відповідно при порівнянні із референтними значеннями та рівнями у осіб із післяінфарктним кардіосклерозом) в першу добу захворювання. Рівень ММП-9 продовжував підвищуватися протягом трьох тижнів і досягав найбільшого рівня до 21 доби та перевищив референтні значення здорових осіб та відповідний рівень у хворих післяінфарктним кардіосклерозом на 65,6% і 45%. При цьому достовірних відмінностей між вмістом ММП-9 в першу і 21 добу гострого Q-ІМ отримано не було. Після 21 доби плазмовий вміст ММП-9 проявляв чітку тенденцію до регресії, зберігаючись до 60 доби захворювання на достовірно більш високому рівні в порівнянні зі здоровими особами та хворими на післяінфарктний кардіосклероз ($\Delta\%=41\%$ та $\Delta\%=5,7\%$ відповідно).

Звертає на себе увагу той факт, що концентрація NT-pro-MHUP виявилася достовірно вищою в порівнянні з контрольними значеннями та рівнем у хворих на післяінфарктний кардіосклероз в першу добу ІМ ($\Delta\%=75,6\%$ та $\Delta\%=68,9\%$ відповідно), зберігаючи тенденцію до прогресивного збільшення до 21 доби захворювання. Через три тижні еволюції захворювання відносний приріст плазмового вмісту NT-pro-MHUP складав 90,5% та 88,1% відповідно проти референсних значень та концентрації ензиму, що належав хворим із стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом. У подальшому після завершення госпітального періоду лікування хворих відзначалося статистично значиме зниження плазмової концентрації NT-pro-MHUP протягом післяінфарктного періоду. Проте абсолютні значення NT-pro-MHUP достовірно перевищували такі у здорових осіб та пацієнтів із стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом на 83,6% та 79,1% відповідно.

Таким чином, у перші 3 тижні після виникнення гострого Q-ІМ всі вивчені біологічні маркери визначалися в зростаючих концентраціях в крові обстежених хворих, виявляючи виразну тенденцію до реверсії до кінця раннього післяінфарктного періоду (рис. 3.4). Циркулюючі рівні ММП-3,

ММП-9 і NT-pro-MHУП до 60 діб не відновлювалися і достовірно відрізнялися від таких, що були отримані в першу добу розвитку захворювання. Необхідно відзначити, що за темпами зростання плазмового вмісту серед всіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHУП, тоді як рівні ММП-3 та ММП-9 підвищуються в меншій мірі (рис. 3.4). Однак впродовж 60 діб після гострого Q-ІМ лише вміст ММП-9 мав суттєву тенденцію до відновлення і в найменшій мірі переважав такий, що мали пацієнти із післяінфарктним кардіосклерозом.

Проте для всіх випадків темпи відносного приросту ММП-3 завжди переважали такі, які характерні ММП-9. У цілому, елевация ММП-3 у хворих із гострим Q-ІМ є другим після NT-pro-MHУП біологічним маркером за темпами зростання і збереженістю протягом госпітального та раннього післяінфарктного періоду (рис. 3.5). Проте рівень ММП-9 збільшувався в меншій мірі та демонстрував найбільш ранню тенденцію до відновлення.

Для ідентифікації відповідних взаємозв'язків плазмового вмісту біологічних маркерів із гендерними і віковими особливостями, наявністю додаткових факторів кардіоваскулярного ризику, важкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій, а також показниками ліпідного профілю плазми крові і глюкози у першу добу розвитку Q-ІМ був проведений покроковий регресійний аналіз. Дані, які представлені у табл. 3.17, підтверджують попередні результати щодо наявності асоціацій між рівнем циркулюючої ММП-3 та віком ($r=0,39$; $p<0,05$), чоловічою статтю, ІМ ($r=0,45$; $p<0,01$), стенокардією напруги ($r=0,40$; $p<0,05$) в анамнезі, ФК NYHA СН ($r=0,50$; $p<0,05$), АГ ($r=0,41$; $p<0,01$), кількістю уражених КА ($r=0,48$; $p<0,05$). Для плазмового вмісту ММП-9 найбільш значущими асоціаціями були наступні: із кількістю уражених КА ($r=0,54$; $p<0,05$), ФК NYHA СН ($r=0,52$; $p<0,05$), наявністю АГ ($r=0,41$; $p<0,05$), ІМ в анамнезі ($r=0,46$; $p<0,02$), схильністю до паління ($r=0,46$; $p<0,05$), наявністю нестабільної атероми в ІЗА ($r=0,40$; $p<0,05$).

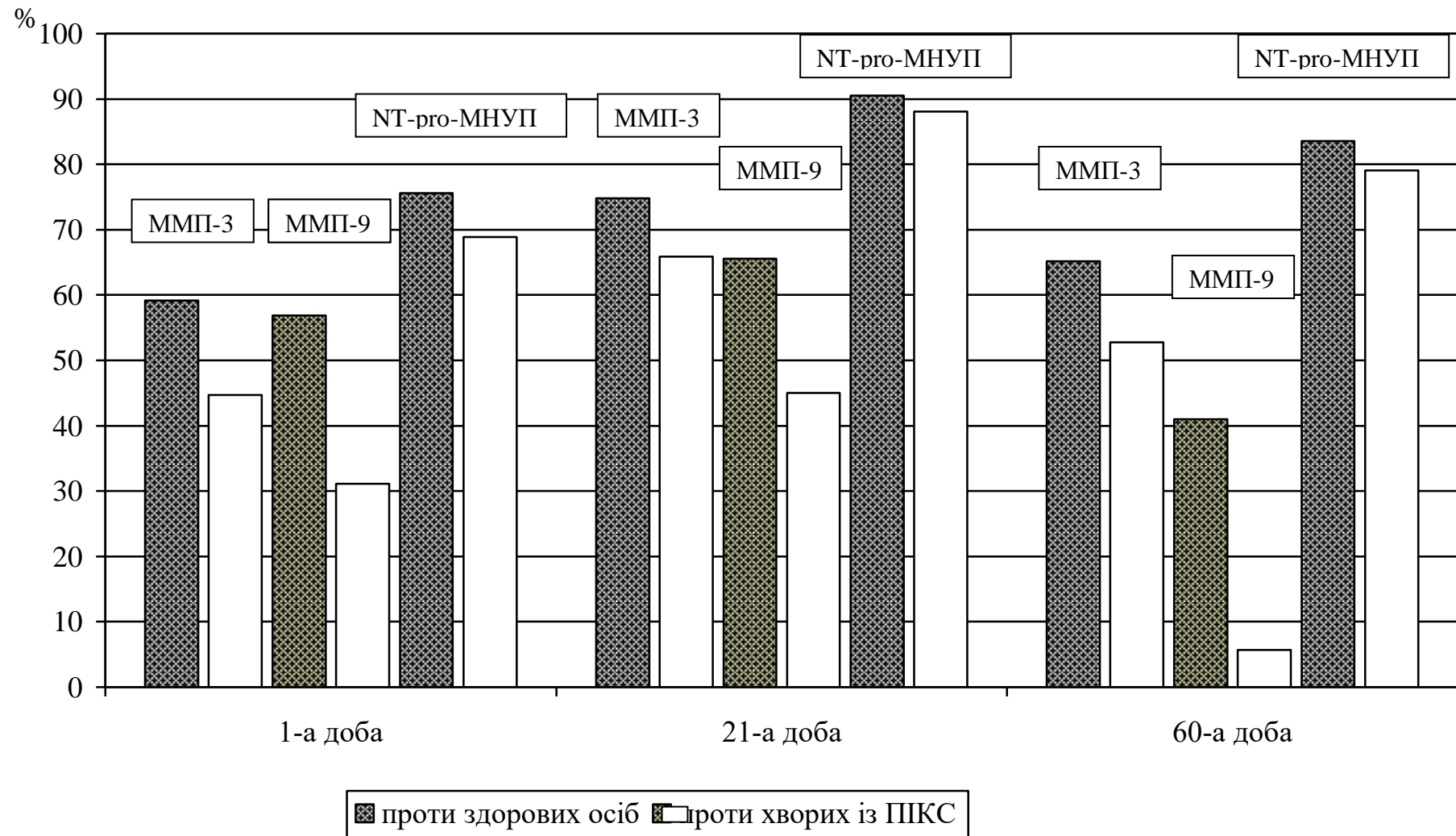


Рис. 3.4. Темпи зростання плазмового вмісту біологічних маркерів у хворих на гострий інфаркт міокарда в порівнянні із здоровими особами та пацієнтами з хронічною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом.

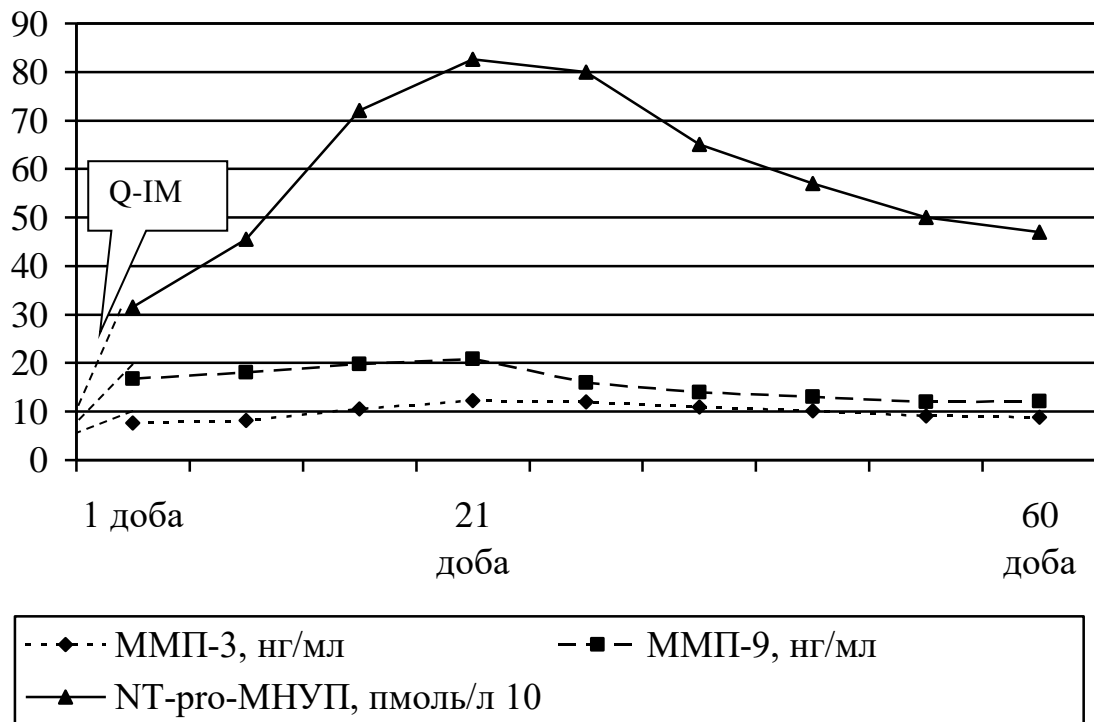


Рис. 3.5. Динаміка вмісту біологічних маркерів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда в госпітальний та ранній післяінфарктний періоди спостереження.

Плазмова концентрація NT-pro-MHUP позитивно корелювала із ФК NYHA СН ($r=0,60$; $p<0,05$), ІМ в анамнезі ($r=0,42$; $p<0,05$), наявністю АГ ($r=0,40$; $p<0,05$), кількістю уражених КА ($r=0,44$; $p<0,05$), наявністю нестабільної атероми в ІЗА ($r=0,36$; $p<0,05$) та негативно із чоловічою статтю ($r=-0,38$; $p<0,05$). Крім того, слід відзначити, що між концентраціями ММП-3 та ММП-9, а також ММП-3 та NT-pro-MHUP було отримано помірний кореляційний взаємозв'язок ($r=0,42$; $p<0,05$ і $r=0,40$; $p<0,05$ відповідно).

З іншого боку, між плазмовим вмістом ММП-9 та NT-pro-MHUP кореляційний взаємозв'язок виявився меншим ($r=0,34$; $p<0,05$).

Таблиця 3.17

Взаємозв'язок між вмістом біологічних маркерів, гендерними і віковими особливостями, наявністю додаткових факторів кардіоваскулярного ризику, важкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій, показниками ліпідного профілю плазми крові у першу добу розвитку Q-інфаркту міокарда (результати покрокового регресивного аналізу).

Коваріанти (перша доба спостереження)	Характеристики					
	ММП-3		ММП-9		NT-pro-MHUP	
	г	р	г	р	г	р
1	2	3	4	5	6	7
Вік	0,39	<0,05	0,13	>0,5	0,30	<0,05
Чоловіча стать	0,40	<0,05	0,11	>0,5	-0,38	<0,05
ІМ в анамнезі	0,45	<0,01	0,46	<0,02	0,42	<0,05
Стенокардія напруги в анамнезі	0,40	<0,05	0,10	>0,1	0,32	<0,05
Схильність до паління	0,12	>0,5	0,43	<0,05	0,14	<0,05
ФК NYHA СН	0,50	<0,05	0,52	<0,05	0,60	<0,05
Наявність АГ	0,41	<0,01	0,46	<0,05	0,40	<0,05
Наявність ЦД	0,14	>0,1	0,16	>0,2	0,24	<0,05
Передньо-бокова локалізація зони некрозу	0,15	>0,2	0,12	>0,5	0,22	<0,05
Нижня локалізація зони некрозу	0,09	>0,5	0,14	>0,5	0,16	>0,1
Кількість уражених КА	0,48	<0,05	0,54	<0,05	0,44	<0,05
Нестабільна атерома в ІЗА	0,38	<0,05	0,40	<0,05	0,36	<0,05
Нестабільна атерома в іншій КА	0,25	>0,2	0,36	<0,05	0,20	<0,05
Стабільна атерома в КА	0,18	>0,1	0,13	>0,2	0,16	>0,5

Продовження таблиці 3.17

1	2	3	4	5	6	7
ХС ЛПНЩ	0,18	>0,2	0,20	>0,5	0,22	>0,2
Загальний ХС	0,20	>0,2	0,16	>0,5	0,21	>0,2
ТГ	0,15	>0,5	0,30	<0,05	0,18	>0,2
Рівень глюкози натще	0,10	>0,2	0,12	>0,5	0,20	>0,2

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, КА – коронарна артерія, ІЗА – інфаркт-залежна коронарна артерія, СН – серцева недостатність, ХС – холестерин, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ТГ – тригліцериди

Слід відзначити, що вище зазначені фактори, які в найбільшій мірі асоціювалися із плазмовим вмістом ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP, можуть зберігати свій кореляційний зв'язок із гендерними, віковими, анамнестичними особливостями, а також із важкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій і при подальшому спостереженні.

Отримані дані свідчать, що через три тижні після виникнення ІМ кореляційний зв'язок між рівнями ММП-3 та NT-pro-MHUP з одного боку і віком та чоловічою статтю з іншого практично не змінився, а для ММП-9 був практично відсутній (табл. 3.18). Вираженість кореляційного зв'язку ММП-3 із ІМ в анамнезі дещо знизилась ($r=0,42$; $p<0,05$), тоді як ММП-9 цей показник суттєво не змінився. Навпаки, був виявлений приріст інтенсивності асоціації між NT-pro-MHUP та ІМ в анамнезі до $r=0,50$ ($p<0,05$). При цьому стенокардія напруги в анамнезі, наявність цукрового діабету та схильність до паління втратили зв'язок із плазмовим рівнем ММП-3 та NT-pro-MHUP, який виявився в першу добу спостереження. Необхідно відзначити, що АГ більш значно корелювала із рівнем NT-pro-MHUP ($r=0,46$; $p<0,05$), тоді як ММП-3 та ММП-9 асоціювалися із АГ в меншій мірі ($r=0,40$; $p<0,02$ та $r=0,40$; $p<0,05$ відповідно). Локалізація зони некрозу не виявила статистично значимих асоціацій із вмістом циркулюючих біологічних маркерів. Навпаки, звертає на себе увагу, що на 21 добу спостереження інтенсивність кореляції циркулюючого вмісту ММП-9 із кількістю атеросклеротично уражених коронарних артерій, наявністю нестабільної атероми в ІЗА та в іншій коронарній артерії значно зросла та склала $r=0,68$ ($p<0,05$), $r=0,60$ ($p<0,05$) та $r=0,58$ ($p<0,05$) відповідно. Проте аналогічна асоціація із вказаними коваріантами з одного боку та ММП-3 і NT-pro-MHUP не спостерігалися за винятком наявності нестабільної атероми в ІЗА, яка корелювала із концентрацією ММП-3 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Таблиця 3.18

Взаємозв'язок між вмістом біологічних маркерів, гендерними і віковими особливостями, наявністю додаткових факторів кардіоваскулярного ризику, важкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій, показниками ліпідного профілю плазми крові у 21-у та 60-у добу розвитку Q-інфаркту міокарда (результати покрокового регресивного аналізу)

Коваріанти	Характеристики					
	ММП-3		ММП-9		NT-pro-MHUP	
	r	p	r	p	r	p
1	2	3	4	5	6	7
21-а доба						
Вік	0,38	<0,05	0,10	>0,5	0,34	<0,05
Чоловіча стать	0,42	<0,05	0,13	>0,5	-0,40	<0,05
ІМ в анамнезі	0,42	<0,05	0,47	<0,01	0,50	<0,05
Стенокардія напруги в анамнезі	0,10	>0,50	0,11	>0,10	0,12	>0,50
Схильність до паління	0,12	>0,50	0,13	>0,50	0,10	>0,50
ФК NYHA СН	0,50	<0,05	0,52	<0,05	0,60	<0,05
Наявність АГ	0,40	<0,02	0,40	<0,05	0,46	<0,05
Наявність ЦД	0,14	>0,10	0,16	>0,20	0,14	>0,50
Передньо-бокова локалізація зони некрозу	0,12	>0,50	0,13	>0,50	0,20	>0,05
Нижня локалізація зони некрозу	0,10	>0,50	0,14	>0,50	0,16	>0,20
Кількість уражених КА	0,30	>0,05	0,68	<0,05	0,20	>0,05
Нестабільна атерома в ІЗА	0,42	<0,05	0,60	<0,05	0,16	>0,10
Нестабільна атерома в іншій КА	0,38	>0,20	0,58	<0,05	0,18	<0,5
Стабільна атерома в КА	0,10	>0,1	0,11	>0,2	0,09	>0,5

Продовження таблиці 3.18

1	2	3	4	5	6	7
60-а доба						
Вік	0,40	<0,05	0,10	>0,5	0,15	>0,50
Чоловіча стать	0,42	<0,05	0,13	>0,5	-0,20	>0,05
ІМ в анамнезі	0,30	<0,05	0,17	>0,10	0,50	<0,05
Стенокардія напруги в анамнезі	0,11	>0,50	0,11	>0,10	0,12	>0,50
Схильність до паління	0,07	>0,50	0,06	>0,50	0,09	>0,50
ФК NYHA СН	0,60	<0,05	0,40	<0,05	0,72	<0,05
Наявність АГ	0,20	<0,05	0,23	>0,10	0,42	<0,05
Наявність ЦД	0,10	>0,50	0,14	>0,50	0,44	<0,05
Передньо-бокова локалізація зони некрозу	0,09	>0,50	0,10	>0,50	0,14	>0,05
Нижня локалізація зони некрозу	0,10	>0,50	0,12	>0,50	0,08	>0,05
Кількість уражених КА	0,30	>0,05	0,68	<0,05	0,20	>0,05
Нестабільна атерома в ІЗА	0,46	<0,05	0,22	>0,05	0,18	>0,10
Нестабільна атерома в іншій КА	0,43	<0,05	0,20	>0,05	0,20	<0,20
Стабільна атерома в КА	0,20	>0,1	0,10	>0,20	0,17	>0,20

На 60-ту добу спостереження вік хворих продовжував позитивно корелювати із рівнем ММП-3, тоді як асоціація між ним та концентрацією ММП-9 та NT-pro-MHUP була фактично втрачена. Для стенокардії напруги в анамнезі та прихильності до паління не було підтверджено наявності статистично значущої кореляційної асоціації з вмістом циркулюючих біологічних маркерів. Проте ІМ в анамнезі та АГ зберігали свій потенціал як анамнестичні фактори, що тісно пов'язані з рівнем NT-pro-MHUP. Однак для ММП-3 та особливо для ММП-9 асоціації аналогічної сили встановлено не було, хоч підтвердження знака кореляції для ММП-3 мало статистично значущий характер. Необхідно відзначити, що рівень NT-pro-MHUP наприкінці раннього післяінфарктного періоду був помірно пов'язаним із наявністю цукрового діабету ($r=0,44$; $p<0,05$) у протиріч попереднім даним. Навпаки, ММП-3 та ММП-9 не проявили подібного взаємозв'язку. Як й очікувалось, отримані дані підтвердили наявність тісного кореляційного взаємозв'язку між ФК NYHA СН та вмістом циркулюючого NT-pro-MHUP ($r=0,72$; $p<0,05$), сила якого значно зросла в порівнянні із таким в першу та двадцять першу добу спостереження. Разом із цим, сила зв'язку між ФК NYHA СН та ММП-3 дещо підвищилась ($r=0,60$; $p<0,05$), а із ММП-9 – знизилась ($r=0,40$; $p<0,05$). Локалізація зони некрозу не проявляла себе як коваріанта, яка пов'язана із рівнем досліджуваних біологічних маркерів. Звертає на себе увагу те, що кількість уражених артерій та наявність нестабільної атероми у будь-якій ділянці коронарних артерій відбивається у вигляді підвищення інтенсивності кореляційної сили із плазмовим вмістом ММП-3. Навпаки, аналогічна залежність для ММП-9 та NT-pro-MHUP не була встановлена.

В табл. 3.19 наведені дані щодо вмісту циркулюючих маркерів в залежності від методів лікування гострого інфаркту міокарда. Як свідчать отримані результати, в першу добу спостереження виконання інвазивної або реперфузивної стратегії лікування призводить до статистично значущого підвищення плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP в

порівнянні з таким, який був властивий пацієнтам, які отримували тільки ад'ювантну терапію. Середній рівень ММП-3 в першу добу спостереження в когорті хворих, які піддавалися ТЛТ виявився нижчим за такий, який був верифікований у пацієнтів після виконання ангіопластики ($p < 0,05$). У подальшому у хворих після ТЛТ виявлявся достовірний приріст ММП-3 ($\Delta\% = 25,5\%$; $p < 0,05$), тоді як в когорті пацієнтів, яким проводилась ангіопластика, рівень ММП-3 залишався відносно стабільним ($\Delta\% = 6,95\%$; $p > 0,1$). На 60 добу спостереження в обох когортах осіб було верифіковано статистичне значуще зниження плазмового вмісту ММП-3 ($\Delta\% = -36,4\%$ та $\Delta\% = -31,7\%$ відповідно). При цьому вірогідних розбіжностей між середніми значеннями вмісту ММП-3 в цей час в когортах хворих, що отримували ТЛТ або ангіопластики, виявлено не було. Проте рівень ММП-3 у пацієнтів, яким було призначено лише ад'ювантну терапію залишався вірогідно вищим за такий у хворих когорт інвазивної та реперфузивної стратегії лікування протягом усього періоду спостереження.

Таким чином, динаміка ММП-3 у хворих, в лікуванні котрих було задіяно інвазивну стратегію, дещо відрізнялась стриманістю зростання циркулюючого вмісту цього ензиму після виконання ангіопластики. Навпаки, ТЛТ не сприяла зниженню концентрації ММП-3 в гострий період розвитку ІМ. Однак наприкінці раннього післяінфарктного періоду середні значення ММП-3 не залежали від виду впровадженої інвазивної або реперфузивної стратегії лікування, тоді як ад'ювантна терапія не сприяла відновленню плазмового вмісту ММП-3 як на 21-у, так й на 60-у добу спостереження.

В першу добу спостереження середні значення вмісту ММП-9 в когортах хворих із виконаною ТЛТ або ангіопластиком вірогідно не відрізнялись між собою. Проте у порівнянні із середніми значеннями для групи в цілому відносний приріст ММП-9 при проведенні ТЛТ, ангіопластики в перші 3 тижні виявився значно меншим і складав 14,3% ($p < 0,05$), 17,1% ($p < 0,05$) проти 20,0% для всієї групи хворих. Навпаки, відносний приріст плазмового вмісту ММП-9 в когорті осіб, які отримували

ад'ювантну терапію, був значно вищим й складав 33,9%. Звертає на себе увагу те, що регрес середніх значень ММП-9 до 60 доби спостереження в когорті осіб, які піддавалися ТЛТ або ангіопластиці був більш вираженим ніж у групі в цілому пацієнтів із призначеною ад'ювантною терапією та складав 49,8% і 53,6% відповідно. Проте, середні значення рівня ММП-9 у хворих без інвазивної та реперфузивної стратегії лікування на 21-у добу спостереження був вірогідно нижчим, а наприкінці раннього післяінфарктного періоду майже не відрізнялись від таких, які було виявлено у хворих, що отримали ТЛТ або ангіопластику.

Таким чином, виконання ТЛТ або ангіопластики сприяє деякому підвищенню вмісту ММП-9 протягом перших 21 діб періоду спостереження. Проте на 60 добу середній рівень ММП-9 в плазмі крові пацієнтів і з різною стратегією лікування виявився майже однаковим. З іншого боку, ангіопластика гірше запобігала підвищенню рівня ММП-9 в перші 3 тижні лікування ніж ТЛТ.

При аналізі динаміки NT-pro-MHUP у хворих із ТЛТ або після виконання ангіопластики було встановлено, що темп зростання плазмового вмісту цього пептиду в них в перші 3 тижні спостереження був значно нижчим ($\Delta\%=40,9\%$ і $\Delta\%=39,1\%$ відповідно) за такий, що характерний всій групі у цілому ($\Delta\%=61,8\%$) і хворим із призначеною ад'ювантною терапією ($\Delta\%=76,0\%$). При цьому вірогідних розбіжностей між когортами із ТЛТ та ангіопластиком відносно вмісту NT-pro-MHUP до 21 доби спостереження встановлено не було. Але середній рівень цього пропептиду в когорті хворих із призначеною ад'ювантною терапією вірогідно перевищував такий, що був верифікований у пацієнтів із інвазивною та реперфузивною стратегією лікування протягом усього періоду спостереження. Крім того, темп зниження NT-pro-MHUP після завершення госпітального періоду лікування був кращим за такий, що відбувався в групі в цілому.

Таблиця 3.19

Вміст циркулюючих маркерів в залежності від методів лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST та інфаркту міокарда за період спостереження (M±m)

Біологічні маркери	Вид стратегії лікування	Період спостереження		
		1 доба	21 доба	60 доба
		1	2	3
ММП-3, нг/мл	ТЛТ	8,2±0,40	11,0±0,40; p ₁₋₂ <0,05	7,0±0,41; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
	Ангіопластика	9,4±0,25	10,1±0,30	6,9±0,37; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
	Ад'ювантна терапія	6,2±0,30	13,5±0,50; p ₁₋₂ <0,001	9,5±0,44; p ₁₋₃ <0,01; p ₂₋₃ <0,01
	В цілому по групі хворих	7,6±2,20	12,3±2,80	8,9±2,50
ММП-9, нг/мл	ТЛТ	19,1±0,50	22,3±0,65; p ₁₋₂ <0,05	11,2±0,46; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
	Ангіопластика	18,4±0,40	22,2±0,81; p ₁₋₂ <0,05	10,3±0,60; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
	Ад'ювантна терапія	12,3±0,72	18,6±0,92; p ₁₋₂ <0,01	9,5±0,44; p ₁₋₃ <0,01; p ₂₋₃ <0,01
	В цілому по групі хворих	16,7±5,10	20,9±4,80	12,2±3,60
NT-pro-MHUP, пмоль/л	ТЛТ	396±42	670±37; p ₁₋₂ <0,05	402±56; p ₂₋₃ <0,001
	Ангіопластика	405±50	665±43; p ₁₋₂ <0,05	384±33; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
	Ад'ювантна терапія	229±76	954±93; p ₁₋₂ <0,001	517±41; p ₁₋₃ <0,01; p ₂₋₃ <0,001
	В цілому по групі хворих	315±180	826±204; p ₁₋₂ <0,01	470±103; p ₂₋₃ <0,01

Примітки: ТЛТ – тромболітична терапія, P – критерій достовірності розбіжностей між середніми значеннями показника в групі спостереження

Так, відносний регрес плазмового вмісту NT-pro-MHУП до 60 доби в когортах хворих, яким було впроваджено ТЛТ або ангіопластику, складав 40% і 42,3% відповідно (цілком по групі – 43,1%). При цьому розбіжності між показниками відносного регресу рівня NT-pro-MHУП не набули статистичної значущості.

