

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Межієвська Ірина Анатоліївна

УДК: 616.127-036.1-037:575.113


Дисертація

КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СТИМУЛЮЮЧОГО
ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЕРЕБІГУ
ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

222 - медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії в галузі «Охорона здоров'я»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ І. А. Межієвська

Науковий керівник: Іванов Валерій Павлович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця 2020

Анотація

Межієвська І. А. Клініко-прогностичне значення рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 у перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертаційна робота на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення і запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання сучасної кардіології – підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (ІМбелST) на підставі визначення клініко-прогностичної ролі рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у плазмі та його зв'язку з гендерно-віковими характеристиками пацієнтів та різними клініко-інструментальними параметрами, які визначають характер анатомічного ураження коронарних судин (коронаровентрикулографія), структурно-функціональний стан міокарда (ехокардіографія), добовий профіль ЧСС, структуру порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації міокарда лівого шлуночка (холтерівське моніторування ЕКГ).

Основний клінічний масив дослідження був представлений 90 пацієнтами з ІМбелST віком від 38 до 79 (в середньому $61,3 \pm 1,1$) років. Серед них 60 (66,7%) пацієнтів були чоловічої і 30 (33,3%) – жіночої статі, відповідно. У якості груп порівняння були взяті пацієнти з різними формами ІХС: 25 хворих із стабільною стенокардією напруги II-III ФК; 25 хворих із нестабільною стенокардією і 25 хворих із гострим ІМелST. Результати дослідження порівнювались залежно від: 1) від клінічної форми ІХС

(стабільна стенокардія напруги II-III ФК; нестабільна стенокардія; гострий ІМелST і ІМбелST); 2) в основній групі – від віку пацієнтів, величини балів за шкалою GRACE (хворі з високим ризиком (> 140 балів) і помірним та низьким ризиком – (< 140 балів) і рівня ST2 у плазмі (відносно високий; проміжний і відносно низький рівень показника).

У дослідженні вперше проаналізована варіабельність рівня ST2 при ІМбелST, визначеного в перший день інфаркту міокарда (ІМ) до проведення коронарорентрикулографії (КВГ). Показано, що його мінімальні та максимальні значення складають 12,7 і 233,9, відповідно, при медіані показника – 35,9 (25,9; 55,7) нг/мл. З'ясовано, що підвищення рівня ST2 асоціюється з наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету 2 типу, таких чинників ризику, як паління і обтяжена серцево-судинна спадковість, передньою локалізацією ІМ, високим ризиком за шкалою GRACE (≥ 140 балів), зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКД-EPI, ускладненим перебігом ІМ, розвитком серцевих аритмій та СН (Killip III) у гострому періоді.

На підставі інструментальних досліджень обґрунтована висока інформативність шкали GRACE для стратифікації перебігу ІМбелST. Нами підтверджено, що високий ризик за шкалою GRACE супроводжується суттєвим зменшенням випадків з відсутністю гемодинамічно значущих стенозів і збільшенням трьохсудинних уражень коронарних артерій (КА), більш тяжким структурно-функціональним станом лівого шлуночка (ЛШ) і розвитком тяжких та прогностично небезпечних порушень серцевого ритму.

Вперше з'ясовано, що відносно високий (ВВ) рівень ST2 в плазмі (> 56 нг/мл) асоційований з більш тяжким анатомічним ураженням КА і порушенням структурно-функціонального стану ЛШ. Продемонстровано, що ВВ рівень ST2 асоційований з суттєвим збільшенням частоти реєстрації епізодів парних і/або групових шлуночкових екстрасистол (ШЕ) і нестійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) та їх добової кількості, збільшенням загальної

тривалості епізодів ШТ, величини дисперсії QT і частоти епізодів безбольової депресії сегменту ST (ББДST) та їх добової кількості.

За допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена і множинної лінійної регресії вперше виділений клініко-інструментальний профіль пацієнтів з ІМбелST і різним вмістом ST2 у плазмі. Так, для пацієнтів з ІМбелST і ВВ рівнем ST2 в плазмі характерним є: наявність цукрового діабету – ВШ 2,1 (1,6-2,7) і гострої СН (Killip III) в гострому періоді – ВШ 13,3 (12,7-13,9); розрахованого балу за шкалою GRACE > 134 – ВШ 7,2 (6,8-7,6); передньої локалізації ІМ за даними ЕКГ – ВШ 2,7 (2,3-3,1); величини КСР > 38 мм – ВШ 9,1 (8,6-9,7) і ІЛС > 3 за даними ЕхоКГ – ВШ 2,4 (1,5-2,7); наявності ГЗС КА при КВГ – ВШ 4,9 (3,2-4,6) і епізодів ШТ > 20 с за добу при ХМ ЕКГ – ВШ 5,9 (5,5-6,3).

У дослідженні вперше з'ясовано, що клінічний перебіг гострого ІМбелST зумовлений, насамперед, характером нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи і анатомічного ураження КА. Вперше виділені незалежні предиктори ускладненого перебігу ІМбелST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності + гостра серцева недостатність): рівень ST2 в плазмі > 33 нг/мл – ВШ 3,1 (2,7-3,9), наявність гемодинамічно значущого стенозу КА – ВШ 2,9 (2,1-3,7) і сумарний бал тяжкості ураження КА > 2 за даними КВГ – ВШ 1,6 (0,8-2,4), величина середньо-добової ЧСС > 76 за даними ХМ ЕКГ – ВШ 1,9 (1,2-2,8).

Вперше доведено, що розвиток гострих порушень серцевого ритму в пацієнтів з ІМбелST асоційований, насамперед, з підвищенням рівня ST2 у плазмі, ознаками гетерогенності реполязації міокарда ЛШ, віком пацієнтів і палінням, наявністю структурного ремоделювання лівого передсердя. Вперше з'ясовані незалежні предиктори гострих порушень серцевого ритму (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ + пароксизми ШТ і фібриляції передсердь): рівень ST2 у плазмі > 31 нг/мл – ВШ 0,9 (0,8-1,3), вік старше 70 років – ВШ 1,5 (1,0-2,8), паління – ВШ 1,9 (1,5-3,0), величина розміру лівого

передсердя > 42 мм за даними ЕхоКГ – ВШ 1,3 (0,9-1,7) і дисперсії інтервалу QT за даними ХМ ЕКГ > 90 мс – ВШ 2,1 (1,7-2,9).

У свою чергу, в роботі вперше показано, що розвиток гострої СН при ІМбелST асоційований, насамперед, з підвищенням рівня ST2 у плазмі і анатомічним ураженням КА, порушенням скорочувальної здатності ЛШ і наявністю цукрового діабету. Уперше виділені незалежні предиктори розвитку гострої СН (Killip III) при ІМбелST: рівень ST2 у плазмі > 36 нг/мл – ВШ 3,6 (2,9-4,8), супутній цукровий діабет – ВШ 1,0 (0,8-1,6), сумарний бал тяжкості ураження КА > 2 і наявність гемодинамічно значущого стенозу КА за даними КВГ – ВШ 2,7 (2,2-3,5) і 4,2 (3,7-4,9) відповідно, КСР за даними ЕхоКГ > 38 мм – ВШ 3,0 (2,5-4,1).

Визначені в дослідженні клініко-інструментальні предиктори розвитку ускладненого перебігу та конкретних серцевих ускладнень при ІМбелST відкривають перспективу для виділення певних патофізіологічних мішеней, вплив на які буде призводити до поліпшення перебігу ІМбелST та збільшення виживання пацієнтів.

Ключові слова: інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, предиктори ускладненого перебігу інфаркту міокарда, характер анатомічного ураження коронарних артерій, структурно-функціональний стан міокарда, порушення серцевого ритму, гостра серцева недостатність

Annotation

Mezhiievska I.A. Clinical and prognostic value of the level of growth stimulating factor expressed by gene 2 in the course of acute myocardial infarction without ST segment elevation. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health" in the specialty 222 - "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2020.

The dissertation provides a theoretical generalization and proposes a new solution to the current scientific problem of modern cardiology – increasing the efficiency of predicting the course of acute myocardial infarction without ST segment elevation (NSTEMI) based on determining the clinical and prognostic role of growth factor expressed by gene 2 plasma and its relationship with gender and age characteristics of patients and various clinical and instrumental parameters that determine the nature of the anatomical lesion of coronary vessels (coronary ventriculography), structural and functional condition of the myocardium (echocardiography), daily heart rate profile, structure of heart rhythm disorders, left ventricular myocardium (Holter ECG monitoring).