На рис. 3.6; 3.7 та 3.8 наведено апроксимаційну модель динаміки ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHУП протягом періоду спостереження

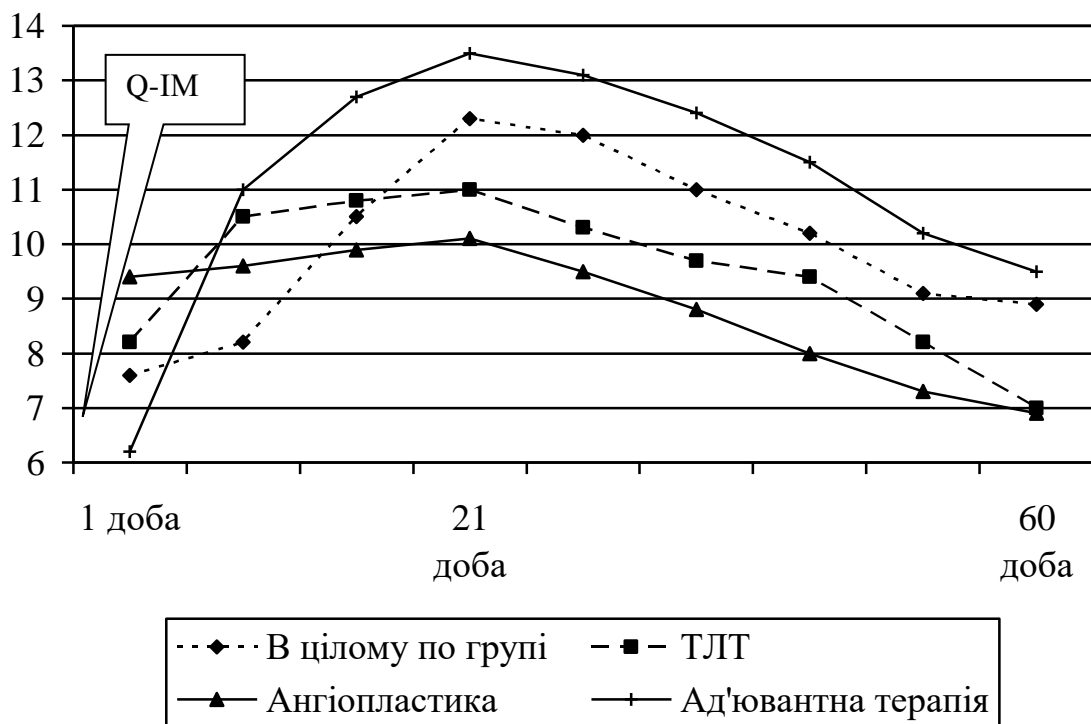


Рис. 3.6. Динаміка вмісту ММП-3 (нг/мл) у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після проведення ТЛТ або ангіопластики в госпітальний та ранній післяінфарктний періоди спостереження.

Звертає на себе увагу, що при використанні апроксимаційної моделі отримані тренди динаміки ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHУП свідчать про майже однаковий вплив ТЛТ на приріст плазмових концентрацій усіх біологічних маркерів. Навпаки, при використанні у якості інвазивної стратегії балонної ангіопластики концентрації ММП-3 зростали повільніше,

ніж при застосуванні ТЛТ, тоді як рівні ММП-9 та NT-pro-MHUP демонстрували драматичне зростання. Однак, досягнутий при цьому максимальний рівень підвищення плазмового вмісту ММП-9 та NT-pro-MHUP був значно меншим за такий, що характерний середнім даним по групі у цілому. Крім того, на 21 добу спостереження можна прогнозувати досягнення плато зростання циркулюючого рівня ММП-9 та NT-pro-MHUP із подальшим зниженням. При цьому тренди останніх виявляють майже паралельний характер. Проте ад'ювантна терапія відрізнялась прогресивним підвищенням рівня ММП-3 та NT-pro-MHUP, стійким збереженням надлишкової концентрації останнього протягом усього госпітального та раннього післяінфарктного періодів.

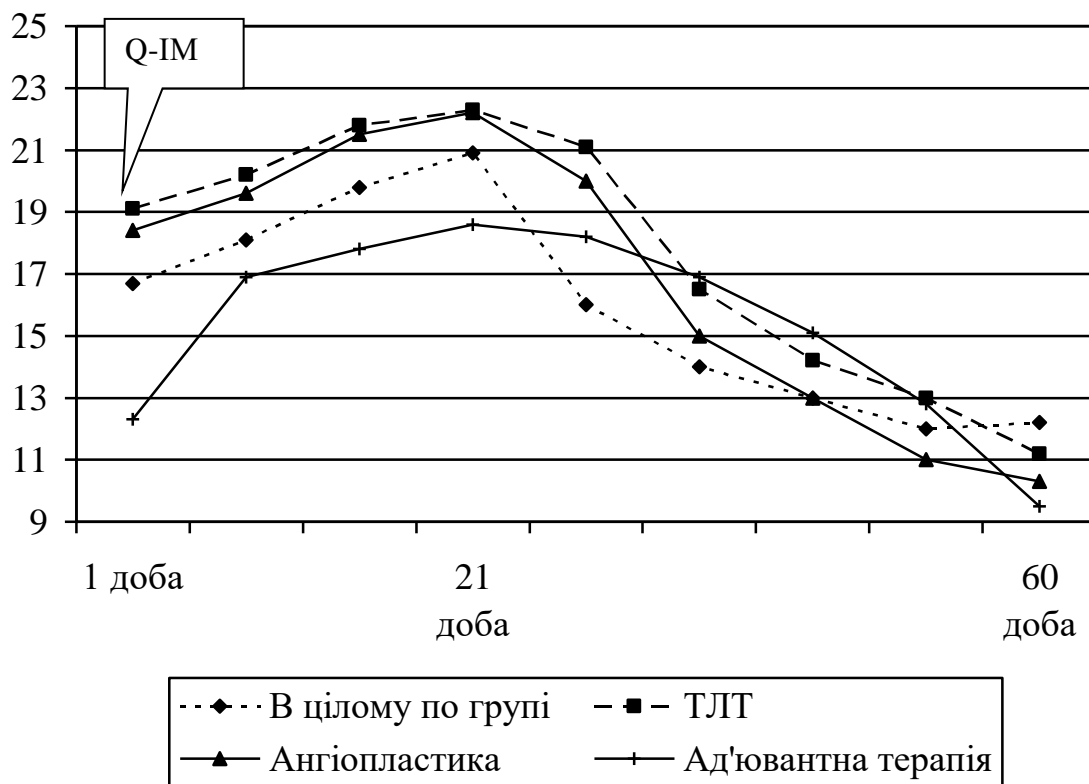


Рис. 3.7. Динаміка вмісту ММП-9 (нг/мл) у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після проведення ТЛТ або ангіопластики в госпітальний та ранній післяінфарктний період спостереження.

З іншого боку, ад'ювантна терапія в перші 3 тижні спостереження супроводжувалась менш високими рівнями ММП-9 у порівнянні із хворими,

що отримували ангіопластику або ТЛТ. Однак, наприкінці раннього післяінфарктного періоду вірогідних розбіжностей між вмістом ММП-9 в різних когортах пацієнтів не знайно.

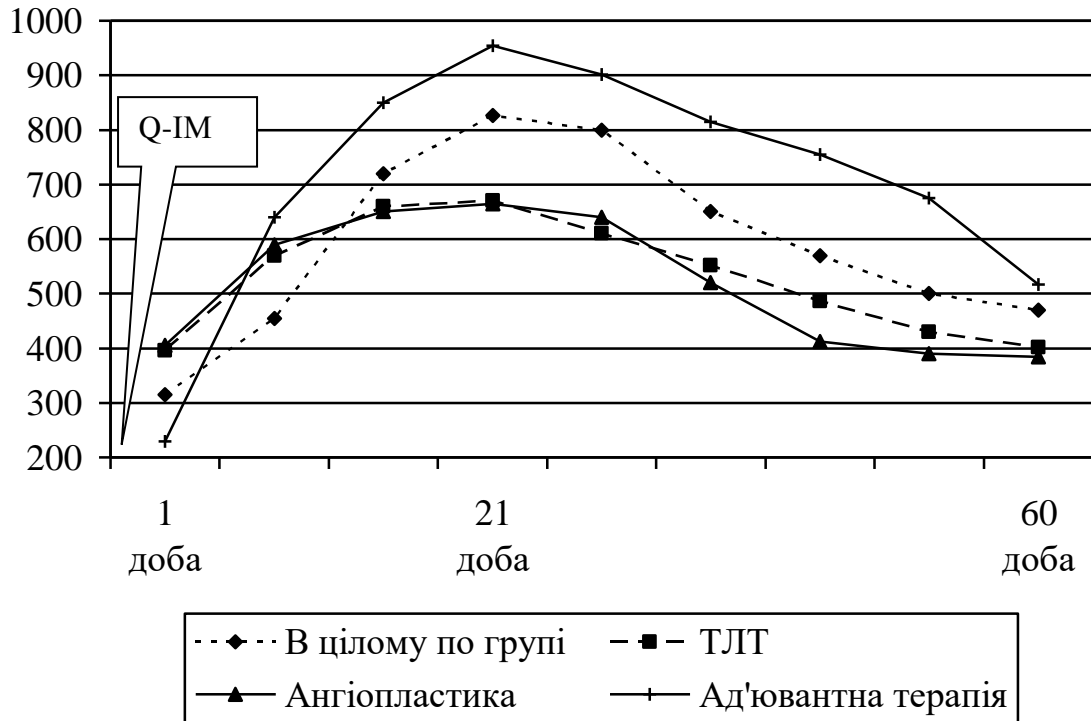


Рис. 3.8. Динаміка вмісту NT-pro-MNP (пмоль/л) у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після проведення ТЛТ або ангіопластики в госпітальний та ранній післяінфарктний періоди спостереження.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що коваріантні характеристики можуть модулювати рівень ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MNP із різною інтенсивністю в різні періоди еволюції захворювання, відбиває їх здатність асоціюватися із пружністю певних патогенетичних процесів, які обумовлюють характерні зміни кардіогемодинаміки, васкулярного та серцевого ремоделювання, прозапальної активації та інших механізмів, які є важливими для клінічного перебігу захворювання. Тому біологічні маркери, що вивчаються, можуть бути розглянуті як «сурогатні» індикатори процесів післяінфарктного ремоделювання і виникнення кардіоваскулярних подій. Проведений

додатковий аналіз стану кардіального ремоделювання у досліджуваних пацієнтів в залежності від вмісту циркулюючих маркерів.

3.5 Кардіогемодинамічні характеристики та стан кардіального ремоделювання в обстежених пацієнтів в залежності від вмісту циркулюючих маркерів

Порівняльна характеристика основних кардіогемодинамічних показників хворих на Q-ІМ із такими, що належали волонтерам та пацієнтам із стабільною ІХС наведено в табл. 3.20.

Як свідчать отримані дані, рівень системного артеріального тиску у пацієнтів з Q-ІМ перевищував такий у здорових осіб, досягаючи достовірних відмінностей в першу і 21 добу захворювання (табл. 3.20). У когорті хворих з ІМ величина ЧСС достовірно знижувалася в порівнянні з референтними значеннями на 21 і 60 добу спостереження. Отримані дані є наслідком превалювання в групі спостереження пацієнтів з АГ (61,2%), а також широким використанням бета-адреноблокаторів (80%), що надають негативний хронотропний ефект. Починаючи з першої доби після формування зони некрозу у пацієнтів спостерігалися ознаки ранньої післяінфарктної дилатації порожнини ЛШ у поєднанні з достовірним зниженням глобальної величини ФВ ЛШ на фоні відносно стабільного УО ЛШ. При цьому середні значення КДТ ЛШ в першу добу після виникнення ІМ достовірно зростали, досягаючи максимальних величин до 21-ї доби, а потім виявляли тенденцію до певного зниження. Динаміка об'ємних характеристик порожнини ЛП була близька до такої в ЛШ. Формування дилатації порожнини ЛП і прогресуюча втрата контрактильних якостей останньої тісно асоціювалися із збільшенням доплерографічного індексу. Зазначені зміни свідчать про поступову втрату систолічної функції ЛП на фоні підвищення КДТ ЛШ і сферичної трансформації порожнини ЛШ, що негативно відзначилося на динаміці 2H/D і МС.

Таблиця 3.20

Характеристика основних кардіогемодинамічних показників хворих на Q-інфаркт міокарда ($M \pm m$)

Показники	Волонтери (n=13)	Хворі на стабільну ІХС (n=17)	Хворі на Q-інфаркт міокарда (n=85)		
			1-а доба	21-а доба	60-а доба
1	2	3	4	5	6
АД сист., мм рт.ст.	125,3±4,94	132,4±3,15	138,3±5,11; p ₂₋₄ <0,05	133,4±3,90; p ₂₋₅ <0,05	130,6±4,27
АД диаст., мм рт.ст.	73,6±3,10	78,2±3,13	85,9±4,25 p ₂₋₄ <0,05	79,5±4,08	77,3±4,19
ЧСС, уд в 1 хв.	68,7±5,12	60,2±3,40	78,8±4,77	62,2±3,15 P ₂₋₅ <0,05	61,5±4,80 P ₄₋₆ <0,05
КДО ЛШ, мл	126,80±3,88	157,30±3,11 p ₂₋₃ <0,01	156,95±4,17 p ₂₋₄ <0,01	160,30±5,39; p ₂₋₅ <0,001	161,52±4,17; p ₂₋₆ <0,001; p ₄₋₆ <0,05
КСО ЛШ, мл	47,30±4,21	87,43±2,37 p ₂₋₃ <0,001	80,15±3,22 p ₂₋₄ <0,001	88,40±2,70; p ₂₋₅ <0,001; p ₄₋₅ <0,05	89,95±2,80; p ₂₋₆ <0,001; p ₄₋₆ <0,05
УО, мл	79,50±4,10	69,87±3,45 p ₂₋₃ <0,05	76,80±3,75	72,26±3,61	71,57±3,54; p ₂₋₆ <0,05;
ФВ ЛШ, %	62,70±3,52	44,42±2,25 p ₂₋₃ <0,001	48,90±2,90 p ₂₋₄ <0,001	45,10±2,80; p ₂₋₅ <0,001	44,30±2,60; p ₂₋₆ <0,001

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4	5	6
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	6,31±1,17	8,21±1,12 p ₂₋₃ <0,05	12,43±0,90 p ₂₋₄ <0,001	14,93±0,74; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	12,50±0,82; p ₂₋₆ <0,001
КДО ЛП, мл	37,20±2,20	56,20±2,52 p ₂₋₃ <0,001	64,90±2,71 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	66,50±2,90 P ₂₋₅ <0,001	67,90±3,68; p ₂₋₆ <0,001; p ₃₋₆ <0,001
КСО ЛП, мл	14,90±1,77	26,80±2,20 p ₂₋₃ <0,001	32,67±2,58 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	34,20±2,51 p ₂₋₅ <0,001	35,15±2,21; p ₂₋₆ <0,001
ФВ ЛП, %	59,9±1,90	52,30±1,66 p ₂₋₃ <0,05	56,60±1,95 p ₂₋₄ <0,02	48,57±2,10 p ₂₋₅ <0,01; p ₃₋₄ <0,05	48,20±2,00; p ₂₋₆ <0,001; p ₃₋₅ <0,02
ДІ, од.	1,27±0,12	0,90±0,043 p ₂₋₃ <0,01	0,746±0,052 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	1,12±0,094; p ₂₋₅ <0,001; p ₄₋₅ <0,001	1,17±0,10; p ₂₋₆ <0,001; p ₄₋₆ <0,001
2H/D, од.	0,41±0,040	0,35±0,060	0,31±0,070	0,29±0,050; p ₂₋₅ <0,01	0,28±0,060 p ₂₋₆ <0,001
МС, од.	86,20±15,66	170,50±40,10 p ₂₋₃ <0,001	196,50±44,90 p ₂₋₄ <0,001	215,60±50,10 p ₂₋₅ <0,001	253,80±49,20; p ₂₋₆ <0,001

Примітки: P – критерій достовірності розбіжностей між групами спостереження

Отримані дані свідчать про зниження величини $2H/D$, що досягає найменших значень до 60 доби після виникнення захворювання. Навпаки, достовірне підвищення MC відзначалося вже в першу добу гострого ІМ, а протягом наступних двох місяців середні значення цього параметра виявляли лише тенденцію до збільшення.

В табл. 3.21 наведені дані щодо основних кардіогемодинамічних характеристик у пацієнтів, включених у дослідження, в залежності від вмісту циркулюючої ММП-3. Як видно з табл., в першу добу спостереження пацієнти із верхнім квантилем плазмового вмісту ММП-3 мали вірогідно більші значення КДО ЛШ, КСО ЛШ, ДІ, MC та менші – УО ЛШ, ФВ ЛШ ніж хворі із I, II, III квантилем концентрації ММП-3. КДТ ЛШ, $2H/D$ суттєво не відрізнялися в когортах хворих із різними квантилями концентрації ММП-3. Близький розподіл значень кардіогемодинамічних показників було виявлено на 21 добу спостереження. Так, КДО ЛШ, КСО ЛШ, КДТ ЛШ у хворих із IV квантилем вмісту ММП-3 перевищували, а УО ЛШ та ФВ ЛШ були нижчими за такі, що належали пацієнтам із I, II, III квантилів останнього. На 60 добу крім збільшення об'ємів порожнини ЛШ та зниження ФВ ЛШ, у хворих із верхнім квантилем концентрації ММП-3 було виявлено підвищення середніх значень $2H/D$ та редукція ФВ ЛП.

Таким чином, незалежно від періоду розвитку Q-ІМ у хворих із IV квантилем вмісту ММП-3 спостерігається найбільш виражена післяінфарктна дилатація порожнини ЛШ, супресія його тотальної контрактильної здатності та ріст MC . Все це негативно відображається на подальшій конформації ЛШ, яка асоціюється із зростанням КДТ ЛШ, порушенням діастолічної функції та супресії, здатності ЛП до ефективної систоли. Підвищення пікових концентрацій ММП-3 в першу добу порівнюється із найбільш вагомою негативною динамікою інотропних індексів, MC та релаксаційної функції протягом подальшого спостереження.

Таблиця 3.21

Основні кардіогемодинамічні характеристики у пацієнтів, включених в дослідження, в залежності від вмісту циркулюючої ММП-3 ($M \pm m$)

Коваріанти	Вміст циркулюючого ММП-3, нг/мл			
	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
	1	2	3	4
1-а доба				
КДО, мл	155,10±3,78	156,7±3,55	158,9±3,15	165,2±3,70; $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$
КСО, мл	75,90±3,10	76,1±2,90	79,6±2,80	91,8±2,80; $p_{1-4}<0,05$; $p_{3-4}<0,05$
УО, мл	79,20±2,96	80,60±3,10	77,30±2,74	73,40±2,90; $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$
ФВ ЛШ, %	51,1±3,00	51,4±2,75	49,9±2,71	44,4±2,12; $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$; $p_{3-4}<0,05$
WMI, од	1,32 ± 0,22	1,27 ± 0,30	1,23 ± 0,22	1,12 ± 0,19
КДТ ЛШ, мм рт.ст	11,68±0,31	12,28±0,36	12,80±0,45	12,89±0,30
ФВ ЛП, %	56,10±0,44	56,40±0,40	57,50±0,46	58,10±0,24
ДІ, од.	0,75±0,016	0,80±0,010	0,79±0,015	0,82±0,015; $p_{1-4}<0,05$
2H/D, од.	0,30±0,025	0,312±0,036	0,311±0,050	0,31±0,041
МС, од.	168,20±19,20	184,90±22,70	211,30±21,30; $p_{1-3}<0,05$	225,30±12,7; $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$

Продовження таблиці 3.21

Коваріанти	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
	1	2	3	4
21-а доба				
КДО, мл	159,0±2,40	161,9±2,53	164,2±2,57	165,3±2,18; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
КСО, мл	81,6±2,65	88,8±2,66	92,8±2,61; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05	96,0±2,15; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
УО, мл	77,40±2,80	73,10±2,70	71,40±2,70; p ₁₋₃ <0,05	69,30±2,10; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
ФВ ЛШ, %	48,7±2,58	46,9±2,52	43,50±2,41; p ₁₋₃ <0,05	41,9±1,68; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
WMI	1,27 ± 0,27	1,24 ± 0,20	1,21 ± 0,15	1,17 ± 0,12
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	14,70±0,15	14,80±0,19	15,20±0,17; p ₁₋₃ <0,05	15,52±0,16; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
ФВ ЛП, %	49,10±1,20	48,70±1,13	48,20±1,12	47,70±0,80
ДІ, од.	1,10±0,055	1,11±0,064	1,13±0,078	1,13±0,062
2H/D, од.	0,28±0,013	0,28±0,016	0,29±0,017	0,31±0,025
МС, од.	202,60±18,40	215,70±19,70	221,30±20,10	225,30±16,90
60-а доба				
КДО, мл	160,8±2,54	162,2±2,57	166,5±2,48; p ₁₋₃ <0,05	167,5±2,60; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
КСО, мл	87,0±2,51	89,1±2,54	94,1±2,33; p ₁₋₃ <0,05	96,2±2,50; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
УО, мл	73,80±2,40	73,10±2,30	72,40±2,40	71,30±2,35

Продовження таблиці 3.21

Коваріанти	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
	1	2	3	4
ФВ ЛШ, %	45,9±2,28	45,1±2,32	43,5±2,15	42,6±2,12
WMI	1,32 ± 0,20	1,27 ± 0,22	1,21 ± 0,19	1,18 ± 0,11
КДТ ЛШ, мм р.т.ст.	11,60±0,52	12,11±0,59	12,71±0,47	12,70±0,31; p ₁₋₄ <0,05
ФВ ЛП, %	49,60±0,50	48,20±0,96	47,80±1,00	46,50±0,80; p ₁₋₄ <0,05
ДІ, од.	1,14±0,032	1,16±0,043	1,17±0,05	1,19±0,04
2H/D, од.	0,25±0,019	0,26±0,020	0,29±0,032	0,30±0,030; p ₁₋₄ <0,05
МС, од.	223,90±13,90	248,10±20,50	263,40±30,20	272,70±22,10; p ₁₋₄ <0,05

В табл. 3.22 наведені дані щодо основних кардіогемодинамічних характеристик у пацієнтів, включених у дослідження, в залежності від вмісту циркулюючого ММП-9. В першу добу спостереження міжквартильні розбіжності було виявлено для КСО ЛШ, тоді як КДО ЛШ не відображає таку тенденцію. З іншого боку, ізотропні показники (УО ЛШ, ФВ ЛШ) та ДІ були вірогідно вищими за такі у пацієнтів із верхніми квартилями ММП-9 ніж із нижніми квартилями. Величина МС у хворих із IV квартилем концентрації ММП-9 мала вірогідно більш високі значення ніж для інших когорт хворих. Не було встановлено будь-яких розбіжностей між значеннями КДТ ЛШ, ФП ЛП, 2H/D, WMI. На 21 добу розвитку захворювання мала місце чітка тенденція до збільшення порожнини ЛШ та величини КДТ ЛШ і 2H/D, що асоціювалося із зниженням УО ЛШ та ФВ ЛШ у хворих із III та IV квартилем концентрації ММП-3. Показники діастолічної функції ЛШ та активності систоли ЛП суттєво не змінювалися в залежності від вмісту ММП-9. На 60 добу спостереження фактично особи із IV квартилем концентрації ММП-9 мали вірогідно більш виражену післяінфарктну дилатацію порожнини ЛШ, компенсаторну гіпертрофію його стінок із збільшенням 2H/D, а також супресію ФВ ЛШ та ФВ ЛП.

Збільшення плазмового вмісту ММП-9 в дискримінанті верхнього квартиля асоціюється із більш значною дилатацією ЛШ, тенденцією до виникнення глобальної систолічної дисфункції із підвищенням КДТ ЛШ, що призводить до розвитку компенсаторної гіпертрофії стінок ЛШ та втратою систолічної активності ЛП незалежно від важкості сегментарної контрактильності міокарда.

Основні кардіогемодинамічні характеристики у пацієнтів, включених у дослідження, в залежності від вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP представлено в табл. 3.23. Незалежно від періоду спостереження у пацієнтів з Q-IM мало місце збільшення КДО ЛШ, КСО ЛШ, що супроводжується зниженням ФВ ЛШ і УО ЛШ пропорційно підвищенню концентрації NT-pro-MHUP від нижнього до верхнього квартиля відповідно.

Таблиця 3.22

Основні кардіогемодинамічні характеристики у пацієнтів, включених в дослідження, в залежності від вмісту циркулюючої ММП-9 ($M \pm m$)

Коваріанти	Вміст циркулюючого ММП-9, нгм/л			
	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
	1	2	3	4
1-а доба				
КДО, мл	155,1±3,80	156,0±3,50	157,2±2,96	161,7±3,60
КСО, мл	67,1±2,90	74,1±3,44; $p_{1-2} < 0,05$	80,8±2,96; $p_{1-3} < 0,05$	89,3±2,50; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,05$
УО, мл	88,0±3,10	81,90±3,20	76,40±2,80; $p_{1-3} < 0,05$	72,40±3,50; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$
ФВ ЛШ, %	56,7±3,03	52,5±2,80	48,6±2,50; $p_{1-3} < 0,05$	44,7±2,20; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$
WMI, од.	1,30 ± 0,23	1,27 ± 0,30	1,24 ± 0,13	1,13 ± 0,10
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	12,10±0,27	12,40±0,30	12,52±0,32	12,70±0,35
ФВ ЛП, %	56,10±0,43	56,30±0,50	56,90±0,52	57,1±0,60
ДІ, од.	0,75±0,016	0,77±0,019	0,80±0,015; $p_{1-3} < 0,05$	0,82±0,016; $p_{1-4} < 0,05$
2H/D, од.	0,31±0,024	0,315±0,031	0,313±0,036	0,31±0,020
МС, од.	170,50±18,90	192,10±22,40	201,70±20,3	218,30±21,2; $p_{1-4} < 0,05$
21-а доба				
КДО, мл	158,5±2,40	160,9±2,33	165,1±2,60; $p_{1-3} < 0,05$	167,8±2,60; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$
КСО, мл	79,1±2,79	84,7±2,60	91,9±2,80; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$	96,9±2,20; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$
УО, мл	79,40±2,50	76,20±2,52	73,20±2,60; $p_{1-3} < 0,05$	70,90±2,43; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$
ФВ ЛШ, %	50,1±2,42	47,4±2,55	44,3±2,50	42,3±1,80; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$
WMI	1,27 ± 0,24	1,25 ± 0,20	1,21 ± 0,16	1,16 ± 0,10
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	14,80±0,15	14,90±0,21	15,20±0,20; $p_{1-3} < 0,05$	15,50±0,16; $p_{1-4} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,05$

Продовження таблиці 3.22

Коваріанти	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
	1	2	3	4
ФВ ЛП, %	47,20±0,80	48,50±1,10	49,60±1,15	49,41±1,19
ДІ, од.	1,11±0,047	1,13±0,060	1,14±0,043	1,11±0,040
2H/D, од.	0,27±0,013	0,29±0,011	0,31±0,018; p ₁₋₃ <0,05	0,32±0,019; p ₁₋₄ <0,05
МС, од.	198,50±21,50	210,60±23,70	220,10±22,30	225,20±23,10
60-а доба				
КДО, мл	162,5±2,60	163,2±2,70	165,2±2,90	167,9±2,86; p ₁₋₄ <0,05
КСО, мл	87,0±2,70	88,1±2,60	92,3±2,50	97,9±2,42; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
УО, мл	75,50±2,40	75,10±2,33	72,90±2,57	70,0±2,43
ФВ ЛШ, %	46,5±2,20	46,0±2,24	44,1±2,00	41,7±1,50; p ₁₋₄ <0,05
WMI	1,33 ± 0,20	1,26 ± 0,22	1,23 ± 0,20	1,19 ± 0,18
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	11,92±0,37	12,10±0,62	12,50±0,59	12,6±0,40
ФВ ЛП, %	49,90±0,60	48,10±1,16	47,50±1,20	47,30±0,80; p ₁₋₄ <0,05
ДІ, од.	1,14±0,044	1,15±0,047	1,18±0,050	1,18±0,046
2H/D, од.	0,25±0,014	0,26±0,019	0,27±0,037	0,29±0,040; p ₁₋₄ <0,05
МС, од.	231,40±21,40	240,90±24,20	252,70±27,90	268,50±28,20

Таблиця 3.23

Основні кардіогемодинамічні характеристики у пацієнтів, включених в дослідження, в залежності від вмісту циркулюючого NT-pro-MHUP (M±m)

Коваріанти	Вміст циркулюючого NT-pro-MHUP, пмоль/л			
	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
	1	2	3	4
1-а доба				
КДО, мл	154,6±4,11	156,9±3,20	157,6±3,00	164,3±3,80; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
КСО, мл	75,7±3,06	76,5±2,88	79,1±2,72	93,1±2,60; p ₁₋₄ <0,05; p ₃₋₄ <0,05
УО, мл	78,90±3,28	80,40±3,00	78,50±2,74	71,20±3,50; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
ФВ ЛШ, %	51,3±3,15	51,2±2,75	49,8±2,60	43,3±2,10; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05; p ₃₋₄ <0,05
WMI, од	1,31 ± 0,23	1,28 ± 0,31	1,23 ± 0,12	1,12 ± 0,12
КДТ ЛШ, мм рт.ст	11,95±0,30	12,36±0,40	12,51±0,37	12,82±0,33
ФВ ЛП, %	55,80±0,45	56,20±0,47	56,72±0,54	57,80±0,38
ДІ, од.	0,73±0,011	0,79±0,012	0,76±0,021	0,83±0,014; P ₁₋₄ <0,05
2H/D, од.	0,31±0,040	0,314±0,033	0,312±0,054	0,30±0,047
МС, од.	166,10±15,70	189,50±20,10	202,60±14,51; p ₁₋₃ <0,05	220,30±15,14; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
21-а доба				
КДО, мл	158,1±2,50	161,1±2,20	164,8±2,50; p ₁₋₃ <0,05	168,1±2,20; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
КСО, мл	78,5±2,76	85,5±2,44; p ₁₋₂ <0,05	93,3±2,60; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05	96,3±2,10; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
УО, мл	79,60±2,90	75,60±2,70	72,50±2,70; p ₁₋₃ <0,05	71,80±2,50; p ₁₋₄ <0,05
ФВ ЛШ, %	50,3±2,69	46,9±2,52	44,0±2,30; p ₁₋₃ <0,05	42,7±1,98; p ₁₋₄ <0,05
WMI	1,28 ± 0,3	1,25 ± 0,19	1,20 ± 0,11	1,16 ± 0,10

Продовження таблиці 3.23

Коваріанти	I кuartиль	II кuartиль	III кuartиль	IV кuartиль
	1	2	3	4
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	14,55±0,18	14,73±0,24	15,10±0,22; P ₁₋₃ <0,05	15,44±0,19; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
ФВ ЛП, %	47,80±0,97	48,11±1,10	48,90±1,15	49,30±1,20
ДІ, од.	1,10±0,060	1,12±0,072	1,13±0,055	1,13±0,066
2H/D, од.	0,26±0,011	0,28±0,015	0,29±0,020	0,32±0,027; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
МС, од.	200,30±20,70	213,10±18,40	217,70±21,80	220,50±24,60
60-а доба				
КДО, мл	162,4±2,70	162,9±2,59	166,0±2,61; p ₁₋₃ <0,05	168,8±2,51; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
КСО, мл	87,3±2,50	88,6±2,53	93,8±2,47; p ₁₋₃ <0,05	97,9±2,42; p ₁₋₄ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
УО, мл	75,10±2,40	74,30±2,27	72,20±2,63	70,90±2,37
ФВ ЛШ, %	46,2±2,30	45,6±2,36	43,5±2,10	42,0±1,98; p ₁₋₄ <0,05
WMI	1,33 ± 0,19	1,25 ± 0,26	1,21 ± 0,17	1,17 ± 0,12
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	11,80±0,40	12,30±0,55	12,60±0,60	12,62±0,33; p ₁₋₄ <0,05
ФВ ЛП, %	49,30±0,80	48,40±1,20	48,10±1,10	46,90±0,90; p ₁₋₄ <0,05
ДІ, од.	1,15±0,04	1,17±0,06	1,17±0,04	1,19±0,05
2H/D, од.	0,24±0,015	0,26±0,021	0,28±0,040	0,29±0,033; p ₁₋₄ <0,05
МС, од.	227,60±17,80	241,58±23,60	258,10±30,20	270,20±24,30; p ₁₋₄ <0,05

Достовірне збільшення КДО ЛШ і КСО ЛШ, що свідчить про появу ранньої післяінфарктної дилатації порожнини останнього, реєструвалося вже в першу добу захворювання у пацієнтів з III і IV квантилей вмісту NT-pro-MHUP. Динаміка КДТ ЛШ, ФВ ЛП та 2H/D, ДІ, МС дещо відрізнялася від вище зазначеної. В першу добу спостереження рівень ДІ у хворих із верхнім квантилем NT-pro-MHUP у порівнянні із I квантилем був вірогідно вищим. Величина МС прогресивно підвищувалась пропорційно збільшенню плазмового вмісту NT-pro-MHUP, але вірогідні розбіжності були характерні лише верхнім квантилям концентрації в порівнянні із нижніми. КДТ ЛШ, ФВ ЛП та 2H/D не проявили суттєвої динаміки в залежності від концентрації NT-pro-MHUP в першу добу після виникнення Q-ІМ. Через три тижні значно більш високі показники КДТ ЛШ та 2H/D виявлялися в когортах хворих із III - IV і IV квантилями NT-pro-MHUP відповідно. ФВ ЛП, МС суттєво не відрізнялися в пацієнтів із різними квантилями концентрацій цього пропептиду. На 60-ту добу спостереження у хворих із IV квантилем концентрації NT-pro-MHUP значення ФВ ЛШ були вірогідно нижчими, а КДТ ЛШ, ФВ ЛП, 2H/D, МС вірогідно вищими ніж у пацієнтів із I квантилем вмісту цього пропептиду. Однак зростання концентрації NT-pro-MHUP в межах III і IV квантиля асоціювалися з достовірним збільшенням розмірів порожнини ЛШ і зниженням ФВ ЛШ. Істотних змін середніх значень індексу WMI пропорційно вмісту NT-pro-MHUP виявлено не було.

В кожній когорті пацієнтів з відповідними рівнями NT-pro-MHUP протягом 60 діб спостереження реєструвалася така ж тенденція до дилатації ЛШ, зниження його ФВ при відносно стабільній величині WMI, яка була описана вище для зростаючої концентрації NT-pro-MHUP від I до IV квантилів. Збільшення концентрації NT-pro-MHUP асоціюється із прогресивним зниженням контрактильного потенціалу міокарда, формуванням ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ, погіршенням

релаксаційних властивостей міокарда, що призводить до підвищення КДТ ЛШ і зниження пропульсивної активності ЛП.

При проведенні покрокового регресійного аналізу виявилось, що між вмістом біологічних маркерів, показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки і просторової конфігурації порожнини ЛШ і ЛП є тісний взаємозв'язок (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Взаємозв'язок між вмістом біологічних маркерів і показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та просторової конфігурації порожнин ЛШ, ЛП (результати покрокового регресивного аналізу)

Показники	Біологічні маркери					
	ММП-3		ММП-9		NT-pro-НУП	
	г	р	г	р	R	р
1 доба гострого ІМ						
КДО ЛШ	0,38	<0,05	0,30	<0,05	0,50	<0,05
КСО ЛШ	0,40	<0,01	0,38	<0,05	0,58	<0,01
ФВ ЛШ	-0,42	<0,01	-0,44	<0,02	-0,44	<0,01
КДТ ЛШ	0,40	<0,05	0,40	<0,001	0,42	<0,05
ФВ ЛП	0,42	<0,05	0,43	<0,05	0,54	<0,05
ДІ	-0,26	<0,05	-0,22	<0,05	-0,23	<0,05
2H/D	0,24	<0,01	0,20	<0,05	0,22	<0,01
МС	0,58	<0,001	0,56	<0,01	0,54	<0,001
21 доба гострого ІМ						
КДО ЛШ	0,48	<0,05	0,32	<0,05	0,42	<0,05
КСО ЛШ	0,52	<0,05	0,40	<0,01	0,46	<0,05
ФВ ЛШ	-0,48	<0,001	-0,44	<0,01	-0,42	<0,05
КДТ ЛШ	0,44	<0,05	0,38	<0,05	0,36	<0,01
ФВ ЛП	0,56	<0,05	0,44	<0,05	0,50	<0,05
ДІ	0,36	<0,05	0,26	<0,05	0,22	<0,01
2H/D	0,26	<0,001	0,20	<0,05	0,22	<0,05
МС	0,60	<0,01	0,50	<0,05	0,38	<0,05
60 доба гострого ІМ						
КДО ЛШ	0,38	<0,05	0,40	<0,01	0,40	<0,05
КСО ЛШ	0,42	<0,001	0,46	<0,001	0,40	<0,05
ФВ ЛШ	-0,40	<0,05	-0,44	<0,01	-0,38	<0,05
ФВ ЛП	0,44	<0,05	0,46	<0,05	0,46	<0,05
КДТ ЛШ	0,36	<0,05	0,42	<0,05	0,32	<0,05
ДІ	0,38	<0,05	0,40	<0,05	0,20	<0,05
2H/D	0,29	<0,05	0,34	<0,05	0,22	<0,05

Показники	Біологічні маркери					
	ММП-3		ММП-9		NT-pro-НУП	
МС	0,56	<0,05	0,56	<0,05	0,38	<0,05

Звертає на себе увагу той факт, що в першу добу гострого ІМ концентрація NT-pro-МНУП виявляла найбільш виразний взаємозв'язок з показниками кардіогемодинаміки. Навпаки, на 21 і 60 добу розвитку захворювання саме рівні ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений взаємозв'язок як з контрактильними індексами, так і з показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ.

3.6 Цінність біологічних маркерів у прогнозуванні післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда

Враховуючи характер отриманих даних і існування відмінностей, що стосуються взаємозв'язку між вмістом біологічних маркерів з одного боку і формуванням післяінфарктної дилатації та порушенням релаксаційної / контрактильної функції міокарда ЛШ з іншого, додатково проведено ROC-аналіз з метою ідентифікації найбільш оптимальних точок поділу (cut-off point) для концентрацій ММП-3, ММП-9 і NT-pro-МНУП, а також оцінки прогностичної цінності останніх.

Проведений ROC-аналіз показав, що оптимальною точкою поділу на кривій AUC для ММП-3, що має найбільш високу прогностичну цінність, є 8,76 нг/мл (AUC ROC = 0,57 ± 0,012, чутливість = 65,2%, специфічність = 77,3%) в перший день спостереження і 14,25 нг/мл (AUC ROC = 0,69 ± 0,013, чутливість = 86%, специфічність = 83%), зареєстрована на 21 день розвитку захворювання (табл. 3.25). При цьому пікова концентрація ММП-3, ідентифікована в першу добу Q-ІМ, не відрізняється від більш пізніх максимальних циркулюючих рівнів цього ензиму за своєю позитивною прогностичною цінністю щодо формування післяінфарктної дилатації, асоційованої зі зниженням ФВ ЛШ та погіршенням релаксаційних якостей

міокарда. Однак чутливість і специфічність концентрації 14,25 нг/мл на 21 день спостереження достовірно вища, ніж рівень, відповідний піковим значенням, що формується в першу добу інфарцювання.

У табл. 3.26 представлені дані про прогностичну цінність, специфічності і чутливості різних точок поділу плазмового пулу ММП-9 в різні періоди спостереження за пацієнтами з Q-ІМ. Аналіз отриманих результатів показав, що найбільш оптимальною щодо величини позитивної прогностичної цінності точкою поділу на кривій AUC для ММП-9 стала величина 25,4 нг/мл (AUC ROC = $0,63 \pm 0,006$, чутливість = 70,9%, специфічність = 64,5%), зареєстрована на 21 день розвитку захворювання. Пікові концентрації, характерні для першого дня захворювання, особливо перевищують 18,5 нг/мл зберігають свій вплив щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації та порушення релаксаційних якостей міокарда, зниження ФВ ЛШ без істотної втрати специфічності при пролонгації спостереження. Однак чутливість і позитивна прогностична цінність елевації рівня ММП-9 вище 25,4 нг/мл має значно більш високий прогностичний потенціал.

Дані, які наведені у табл. 3.27, свідчать про те, що точка поділу III і IV квартиля плазмової концентрації NT-pro-MHUP, відповідна 885 пмоль/л, і зареєстрована в першу добу виникнення ІМ, має найбільш високу прогностичну цінність щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і зниження величини його ФВ протягом наступних 60 діб спостереження в порівнянні з точками поділу нижчих квартилей (чутливість = 89%, позитивна прогностична цінність = 85%; специфічність = 86 %). Навпаки, аналогічна точка поділу вмісту NT-pro-MHUP, зареєстрована на 21-у і 60-у добу ІМ відповідно, не мали порівнянь з вище зазначеним прогностичним потенціалом щодо клінічно значимої післяінфарктної дилатації в когорті пацієнтів з Q-ІМ і ФВ, що перевищує 40%.

Таблиця 3.25

Прогностична цінність ММП-3 щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ. Результати ROC-аналізу

ROC- характеристики	Період спостереження								
	1-а доба			21-а доба			60-а доба		
Точка поділу, нг/мл	5,85	7,30	8,76	10,55	12,40	14,25	7,62	9,15	10,7
AUC	0,54±0,01	0,56±0,01	0,57±0,012	0,59±0,012	0,68±0,011	0,69±0,013	0,54±0,014	0,57±0,013	0,61±0,015
Чутливість, %	53,3	56	65,2	78	81	86	53,3	56	58
Позитивна прогностична цінність, %	67,7	72	81	71,3	81	81	67,7	76	76
Специфічність, %	61	63,3	77,3	77,3	78,5	83	61	67	54,3

Таблиця 3.26

Прогностична цінність ММП-9 щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ. Результати ROC-аналізу

ROC- характеристики	Період спостереження								
	1-а доба			21-а доба			60-а доба		
Точка поділу, нг/мл	9,80	14,2	18,5	18,6	22,10	25,4	9,95	12,70	15,46
AUC	0,50±0,004	0,52±0,006	0,52±0,01	0,56±0,011	0,60±0,013	0,63±0,006	0,51±0,005	0,52±0,008	0,53±0,006
Чутливість, %	47,1	53,3	56	60	64,5	70,9	48,2	56	55,3
Позитивна прогностична цінність, %	53,3	61,7	64,5	67,7	71,3	72	56,3	61,7	67,7
Специфічність,%	54,3	61	63,3	61,2	63,5	64,5	47,1	52,9	63,3

Таблиця 3.27

Прогностична цінність NT-pro-MHUP щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ. Результати ROC-аналізу

ROC- характеристики	Період спостереження								
	1-а доба			21-а доба			60-а доба		
Точка поділу, пмоль/л	397	691	885	374	599	849	157	231	305
AUC	0,63±0,012	0,64±0,011	0,70±0,013	0,60±0,010	0,63±0,009	0,68±0,012	0,46±0,014	0,50±0,013	0,54±0,015
Чутливість, %	81	83	89	56	56	65,2	53,3	56	58
Позитивна прогностична цінність, %	71,3	81	85	72	76	81	67,7	72	76
Специфічність%	77,3	83	86	63,3	67	77,3	61	63,3	54,3

Таким чином, в результаті нашого дослідження вдалося встановити, що у пацієнтів з Q-ІМ з ФВ більше 40% і при відсутності клінічних ознак СН III-IV ФК плазмова концентрація NT-pro-MHUP, що перевищує в першу добу розвитку захворювання 885 пмоль/л має найвищий прогностичний потенціал серед інших біологічних маркерів (ММП-3, ММП-9) щодо виникнення та прогресування ранньої дилатації порожнини ЛШ і зниження його тотальної скорочувальної здатності незалежно від індексу WMI, що характеризує тяжкість локального контрактильного дефіциту. При цьому моніторингування рівня NT-pro-MHUP при відсутності зниження ФВ нижче 40% без клінічних ознак помірної і важкої СН протягом 60 діб після формування ІМ не є необхідним з точки зору прогнозування тяжкості дилатації порожнини ЛШ і редукції його тотальної скорочувальної здатності у подальшій перспективі. Разом із цим, збереження високої прогностичної цінності елевації ММП-3 та ММП-9 на 21 добу спостереження може мати певні переваги перед NT-pro-MHUP при використанні цих маркерів як прогностичних сурогатних індикаторів виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій. З іншого боку, можна припустити, що комбінація двох або трьох біологічних маркерів з першого дня спостереження також може підвищити чутливість, специфічність та позитивну прогностичну цінність у відношенні наявності потенційно загрозливої дилатації порожнини ЛШ із порушенням його релаксації та тенденцією до супресії глобальної контрактильної здатності.

В табл. 3.28 наведено прогностичну цінність комбінації біологічних маркерів щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ. Як точки розподілу були використані cut-off на кривій AUC між III та IV квантилями плазмового вмісту маркерів. Як свідчать отримані результати, застосування комбінації будь-яких двох біологічних маркерів в першу добу спостереження майже не призводить до підвищення прогностичної значущості елевації NT-pro-MHUP вище за 885 пмоль/л. Проте у цьому випадку має місце тенденція до зростання чутливості тесту.

Разом із цим, при застосуванні трьох маркерів виявляється значне підвищення сумарної чутливості та позитивної прогностичної цінності до 94,1% та 88% відповідно без покращення специфічності тесту. На 21 добу спостереження прогностичні показники щодо використаних комбінацій біологічних маркерів виявились майже однаковими. Однак підвищення кількості застосованих для подальшого аналізу біологічних маркерів позитивно відбилося на тенденції щодо зростання сумарної специфічності, хоча цей тренд не досяг суттєвої значущості. На 60 добу спостереження найбільшу прогностичну цінність мала комбінація із трьох біологічних маркерів: ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP. При цьому застосування комбінації ММП-3 і ММП-9, або ММП-3 і NT-pro-MHUP, ММП-9 і NT-pro-MHUP не відобразилося на суттєвому підвищенні Ros-характеристик в порівнянні із такими, що були отримані при ізольованому використанні кожного із цих біологічних маркерів. При цьому будь-яких переваг між застосуванням ММП-3 і ММП-9, або ММП-3 і NT-pro-MHUP, ММП-9 і NT-pro-MHUP знайдено не було.

При порівнянні Ros-характеристик, які були отримані протягом усього періоду спостереження можна зробити висновок про те, що використання комбінації ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP в першу добу спостереження має найбільш сильний прогностичний потенціал щодо подальшого прогнозування виникнення несприятливого кардіального ремоделювання із зниженням контрактильної та релаксаційної здатності ЛШ.

Таблиця 3.28

Прогностична цінність комбінації біологічних маркерів щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ

ROC-характеристики	Біологічні маркери			
	ММП-3 та ММП-9	ММП-3 та NT-pro-MHUP	ММП-9 та NT-pro-MHUP	ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP
1-а доба				
Чутливість, %	86	89	88,2	94,1
Позитивна прогностична цінність, %	83,3	88	81	88
Специфічність, %	87,1	87,3	83,3	84,3
21-а доба				
Чутливість, %	86	85,9	87,1	88,2
Позитивна прогностична цінність, %	83,7	80,5	84,3	81,5
Специфічність, %	81	82,4	82,4	83,5
60-а доба				
Чутливість, %	65,9	69,4	70,9	81,2
Позитивна прогностична цінність, %	77,6	72,9	70,6	80
Специфічність, %	58,8	54,3	64,5	82,4

Послідуюча додаткова перевірка наявності похибки специфікації із метою запобігання появи системних відхилень для всіх регресійних моделей величини критерію Дарбіна-Уотсона завжди мала позитивні значення і була меншою за 4 од. Ці дані є прикладом того, що отримані регресійні моделі є якісними та незалежними від значень випадкових відхилень.

На рис. 3.9 наведені дані щодо якості регресійної моделі, сформованої на основі ROC-кривих. Як свідчать отримані дані, найбільша площа під кривою AUC виявлена при застосуванні трьох біологічних маркерів ММП-3 + ММП-9 + NT-pro-МНУП і складає 0,759, тоді як для ММП-3 + ММП-9, ММП-3 + NT-pro-МНУП та ММП-9 + NT-pro-МНУП цей показник мав наступні значення: 0,722; 0,702 та 0,698 відповідно.

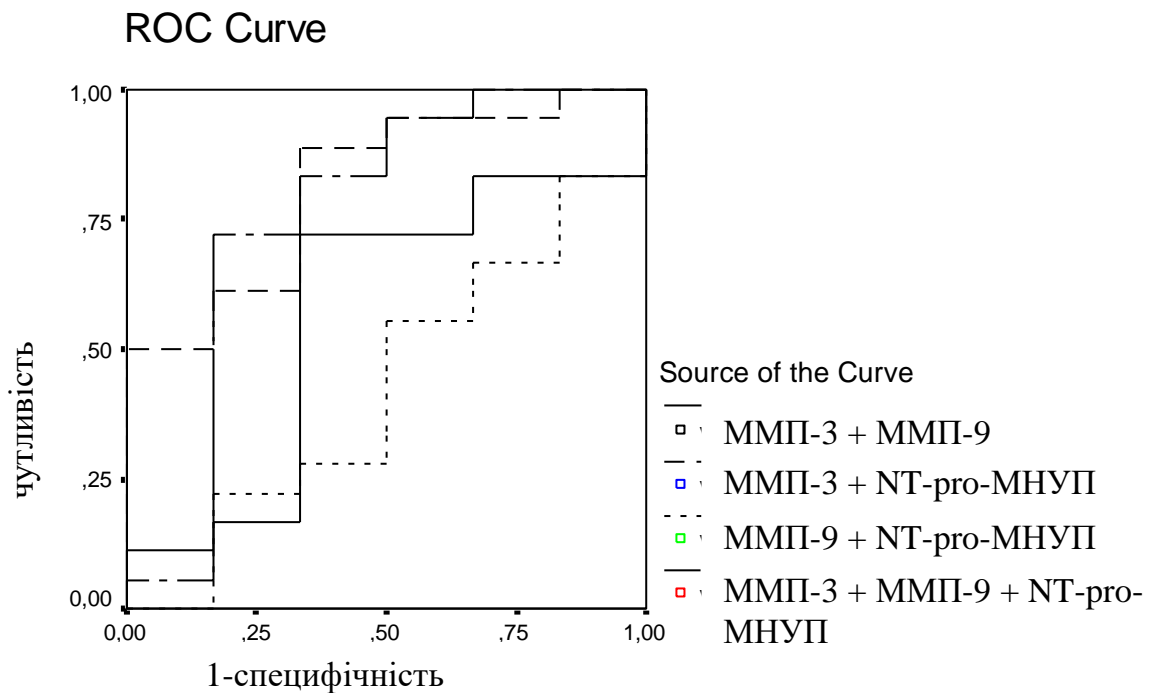


Рис. 3.9. ROC-криві, які отримано для комбінації біологічних маркерів щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ в першу добу спостереження.

На 21-шу добу спостереження при підвищенні кількості застосованих біологічних маркерів було виявлено тенденцію до зростання площини під кривою AUC (рис. 3.10). При цьому найменшу площину під кривою AUC яка дорівнювала 0,652 було виявлено при використанні комбінації ММП-9 + NT-pro-MHУП, а найбільшу – 0,810 – при залученні трьох біологічних маркерів. При пролонгації спостереження застосування із метою підвищення чутливості комбінації маркерів, що включають ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHУП, не призводило до суттєвого зростання площі під кривою AUC (рис. 3.11). Разом із цим, незалежно від періоду спостереження. Площа під кривою AUC мала значення, що перевищували 0,500 для усіх випадків. Все це свідчить, що якість регресійних моделей є цілком задовільною для задекларованої потужності цього статистичного аналізу.

ROC Curve

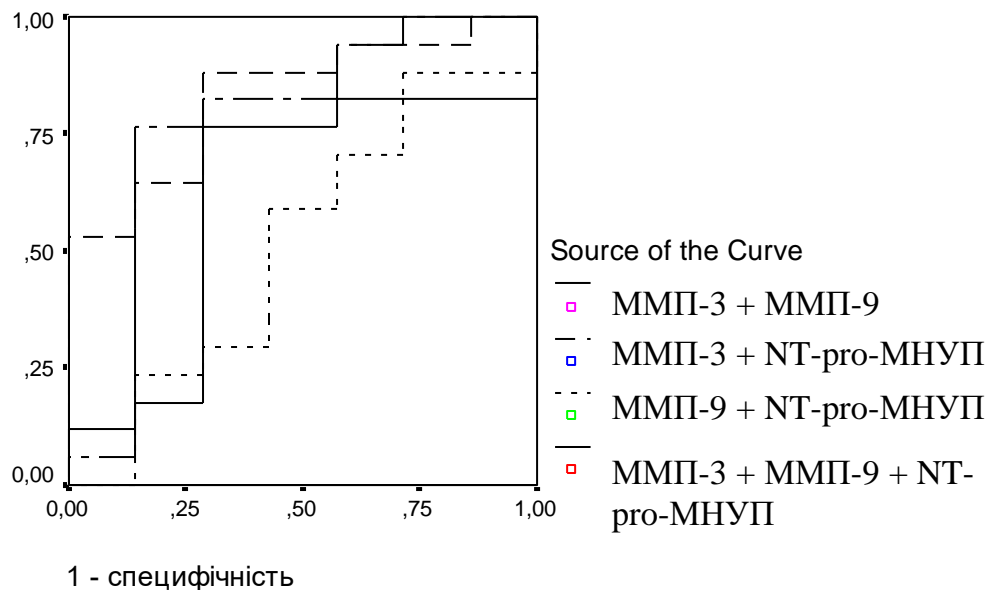


Рис. 3.10. ROC-криві, які отримано для комбінації біологічних маркерів щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ на 21-шу добу спостереження.

Пікові концентрації зазначених біологічних маркерів, що реєструються в першу добу спостереження, є оптимальними для проведення прогнозування еволюції післяінфарктного ремоделювання у хворих на Q-ІМ в подальшій перспективі.