The main clinical group of the study was presented to 90 patients with NSTEMI aged 38 to 79 (mean 61.3 ± 1.1) years. Among them, 60 (66.7%) patients were male and 30 (33.3%) were female, respectively. The ratio of men to women was 2.0 to 1.0, which indicated a predominance in the study of male patients. Patients with different forms of coronary artery disease were taken as comparison groups: 25 patients with stable angina pectoris II-III FC; 25 patients with unstable angina and 25 patients with STEMI. The results of the study were compared depending on: 1) the clinical form of coronary artery disease (stable angina pectoris II-III FC; unstable angina; NSTEMI and STEMI); 2) in the main group -

from the age of patients, the value of the GRACE score (patients with high risk (> 140 points) and moderate and low risk – (<140 points) and the level of ST2 in plasma) (relatively high, intermediate and relatively low level indicator).

The study first analyzed the variability of ST2 levels in NSTEMI, determined on the 1st day of myocardial infarction (MI) before coronary ventriculography (CVG). It is shown that its minimum and maximum values are 12.7 and 233.9, respectively, with a median of 35.9 (25.9; 55.7) ng / ml. It was found that an increase in ST2 levels is associated with the presence of arterial hypertension (AH), type 2 diabetes, risk factors such as smoking and aggravated cardiovascular heredity, anterior localization of MI, high risk on the GRACE score (≥ 140 points), decreased glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI, complicated course of MI, development of cardiac arrhythmias and heart failure (Killip III) in the acute period.

On the basis of instrumental researches the high informativeness of the GRACE score for stratification of the course NSTEMI is substantiated. It is proved that high risk by the GRACE score is accompanied with a significant decrease in cases with the absence of hemodynamically significant stenoses and an increase in three-vessel coronary artery (CA) lesion, more severe structural and functional condition of the left ventricle (LV) and the development of severe and prognostic adverse heart disorders. For the first time, it was found that relatively high (RH) plasma ST2 levels (> 56 ng / ml) are associated with more severe anatomical lesions of the CA and impaired structural and functional status of the left ventricle. It has been shown that RH ST2 level is associated with a significant increase in the frequency of registration of episodes of paired and / or group ventricular extrasystoles (VE) and hemodynamically unstable ventricular tachycardia (VT) and their daily number, an increase in the total duration of VT episodes and ST segment painless depression (PDST) and their daily amount.

Using Spearman's rank correlation analysis and multiple linear regression, a clinical-instrumental portrait of patients with NSTEMI and various plasma ST2

level was determined for the first time. Thus, for patients with NSTEMI and RH the level of ST2 in plasma is characterized by: the presence of diabetes mellitus - the ratio of chances (RC) 2.1 (1.6-2.7) and acute HF (KillipIII) in the acute period - RC 13.3 (12.7-13.9); calculated score by the GRACE > 134 - RC 7.2 (6.8-7.6); anterior localization of MI according to ECG - RC 2.7 (2.3-3.1); the value of end systolic size > 38 mm - RC 9.1 (8.6-9.7) and local contractility index > 3 according EchoCG - RC 2.4 (1.5-2.7); the presence of hemodynamically significant stenoses of CA at CVG - RC 4,9 (3,2-4,6) and episodes of ventricular tachycardia > 20 s a day at Holter ECG - RC 5,9 (5,5-6,3).

The study revealed for the first time that the clinical course of NSTEMI is due primarily to the nature of neurohumoral regulation of the cardiovascular system and anatomical lesions of the CA. For the first time, independent predictors of complicated course NSTEMI (development of acute cardiac arrhythmias and conduction disorders + acute heart failure) were identified: plasma ST2 level > 33 ng / ml - RC 3.1 (2.7-3.9), the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA - RC 2,9 (2,1-3,7) and total score of weight of defeat of CA > 2 according to CVG - RC 1,6 (0,8-2,4), size of average daily heart rate > 76 according to Holter ECG - HS 1.9 (1.2-2.8).