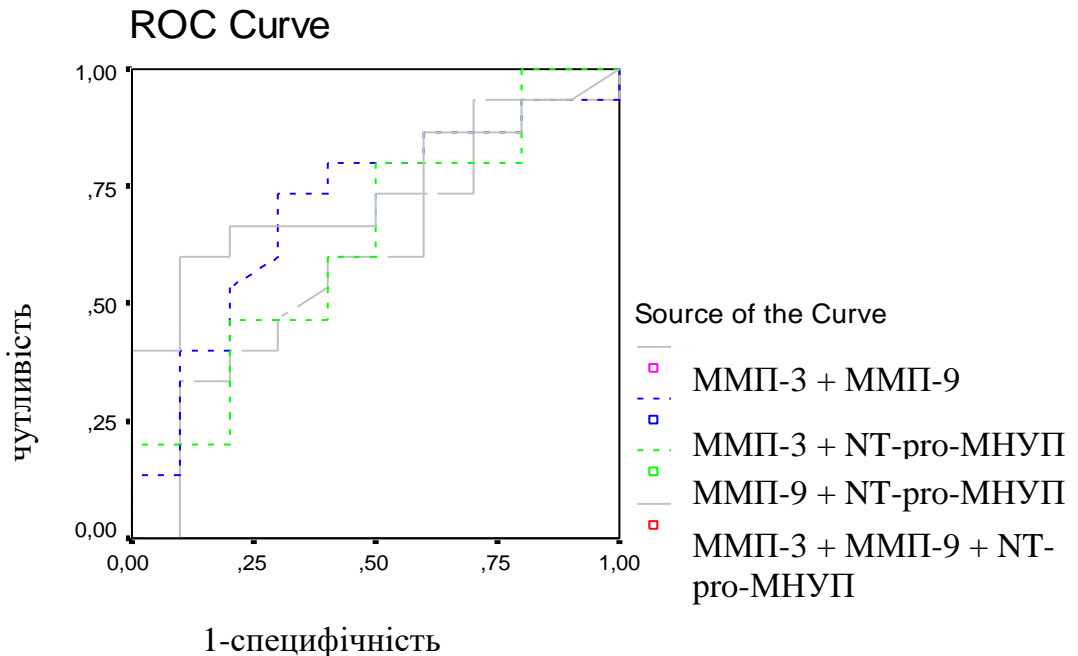


Рис. 3.11. ROC-криві, які отримано для комбінації біологічних маркерів щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і виникнення релаксаційної / контрактильної дисфункції міокарда у пацієнтів із Q-ІМ на 60-ту добу спостереження.

Таким чином, результати дослідження виявляють наявність перспектив щодо використання пікових концентрацій ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP без суттєвої необхідності у подальшому моніторингу останніх із метою прогнозування потенційно несприятливого кардіального ремоделювання ЛШ після Q-ІМ незалежно від стратегії лікування.

Результати цього розділу опубліковані у роботах:

1. Самура Т. О. Матриксна металопротеїназа-3, матриксна металопротеїназа-9 та N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду як предиктори кардіального ремоделювання у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / Т. О. Самура // Медичні

- перспективи. – 2012. – № 1. – С.40–46.
2. Панасенко Т.А. Сопоставление состояния variability сердечного ритма сердца и интенсивности кардиальности ремоделирования у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / Т.А. Панасенко // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2010. – Т. 28: матеріали Всеукр.конф.молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2010» (13-14 трав. 2010р.). – С. 62–63.
 3. Самура Т.А. Роль матриксних металлопротеиназ как маркеров повреждения при инфаркте миокарда / Т. А. Самура, А. Е. Березин // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: матеріали XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лют. 2011 р.). – Х., 2011. – С. 382–390.
 4. Березин А. Е. Роль циркулирующих стромелизинов как предикторов кардиального ремоделирования пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Патологія. – 2011. – № 3. – С. 17–23.
 5. Березин А. Е. Роль элевации мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, как маркера раннего постинфарктного ремоделирования / А.Е. Березин, Т.А. Самура // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–13.
 6. Березин О. Є. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер раннього післяінфарктного ремоделювання: результати когортного дослідження / О.Є. Березин, Т.О. Самура // Укр. кардіол. журн. – 2012. –№3. – С.65-71.
 7. Березин А. Е. Плазменное содержание матриксной металлопроиназы-3 как маркер раннего постинфарктного кардиального ремоделирования / А. Е. Березин, Т. А. Панасенко // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лют. 2011 р.). – Х., 2010. – С.14–15.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПЛАЗМОВИМ ВМІСТОМ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ -3 ТА -9, N-ТЕРМІНАЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ КЛІНІЧНИХ ПОДІЙ ПРИ КОРОТКОСТРОКОВОМУ ТА ОДНОРІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ЗА ХВОРИМИ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

На протязі одного року спостереження первинна клінічна кінцева точка була зареєстрована у 17 пацієнтів, які склали 1-у підгрупу. Усі останні хворі, що вижили, були включені до 2-ї підгрупи з метою подальшої обробки отриманих даних. Загальна характеристика обох підгруп відображена у табл. 4.1. Як свідчать дані таблиці, особи, що склали обидві підгрупи, суттєво не відрізнялися один від одного за віком. Проте, серед хворих першої підгрупи, частіше зустрічались чоловіки. Серед анамнестичних даних, які було проаналізовано, у пацієнтів із кінцевими точками, найбільше значення мали перенесений ІМ, наявність стенокардії напруги безпосередньо перед виникненням Q-ІМ, хронічна СН I-II ФК NYHA, цукровий діабет 2 типу, схильність до паління, гіперліпідемія та обтяжений за ранньою ІХС сімейний анамнез. Зазначені анамнестичні фактори ризику несприятливого прогнозу вірогідно частіше зустрічались серед пацієнтів першої ніж другої підгрупи. З іншого боку, за таким фактором, як АГ, статистично значимих розбіжностей між підгрупами встановлено не було. Крім того, достовірно частіше кінцеві точки зустрічались у пацієнтів із ураженням трьох і більше коронарних артерій, тоді як одне судинне ураження було верифіковано тільки у 11,8% осіб першої підгрупи. Проте, у пацієнтів другої підгрупи одне та двох судинне ураження коронарних артерій зустрічалось вірогідно частіше.

Таблиця 4.1

Характеристика пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні

Характеристики	Вся група хворих (n=85)	Підгрупи хворих	
		1-а (n=17)	2-а (n=68)
1	2	3	4
Демографічні дані			
Вік, роки	56,89±9,29	59,10±2,35	55,0±5,11, p>0,1
Чоловіча стать	47 (55,3%)	14 (82,4%)	33 (48,5%); p<0,001
Анамнестичні данні			
ІМ	15 (17,6%)	9 (52,9%)	6 (8,8%) p<0,001
Стенокардія напруги	18 (21,2)	8 (47%)	10 (14,7%) p<0,001
Хронічна СН I-II ФК NYHA	4 (4,7%)	2 (11,8%)	2 (2,94%) p<0,001
Цукровий діабет 2 типу	8 (9,4%)	3 (17,6%)	5 (7,4%) p<0,05
АГ	52 (61,2%)	10 (58,8%)	42 (61,7%), p>0,1
Схильність до паління	14 (16,4%)	8 (47%)	6 (8,8%), p<0,001
Обтяжений за ранньою ІХС сімейний анамнез	6 (7,1%)	4 (23%)	2 (2,94%), p<0,001
Гіперліпідемія	28 (32,9%)	15 (88,2%)	13 (19,1%), p<0,05
Кількість уражених коронарних артерій (за даними КАГ)			
1	24 (28,2%)	2 (11,8%)	22 (32,4%), p<0,001
2	27 (31,8%)	4 (23%)	25 (36,8%), p<0,001
3 та більше	34 (40%)	11 (64,7%)	23 (33,8%), p<0,001
Фактори ризику несприятливого результату при госпіталізації			
GRACE індекс	113±27	110±15	115±20; p<0,1
Клас гострої СН за Killip вище 1	12 (14,1%)	9 (52,9%)	3 (4,4%); p<0,05
Реваскуляризаційні процедури при госпіталізації			

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
ТЛТ	54 (63,5%)	2 (11,8%)	52 (76,4%); p<0,05
Ургентна перкутантна балонна ангіопластика	16 (18,8%)	-	16 (23,5%)
Стентування	9 (10,6%)	-	9 (13,2%)
Медикаментозна терапія при виписці			
Ацетилсаліцилова кислота	82 (96,4%)	17 (100%)	65 (95,6%) p>0,1
Клопідогрель	76 (89,4%)	13 (76,5%)	63 (92,6%) p<0,05
Статини	71 (83,5%)	15 (88,2%)	56 (82,4%) p>0,1
Бета-АБ	68 (80%)	14 (82,4%)	54 (79,4%) p>0,1
ІАПФ/АРА	77 (90,6%)	14 (82,4%)	63 (92,6%) p>0,05
Вміст біологічних маркерів			
ММП-3, нг/мл	7,6; 95% ДІ= 3,5-9,10	9,7; 95% ДІ= 6,6-11,0	6,5; 95% ДІ= 4,8-8,8; p<0,05
ММП-9, нг/мл	16,7; 95% ДІ=5,5-22,7	18,1; 95% ДІ=7,1-22,7	16,7; 95% ДІ=6,3-19,0; p>0,05
NT-pro-MHUP, пмоль/л	315; 95% ДІ=189-686	885; 95% ДІ=375-1280	204; 95% ДІ=105-549; p<0,001

Примітка: ТЛТ - тромболітична терапія, АБ - аденоблокатор, ММП - матриксна металопротеїназа, СН - серцева недостатність, ДІ - довірчий інтервал, НУП - натрійуретичний пептид, ІМ - інфаркт міокарда, АРА - антагоніст рецепторів до ангіотензину-2, ІАПФ - інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту

За індексом GRACE, який обчислювався безпосередньо після госпіталізації пацієнтів в профільне відділення, обидві підгрупи не відрізнялися один від одного. Однак серед осіб, що склали першу підгрупу, вірогідно частіше зустрічався клас гострої СН вище за перший.

Необхідно відзначити, що серед померлих хворих значно рідше проводилась ТЛТ, а перкутантна балонна ангіопластика та стентування взагалі не виконувались. При порівнянні інших підходів щодо лікування між підгрупами пацієнтів, що аналізуються, було встановлено той факт, що призначення клопідогрелю значно частіше використовувалось у хворих, які вижили. Проте вірогідних розбіжностей між частотами призначення інших класів лікарських засобів у пацієнтів із першої та другої підгруп встановлено не було.

Пацієнти із несприятливими клінічними випадками за ініціальним вмістом біологічних маркерів, таких як ММП-3 та NT-pro-MHUP, переважали тих, хто вижив. Проте середній рівень ММП-9 в першу добу спостереження в обох підгрупах хворих був цілком відповідний.

Основними причинами настання смертельного результату з'явилися повторний фатальний ІМ і раптова серцева смерть (82,4% і 17,6% відповідно) (табл. 4.2). Крім того, у 1-ій підгрупі пацієнтів були відзначені в 11,8% випадків вперше виникла СН, в 23,5% - госпіталізація внаслідок прогресування хронічної СН, в 11,8% - проведена перкутантна балонна ангіопластика або стентування, а також 17,6 % - нефатальний повторний ІМ. Таким чином, загальна кількість очікуваних кардіоваскулярних подій у 1-ій підгрупі пацієнтів склала 28 в порівнянні з 2-ю, в якій цей показник дорівнював 21 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2

Основні кардіоваскулярні події, зареєстровані як кінцеві точки у пацієнтів, включених в дослідження

Характеристики	Вся група хворих (n=85)	Підгрупи хворих	
		1-а (n=17)	2-а (n=68)
Фатальний повторний ІМ	14 (16,4%)	14 (82,4%)	-
Нефатальний повторний ІМ	10 (11,7%)	3 (17,6%)	7 (10,3%) p<0,05
Раптова серцева смерть	3 (3,5%)	3 (17,6%)	-
Балонна ангіопластика / стентування	7 (8,3%)	2 (11,8%)	5 (7,4%) p<0,02
Вперше зареєстрована СН	7 (8,3%)	2 (11,8%)	5 (7,4%) p<0,05
Госпіталізація внаслідок прогресування СН	8 (9,4%)	4 (23,5%)	4 (5,9%) p<0,001
Всього подій	49 (57,6%)	28 (-)	21 (30,9%) p<0,05

Примітка: достовірність розбіжностей розрахована за критерієм χ^2

Для оцінки прогностичного значення циркулюючих концентрацій біологічних маркерів був проведений ROC-аналіз (рис. 4.1, 4.2 і 4.3). У результаті отриманих даних вдалося встановити, що в перший день спостереження оптимальною точкою поділу (cut-off point) на кривій AUC для ММП-3 є 9,7 нг/мл (AUC ROC = $0,87 \pm 0,051$, чутливість = 77,8 %, специфічність = 90,8%) (табл. 4.3). Cut-off point для ММП-9 склала 18,1 нг/мл (AUC ROC = $0,80 \pm 0,026$, чутливість = 70,5%, специфічність = 75%), а для NT-pro-MHUP - 885 пмоль/л (AUC ROC = $0,72 \pm 0,03$, чутливість = 58%, специфічність = 68,6%). При додатковій перевірці наявності похибки специфікації із метою запобігання появи системних відхилень для всіх прогностичних моделей величини критерію Дарбіна-Уотсона була менш за 4 од. та завжди перевищувала нульовий рівень, що дає можливість розглядати отримані регресійні моделі як якісні та незалежні від значень випадкових відхилень.

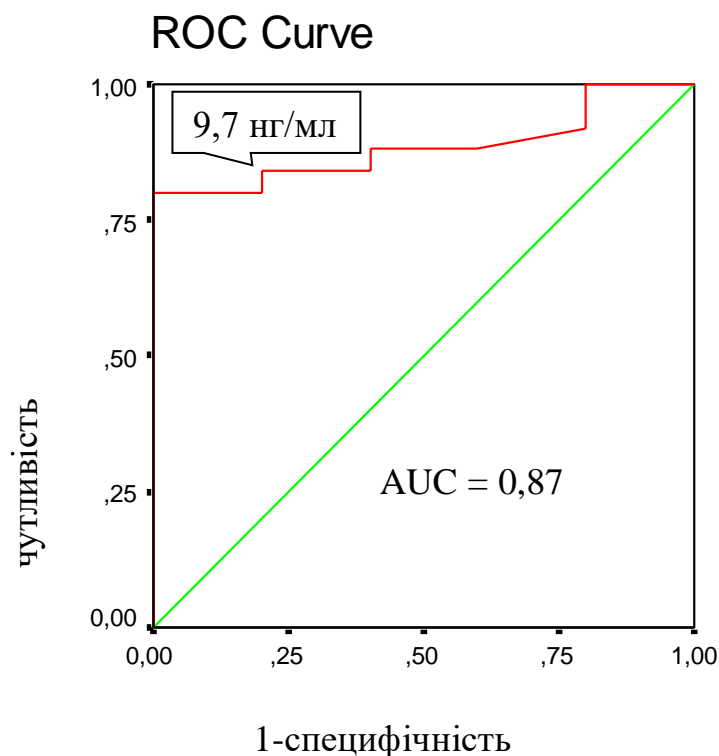


Рис. 4.1. ROC-крива для циркулюючої ММП-3 у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда.

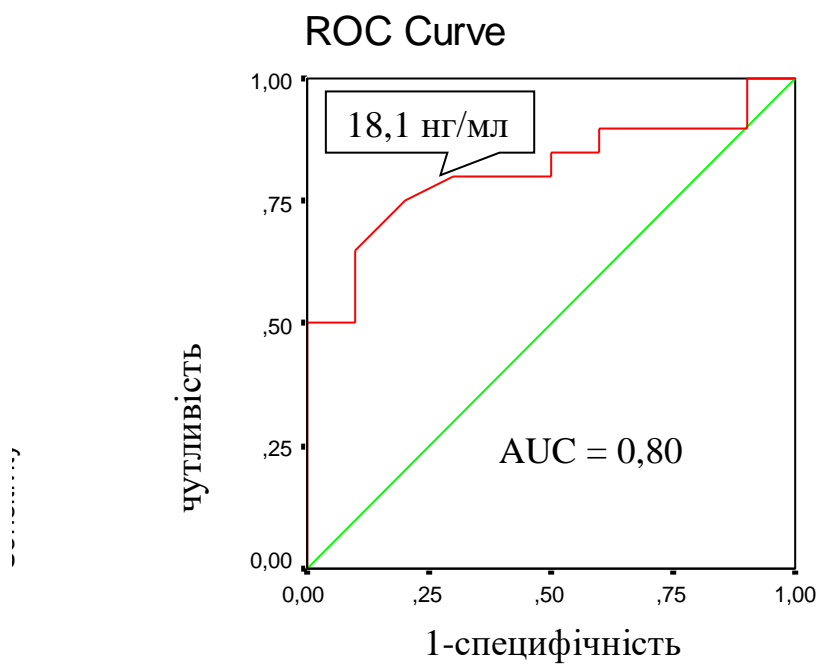


Рис. 4.2. ROC-крива для циркулюючої ММП-9 у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда.

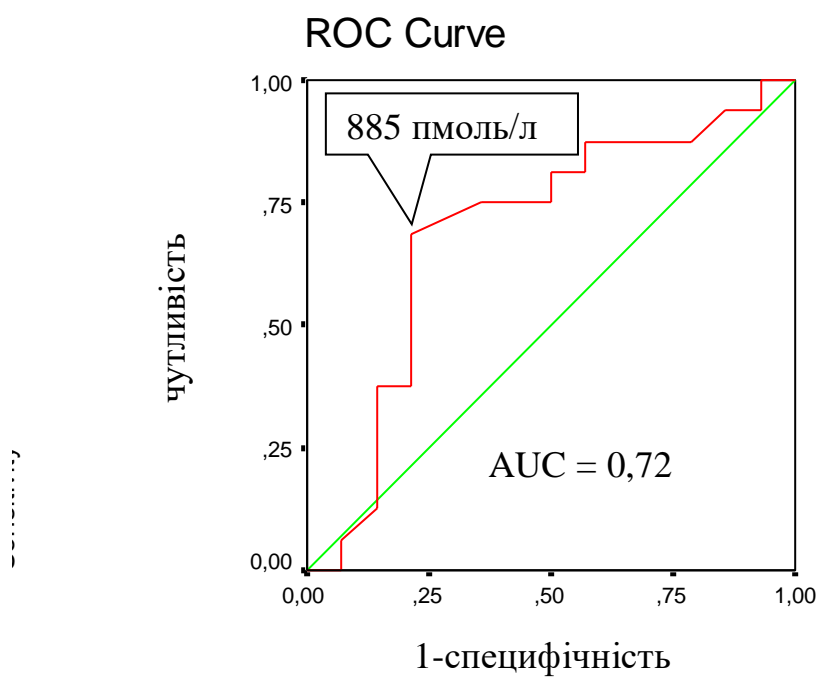


Рис. 4.3. ROC-крива для циркулюючої NT-pro-MHNP у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда.

Таким чином, відсутність автокореляції між послідовними відхиленнями є гарантією, що отримані регресійні моделі не мають порушень специфікації та можуть бути проаналізовані у відношенні їх клінічної значущості.

Для отримання чисельного значення клінічної значущості тесту, а також для порівняння трьох зазначених вище тестів, був використаний показник AUC (Area Under Curve). В результаті аналізу отриманих даних вдалося встановити, що в перший день спостереження для оптимальної точки поділу показник AUC для ММП-3 складає $0,87 \pm 0,051$, для ММП-9 AUC виявився рівним $0,80 \pm 0,026$, а для NT-pro-MHUP - $0,72 \pm 0,03$ (табл. 4.3). Таким чином, прогностична якість моделі для ММП-3 і ММП-9 розцінюється як дуже добра, а для NT-pro-MHUP - як добра.

Таблиця 4.3.

Результати ROC— аналізу для циркулюючої ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP у пацієнтів з гострим Q-ІМ

ROC-характеристики	Біологічні маркери		
	ММП-3	ММП-9	NT-pro-MHUP
Точка розподілу,	9,7 нг/мл	18,1 нг/мл	885 пмоль/л
AUC	$0,87 \pm 0,051$	$0,80 \pm 0,026$	$0,72 \pm 0,03$
Чутливість %	77,8	70,5	58
Позитивна прогностична цінність, %	32	41	31
Специфічність, %	90,8	75	68,6

При аналізі кривої накопичення клінічних точок за період спостереження у пацієнтів із Q-ІМ протягом одного року в залежності від ініціального пікового вмісту ММП-3 було встановлено, що достовірні розбіжності між кількістю очікуваних подій виявлялися наприкінці післяінфарктного періоду між 49 та 60 добою спостереження та зберігалися при подальшому спостереженні (рис. 4.4). Криві накопичення клінічних точок продовжують

розходитись, виявляючи наявність залежності клінічного перебігу захворювання в залежності від ініціальних пікових концентрацій ММП-3.

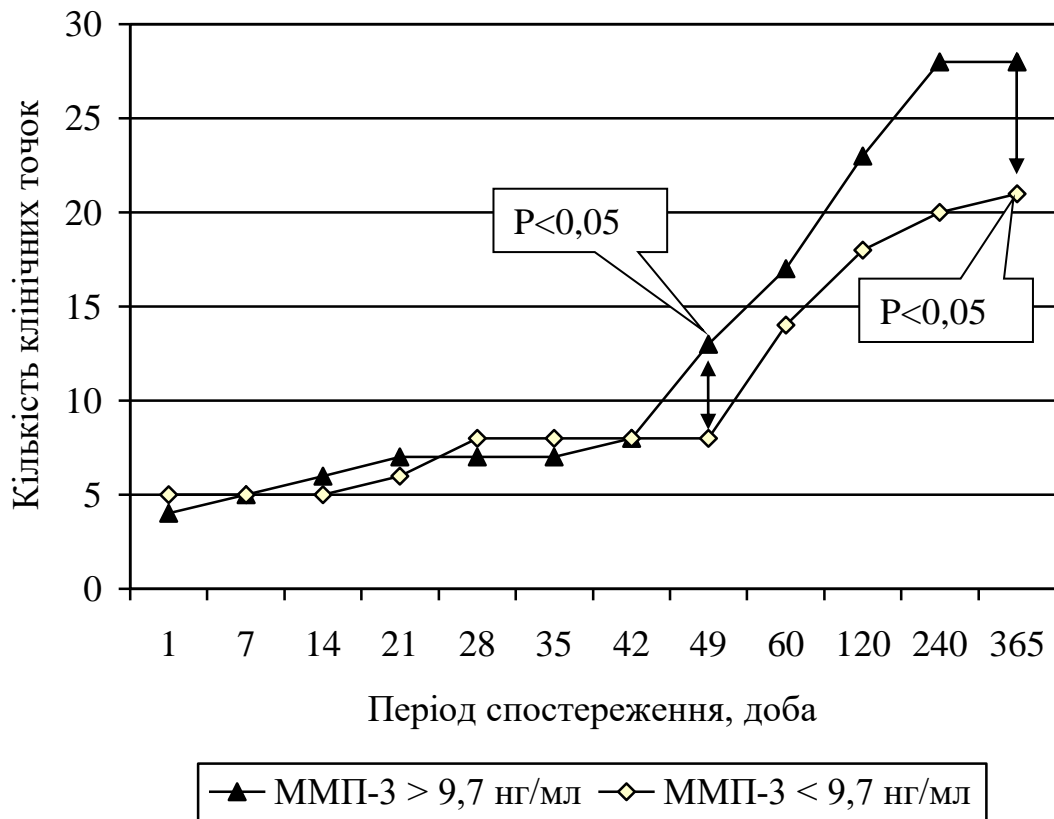


Рисунок 4.4. Тренди накопичення клінічних точок за період спостереження у пацієнтів із Q-інфарктом міокарда протягом одного року в залежності від ініціального пікового вмісту ММП-3.

Аналогічний аналіз був проведений для пацієнтів із ініціальним піковим рівнем циркулюючої ММП-9 більш та менш ніж 18,1 нг/мл (рис. 4.5). Як свідчать отримані дані, тренди накопичення випадків дещо наближалися один до одного протягом перших 4 тижнів захворювання, а потім починали розходитись. Разом із цим, вірогідні розбіжності у накопиченні клінічних точок між хворими із різним рівнем ММП-9 виявлялися починаючи із 42 тижня та досягали максимальних значень після завершення госпітального періоду лікування між 49 та 60 тижнем. Після цього терміну криві розташовувалися майже паралельно одна одній до

завершення клінічного спостереження, яке відбувалося через один рік після виникнення гострого ІМ.

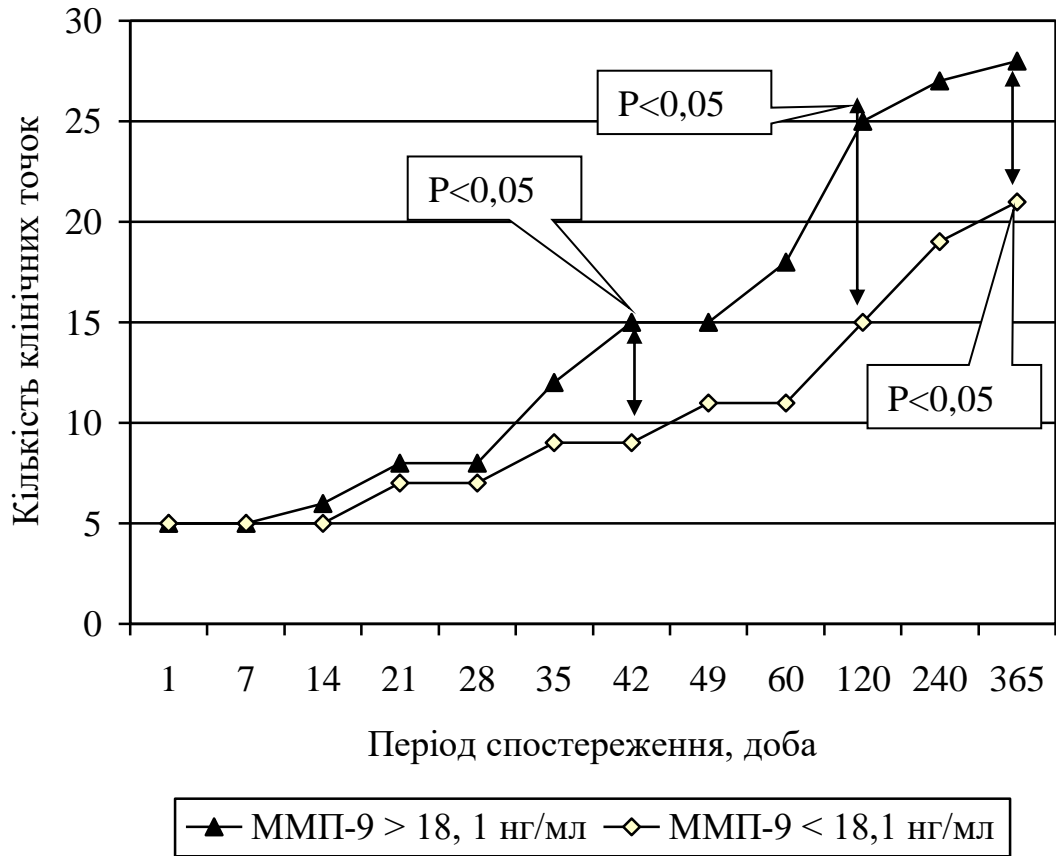


Рис. 4.5. Тренди накопичення клінічних точок за період спостереження у пацієнтів із Q-інфарктом міокарда протягом одного року в залежності від ініціального пікового вмісту ММП-9.

Тренди накопичення клінічних точок за період спостереження у пацієнтів із Q-інфарктом міокарда протягом одного року в залежності від ініціального пікового вмісту NT-pro-MHUP були дещо зіставлені з такими, що притаманні ММП-9 (рис. 4.6). Проте розходження кривих починалося вже з 7 доби, але набувало статистичної значущості тільки з 49 тижня й досягало максимальних значень на 60 тижні. При цьому розходження трендів зберігалось на цьому рівні до кінця спостереження за хворими, але вже з 34-35 тижня тренди починали проявляти тенденцію до зниження. Можливо,

лімітований період спостереження є певною причиною, яка не дозволила отримати дані про втрату прогностичного потенціалу ініціальної елевації NT-pro-MHУП при пролонгації дослідження.

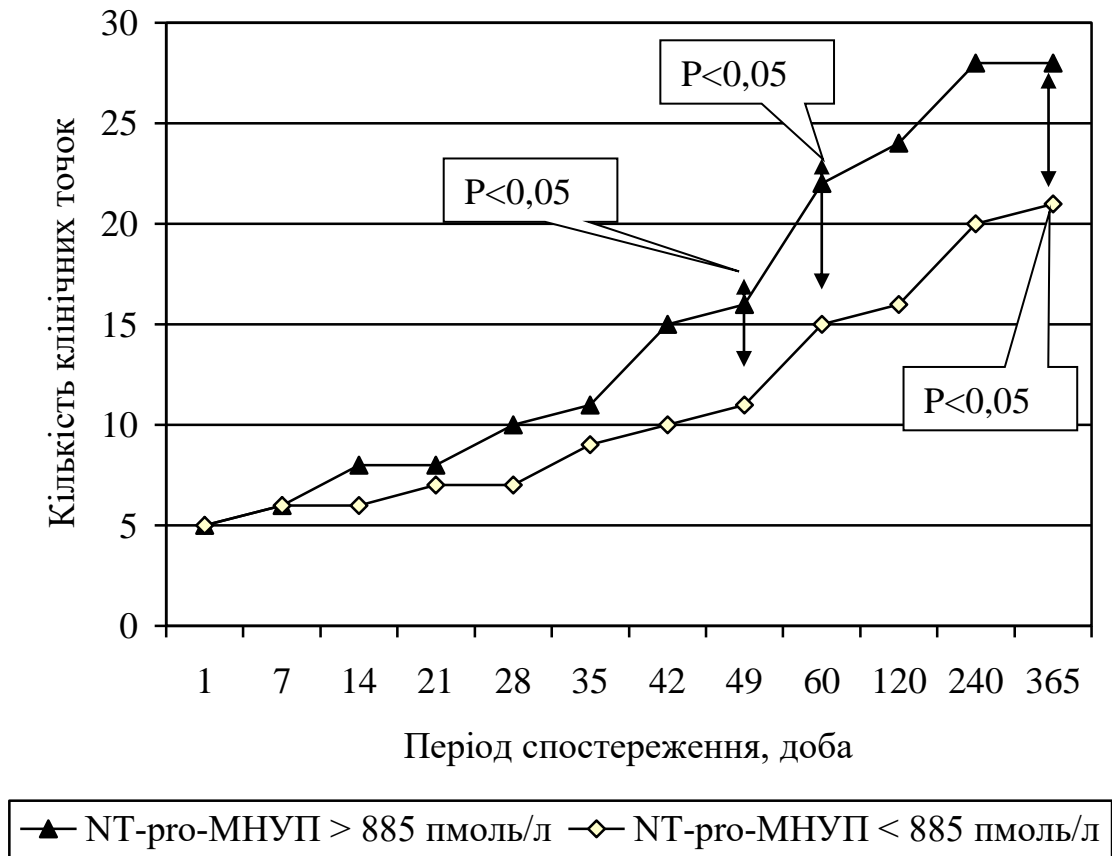


Рис. 4.6. Тренди накопичення клінічних точок за період спостереження у пацієнтів із Q-інфарктом міокарда протягом одного року в залежності від ініціального пікового вмісту NT-pro-MHУП.

Таким чином, були отримані дані, які свідчать про наявність асоціації між плазмовим вмістом біологічних маркерів та частотою зустрічаємості кардіоваскулярних подій протягом одного року спостереження. Проте отримані регресійні логістичні моделі ґрунтуються на припущенні ізольованості впливу зазначених факторів на клінічний перебіг захворювання. З іншого боку, у розділі 3 досліджено залежність вмісту ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHУП від анамнестичних, клінічних, кардіогемодинамічних та інших факторів. Тому доцільно перевірити припущення, що ці фактори

можуть зберігати свій вплив на клінічний перебіг, зокрема виживаємість хворих, незалежно від вмісту біологічних маркерів. З цією метою як факторні ознаки прогностичної моделі були використані показники, що визначали стан хворого на етапі включення в дослідження, а саме: стать (X1), вік (X2), ІМ в анамнезі (X3), АГ (X4), цукровий діабет 2 типу в анамнезі (X5), схильність до паління (X6), обтяжений сімейний анамнез за раннім виникненням ІХС (X7), багатосудинне ураження КА (X8), наявність нестабільної атероми в ІЗА (X9), індекс GRACE (X10), ФК СН (X11), клас гострої СН по Killip вище за І (X12), WMI (X13), КДО ЛШ (X14), КСО ЛШ (X15), ФВ ЛШ (X16), ФВ ЛП (X17), КДТ ЛШ (X18), МС (X19), загальний ХС (X20), ХС ЛПВЩ (X21), ХС ЛПНЩ (X22), ХС ЛПДНЩ (X23) гіперліпідемія в анамнезі (X24), глюкоза натще (X25), ММП-3 (X26), ММП-9 (X27) та NT-pro-MHUP (X28) (всього 28 показників).

Після виділення дисперсії для кожного фактора застосували метод «кам'янистого факторіального осипища» із визначенням критерію Кеттеля та Кайзера (рис. 4.7). Аналіз отриманих даних показав, що достатня кількість факторів впливу, власне значення дисперсії яких перевищує 1,0 із використанням критерію Кайзера, відрізається числом 17. До останніх включаються наступні фактори: вік, чоловіча стать, цукровий діабет 2 типу, АГ, гіперліпідемія в анамнезі, обтяжений сімейний анамнез за раннім виникнення ІХС, ФК СН, ФВ ЛШ, індекс GRACE, клас гострої СН по Killip вище за І при госпіталізації, схильність до паління, багатосудинне ураження КА, наявність нестабільної атероми в ІЗА, WMI, ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP. Проте оптимальна кількість факторів впливу, яка оцінена із критерієм Кеттеля, є значно меншою і дорівнює трьом. Враховуючи те, що існують певні лімітації щодо ідентифікації оптимальної кількості факторів впливу методом «кам'янистого факторіального осипища», був проведений уні- та мультиваріантний аналіз прогностичного значення виявлених факторів.

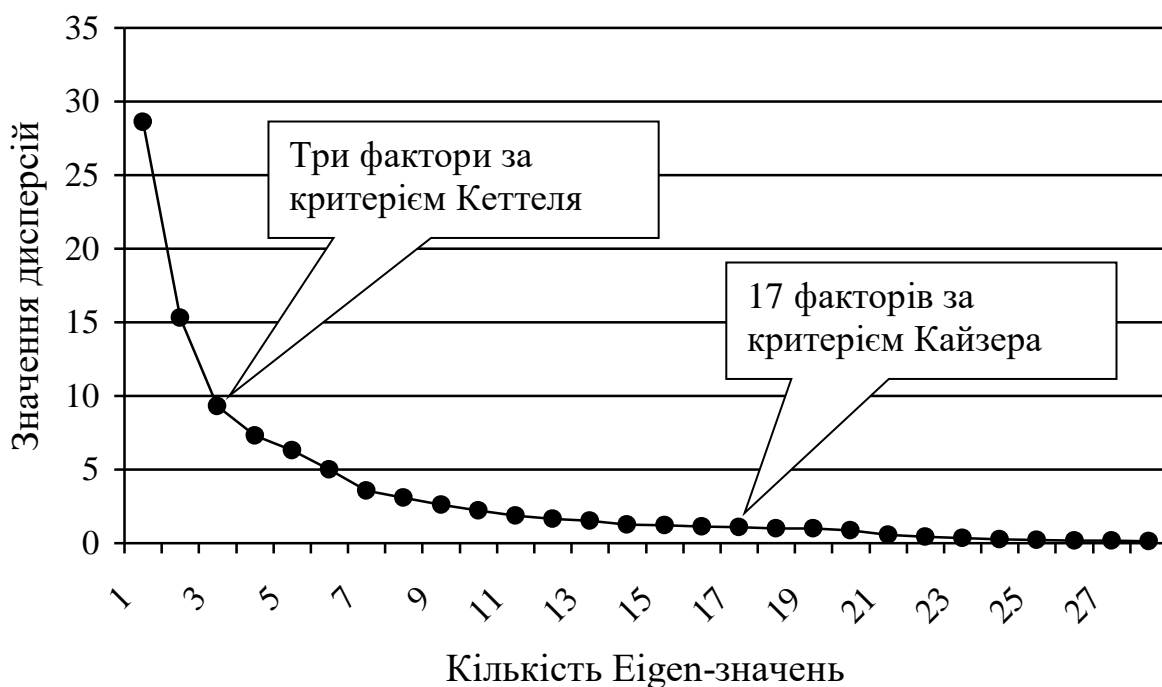


Рисунок 4.7. Результати факторного аналізу за критеріями Кеттеля та Кайзера щодо визначення найбільш вагомих факторів впливу на перебіг інфаркту міокарда методом «кам'янистого факторіального осипища».

Припустимо, що всі 17 виявлених коваріант незалежно від величини особистої дисперсії можуть справляти значний вплив на виживаємість хворих із нелінійним накопиченням кінцевих точок. Тому перевірили припущення щодо експоненціальності характеру розподілу варіанс шляхом розрахунку показника інтенсивності експоненціальності і зіставлення його зі стандартними значеннями експоненціальних порядкових статистик альфа. При порівнянні отриманих даних за критерієм χ^2 (34,17 проти 101,87 відповідно; $P < 0,05$) було отримано достовірні розбіжності між статистиками, що свідчить про експоненціальний характер розподілу варіанс. Таким чином, вказаний характер розподілу потребує подальшого аналізу із використанням непараметричної інтенсивної моделі пропорціональності за методом Кокса.

При проведенні уніваріантного аналізу виявилось, що найбільшу позитивну прогностичну цінність по відношенню зустрічаємість «твердої» клінічної кінцевої точки мають клас гострої СН за Killip вище ніж перший

при госпіталізації (BP=2,72; 95% ДІ=1,70–3,24; P=0,042), ММП-3 (BP=2,68; 95% ДІ=1,40–4,32; p<0,05), ФВ ЛШ (BP=2,60; 95% ДІ=1,50–3,30; p<0,001), ММП-9 (BP=2,50; 95% ДІ=1,10–3,70; p<0,05), багатосудинне ураження коронарних артерій (BP=2,12; 95% ДІ=1,12–3,31; p<0,05), наявність нестабільної атероми в ІЗА (BP=2,06; 95% ДІ=1,65–3,00; p<0,05), чоловіча стать (BP=2,02; 95% ДІ=1,55–2,80; p<0,05), вміст NT-pro-MHUP (BP=1,98; 95% ДІ=1,16–2,80; p<0,05) та WMI (BP=1,36; 95% ДІ=1,09–2,60) (табл. 4.4). В поліваріантній моделі прогностична цінність зазначених вище факторів збереглася, хоча абсолютні величини BP дещо знизилися. Це, зокрема, означає, що виявлені фактори ризику можуть мати незалежний вплив щодо настання несприятливого клінічного результату захворювання. Разом із цим, необхідно відзначити, що використаний метод пропорційної інтенсивності за Коксом ґрунтується на припущенні щодо незалежності впливу кожного із вказаних факторів від часу протягом усього періоду спостереження. Але доведений факт наявності експоненціального характеру розподілу варіанс частот зустрічаємості кінцевих точок свідчить про можливість недооцінки деяких факторів впливу особливо при коротко тривалому спостереженні. Для хворих, які були включені в дослідження, це означає, що може існувати низка факторів, значущість яких за методом Кокса не в повній мірі відповідає очікуваним значенням.

Для виявлення значущості впливу кожної з виділених факторів був використаний метод побудови логістичної регресійної моделі прогнозування. Модель виявилася адекватною та достовірною за критерієм χ^2 ($\chi^2=35,4$, p<0,001). Результати аналізу коефіцієнтів моделі найбільш значущих варіанс наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.4

Прогностичний значення деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Результати уні- та мульти варіантного аналізу

Характеристики	BP (уніваріантна модель)			BP (поліваріантна модель)		
	М	95% ДІ	p	М	95% ДІ	p
Вік	1,10	1,01–1,11	<0,001	0,98	0,90–1,02	<0,05
Чоловіча стать	2,02	1,55–2,80	<0,05	1,88	1,02–2,64	<0,05
ФК СН	1,26	1,02–3,40	<0,05	1,25	1,00–3,11	<0,05
ФВ ЛШ	2,60	1,50–3,30	<0,001	2,20	1,10–3,10	<0,001
індекс GRACE	1,12	0,98–1,80	>0,2	1,10	0,88–1,50	>0,1
Багато судинне ураження КА	2,12	1,12–3,31	<0,05	2,09	1,02–2,90	<0,05
Наявність нестабільної атероми в ІЗА	2,06	1,65–3,00	<0,05	2,00	1,46–2,92	<0,05
ММП-3	2,68	1,40–4,32	<0,05	2,66	1,10–4,00	<0,01
ММП-9	2,50	1,10–3,70	<0,05	2,22	1,04–3,20	<0,02
NT-pro-MHUP	1,98	1,16–2,80	<0,05	1,56	1,16–2,80	<0,01
Клас гострої СН по Killip вище за I	2,72	1,70–3,24	<0,042	2,50	1,03–3,30	<0,05
WMI	1,36	1,09–2,60	<0,05	1,36	0,87–2,10	<0,05
Цукровий діабет 2 типу	1,25	1,16–2,55	<0,05	1,24	1,11–2,42	<0,05
АГ	1,03	0,98–1,70	>0,2	1,04	0,98–1,80	<0,05
Схильність до паління	1,26	0,84–2,10	>0,1	1,09	0,74–2,00	>0,1
Обтяжений сімейний анамнез за раннім виникнення ІХС	1,06	1,00–3,10	<0,05	1,02	0,60–2,80	>0,05
Гіперліпідемія	1,15	1,02–2,10	<0,05	1,16	1,00–2,24	<0,05

Примітка: BP - відносний ризик, ДІ - довірчий інтервал, М - мода, p - критерій достовірності відмінностей, ФК - функціональний клас, ФВ - фракція викиду, СН - серцева недостатність, ММП - матриксна металопротеїназа, МНУП - мозковий натрійуретичний пептид, АГ - артеріальна гіпертензія, ІХС - ішемічна хвороба серця

Таблиця 4.5

Прогностичне значення факторних коваріанс в логістичній регресійній моделі

Фактор впливу	Значення коефіцієнту прогнозування, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнту прогнозування від 0	Відношення шансів	
			M	95% ВІ
Рівень ММП-3 нижче за 9,7 нг/мл	-13,8±1,40	0,011	0,42	0,2–0,86
Рівень ММП-9 нижче за 18,1 нг/мл	-13,5±1,50	0,025	0,50	0,3–0,73
Рівень NT-pro-MHUP нижче за 885 пмоль/л	-12,5±2,38	0,036	0,62	0,1–0,89
ФВ ЛШ	-0,36±0,11	0,05	0,68	0,44-1,00
WMI	-0,40±0,14	0,070	0,76	0,64-1,00
індекс GRACE	-0,36±0,11	0,064	0,70	0,43-0,95
Багато судинне ураження КА	-0,37±0,13	0,066	0,72	0,45-0,94
Клас гострої СН по Killip вище I	1,0±0,17	0,10	1,01	0,83-1,11
Вік	1,1±0,18	0,12	1,02	0,88-1,18
Const	2,46±0,30	0,15	2,11	1,67-2,90

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, які найбільшою мірою пов'язані з оптимальним прогностичним потенціалом був використаний метод покрокового виключення. В результаті аналізу було відібрано 4 ознаки, які мають найвищу величину позитивного відношення правдоподібності (+LP), а саме: рівень ММП-3 (+LP=8,456±0,80), ММП-9 (+LP=2,82±0,53), NT-pro-MHUP (+LP=1,847±0,26), клас гострої СН по Killip вище I (+LP=1,12±0,09). Приймаючи до уваги отримані дані, оцінено прогностичну чутливість та специфічність визначення комбінації біологічних маркерів і ознак гострої СН щодо настання несприятливих клінічних результатів («твердих» кінцевих точок) у обстежених пацієнтів при однорічному спостереженні (рис. 4.8).

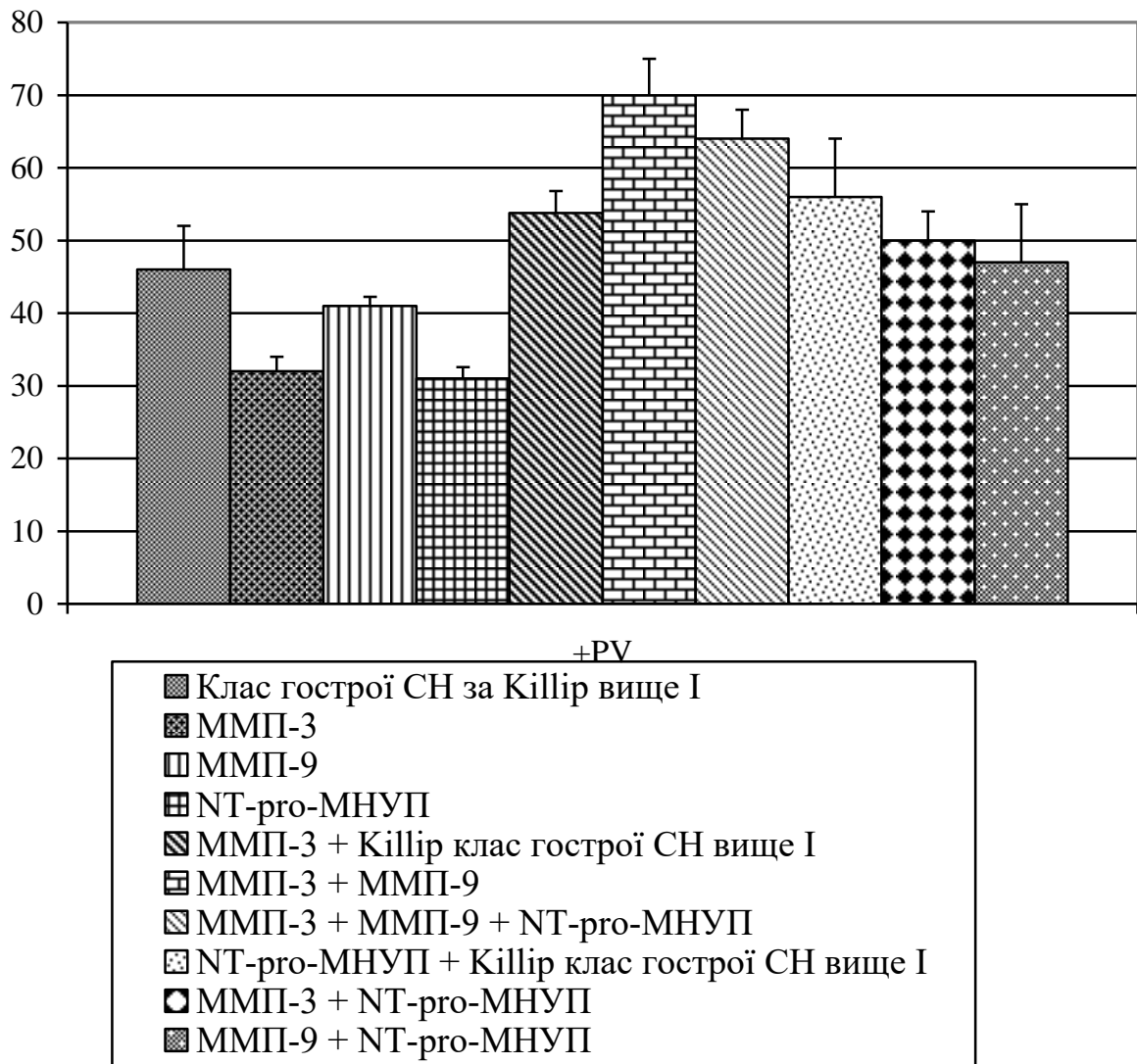


Рис. 4.8. Позитивна прогностична цінність (+ PV) біологічних маркерів і ознак гострої СН щодо настання несприятливих клінічних результатів («твердих» кінцевих точок) у обстежених пацієнтів при однорічному спостереженні.

При цьому використання двох маркерів несприятливого клінічного результату, таких як клас гострої СН по Killip вище I і рівень ММП-3 вище точки поділу 9,7 нг/мл призводить до підвищення прогностичної цінності останніх з 32% і 46% для кожного до 53,8 % (прогностичні чутливість = 82,35% і специфічність = 82,4%). Застосування тільки біологічних маркерів, таких як ММП-3 і ММП-9 призводить до досягнення ще більш високої позитивної прогностичної цінності, відповідної 70% (прогностичні

чутливість = 84% і специфічність = 82%). Разом з тим, додаткова оцінка концентрації NT-pro-MHUP не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу MMP-3 і MMP-9 (позитивна прогностична цінність = 64%, прогностична чутливість = 82% і специфічність = 80%).

Таким чином, в результаті проведеного дослідження вдалося встановити, що прогностичний потенціал елевації MMP-3 і MMP-9 у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда, достовірно не відрізняється і перевершує такий у NT-pro-MHUP. При цьому прогностична цінність біологічних маркерів щодо настання несприятливих клінічних наслідків при однорічному спостереженні може бути істотно вище в разі використання комбінації MMP-3 з MMP-9, або MMP-3 поєднанні з фактом наявності гострої СН вище I класу за Killip при госпіталізації. У той же час, додатковий вимір рівня NT-pro-MHUP не підвищує прогностичний потенціал комбінації MMP-3 з MMP-9. Разом з тим, у пацієнтів з гострою СН вище I класу за Killip, зареєстрованої при госпіталізації, додатковий аналіз рівня циркулюючого NT-pro-MHUP дозволяє отримати порівняльний з MMP-3 + MMP-9 прогностичний потенціал.

Результати цього розділу опубліковані в роботах:

1. Самура Т. О. Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресу – циркулюючого стромелізину-1, матричної металопротеїнази-9 та N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду – у пацієнтів із гостим Q-інфарктом міокарда. результати когортного дослідження / Т.О. Самура // Патологія. – 2012. – № 1. – С. 67–73.
2. Березин А. Е. Прогностический потенциал циркулирующего стромелизина-1 у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорож. мед. журн. – 2011. – № 6. – С. 5–9.
3. Березин О. Є. Циркулюючий стромелізин-1 як прогностичний маркер у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда / О. Є. Березин, Т. О. Самура

// Вісник морської медицини. – 2011. – № 4 (54). – С. 19–26.

4. Березин А. Е. Динаміка вмісту циркулюючих металопротеїназ -3 та -9, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда в залежності від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування. Результати когортного дослідження / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорозж. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 5–10.
5. Березин А. Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86), XI-XII. – С. 100–103.
6. Березин А. Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы-3, матриксной металлопротеиназы-9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. терапевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–51.
7. Самура Т. А. Стромелизин-1 и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид как прогностический маркер одногодичных клинических исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда / Т. А. Самура // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2011. – Вип. XXIV, додаток : матеріали Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2011» (12-13 трав. 2011 р.). – С. 52.

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ НА
КАРДИОГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ
МАРКЕРІВ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ
НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА ПРИ ДОВГОТРИВАЛОМУ
СПОСТЕРЕЖЕННІ

У відповідності з завданнями дослідження було вивчено вплив аторвастатину в ранжованих дозах на клінічний перебіг, вміст циркулюючих біологічних маркерів- ММП-3 і ММП-9 у пацієнтів з Q-ІМ протягом одного року спостереження. В фармакотерапевтичну гілку дослідження методом випадок-контроль було відібрано 54 пацієнта (42 чоловіків, 77,8%), що відповідають критеріям включення / виключення і стабільною гемодинамікою у віці 54-62 роки (середній вік $57,2 \pm 3,20$ роки). Для всіх пацієнтів з документованим ІМ були розраховані прогностичні індекси GRACE і TIMI ризику [49, 55]. З етичних міркувань всі хворі були проінформовані про важливість призначення високих доз аторвастатину. Проте в дослідження були залучені хворі, які із різних причин, зокрема економічних, не мали можливість прийому цільових доз препарату. Тому ця гілка дослідження й була спланована як випадок-контроль із попереднім ретроспективним аналізом призначення аторвастатину. Враховуючи можливість самостійного впливу на клінічні результати успішно проведеної ангіопластики та стентування з відкриттям коронарної інфаркт-залежної артерії на TIMI-III, а також етичні обмеження, пов'язані з існуванням відомих даних про позитивний вплив високих доз аторвастатину щодо виживаємості таких пацієнтів, в дане фармакологічне дослідження не були відібрані хворі з виконаними інвазивними процедурами при госпіталізації. В перші 72 години після верифікації діагнозу всі пацієнти були розподілені на дві групи по 27 осіб у кожній, в залежності від призначеної добової дози аторвастатину

(Торвакардом, Zentiva, група компанії Sanofi-Aventis, Франція). Хворі першої групи отримували умовно високу дозу препарату, пацієнти другої групи (> 40 мг/доб.) - Умовно низьку добову дозу (≤ 40 мг/доб.). Середні добові дози аторвастатину в обох групах пацієнтів склали 32,5 мг і 68,3 мг відповідно.

Переносимість медикаментозного лікування була задовільною, кровотечі, асоційовані з ТЛТ, використанням НМГ / НФГ та / або тривалим прийомом клопідогрелю були відсутні. Випадків збільшення циркулюючих рівнів АЛТ і АСТ в три і більше разів, а КФК в два і більше разів вище референтних значень відмічено не було. Відмов від лікування внаслідок виникнення несприятливих ефектів не було зареєстровано.

5.1 Вплив аторвастатину в різних дозах на стан кардіогемодинаміки у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда

Характер впливу аторвастатину в різних дозах на кардіогемодинамічні характеристики у обстежених осіб представлено в таблиці 5.1. Як видно з наведених даних, гемодинамічний ефект аторвастатину, використаного в різних дозах, практично відсутній. Крім того, зберігається тенденція до збільшення КДО ЛШ, КСО ЛШ і зниження УО і ФВ ЛШ протягом одного року спостереження незалежно від використаної добової дози препарату.

КДО ЛП, КСО ЛП і ФВ ЛП в процесі лікування у пацієнтів істотно не змінилися. Втім, у хворих першої групи відзначався статистично значимий регрес показника КДТ ЛШ, тоді як у другій групі динаміка останнього проявляла характер негативної недостовірної тенденції. Середні значення ДІ зростали у всіх пацієнтів до закінчення періоду спостереження, однак найбільш виражений приріст цього показника був відмічений у хворих першої групи.

Таблиця 5.1

Кардіогемодинамічні характеристики у обстежених осіб в процесі лікування ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
КДО ЛШ, мл	1-а	155,90±2,32	163,20±2,50	4,5
	2-а	155,10±2,44	161,50±2,39	4,0
КСО ЛШ, мл	1-а	79,20±2,14	90,10±2,40	12,1
	2-а	77,80±2,19	88,80±2,20	12,4
УО, мл	1-а	76,70±2,06	73,1±2,30	-4,7
	2-а	77,30±2,15	72,7±2,10	-6,0
ФВ ЛШ, %	1-а	49,20±2,00	44,80±2,50	-8,9
	2-а	49,80±2,20	45,00±2,70	-9,6
КДТ ЛШ, мм рт.ст.	1-а	12,48±0,70	11,20±0,30*	-10,3
	2-а	12,50±0,65	11,70±0,41	-6,4
КДО ЛП, мл	1-а	67,20±1,21	65,30±1,10	-3,0
	2-а	67,50±1,30	65,70±1,30	-2,7
КСО ЛП, мл	1-а	32,90±1,16	33,11±1,25	0,60
	2-а	33,60±1,18	33,26±1,17	-1,0
ФВ ЛП, %	1-а	51,00±1,88	49,30±2,10	-3,3
	2-а	50,22±1,96	49,40±2,00	-1,6
ДІ, од.	1-а	0,75±0,050	1,18±0,088*	36,4
	2-а	0,73±0,060	1,10±0,070*	33,6
2H/D, од.	1-а	0,32±0,05	0,29±0,06	-9,4
	2-а	0,31±0,06	0,28±0,04	-9,7
МС, од.	1-а	197,30±22,50	199,80±19,10	1,3
	2-а	195,20±21,40	218,50±20,20	10,7

Статистично значущої динаміки показників 2H/D і МС в обох групах пацієнтів отримано не було. Втім, використання аторвастатину у високих дозах сприяло реалізації тенденції до обмеження підвищення МС на фоні формування післяінфарктної дилатації ЛШ.

Таким чином, аторвастатин у обстежених пацієнтів не продемонстрував істотного гемодинамічного потенціалу. Сприятливий вплив препарату, призначеного в високих дозах, обмежувався зниженням КДТ ЛШ і підвищенням доплерографічного індексу, що свідчать про оптимізацію релаксаційних якостей міокарда ЛШ.

5.2 Динаміка циркулюючих маркерів при тривалому призначенні аторвастатину у високих і низьких дозах в обстежених хворих

Динаміка плазмового вмісту ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP, загального ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ у обстежених осіб в процесі лікування представлена в табл. 5.2. Як видно з наведених даних, у всіх групах пацієнтів використання аторвастатину супроводжувалося зниженням циркулюючих концентрацій біологічних маркерів.

Таблиця 5.2

Динаміка плазмового вмісту ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP, показників ліпідного обміну у хворих в процесі лікування ($M \pm m$).

Показники	Групи хворих	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
ММП-3, нг/мл	1-а	7,63 \pm 1,45	5,30 \pm 1,16*	-30,5
	2-а	7,52 \pm 1,58	6,17 \pm 1,24	-18,0
ММП-9, нг/мл	1-а	16,78 \pm 3,50	12,10 \pm 1,20*	-27,9
	2-а	16,32 \pm 3,70	13,90 \pm 1,30	-14,8
NT-pro-MHUP, пмоль/л	1-а	362 \pm 71	261 \pm 53	-27,9
	2-а	370 \pm 67	298 \pm 55	-19,5
Загальний ХС, ммоль/л	1-а	5,90 \pm 0,48	4,12 \pm 0,30*	-30,2
	2-а	5,80 \pm 0,53	4,70 \pm 0,46*	-19,0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1-а	4,32 \pm 0,65	2,90 \pm 0,25*	-32,3
	2-а	4,28 \pm 0,59	3,55 \pm 0,30*	-17,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1-а	1,01 \pm 0,03	1,11 \pm 0,05	9,0
	2-а	1,03 \pm 0,02	0,91 \pm 0,03*	-11,7

Примітка: * - критерій достовірності відмінностей в середині групи ($p < 0,05$)

Найбільш виражена і достовірна редукція останніх відзначалася у пацієнтів першої групи, які отримували аторвастатин у високій дозі. Необхідно відзначити, що терапія аторвастатином в ранжованих дозах статистично значимого впливу на рівень NT-pro-MHUP не зробила. Крім

того, у групі пацієнтів, які отримували високу дозу аторвастатину, через 1 рік спостереження відзначалися достовірно нижчі концентрації загального ХС і ХС ЛПНЩ. Використання низьких доз аторвастатину сприяло статистично значущому зниженню рівня ХС ЛПВЩ, тоді як високі дози препарату не чинили негативного впливу на концентрацію ХС ЛПВЩ. Фактично, всі пацієнти, які взяли участь у фармакологічній гілці дослідження, досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ, що можна розглядати як прояв яскравого гіполіпідемічного ефекту аторвастатину.

Аналіз змін циркулюючих рівнів ММП-3 і ММП-9 показав, що розбіжність трендів останніх починає з'являтися через 3 місяці постійного прийому аторвастатину (рис. 5.1). Однак достовірність відмінностей між групами була досягнута тільки щодо ММП-3, для ММП-9 відзначалася лише тенденція до такої. З іншого боку використання аторвастатину перешкоджало зростанню вмісту ММП-3 і ММП-9 в перші 3 місяці лікування, що також можна розглядати як прояв раннього сприятливого ефекту призначення цього лікарського засобу.

Покроковий регресійний аналіз дозволив виявити ряд кореляційних взаємовідносин між добовою дозою аторвастатину і зростанням ФВ ЛШ за період спостереження ($p = 0,44$, $p < 0,05$), індексом локальної скорочувальної здатності $WMPI$ ($\gamma = -0,36$, $p = 0,016$) через 1 рік спостереження, а також тенденцією до зменшення вираженості ранньої післяінфарктної дилатації порожнини ЛШ ($\gamma = -0,42$, $p = 0,042$) та індексом міокардіального стресу ($\gamma = -0,39$, $p = 0,26$), плазмової концентрацією ММП-3 ($\gamma = -0,50$, $p < 0,01$), ММП-9 ($\gamma = -0,45$, $p < 0,05$) і NT-pro-MHUP ($\gamma = -0,30$, $p < 0,05$) в загальній когорті хворих, які взяли участь в дослідженні.

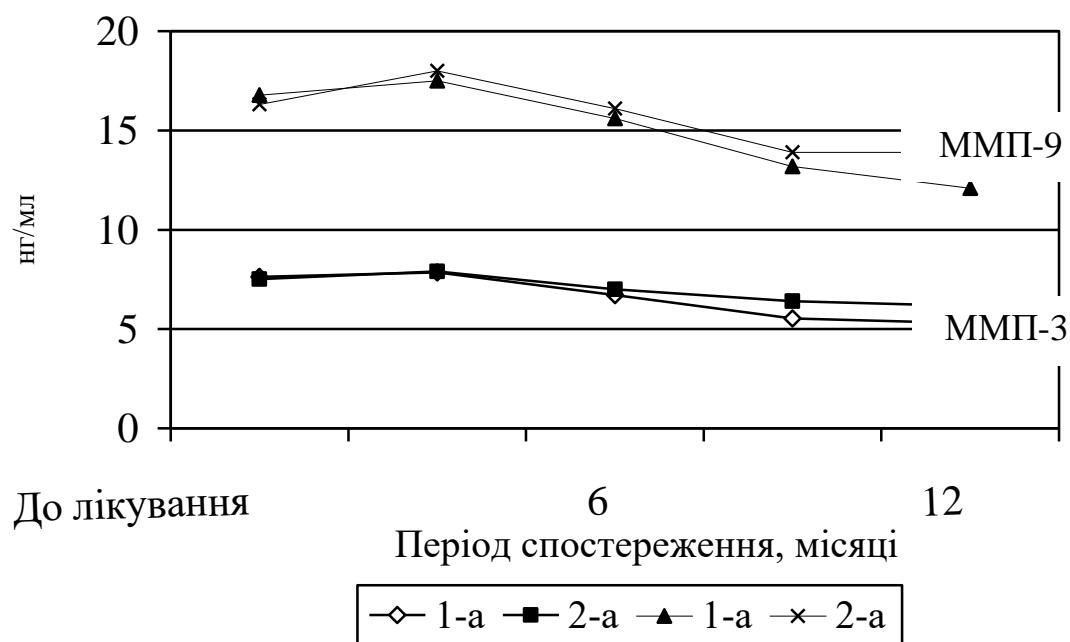


Рис. 5.1. Динаміка циркулюючих концентрацій ММП-3 і ММП-9 у пацієнтів обох груп в процесі лікування (результати когортного дослідження).

Стійкий кореляційний взаємозв'язок між добовою дозою аторвастатину з одного боку і плазмовою концентрацією ММП-3 ($\gamma = -0,52$, $p < 0,05$) і ММП-9 ($\gamma = -0,40$, $p < 0,05$), з іншого зберігався у пацієнтів першої групи, тоді як у другій групі хворих подібна асоціація була відсутня ($\gamma = -0,18$, $p = 0,34$ і $p = -0,14$, $p = 0,26$ відповідно). Не було зареєстровано будь-якого суттєвого взаємозв'язку між вмістом ММП-3 і ММП-9, з одного боку і віком, гендерною причетністю, плазмовою концентрацією креатиніну, фібриногену, загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, вихідною величиною ФВ ЛШ і КДО ЛШ, індексами GRACE і TIMI при госпіталізації, локалізацією зони некрозу, тяжкістю стенотичного ураження коронарних артерій, вмістом тропоніну Т при надходженні до стаціонару з іншого.

Таким чином, аторвастатин при ранньому призначенні пацієнтам з гострим Q-ІМ проявляє чіткий дозозалежний ефект щодо редукції плазмового рівня ММП-3, сприяє тенденції до реверсії рівня ММП-9 і не

виявляє суттєвого впливу щодо концентрації циркулюючого NT-про-МНУП. Реверсія вмісту ММП-3, досягнута у пацієнтів першої групи, добре асоціюється з перспективою відновлення ефективної контрактильної здатності міокарда незалежно від вираженості гіполіпідемічного потенціалу препарату.

5.3 Зіставлення клінічних результатів у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда, протягом одного року спостереження в залежності від використаної дози аторвастатину

Аналіз клінічних результатів у пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином у високих і низьких дозах показав, що загальна кількість клінічних кінцевих точок склала 22 випадки, включаючи 8 (29,6%) і 14 (51,9%) у першій та другій групі відповідно (табл. 5.3). Достовірні відмінності в частоті виникнення кінцевих точок були отримані тільки для нефатального ІМ, раптової серцевої смерті і сумарної клінічної кінцевої точки. Останні зустрічалися достовірно частіше у пацієнтів другої групи, які отримували лікування відносно низькою дозою аторвастатину. Всі інші події були зареєстровані приблизно з рівною частотою для обох груп пацієнтів.

Аналіз накопичення клінічних точок показав, що в обох групах пацієнтів розподіл кардіоваскулярних подій носив різноспрямований характер (рис. 5.1). При цьому необхідно зазначити, що тренди накопичення клінічних точок починали розходитися безпосередньо після призначення відповідних добових доз аторвастатину, демонструючи переваги більш високої дози препарату перед відносно низькою дозою. Разом з тим, ступінь розбіжності трендів в гострий період ІМ не досягав статистичної значущості.

Таблиця 5.3

Клінічні результати у пацієнтів, які отримували терапію різними дозами аторвастатину при однорічному спостереженні

Клінічні точки	1-а група (n=27)		2-а група (n=27)		p
	n	%	n	%	
Фатальний повторний ІМ	2	7,4	2	7,4	>0,5
Нефатальний повторний ІМ	2	7,4	5	18,5	<0,05
Раптова серцева смерть	0	0	2	7,4	<0,05
Рання балонна ангіопластика / стентування	0	0	0	0	-
Вперше зареєстрована СН	2	7,4	3	11,1	>0,1
Госпіталізація внаслідок прогресування СН	2	7,4	2	7,4	>0,5
Всього подій	8	29,6	14	51,9	<0,05

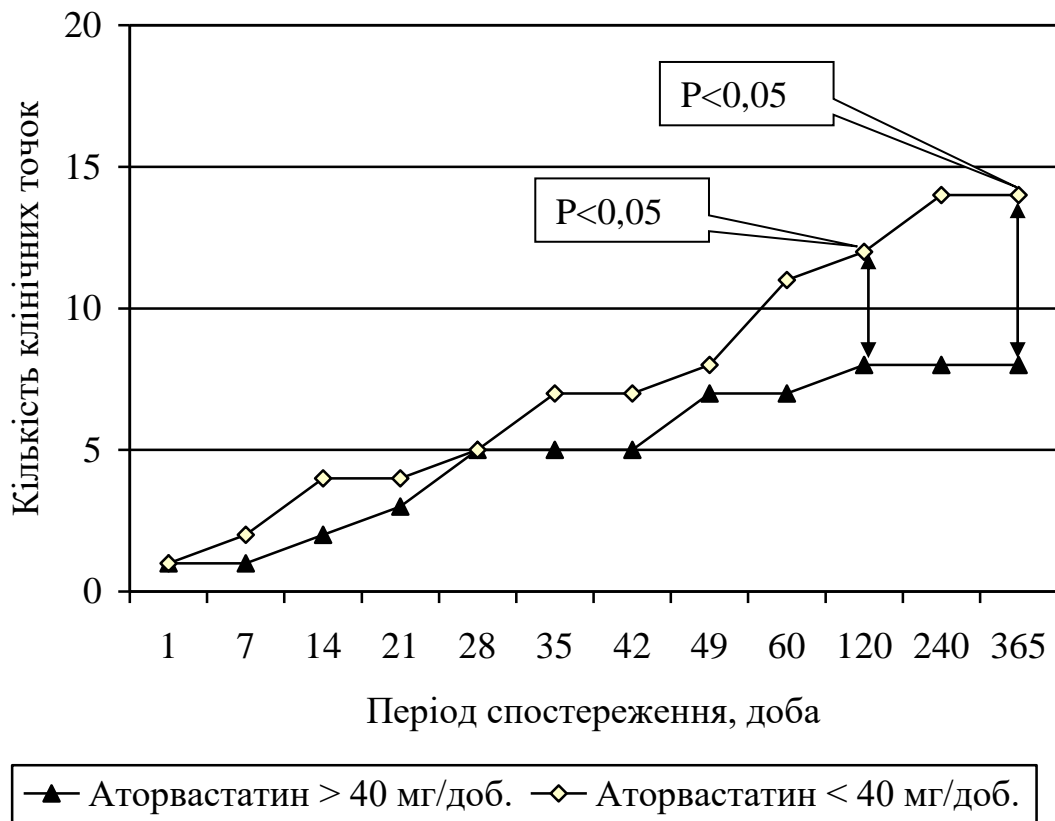


Рис. 5.2. Тренди накопичення клінічних точок за період спостереження у пацієнтів із Q-інфарктом міокарда протягом одного року в залежності від застосованої дози аторвастатину.

При подальшому спостереженні до кінця гострого періоду ІМ відзначалося сходження трендів, а потім поступова повторна їх розбіжність з досягненням максимальних відмінностей накопичення клінічних точок до 120 дня спостереження. Необхідно відзначити, що в період після цієї дати до кінця дослідження криві накопичення точок зберігалися на цьому рівні і не демонстрували тенденцію до сходження.

Додатковий регресійний аналіз Кокса дозволив встановити, що відносний ризик виникнення любых кардіоваскулярних подій при використанні високої дози аторвастатину в порівнянні із застосуванням препарату в низькій дозі становить 2,30 ($p < 0,05$) (табл. 5.4). При цьому відносний ризик фатального ІМ та госпіталізації внаслідок виникнення вперше виявленої СН відповідав 1,0.

Відносні ризики виникнення різних кардіоваскулярних подій при використанні різних доз аторвастатину

Клінічні події	Відносний ризик (по відношенню до високої дози аторвастатину)		p
	М	95% ДІ	
Фатальний повторний ІМ	1,00	0,92-1,14	<0,05
Нефатальний повторний ІМ	2,50	2,00-3,10	<0,05
Раптова серцева смерть	2,00	Не застосовано	-
Вперше зареєстрована СН	1,15	0,80-1,31	<0,05
Госпіталізація внаслідок прогресування СН	1,00	0,96-1,16	<0,05
Сумарна клінічна точка (усі події)	2,30	1,87-2,70	<0,05

Примітка: М - мода, ДІ - довірчий інтервал, p - критерій достовірності відмінностей.

В результаті цього дослідження отримані дані, що свідчать про існування дозозалежного впливу аторвастатину на рівень циркулюючих біологічних маркерів- ММП-3 і, почасти, ММП-9 в когорті хворих, які перенесли Q-ІМ. Найбільша динаміка була для ММП-3, тоді як вплив аторвастатину як у високих, так і у відносно низьких дозах у відношенні редукції вмісту ММП-9 носив характер стійкої тенденції. Реалізація сприятливого впливу аторвастатину на виживаємість не асоціюється з серйозним гемодинамічним потенціалом препарату і в період проведення дослідження не співвідносилася з його гіполіпідемічним потенціалом. Таким чином в основі кардіопротективних якостей аторвастатину лежать його плейотропні якості, зокрема, дозозалежний вплив на продукцію і кліренс компонентів ММП-3.

Результати цього розділу опубліковані в роботах:

1. Березін О. Є. Дозозалежний вплив аторвастатину в ранжированих дозах відносно циркулюючого вмісту маркерів біомеханічного стресу в пацієнтів з інфарктом міокарда. Результати однорічного когортного дослідження / О. Є. Березін, Т. О. Самура // Клінічна фармація. – 2012. – Т.16, № 2. – С. 21–26.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ішемічна хвороба серця є найпоширенішою патологією серед інших кардіоваскулярних захворювань у всіх економічно розвинутих країнах світу та країнах, що розвиваються [121]. Атротромботичні події, насамперед гострий інфаркт міокарда, залишаються основними причинами до та інтрагоспітальної смертності та летальності, не зважаючи на сучасні методи відкриття ІЗА [52, 178]. Нажаль успішність відновлення кровотоку у ІЗА із використанням тромболітичних або інвазивних втручань, а також із використанням так званих гібридних процедур, в ранній період розвитку ІМ є не повною гарантією від повторних атеротромботичних ускладнень, розвитку серцевої недостатності та потенційно фатальних аритмій [89, 130, 151, 192, 198]. З іншого боку, ефективність сучасних інвазивних технологій та медикаментозних стратегій лікування дозволили досить суттєво знизити ризик виникнення фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із документованим гострим коронарним синдромом (ГКС) та ІМ [128, 132]. Проте у майже чверті всіх пацієнтів із перенесеним ІМ виникають повторні атеротромботичні події протягом першого року, серед яких половина є фатальними [121]. Тому сучасні клінічні рекомендації фокусують увагу лікаря на оцінці індивідуального ризику несприятливого перебігу при виникненні ГКС/ІМ [154]. Так, системи калькуляції ризику TIMI, GRACE, KAMIR досить широко застосовуються в країнах Європи та США. Однак вони ґрунтуються на апроксимації лімітованих анамнестичних даних щодо розвитку захворювання (вік, наявність стенокардії протягом 1-2 тижнів до виникнення ІМ, застосування аспирину та ін.) та наявності клінічних факторів ризику, насамперед гострої серцевої недостатності, рівня циркулюючих маркерів некрозу міокарда (тропонін Т/І, КФК-МВ), С-реактивного протеїну тощо [87, 175]. Але в прогностичних моделях

клінічні дані мали більш значущий рівень відношення правдоподібності 30-добової смертності, тоді як анамнестичні та біохімічні показники мали переваги при оцінці віддаленого прогнозу [88, 228]. Все це сприяло дискусії щодо перспектив інвазійних технологій у хворих на ГКС/ ІМ із низькими значеннями прогностичних індексів TIMI, GRACE, KAMIR, а також вирішення питань із застосуванням інших біологічних маркерів як прогностичних індикаторів [155, 191].

При цьому переваги мали маркери зі стабільним рівнем прогностичної значущості під час тривалого спостереження, високою прогностичною та діагностичною цінністю, низькою біологічною варіабельністю при економічно обгрунтованій доцільності [90, 201]. Серед останніх популярність набули прозапальні цитокіни, такі як С-РП, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин-альфа, компоненти системи ММП, а також NT-pro-MHUP [26, 31, 88].

В результаті нашого дослідження було встановлено, що у перші 3 тижні після виникнення гострого Q-ІМ ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP визначалися в зростаючих концентраціях в крові обстежених хворих, що виявили виразну тенденцію до реверсії до кінця раннього післяінфарктного періоду. При цьому циркулюючі рівні зазначених біологічних маркерів до 60 днів спостереження не відновлювалися і достовірно відрізнялися від таких, що були отримані в першу добу розвитку захворювання. За темпами зростання плазмового вмісту серед всіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, тоді як рівні ММП-3 та ММП-9 підвищуються в меншій мірі. Однак в продовж 60 днів після гострого Q-ІМ лише вміст ММП-9 мав суттєву тенденцію до відновлення і в найменшій мірі переважав такий, що мали пацієнти із післяінфарктним кардіосклерозом та здорові особи.

Елевація NT-pro-MHUP після формування зони некрозу набувала дуже значного рівня і реєструвалася в пікових концентраціях раніше за такі у ММП-3 та ММП-9. За даними інших дослідників концентрація MHUP дійсно істотно підвищується вже до 24 годин після виникнення ІМ і тривало залишається стабільно високою, що, можливо, опосередковано відображає

інтенсивність процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ [134, 139, 195]. Дотепер передбачалось, що формування феномену ішемія / реперфузія безпосередньо призводить до напруження стінки міокарда, репозиції позаклітинного матриксу, порушень цитоархітекtonіки і появи так званого біомеханічного стресу, який, в свою чергу, індукує синтез і звільнення з кардіоміоцитів МНУП [131, 147]. Останній бере активну участь у модуляції судинного тону, підвищення ефективності натрійурезу, активності симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем, а також має мітотичні, проліферативні і проапоптичні властивості [120].

З іншого боку, у ранні години розвитку ІМ виявляється підвищення циркулюючих концентрацій ММП-3 та ММП-9, основними продуцентами котрих вважають моноцити. Крім того, допускають, що процедура ангіопластики та/або стентування призводить до фрагментації компонентів атеросклеротичної бляшки, що, в свою чергу, в період деендотелізації пошкодженої стінки ІЗА асоціюється із вивільненням прозапальних цитокінів та їх індукторів. Все це є однією із причин підвищення рівня ММП-3 та ММП-9 безпосередньо після інвазивних втручань або спонтанної реперфузії у хворих із ГКС із елевацією сегмента ST / Q-ІМ.

Таким чином, формування ішемії/пошкодження міокарда та його некрозу внаслідок атеротромбозу ІЗА асоціюється із підвищеним вмістом локальним та плазмовим ММП, зокрема ММП-3 та ММП-9. При цьому останні приймають участь у репозиції позаклітинного матриксу, змінах просторової цитоархітекtonіки серця та формування ранньої післяінфарктної дилатації із супресією релаксаційної та контрактильної здатності, що у цілому негативно впливає на інтенсивність біомеханічного стресу.

Все це відображає той факт, що ММП-3, ММП-9 та NT-pro-МНУП віддзеркалюють різні сторони та механізми реалізації біомеханічного стресу у хворих на Q-ІМ. За отриманими даними підвищення пікових концентрацій ММП-3 в першу добу порівнюється із найбільш вагомою негативною динамікою інотропних індексів, МС та показників релаксаційної функції ЛШ

протягом подальшого спостереження. Навпаки, збільшення плазмового вмісту ММП-9 асоціюється із більш значною дилатацією порожнини ЛШ, тенденцією до виникнення глобальної систолічної дисфункції із підвищенням КДТ ЛШ, що призводить до розвитку компенсаторної гіпертрофії стінок ЛШ та втратою систолічної активності ЛП незалежно від величини WMI. При цьому прогресивне зниження контрактильного потенціалу ЛШ, формування ранньої післяінфарктної дилатації його порожнини, погіршення релаксаційних властивостей міокарда із підвищенням КДТ ЛШ та зниженням пропульсивної активності ЛП добре асоціюється із збільшенням концентрації NT-pro-MHUP.

Проте, кореляційний аналіз виявив, що відповідні зміни в геометрії ЛШ та системної гемодинаміки, які притаманні темпоральним періодам розвитку ІМ, відображалися у періодичності еволюції плазмового вмісту різних біологічних маркерів. Так, у першу добу гострого ІМ концентрація NT-pro-MHUP виявляла найбільш виразний взаємозв'язок з показниками кардіогемодинаміки. Навпаки, на 21 і 60 добу розвитку захворювання саме рівні ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений взаємозв'язок як з контрактильними індексами, так і з показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ.

Враховуючи наявність асоціації між кардіогемодинамічними показниками в різні періоди розвитку ІМ і плазмовим вмістом біологічних маркерів, що вивчалися, проведений ROC-аналіз дозволив встановити наступні закономірності. Так, оптимальною точкою розподілу на кривій AUC для ММП-3, яка мала найбільш високу прогностичну цінність у відношенні ранньої післяінфарктної дилатації та супресії релаксаційної і контрактильної здатності ЛШ, була концентрація біомаркера, що дорівнювала 8,76 нг/мл (AUC ROC = 0,57±0,012) із чутливістю 65,2% та специфічністю 77,3% в перший день спостереження. Відсутність суттєвого зниження позитивної прогностичної цінності цього показника при подальшому спостереженні є підґрунтям щодо використання зазначеної точки розподілу пікової

концентрації із метою верифікації потенційно несприятливого ремоделювання серця в госпітальний та післяінфарктний періоди не зважаючи на те, що чутливість та специфічність точки розподілу плазмового вмісту ММП-3 - 14,25 нг/мл, яка виявлялася на 21 добу спостереження, була вищою за попередні.

Для концентрації ММП-9 найбільш оптимальною у відношенні позитивної прогностичної цінності післяінфарктного ремоделювання точкою розподілу на кривій AUC є величина 25,4 нг/мл (AUC ROC = $0,63 \pm 0,006$, чутливість = 70,9%, специфічність = 64,5%), яка була зареєстрована на 21 добу розвитку ІМ.

За отриманими даними, точка поділу III і IV квартиля плазмової концентрації NT-pro-MHUP, відповідна 885 пмоль/л, яка зареєстрована в першу добу виникнення ІМ, має найбільш високу прогностичну цінність щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і зниженні величини його ФВ протягом наступних 60 діб спостереження в порівнянні з точками поділу нижчих квартилей (чутливість = 89%, позитивна прогностична цінність = 85%, специфічність = 86 %).

З іншого боку, наявність стабільної або нестабільної атероми в ІЗА та кількість уражених коронарних судин у пацієнтів із ІМ суттєвим чином впливали на рівні циркулюючих біомаркерів. Так, найбільш вагома позитивна асоціація із зазначеними параметрами була зареєстрована для ММП-9 та ММП-3, тоді як для NT-pro-MHUP кореляційний зв'язок виявився менш значним. Необхідно відзначити, що на 21 добу спостереження інтенсивність кореляції циркулюючого вмісту ММП-9 із кількістю атеросклеротично уражених коронарних артерій, наявністю нестабільної атероми в ІЗА та в іншій коронарній артерії значно зроста та склала $r=0,68$ ($p<0,05$), $r=0,60$ ($p<0,05$) та $r=0,58$ ($p<0,05$) відповідно. Проте аналогічна асоціація із вказаними коваріантами з одного боку та ММП-3 і NT-pro-MHUP не спостерігалися за винятком наявності нестабільної атероми в ІЗА, яка корелювала із концентрацією ММП-3 ($r=0,42$; $P<0,05$).

Раніше факт зростання плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP при проведенні перкутанної ангіопластики, ТЛТ або стентуванні вже був встановлений деякими дослідниками [79, 96, 126]. При цьому плазмовий рівень MHUP зростає паралельно концентрації циркулюючого Т-тропоніну навіть при стабільній величині тиску наповнення ЛШ та збереженій ФВ ЛШ [226]. В результаті дослідження, підвищення рівня ММП-3 та ММП-9 після інвазивних втручань може віддзеркалювати ризик виникнення атеротромботичних подій як наслідок негативної еволюції нестабільної атерому, тоді як NT-pro-MHUP в більшій мірі асоціюється з супутньою дисфункцією міокарда ЛШ, що формується при виконанні процедури. Можливо, факт елевації NT-pro-MHUP можна буде використовувати як індикатор коректного вибору послідовності зон втручання для подальшої перкутанної балонної ангіопластики та стентування, тощо. З іншого боку, відновлення концентрації ММП-9 може бути розцінена як маркер васкулярного ремоделювання, а ММП-3, можливо, як індикатор прогностично несприятливого порушення просторової цитоархітекtonіки міокарда вже в перші 3 тижні після виникнення його некрозу.

Результати нашого дослідження дозволили встановити найбільш оптимальні рівні плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP щодо визначення ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій протягом одного року спостереження. Так, в першу добу розвитку Q-IM оптимальною точкою розподілу на кривій AUC для ММП-3 є величина, яка дорівнює 9,7 нг/мл (AUC ROC = $0,87 \pm 0,051$, чутливість = 77,8%, специфічність = 90,8%), для ММП-9 - 18,1 нг/мл (AUC ROC = $0,80 \pm 0,026$, чутливість = 70,5%, специфічність = 75%), а для NT-pro-MHUP - 885 пмоль/л (AUC ROC = $0,72 \pm 0,03$, чутливість = 58%, специфічність = 68,6%).

При цьому проведенні уніваріантного аналізу вдалося виявити, що найбільшу позитивну прогностичну цінність у відношенні зустрічаємості «твердої» клінічної кінцевої точки мають клас гострої СН за Killip вище ніж

перший при госпіталізації (BP=2,72; 95% ДІ=1,70–3,24; p=0,042), ММП-3 (BP=2,68; 95% ДІ=1,40–4,32; p<0,05), ФВ ЛШ (BP=2,60; 95% ДІ=1,50–3,30; p<0,001), ММП-9 (BP=2,50; 95% ДІ=1,10–3,70; p<0,05), багатосудинне ураження коронарних артерій (BP=2,12; 95% ДІ=1,12–3,31; p<0,05), наявність нестабільної атероми в ІЗА (BP=2,06; 95% ДІ=1,65–3,00; p<0,05) та чоловіча стать (BP=2,02; 95% ДІ=1,55–2,80; p<0,05).

Крім того, було встановлено, що використання двох маркерів несприятливого клінічного результату, таких як клас гострої СН по Killip вище 1 і рівень ММП-3 вище точки поділу 9,7 нг/мл призводить до підвищення передбачуваної цінності останніх з 32% і 46% для кожного до 53,8 % (прогностична чутливість = 82,35% і специфічність = 82,4%). Застосування тільки біологічних маркерів, таких як ММП-3 і ММП-9 призводить до досягнення ще більш високої прогностичної цінності, відповідній 70% (прогностична чутливість = 84% і специфічність = 82%). Разом з тим, додаткова оцінка концентрації NT-pro-НУП не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу ММП-3 і ММП-9 (позитивна прогностична цінність = 64%, прогностична чутливість = 82% і специфічність = 80%).

Таким чином, в результаті проведеного дослідження вдалося встановити прогностичний потенціал елевації циркулюючого стромелізіна-1 у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. При цьому передбачувана цінність останнього істотно зростає при використанні комбінації біологічних маркерів, таких як ММП-3 і ММП-9, або ММП-3 в поєднанні з фактом наявності при госпіталізації гострої СН з класом Killip вище 1 од.

Одержані дані підтверджують відомості про те, що ММП-3 та ММП-9 при довготривалому спостереженні володіють незалежною прогностичною цінністю щодо ризику виникнення несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Разом з тим, результати цього дослідження вказують обмеження передбачуваної цінності NT-pro-МНУП в когорті пацієнтів без клінічних ознак СН і ФВ, що перевищує 40%.

Аналогічні дані були отримані і раніше [49, 220]. Так, у дослідженнях випадок-контроль показано, що рівень МНУП у померлих пацієнтів з ІМ виявився вірогідно більш високим, ніж у тих, хто вижив, незалежно від плазмового пулу тропоніну і наявності змін на ЕКГ, включаючи патологічний зубець Q [173, 189]. Однак прогностична цінність МНУП щодо перебігу гострої СН після перенесеного ІМ є лімітованою та цілком не уточненою [150]. Це було пов'язано із тим, що не визначені терміни вимірювання рівня NT-pro-МНУП, а також можливість екстраполяції короткострокової прогностичної значимості останнього на віддалений період не були точно визначені [217]. Проте необхідно відзначити, що прогностична цінність елевації NT-pro-МНУП розглядається як достатньо висока у пацієнтів із супутньою СН. В даний час відповідно до рекомендацій FDA оптимальні точки поділу для NT-pro-МНУП, що дозволяють діагностувати СН (при наявності клінічних проявів) у пацієнтів у віці 50-75 років, становлять 900 пг/мл. Для хворих більш молодого віку цей рівень нижче і визначений як 450 пг/мл. У той же час у пацієнтів з Q-ІМ і збереженою ФВ ЛШ прогностичний пороговий рівень NT-pro-МНУП в більшості досліджень, проведених раніше, опинився істотно нижче. Так, у дослідженні TACTICS-TIMI 18 пороговий рівень становив 240 пмоль/л для NT-pro-МНУП або 80 пг/мл для МНУП [93, 111] а в дослідженні, проведеному Omland T., [173] - 33,3 пмоль/л. Втім, у всіх випробуваннях вдалося встановити, що у пацієнтів з гострим ІМ концентрація NT-pro-МНУП не тільки має більшу прогностичну цінність щодо госпітальної летальності, ніж традиційні шкали GRACE, а й при одночасному використанні здатна підвищувати точність останньої [159]. У нашому дослідженні прогностична цінність елевації NT-pro-МНУП щодо тяжкості післяінфарктного кардіального ремоделювання не залежала від індексу GRACE і величини WMI. При цьому оптимальна точка поділу плазмової концентрації NT-pro-МНУП відповідала 885 пмоль/л в першу добу госпіталізації. Більш низькі значення точок поділу I і II, а також II і III квантилей виявляли меншу чутливість, специфічність і позитивну

прогностичну цінність як в першу добу госпіталізації, так і при подальшому спостереженні. Крім того, не було виявлено достовірних відмінностей між кривими AUC, які зареєстровані для точки поділу плазмової концентрації NT-pro-MHUP в 1-у і 21-у добу госпіталізації.

Таким чином, необхідність у моніторингу рівня NT-pro-MHUP у пацієнтів в гострому періоді ІМ при збереженні ФВ ЛШ на рівні, що перевищує 40%, відсутня. Отримані дані збігаються з думками ряду дослідників про те, що збереження надлишкового циркулюючого рівня NT-pro-MHUP в гострий і ранній післяінфарктний період у хворих з ФВ ЛШ більше 40%-45% є природним обмеженням для інтерпретації результатів вимірювання першого з метою ідентифікації маніфестної дисфункції ЛШ навіть при раптовій появі диспное незалежно від виду стратегії, спрямованої на відкриття коронарної артерії [44, 54, 119]. Втім, ізольоване вимірювання рівня NT-pro-MHUP в першу добу госпіталізації внаслідок гострого Q-ІМ давністю не більше 72 годин, дозволяє досить надійно передбачити ймовірність виникнення прогностично несприятливого кардіального ремоделювання і тенденцію до зниження величини ФВ ЛШ. Але лімітацією нашого дослідження є короткотривале спостереження за досить рестриктивною популяцією хворих, які перенесли Q-ІМ. У цьому зв'язку не виключено, що будь які інші події в пізній післяінфарктний період можуть провокувати виникнення міокардіальної дисфункції. Остання має можливість відобразитися у елевації плазмового рівня NT-pro-MHUP як маркера важкості СН. Однак отримані дані свідчать про відсутність безпосереднього зіставлення індексу несприятливих клінічних результатів GRACE, тяжкості локальної контрактильної дисфункції та циркулюючого рівня NT-pro-MHUP в гострий і ранній післяінфарктний період у хворих з ФВ ЛШ більше 40%. Водночас плазмозна концентрація NT-pro-MHUP, що перевищує в першу добу розвитку захворювання 885 пмоль/л, має найвищий прогностичний потенціал щодо виникнення та прогресування ранньої дилатації порожнини ЛШ і зниження його тотальної скорочувальної здатності при подальшому

спостереженні у період 60 діб. Тому ізольоване використання NT-pro-MHUP як маркера в когорті хворих на гострий Q-ІМ не є оптимальним, що може бути доведено даними дослідження більш специфічних біологічних маркерів віддаленого прогнозу, таких як ММП-3 та ММП-9. Однак встановлено, що додаткова оцінка концентрації NT-pro-MHUP не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу ММП-3 і ММП-9, особливо у осіб з наявністю при госпіталізації гострої СН. Наші міркування щодо перспективи використання елевації NT-pro-MHUP як прогностичного маркера у хворих із гострим ІМ в деякій мірі збігаються із думкою деяких фахівців, котрі вважають, що елевація останнього більш специфічна для періоду важкої ішемії та пошкодження міокарда, ніж для стадії формування некрозу, тоді як рівень ММП-3 та ММП-9 віддзеркалює пружність процесів ремоделювання серця та судин, розповсюдженість зони пошкодження та некрозу, а також, в певній мірі, наявність нестабільної атероми в ІЗА [75, 222]. Все це, певною мірою, може стратифікувати пацієнтів у різні групи ризику несприятливого прогнозу ІМ.

Дотепер величини індексу GRACE або TIMI розглядаються як потужні маркери виникнення несприятливого клінічного перебігу. В роботах багатьох дослідників наводяться дані щодо можливості використання індексів GRACE або TIMI із метою скрінінгу пацієнтів із ІМ для проведення ранньої ангіопластики [2, 19]. Результати нашого дослідження вказують на наявність певних обмежень щодо такого підходу, оскільки навіть при величинах індексів GRACE або TIMI менш за 140 од. та 4 од. відповідно, які свідчать про відносно помірний ризик виникнення смертельних наслідків ІМ, при елевації ММП-3, ММП-9 та/або NT-pro-MHUP вище за вказані точки поділу ризик фатальних кардіоваскулярних ускладнень залишається дуже високим. Таким чином, аналіз отриманих даних показує, що незалежно від претестової величини індексу GRACE або WMI комбінація біологічних маркерів, які включають в себе ММП-3 і ММП-9, дозволяє з високим ступенем надійності пророкувати величину однорічної смертності в когорті хворих з

Q-інфарктом міокарда і різними додатковими факторами кардіоваскулярного ризику. Отримані дані можуть бути корисними при проведенні стратифікації пацієнтів в групу високого ризику виникнення смертельного результату внаслідок кардіоваскулярних причин і, можливо, індивідуалізації тактики медикаментозного лікування і програм ревазуляризації. Навпаки, визначення пікових концентрацій NT-pro-MHUP в першу добу розвитку захворювання в більшій мірі є корисною щодо оцінки ризику виникнення та прогресування ранньої дилатації порожнини ЛШ і зниження його тотальної скорочувальної здатності у хворих із істотно збереженою ФВ ЛШ. При цьому використання комбінації ММП-3 та ММП-9, а також NT-pro-MHUP із клінічними проявами гострої СН або пікової концентрації ММП-9 чи ММП-3 відповідно значно підвищує прогностичну цінність методу.

У діючих клінічних рекомендаціях з лікування ГКС велика увага приділяється ранньому призначенню високих доз аторвастатину пацієнтам з високим ризиком несприятливого результату, розрахованим за допомогою шкал TIMI або GRACE [1, 28]. Не зважаючи на це для хворих з меншим ризиком позитивний ефект аторвастатину на виживаємість може бути не таким значним [73, 115]. Так, мета-аналіз 11 PCI, проведений Ray K.K. [211], показав, що терапія статинами протягом відносно короткострокового періоду (медіана = 3,7 року) в популяції осіб з високим кардіоваскулярним ризиком не призводить до зниження смертності від всіх причин, зберігаючи свій потенціал для превенції кардіоваскулярних клінічних результатів. У той же час серед пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику високі дози статинів вірогідно більш ефективні в запобіганні повторних несприятливих клінічних результатів як при короткостроковому спостереженні, так і у віддаленій перспективі [84]. У когорті післяінфарктних пацієнтів здатність статинів надавати позитивний вплив на виживаємість встановлена в численних клінічних дослідженнях [60, 63, 101]. Однак переваги високих доз статинів в ранньому післяінфарктному періоді встановлені переважно для атеротромботичних подій [56]. Передбачається, що позитивний вплив

аторвастатину може бути опосередковано не тільки потужним гіполіпідемічним ефектом [142], ранньою стабілізацією атерому і реверсією дисфункції ендотелію коронарних артерій [218], але і, ймовірно, пов'язано з плейотропними якостями цього препарату, що призводять, зокрема, до обмеження післяінфарктної репозиції позаклітинного матриксу [127, 214]. Остання розглядається як один з найважливіших механізмів, що лежить в основі виникнення ранніх ускладнень після ІМ, таких як раптова серцева смерть, зовнішні і внутрішні розриви міокарда, вперше виникла маніфестна серцева недостатність [82, 208]. Припустимо, що аторвастатин здатний дозалежно знижувати циркулюючий рівень ММП незалежно від свого гіполіпідемічного потенціалу та надавати, таким чином, клінічно значущий плейотропний ефект, перешкоджаючи прогресуванню ремоделювання серця після ІМ, що могло б позитивно впливати на виживання хворих. Результати нашого дослідження показали, що аторвастатин у пацієнтів з ІМ, не володіючи істотним гемодинамічним потенціалом, сприяє обмеженню ступеня дилатації порожнини ЛШ протягом першого року спостереження. Сприятливий вплив препарату, призначеного в високих дозах, обмежувався зниженням КДТ ЛШ і підвищенням доплерографічного індексу, що свідчить про оптимізацію релаксаційних якостей міокарда ЛШ. Ці відомості в деякій мірі поєднуються з отриманими даними ряду рандомізованих клінічних досліджень, не підтвердили здатність аторвастатину та інших представників цього класу лікарських засобів надавати сприятливий гемодинамічний ефект [102, 106, 210], хоча така можливість передбачалася [110]. Ці припущення ґрунтувалися на гіпотетичній можливості статинів обмежувати інтенсивність процесів оксидативного стресу, апоптозу кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, а також надавати безпосередньо іотропний вплив і сприяти реверсії дисфункції ендотелію, переважно за рахунок своїх плейотропних якостей [125, 153, 188, 207]. Останні реалізуються в результаті зниження ефективності мевалонат-залежних механізмів, відмінних від супресії 3-гідроксиметил-глутарил-Ко-А-редуктази (3-ГМГКоА-Р) і призводять, в свою

чергу, до підвищення активності внутрішньоклітинних сигнальних Akt-і ГТФ-сигнальних систем [219]. Ймовірно, внаслідок цього на поверхні мембран кардіоміоцитів і ендотеліоцитів підвищується експресія рецепторів другого типу до брадикініну і ангіотензину-2, бета-2-адренорецепторів, а також знижується кількість рецепторів до ангіотензину-2 першого субтипу [46, 98, 199]. Це сприяє реалізації кардіо- і вазопротективному ефекту, що безпосередньо не асоціюється з гіполіпідемічним потенціалом цих лікарських засобів [95, 205]. З іншого боку, результатом обмеження продукції мевалонату і, відповідно, ізопреноїдів, за рахунок блокади 3-ГМГКоА-Р є зниження експресії ядерного фактора транскрипції [212]. Останній активно втягується в процеси післятранскрипційної регуляції синтезу, секреції та деградації компонентів системи ММП у відповідь на стимуляцію прозапальних цитокінів, такими як фактор некрозу пухлини-альфа, ІЛ-2, ІЛ-6, інтерферон-гамма та ін. [53, 206, 209]. Роль компонентів ММП як найважливіших деградантів позаклітинного матриксу описана в розділі 1. Слід зазначити, що клінічна значимість описаних патогенетичних механізмів для пацієнтів з гострим ІМ, які отримують терапію статинами, до теперішнього часу є предметом для наукової дискусії [3, 183]. Так, в ранніх дослідженнях було встановлено, що агресивна терапія аторвастатином супроводжується не тільки досягненням більш низьких значень загального ХС, ХС ЛПНЩ, але й поліпшенням ймовірності виживання пацієнтів з ІМ [61, 142]. При цьому сприятливий вплив статинів щодо обмеження післяінфарктного ремоделювання міокарда та реверсії дисфункції ендотелію може бути асоційоване з їх здатністю знижувати активність ММП-3 і ММП-9 [99, 197]. Останні опосередковують репозицію позаклітинного матриксу, що відіграє важливу роль в післяінфарктній зміні архітектоники серця, формуванні феномена «втоми» атероми, інтенсивності епітелізації в місці пошкодження після виконання ангіопластики [56, 204, 208, 214, 230]. Крім того, для пацієнтів з ГКС і документованим ІМ циркулюючий рівень ММП-3 і ММП-9 розглядається в якості предикторів несприятливого прогнозу, що

включає ризик розриву міокарда, раптової серцевої смерті, вперше виникла СН і повторного ІМ [184, 230]. В результаті нашого дослідження отримані дані, що свідчать про існування дозозалежного впливу аторвастатину на рівень циркулюючих маркерів - ММП-3 і, почасти, ММП-9 в когорті хворих, які перенесли Q-ІМ, при проведенні однорічного спостереження. При цьому найбільш істотна динаміка була продемонстрована саме для циркулюючої ММП-3, тоді як вплив аторвастатину як у високих, так і у відносно низьких дозах у відношенні редукції вмісту ММП-9 носив характер стійкої тенденції. Однак істотний вплив аторвастатину щодо пулу циркулюючого NT-pro-MHUP фактично відсутній. Втім, покроковий регресійний аналіз дозволив виявити ряд кореляційних взаємовідносин між добовою дозою аторвастатину і зростанням ФВ ЛШ за період спостереження ($r = 0,44$; $p < 0,05$), індексом локальної скорочувальної здатності WMI ($r = -0,36$; $p = 0,016$) через 1 рік спостереження, а також тенденцією до зменшення вираженості ранньої постінфарктної дилатації порожнини ЛШ ($r = -0,42$; $p = 0,042$) та індексом МС ($r = -0,39$; $p = 0,26$), плазмовою концентрацією ММП-3 ($r = -0,50$; $p < 0,01$), ММП-9 ($r = -0,45$; $p < 0,05$) і NT-pro-MHUP ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

Необхідно відзначити, що сприятливий вплив аторвастатину щодо пулу циркулюючих ММП при короткостроковому спостереженні у хворих з ІМ було встановлено іншими дослідниками [204]. Разом з тим, отримані результати підтверджують можливість збереження дозозалежної супресії плазмового пула ММП-3 і ММП-9 при однорічному спостереженні, що, ймовірно, є відображенням плейотропних якостей препарату. Однак повну незалежність останнього від потужності гіполіпідемічного потенціалу аторвастатину встановити не вдалося.

В цьому контексті здатність аторвастатину сприяти дозозалежній реверсії циркулюючого вмісту ММП-3 і ММП-9 може розглядатися як один з механізмів позитивного впливу препарату щодо найближчого прогнозу. Результатами цього дослідження встановлено, що при призначенні

аторвастатина спостерігалася розбіжність кривих накопичення клінічних кінцевих точок, що відображає перевагу високої дози препарату. Разом з тим, до кінця гострого періоду ІМ відзначалося зближення зазначених трендів, а потім поступова повторна їх розбіжність з досягненням максимальних відмінностей накопичення клінічних точок до 120 дня спостереження зі збереженням переваги високої дози аторвастатину до кінця періоду спостереження.

Таким чином, підтверджена здатність високих доз аторвастатину до реалізації раннього клінічно значимого плейотропного ефекту, що виражається в дозозалежному зниженні циркулюючих концентрацій переважно ММП-3 і в меншій мірі ММП-9, що позитивно відображається на зниженні ризику виникнення кардіоваскулярних подій, в тому числі і фатальних, при однорічному спостереженні.

ВИСНОВКИ

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної кардіології, а саме визначенню ролі біологічних маркерів як компонента індивідуалізованого підходу до оцінки ризику настання несприятливих клінічних подій та формування потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання у хворих на Q-інфаркт міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди при однорічному спостереженні.

1. У першу добу гострого Q-інфаркту міокарда ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP визначалися в зростаючих концентраціях у крові обстежених хворих ($\Delta\%=59,2\%$; $\Delta\%=56,9\%$ і $\Delta\%=75,6\%$, відповідно, вищі за референтні значення), виявляючи виразну тенденцію до реверсії, починаючи із 21 доби, без повного відновлення до кінця раннього післяінфарктного періоду. За темпами зростання плазмового вмісту серед усіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, пікова концентрація якого реєструвалася раніше за такі у ММП-3 та ММП-9 і залишалася стабільно високою протягом 60 діб спостереження.
2. Оптимальними точками розподілу на кривій AUC, які мали найбільш високу прогностичну цінність щодо виникнення потенційно несприятливої ранньої післяінфарктної дилатації та супресії релаксаційної і контрактильної здатності ЛШ, були концентрації для ММП-3 вищі за 8,76 нг/мл в першу добу спостереження (чутливість 65,2%, специфічність 77,3%), для ММП-9 - більше, ніж 25,4 нг/мл на 21 добу розвитку захворювання (чутливість = 70,9%, специфічність = 64,5%) та для NT-pro-MHUP вищі за 885 пмоль/л в першу добу спостереження (чутливість = 89%, специфічність = 86 %).
3. Застосування комбінації NT-pro-MHUP із ММП-3 або ММП-9 з метою оцінки ризику формування потенційно несприятливого післяінфарктного

кардіального ремоделювання в першу добу спостереження майже не приводить до підвищення прогностичної значущості ізольованої елевації NT-pro-MHUP вищої за 885 пмоль/л. При застосуванні комбінації ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP виявляється значне підвищення сумарної чутливості та позитивної прогностичної цінності до 94,1% та 88% відповідно без покращення специфічності тесту.

4. Найбільшу позитивну прогностичну цінність щодо зустрічаємості «твердої» клінічної кінцевої точки у хворих на Q-інфаркт міокарда мають клас гострої СН за Killip вище, ніж 1 при госпіталізації (BP=2,72; 95% ДІ=1,70–3,24; p=0,042), ММП-3 (BP=2,68; 95% ДІ=1,40–4,32; p<0,05), ФВ ЛШ (BP=2,60; 95% ДІ=1,50–3,30; p<0,001), ММП-9 (BP=2,50; 95% ДІ=1,10–3,70; p<0,05), багатосудинне ураження коронарних артерій (BP=2,12; 95% ДІ=1,12–3,31; p<0,05), наявність нестабільної атероми в інфаркт-залежній артерії (BP=2,06; 95% ДІ=1,65–3,00; p<0,05) та чоловіча стать (BP=2,02; 95% ДІ=1,55–2,80; p<0,05).
5. Найбільший ризик виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій протягом одного року після Q-інфаркту міокарда був зареєстрований у хворих із точками розподілу концентрацій на кривій AUC при госпіталізації для ММП-3 вище за 9,7 нг/мл (чутливість = 77,8%, специфічність = 90,8%), для ММП-9 – більше, ніж 18,1 нг/мл (чутливість = 70,5%, специфічність = 75%), для NT-pro-MHUP - вище за 885 пмоль/л (чутливість = 58%, специфічність = 68,6%).
6. Аторвастатин при ранньому призначенні хворим на Q-інфаркт міокарда виявляє виражений дозозалежний ефект щодо зниження плазмового вмісту ММП-3 та частково ММП-9, що асоціюється із поліпшенням прогнозу захворювання та супресії сумарної частоти кардіоваскулярних подій протягом одного року спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пікові концентрації ММП-3 та NT-pro-MHUP більше, ніж 8,76 нг/мл та 885 пмоль/л відповідно, що реєструються в першу добу спостереження, а також ММП-9 вище за 25,4 нг/мл на 21 добу розвитку захворювання є оптимальними для проведення прогнозування еволюції потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання в подальшій перспективі.
2. Для підвищення передбачувальної цінності біологічних маркерів щодо ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на Q-інфаркт міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди доцільно використовувати комбінацію маркерів, таких як клас гострої СН за Killip вище 1 і рівень ММП-3 вище 9,7 нг/мл або ММП-3 і ММП-9 більше, ніж 9,7 нг/мл та 18,1 нг/мл відповідно.
3. Підвищення виживання хворих на Q-інфаркт міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди може бути досягнуто шляхом раннього призначення аторвастатину в дозі, що переважає 40 мг на добу незалежно від виду стратегії, спрямованої на відкриття відповідної коронарної артерії, індексу несприятливих клінічних подій GRACE при госпіталізації і тяжкості післяінфарктного ремоделювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е. Н. Современные подходы к лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов 2002 г. и перспективы на будущее / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2003. – № 1. – С. 27–31.
2. Амосова К. М. Ефективність методів репер фузійної терапії у різних категорій хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / Амосова К. М., Сиченко Ю. О., Руденко Ю. В. // Серце та судини. – 2012. – № 1. – С. 54–60.
3. Березин А. Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний / А. Е. Березин. – К. : ТОВ «МОРИОН», 2012. – Ч. I. – 790 с.
4. Березин А. Е. Динаміка вмісту циркулюючих металопротеїназ -3 та -9, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда в залежності від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування. Результати когортного дослідження / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорозж. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 5–10.
5. Березин А. Е. Перспективы оценки интенсивности постинфарктного кардиального ремоделирования с помощью биологических маркеров / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорозж. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 40–47.
6. Березин А. Е. Плазменное содержание матриксной металлопротеиназы-3 как маркер раннего постинфарктного кардиального ремоделирования / А. Е. Березин, Т. А. Панасенко // Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лют. 2011р.). – Х., 2010. – С. 14–15.
7. Березин А. Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты

- проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86), XI-XII. – С. 100–103.
8. Березин А. Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы-3, матриксной металлопротеиназы-9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. терапевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–51.
 9. Березин А. Е. Прогностический потенциал циркулирующего стромелизина-1 у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорож. мед. журн. – 2011. – № 6. – С. 5–9.
 10. Березин А. Е. Роль циркулирующих стромелизинов как предикторов кардиального ремоделирования пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Патологія. – 2011. – № 3. – С. 17–23.
 11. Березин А. Е. Роль элевации мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, как маркера раннего постинфарктного ремоделирования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–13.
 12. Березин О. Є Динаміка вмісту біологічних маркерів біомеханічного стресу у пацієнтів із гострим Q-інфарктом міокарда в залежності від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування / О. Є. Березин, Т. О. Самура // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2012. – № 2, додаток : матеріали Всеукр. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Медицина та фармація XXI століття - крок у майбутнє» (19-20 квіт. 2012 р.). – С. 56.
 13. Березин О. Є. Динаміка вмісту циркулюючих металопротеїназ -3 та -9, N-термінального фрагменту мозкового натрийуретичного пептиду у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда в залежності від інвазивної

- та тромболітичної стратегії лікування. Результати когортного дослідження / О. Є. Березін, Т. О. Самура // Запорозж. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 5–10.
14. Березін О. Є. Дозозалежний вплив аторвастатину в ранжированих дозах відносно циркулюючого вмісту маркерів біомеханічного стресу в пацієнтів з інфарктом міокарда. Результати однорічного когортного дослідження / О. Є. Березін, Т. О. Самура // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 21–26.
15. Березін О. Є. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер раннього післяінфарктного ремоделювання: результати когортного дослідження / О. Є. Березін, Т. О. Самура // Укр. кардіол. журн. – 2012. – №3. – С. 65–71.
16. Березін О. Є. Циркулюючий стромелізін-1 як прогностичний маркер у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда / О. Є. Березін, Т. О. Самура // Вісник морської медицини. – 2011. – № 4 (54). – С. 19–26.
17. Визир В. А. Предсказующая ценность элевации плазменной концентрации стромелизина-1 и N-pro-MНУП для одногодичных клинических исходов у пациентов с ОИМ / В. А. Визир, А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток : матеріали XII Нац. конгресу кардіологів України (21-23 вер. 2011 р.). – С. 167.
18. Ганусевич И. И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I : Характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение / И. И. Ганусевич // Онкология. – 2010. – № 1 (12). – С. 10–17.
19. Дзяк Г. В. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST: необходимо ли изменить стандарт реперфузионной терапии? / Г. В. Дзяк // Укр. кардіол. журн. – 2004. – №. 1. – С. 15–21.

20. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості : аналітико-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2012. – С. 117–120.
21. Капелько В. И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ / В. И. Капелько // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 49–55.
22. Нетяженко В. З. Реваскуляризаційні методи лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. В. Ликов // Внутр. медицина. – 2008. – № 3. – С. 50–54.
23. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко]. – Д. : Папакица Е. К., 2006. – 214 с.
24. Панасенко Т. А. Коррекция аторвастатином раннего постинфарктного ремоделирования после Q-инфаркт миокарда / Т.А. Панасенко, А. Е. Березин // Сучасні аспекти інтенсивної терапії невідкладних станів : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (17-18 вер. 2010 р.). – Запоріжжя, 2010. – С. 105–107.
25. Панасенко Т. А. Сопоставление состояния variability сердечного ритма сердца и интенсивности кардиальности ремоделирования у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / Т. А. Панасенко // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2010. – Т. 28 : матеріали всеукр. всеукр. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2010» (13-14 трав. 2010 р.). – С. 62–63.
26. Пархоменко А. Н. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Т. И. Гавриленко // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 48–54.

27. Пархоменко А. Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, Н. Даншан // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1. – С. 20–24.
28. Пархоменко О. М. Шкала оцінки ризику несприятливих віддалених наслідків інфаркту міокарда / О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, С. П. Іркін // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 35–40.
29. Пат. 65676 Україна, МПК7 G01N33/53 (2006.01). Спосіб прогнозування фібриляції передсердь та серцевої недостатності у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / Самура Т. О., Березін О. Є. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u201106703 ; заявл. 30.05.11 ; опубл 12.12.11, Бюл. № 23.
30. Пат. 65677 Україна, МПК7 G01N33/53 (2006.01). Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом одного року у хворих після Q-інфаркту міокарда / Самура Т. О., Березін О. Є. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u201106704 ; заявл. 30.05.11 ; опубл 12.12.11, Бюл. № 23.
31. Порівняльна оцінка варіабельності ритму серця у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда зі зниженою та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка у динаміці лікування з включенням в-адреноблокаторів / Амосова К. М., Безродный А. Б., Андреев Є. В. [та ін.] // Серце та судини. – 2008. – № 3. – С. 66–74.
32. Прогностическое значение показателей про- и противовоспалительных цитокинов у больных с нестабильной стенокардией / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко, О. А. Савченко // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 3-4. – С. 57–61.
33. Протизапальна дія симвастатину у хворих з гострим інфарктом міокарда / В. О. Шумаков, В. В. Братусь, Т. В. Талаева [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 33–37.

- 34.Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
- 35.Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда / Флоря В. Г., Мареев В. Ю., Сашко А. Н. [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 10–15.
- 36.Самура Т. А. Стромелизин-1 и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид как прогностический маркер одногодичных клинических исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда / Т. А. Самура // Актуальні питання фармац. і мед.ї науки та практики.– Запоріжжя, 2011. – Вип. XXIV, додаток : матеріали всеукр. конф.ї молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2011» (12-13 трав. 2011 р.). – С. 52.
- 37.Самура Т. А. N-терминальный мозговой натрийуретический пептид как прогностический маркер впервые возникшей фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности у больных с острым Q-инфарктом миокарда / Т. А. Самура // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2011. – Вип. XXIV, додаток : матеріали всеукр. конф.ї молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2011» (12-13 трав. 2011 р.). – С. 40.
- 38.Самура Т. А. Роль матриксных металлопротеиназ как маркеров повреждения при инфаркте миокарда / Т. А. Самура, А. Е. Березин // Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVIII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лют. 2011 р.). – Х., 2011. – С. 382–390.
- 39.Самура Т. О. Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресу - циркулюючого стромелізіну-1, матриксної металлопротеїнази-9 та N-термінального фрагменту мозкового натрийуретичного пептиду - у пацієнтів із гостим Q-інфарктом

- міокарда. результати когортного дослідження / Т. О. Самура // Патологія. – 2012. – №1. – С. 67-73.
40. Самура Т. О. Матриксна металопротеїназа-3, матриксна металопротеїназа-9 та N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду як предиктори кардіального ремоделювання у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / Т. О. Самура // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С.40–46.
41. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. – К., 2007. – 65 с.
42. Соколов Ю. Н. Интервенционные методы обследования и лечения больных с острой и хронической формами коронарного атеросклероза / Ю. Н. Соколов, В. Г. Терентьев, М. Ю. Соколов // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №. 5. – С. 26–36.
43. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction : A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Antman E. M., Hand M., Armstrong P. W. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 210–247.
44. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) / Kushner F. G., Hand M., Smith S. C. Jr. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 2205–2241.
45. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study / Schmidt M., Jacobsen J. B., Lash T. L. [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e356.

46. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells / Wagner A. H., Gebauer M., Guldenzoph B., Hecker M. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1784–1789.
47. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome - Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study / Kaski J. C., Fernández-Bergñs D. J., Consuegra-Sñnchez L. [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 212, N 2. – P. 636–643.
48. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases / Jensen K. T., Carstens J., Ivarsen P. [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1997. – Vol. 57. – P. 529–540.
49. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry / Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H. [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733.
50. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) / Cheitlin M. D., Armstrong W. F., Aurigemma G. P. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 954–970.
51. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention / Smith S. C. Jr., Feldman T. E., Hirshfeld J. W. Jr. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. e1–121.
52. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for

- Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography / Patel M. R., Dehmer G. J., Hirshfeld J. W. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 530–553.
53. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor- α via inhibition of the protein kinase C signaling pathway / Paumelle R., Blanquart C., Briand O. [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 361–369.
54. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / Smith S. C. Jr., Benjamin E. J., Bonow R. O. [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Published online before print November 3, 2011.
55. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3 / Morrow D. A., Antman E. M., Parsons L. [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 86, N 11. – P. 1356–1359.
56. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study / Pasceri V., Patti G., Nusca A. [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 6. – P. 674–678.
57. Arslan Y. The biomarkers are helpful only for the quantification of reality, nothing changes. Clinical decision-making should not be forgotten! / Y. Arslan // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* – 2011. – Vol. 12. – P. 473.

58. Asmi M. H. A practical guide to echocardiography / M. H. Asmi, M. J. Walsh. – London : Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
59. AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1579–1585.
60. Atorvastatin therapy during the peri-infarct period attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction / Tang X. L., Sanganalath S. K., Sato H. [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, N 9. – P. e25320.
61. Auer J. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / J. Auer, T. Weber, B. Eber // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 7. – P. 714–717.
62. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / Steg P. G., Goldberg R. J., Gore J. M. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, N 4. – P. 358–363.
63. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22 / Truong Q. A., Murphy S. A., McCabe C. H. [et al.] ; TIMI Study Group // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 328–336.
64. Benjamin I. J. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease / I. J. Benjamin // *J. Invest. Med.* – 2001. – Vol. 49. – P. 381–397.
65. Berezin A. Circulating stromelysin-1 as a possible marker of severity of cardiovascular remodeling in obesity patients after acute myocardial infarction / A. Berezin, T. Panasenko // *Europ. J. of Heart Failure Supplements*. – 2011. – Vol. 10 (S1). – S. 131.
66. Berezin A. Power of circulation stromelysin-1 as a possible marker of cardiovascular remodeling in patients after myocardial infarction / A.

- Berezin, T. Samura // Cardiovascular Research. – 2012. – Vol. 93, suppl. 1. – P. S42.
67. Berezin A. Prognostic value of biochemical stress markers in patients with Q-wave myocardial infarction. Results of 1 year prospective study / A. Berezin, T. Samura // Europ. J. of Hypertension. – 2012. – Vol. 30 – P. e. 395.
68. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in general practice: Observational study / Smith H., Pickering R. M., Struthers A. [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 906–908.
69. Biomarkers of inflammation and hemostasis associated with left ventricular mass: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / Arnett D. K., McClelland R. L., Bank A. [et al.] // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. – 2011. – Vol. 2, N 4. – P. 391-400.
70. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients / Racek J., Kralova H., Trefil L. [et al.] // Nephron. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 103. – P. c162–172.
71. Brain natriuretic peptide in an elderly population / Wallen T., Landahl S., Hedner T. [et al.] // J. Intern. Med. – 1997. – Vol. 242. – P. 307–311.
72. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
73. Brugts J. J. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention of Patients With Cardiovascular Risk Factors / J. J. Brugts, J. W. Deckers // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, N 22. – P. 2041.
74. B-type brain natriuretic peptide dynamics in surgical treatment of cardiological patients / Bockeria L. A., Skopin I. I., Samsonova N. N., Plyushch M. G. // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 12. – P. 473–474.
75. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood: evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia / Siriwardena M.,

- Kleffmann T., Ruygrok P. [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, N 3. – P. 255–264.
76. Build it up - Tear it down: Protein quality control in the cardiac sarcomere / Willis M. S., Schisler J. C., Portbury A. L., Patterson C. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 439–448.
77. Cardiac remodelling and failure: From molecules to man. Pt. III / Fedak P. W. M., Verma S., Weisel R. D. [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2005. – Vol. 14. – P. 109–119.
78. Chan D. Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan, L. L. Ng // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8. – P. 34–39.
79. Cheung Po-Yin. Matrix Metalloproteinase-2 Contributes to Ischemia-Reperfusion Injury in the Heart / Cheung Po-Yin, Sawicki G., Wozniak M. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1833–1839.
80. Christopher C. P. The IDEAL cholesterol: lower is better / C. P. Christopher // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 2492–2494.
81. Circulating level of gelatinase activity predicts ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction / Matsunaga T., Abe N., Kameda K. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 203–208.
82. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9 or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure / George J., Patal S., Wexler D. [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 484–487.
83. Circulating Stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction / Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 133–139.
84. Clearfield M. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction / M. Clearfield // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2007. – Vol. 9, N 1. – P. 5–6.

85. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond / McFarlane S. I., Muniyappa R., Francisco R., Sowers J. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1451–1458.
86. Clinical significance of N-Terminal Pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in hemodialysis patients / Helal I., Belhadj R., Mohseni A. [et al.] // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* – 2010. – Vol. 21. – P. 262–268.
87. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry) / Abbott J. D., Ahmed H. N., Vlachos H. A. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 190–195.
88. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death / Scirica B. M., Cannon C. P., Sabatine M. S. [et al.] // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 265–273.
89. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery / McFalls E. O., Ward H. B., Moritz T. E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2795–2804.
90. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association / Hlatky M. A., Greenland P., Arnett D. K. [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2408–2416.
91. Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage / Luckenbill K. N., Christenson R. H., Jaffe A. S. [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 619–621.
92. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study / Bandosz P., O’Flaherty M., Drygas W. [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. d8136.

93. Detection of cardiac neurohormonal activation complements cardiac troponin for predicting recurrent events in UA/NSTEMI: prognostic utility of BNP in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D. A., de Lemos J. A., Sabatine M. S. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 202. – P. 304A.
94. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study / Smolina K., Wright F. L., Rayner M., Goldacre M. J. // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. d8059.
95. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for ‘pleiotropic’ functions of statin therapy / Fichtlscherer S., Schmidt-Lucke C., Bojunga S. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1182–1190.
96. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit / Feldman L. J., Mazighi M., Scheuble A. [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 3117–3122.
97. Dorn G. W. II. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling / G. W. Dorn // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 465–473.
98. Down-regulation of cardioprotective bradykinin type-2 receptors in the left ventricle of patients with end-stage heart failure / Kuoppala A., Shiota N., Kokkonen J. O. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 119–125.
99. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation / Stefanadi E., Tousoulis D., Antoniadis C. [et al.] // *Internat. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133. – P. 266–268.
100. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on collagenolytic enzyme activity in patients with acute myocardial infarction / Papadopoulos

- D. P., Economou E. V., Makris T. K. [et al.] // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 2004. – Vol. 30. – P. 55–65.
101. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators / Kinlay S., Schwartz G. G., Olsson A. G. [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 4. – P. 386–391.
102. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / Nissen S. E., Tuzcu E. M., Schoenhagen P. [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1071–1080.
103. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. [et al.] ; INTERHEART Study Investigators // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
104. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / Nissen S. E., Nicholls S. J., Sipahi I. [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556–1565.
105. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial / Schwartz G. G., Olsson A. G., Ezekowitz M. D. [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1711–1718.
106. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / Baigent C., Keech A., Kearney P. M. [et al.] ; Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
107. Ertl G. Healing after myocardial infarction / G. Ertl, S. Frantz // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 66. – P. 22–32.

108. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA project populations / Tunstall-Pedoe H., Vanuzzo D., Hobbs M. [et al.] for the WHO MONICA Project // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 688–700.
109. European cardiovascular disease statistics 2012 / Allender S., Scarborough P., Peto V. [et al.] / European Heart Network, 2012. – 219 p.
110. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / De Backer G., Ambosioni E., Borch-Johnson K. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.
111. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D. A., de Lemos J. A., Sabatine M. S. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
112. Felker G. M. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure / G. M. Felker, J. W. Petersen, D. B. Mark // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 175. – P. 611–617.
113. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study / R. Ferrari // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 659–666.
114. Fort J. Chronic renal failure: A cardiovascular risk factor / J. Fort // *Kidney Int. Suppl.* – 2005. – Vol. 99. – P. S25–29.
115. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical

- practice: executive summary / Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 19. – P. 2375–2414.
116. Frantz S. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation / S. Frantz, J. Bauersachs, G. Ertl // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 474–481.
117. Friedewald W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
118. Garcia R. A. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart / R. A. Garcia, K. V. Go, F. J. Villarreal // *Mol. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 300, N 1-2. – P. 159–169.
119. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Wijns W., Kolh P., Danchin N. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
120. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
121. Heart disease and stroke. Statistics 2010. Update: a report from the American Heart Association / Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M. [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. e1–e170.
122. Herzog E. Early activation of metalloproteinases after experimental myocardial infarction occurs in infarct and non-infarct zones / E. Herzog, A. Gu, T. Kohmoto // *Cardiovasc. Pathol.* – 1998. – Vol. 7. – P. 307–312.
123. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study : a randomized controlled trial. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering

- (IDEAL) Study Group / Pedersen T. R., Faergeman O., Kastelein J. J. [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 2437–2445.
124. Hirsch M. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial / M. Hirsch, J. C. O'Donnell, P. Jones // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2005. – Vol. 12. – P. 18–28.
125. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species / Wassmann S., Baumer A. T., Muller K. [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1450–1457.
126. Hojo Y. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction / Y. Hojo, U. Ikeda, Sh. Ueno // *Jpn. Circ. J.* – 2001. – Vol. 65. – P. 71–75.
127. Horwich T. B. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure / T. B. Horwich, W. R. MacLellan, G. C. Fonarow // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 642–648.
128. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries / Knot J., Widimsky P., Wijns W. [et al.] // *Euro Intervention*. – 2009. – Vol. 299, N5. – P. 301–309.
129. Hsu C. P. Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair / C. P. Hsu, C. Y. Huang, J. S. Wang // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86, N 4. – P. 1243–1249.
130. Hybrid cardiovascular procedures / Byrne J. G., Leacche M., Vaughan D. E., Zhao D. X. // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 1. – P. 459–468.
131. Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes / Casals G., Ros J., Sionis A. [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. H 550–555.
132. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction

- (Vienna STEMI registry) / Kalla K., Christ G., Karnik R. [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2398–2405.
133. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia / Goetze J. P., Christoffersen C., Perko M. [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1105–1107.
134. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction / Morita E., Yasue H., Yoshimura M. [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 82–91.
135. Ingwall J. S. Energy metabolism in heart failure and remodeling / J. S. Ingwall // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 412–419.
136. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study / Scirica B. M. et al. ; PROVE IT-TIMI 22 Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2326–2331.
137. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / Cannon C. P., Braunwald E., McCabe C. H. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1495–1504.
138. Is NT-proBNP a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing lung and esophageal surgery? / Cafarotti S., Cusumano G., Porziella V., Margaritora S. // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 12. – P. 473.
139. Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress / Mollmann H., Nef H. M., Kostin S. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 143. – P. 289–297.
140. Kobayashi T. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility / T. Kobayashi, R. J. Solaro // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 39–67.
141. Konstam M. A. Natriuretic peptides and cardiovascular events: More than a stretch / M. A. Konstam // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 212–214.

142. Koren M. J. Statin use in a "real-world" clinical setting: aggressive lipid lowering compared with usual care in the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) trial / M. J. Koren // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118, suppl. 12 A. – P. 16–21.
143. Labovitz A. J. Doppler echocardiography: the Quantitive Approach / A. J. Labovitz, G. A. Williams. – Philadelphia : Lea & Febiger, 1993. – 600 p.
144. Lee T. M. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-iso-prostaglandin f2alpha formation / T. M. Lee, T. F. Chou, C. H. Tsai // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 868–874.
145. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population / McDonagh T. A., Cunningham A. D., Morrison C. E. [et al.] // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 21–26.
146. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion / McKay R. G., Pfeffer M. A., Pasternak R. C. [et al.] // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 693–702.
147. Levin E. R. Natriuretic peptides / E. R. Levin, D. G. Gardner, W. K. Samson // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
148. Lewandrowski K. Point-of-care testing for cardiac markers in acute coronary syndromes and heart failure / K. Lewandrowski // *Clin. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 29, N 3. – P. 561–571.
149. Li Y. Y. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y. Y. Li, C. F. McTiernan, A. M. Feldman // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 46, N 2. – P. 214–224.
150. Limited value of brain natriuretic peptide as a prognostic marker in acute heart failure: a meta-analysis / Binder A., Seropian I. M., Kontos M. C. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145. – P. 540–541.
151. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to

- immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial / Widimsky P., Bilkova D., Penicka M. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 679–684.
152. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples / Mueller T., Gegenhuber A., Dieplinger B. [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2004. – Vol. 42. – P. 942–944.
153. Lopez Farre A. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction / Lopez Farre A. // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1400–1405.
154. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / Van De Werf F., Bax J., Betriu A. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.
155. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care [Электронный ресурс] / The National Institute for Clinical Excellence ; NICE Guideline No 5. 2003. – Режим доступа : <http://publications.nice.org.uk/chronic-heart-failure-management-of-chronic-heart-failure-in-adults-in-primary-and-secondary-care-cg5> (accessed 17 Jan 2010).
156. Mann D. L. Pathophysiology of heart failure / D. L. Mann // *Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine* / eds. : Libby P., Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – P. 541–560.
157. Marumoto K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris / K. Marumoto, M. Hamada, K. Hiwada // *Clin. Sci. – Colch.*, 1995. – Vol. 88. – P. 551–556.

158. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? / Creemers E. E., Cleutjens J. P., Smits J. F., Daemen M. J. // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 201–210.
159. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / Dhillon O. S., Khan S. Q., Narayan H. K. [et al.] // *Clin. Sci.* – Lond., 2009. – Vol. 118. – P. 249–257.
160. Matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization / Eckart R. E., Uyehara C. F., Shry E. A. [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2004. – Vol. 17. – P. 27–31.
161. Matsumura S. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice / S. Matsumura, S. Iwanaga, S. Mochizuki // *Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, N 3. – P. 599–609.
162. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression / A. Mauviel // *J. Cell. Biochem.* – 1993. – Vol. 53. – P. 288–295.
163. Mechanisms of disease: ion channel remodelling in the failing ventricle / Nass R. D., Aiba T., Tomaselli G. F., Akar F. G. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. 196–207.
164. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: Evidence for activation by proinflammatory mediators / Rajavashisth T. B., Xu X. P., Jovinge S. [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3103–3109.
165. Metabolic energetics and genetics in the heart / Taegtmeyer H., Wilson C. R., Razeghi P., Sharma S. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1047. – P. 208–218.
166. Michael O. G. Reduction of myocardial infarct size by doxycycline: a role for plasmin inhibition / O. G. Michael, M. Jinno, L. A. Miles // *Mol. Cell. Biochem.* – 2005. – Vol. 270. – P. 1–11.
167. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive

- protein, and B-type natriuretic peptide / Sabatine M. S., Morrow D. A., de Lemos J. A. [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1760–1763.
168. Multivariate descriptive statistical analysis: Correspondence analysis and related techniques for large matrices / [Lebart L., Morineau A., Warwick K. M.]. - New York: Wiley, 1984. – 280 p.
169. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction / Squire I. B., O'Brien R. J., Demme B. [et al.] // *Clin. Sci.* – Lond., 2004. – Vol. 107. – P. 309–316.
170. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease / Jernberg T., Lindahl B., Siegbahn A. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1909–1916.
171. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation / Jernberg T., Stridsberg M., Venge P. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 437–445.
172. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients / Khan I. A., Fink J., Nass C. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1530–1534.
173. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / Omland T., Persson A., Ng L. [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
174. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome / Khan S. Q., Narayan H., Ng K. H. [et al.] // *Clin. Sci.* – Lond., 2009. – Vol. 117. – P. 31–39.

175. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI trial) / Thiele H., Rach J., Klein N. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr418/
176. Panasenko T. A. The level of circulating matrix metalloproteinase-3 as marker of early cardiac remodeling Q-wave after myocardial infarction / T. A. Panasenko // *International academy of cardiology 15th world congress on heart disease annual scientific session, Vancouver, 24-27 July 2010.* – Vancouver, 2010. – P. 53.
177. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – N 19. – P. 1550–1558.
178. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME) / Ramanathan K., Weiman D., Saucedo J. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 143–149.
179. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes / Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 368–372.
180. Pfeffer M. A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / M. A. Pfeffer // *Annu. Rev. Med.* – 1995. – Vol. 46. – P. 455–466.
181. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial

- natriuretic peptide / Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V. V. [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1963–1969.
182. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction / Arakawa N., Nakamura M., Aoki H., Hiramori K. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1656–1661.
183. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.
184. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / Squire I. B., Evans J., Ng L. L. [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2004. – Vol. 10. – P. 328–333.
185. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction / Richards A. M., Nicholls M. G., Yandle T. G. [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1921–1929.
186. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis / Robinson J. G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1855–1862.
187. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland / Polocski L., Gasior M., Gierlotka M. [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2007. – Vol. 65, N 8. – P. 861–872.
188. Preservation of NO production by statins in the treatment of heart failure / Trochu J. N., Mital S., Zhang X. [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 250–258.
189. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / Omland T., de Lemos J. A., Morrow D. A. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 463–465.

190. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study / Lorgis L., Zeller M., Dentan G. [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1605.
191. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study / Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H. J. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 150–156.
192. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program / Brilakis E. S., Hernandez A. F., Dai D. [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 560–567.
193. Raised plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in end-stage renal disease / Sharma R., Gaze D. C., Pellerin D. [et al.] // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1518–1519.
194. Raja S. G. Validity of brain natriuretic peptide as a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery / S. G. Raja, S. Chowdhury // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 12. – P. 472–473.
195. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / Hama N., Itoh H., Shirakami G. [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1558–1564.
196. Region- and type-specific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling / Wilson E. M., Moainie S. L., Baskin J. M. [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2857–2863.
197. Relation between previous lipid-lowering therapy and infarct size (creatinine kinase-MB level) in patients presenting with acute myocardial infarction / Aronow H. D., Lincoff A. M., Quinn M. J. [et al.] // *Am. J. of cardiology*. – 2008. – Vol. 102. – P. 1119–1124.

198. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 943–957.
199. Rho-GTPase-dependent platelet-neutrophil interaction affected by HMG-CoA reductase inhibition with altered adenosine nucleotide release and function / Kaneider N. C., Egger P., Dunzendorfer S., Wiedermann C. J. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1029–1035.
200. Romero-Perez D. Cardiac uptake of minocycline and mechanisms for in vivo cardioprotection / D. Romero-Perez, E. Fricovsky, K. G. Yamasaki // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 13. – P. 1086–1094.
201. Ruling out coronary heart disease in primary care patients with chest pain: a clinical prediction score / Gencer B., Vaucher P., Herzig L. [et al.] // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8. – P. 9–14.
202. Seidman J. G. Genetic factors in myocardial disease. Pathophysiology of heart failure / J. G. Seidman, R. E. Pyeritz, C. E. Seidman // *Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine* / eds. : Libby P., Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – P. 111–123.
203. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease / Kalela A., Koivu T. A., Sisto T. [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 62. – P. 337–342.
204. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration / Tziakas D. N., Chalikias G. K., Parissis J. T. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, N 2-3. – P. 269–277.
205. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / Node K., Fujita M., Kitakaze M. [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 839–843.

206. Signaling pathways mediating cardiac myocyte gene expression in physiological and stress responses / Clerk A., Cullingford T. E., Fuller S. J. [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 212. – P. 311–322.
207. Simvastatin preserves cardiac function in genetically determined cardiomyopathy / Abraham S. S., Osorio J. C., Homma S. [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 454–461.
208. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling / Webb C. S., Bonnema D. D., Ahmed S. H. [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1020–1027.
209. Stalker T. J. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid / T. J. Stalker, A. M. Lefer, R. Scalia // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 133. – P. 406–412.
210. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials / Wei L., Ebrahim S., Bartlett C. [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330. – P. 821.
211. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants / Ray K. K., Seshasai S. R., Erqou S. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170, N 12. – P. 1024–1031.
212. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy / Takemoto M., Node K., Nakagami H. [et al.] // *J Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1429–1437.
213. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure / Dhalla N. S., Saini-Chohan H. K., Rodriguez-Leyva D. [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 429–438.
214. Sun Y. Myocardial repair / remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 482–490.

215. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79. – P. 215–262.
216. The aetiological importance of coronary artery disease in new cases of heart failure / Fox K. F., Cowie M. R., Wood D. A. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 228–236.
217. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints // *Stat. Methods Med. Res.* – 2008. – Vol. 17, N 3. – P. 303–340.
218. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction / Hosokawa S., Hiasa Y., Tomokane T. [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2006. – Vol. 29, N 8. – P. 357–362.
219. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals / Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. [et al.] // *Nat Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1004–1010.
220. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / de Lemos J. A., Morrow D. A., Bentley J. H. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.
221. The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 932–936.
222. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study / West M. J., Nestel P. J., Kirby A. C. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 923–931.
223. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, H. D. White // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2173–2195.

224. Thygesen K. Universal Definition of Myocardial Infarction / Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.
225. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy / Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A. [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, N 17. – P. 2031–2037.
226. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty / Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 776–780.
227. Treating to New Targets (TNT) Investigators: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / LaRosa J. C., Grundy S. M., Waters D. D. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1425–1435.
228. Tzoulaki I. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score / I. Tzoulaki, G. Liberopoulos, J. P. Ioannidis // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 2345–2352.
229. van Bilsen M. Metabolic remodeling of the failing heart: beneficial or detrimental? / van Bilsen M., van Nieuwenhoven F. A., van der Vusse G. J. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 420–428.
230. van den Borne S. W. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / van den Borne S. W., Cleutjens J. P., Hanemaaijer R. // *Cardiovasc. Pathol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.
231. Villarreal F. J. Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling / F. J. Villarreal, M. Griffin, J. Omens // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1487–1492.

232. Wehrens X. H. Cardiac rupture complicating myocardial infarction / X. H. Wehrens, P. A. Doevendans // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 95. – P. 285–292.