For the first time it was proved that the development of acute cardiac arrhythmias in patients with NSTEMI is associated primarily with increased plasma ST2 levels, signs of heterogeneity of LV myocardial repolarization, age of patients and smoking, the presence of structural remodeling of the left atrium. For the first time, independent predictors of acute cardiac arrhythmias (frequent VE with episodes of unstable VT + ventricular paroxysms and atrial fibrillation) were found: plasma ST2 level > 31 ng / ml - RC 0.9 (0.8-1.3), age over 70 years - RC 1.5 (1.0-2.8), smoking - RC 1.9 (1.5-3.0), the size of the left atrium > 42 mm according to echocardiography - RC 1.3 (0.9-1.7) and the dispersion of the QT interval according to the Holter ECG > 90 ms - RC 2.1 (1.7-2.9). In turn, the paper showed for the first time that the development of acute heart failure in NSTEMI is

associated primarily with increased plasma ST2 levels and anatomical lesions of the CA, impaired LV contractility and the presence of diabetes mellitus. For the first time, independent predictors of the development of acute HF (KillipIII) in NSTEMI were identified: plasma ST2 level > 36 ng / ml – RC 3.6 (2.9-4.8), concomitant diabetes mellitus – RC 1.0 (0.8- 1.6), the total severity of the lesion of the CA > 2 and the presence of hemodynamically significant stenosis of the CA according to CVG – RC 2.7 (2.2-3.5) and 4.2 (3.7-4.9), respectively, endsystolic size according to echocardiography > 38 mm – RC 3.0 (2.5-4.1).

The clinical and instrumental predictors of the development of complicated course and specific cardiac complications in NSTEMI identified in the study open the prospect for the selection of certain pathophysiological targets, the impact of which will improve the course of NSTEMI and increase patient survival.

Key words: myocardial infarction without ST segment elevation, growth stimulating factor expressed by gene 2, predictors of complicated myocardial infarction, nature of anatomical lesion of coronary arteries, structural and functional condition of myocardium, cardiac arrhythmia, acute heart failure

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Іванов В. П. Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій / В. П. Іванов, І. А. Межієвська, В. Ю. Масловський // Львівський Медичний Часопис. – 2020. – № 1 (том XXVI). – С. 20-25.

2. Mezhiievska I. ST2 Plasma Level in Patients with Acute Myocardial Infarction Without ST Elevation and Different Clinical Characteristics / I. Mezhiievska, V. Ivanov, V. Maslovskiy // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 1 – С. 47-54.

3. Межієвська І. А. Співвідношення структурно-функціонального стану міокарда з плазмовим рівнем стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST / І. А. Межієвська // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – № 35 – С. 38-42.

4. Іванов В. П. Клінічно-прогностична роль стимулюючого фактору росту в пацієнтів із різною серцево-судинною патологією / В. П. Іванов, І. А. Межієвська, В. Ю. Масловський // Львівський Медичний Часопис. – 2019. – № 1 (том XXV). – С. 82-88.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

5. Mezhiievska I. A. 39-year-old childbearing potential woman in lactation period suffering from STEMI / I. A. Mezhiievska; V. I. Maslovskiy; I. I. Leta; Y. V. Maslovskiy // European Journal of Heart Failure. – 2019. – № 21 (Suppl. S1) 1-2. – С. 487.

6. Межієвська І. А. Клініко-прогностична роль стимулюючого фактору росту гену 2 у плазмі в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST / І. А. Межієвська // Матеріали XXII науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 15-16.

7. Mezhiievska I. A. NSTEMI course depending on GRACE scale risk and ST2 plasma level / I. A. Mezhiievska, V. I. Maslovskiy, V. P. Ivanov // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Volume 9 (S2). – С. 170 – 172.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1 Фізіологічні та патофізіологічні ефекти стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2, його роль в розвитку різних серцево- судинних ускладнень (результати експериментальних досліджень)	28
1.2 Роль нейрогуморальних чинників в прогнозуванні перебігу ІМбелST	37
1.3 Клінічна ефективність перкутанної ангіопластики і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (результати клінічних та проспективних досліджень)	40
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ	
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	49
2.2 Методи дослідження і статистичного аналізу	64
РОЗДІЛ 3 РІВЕНЬ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ	72

РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА, ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

4.1 Особливості анатомічного ураження коронарного русла при ІМбелST порівняно з іншими формами ІХС та відповідно віку пацієнтів, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 у плазмі 85

4.2 Структурно-функціональний стан міокарда при гострому інфаркті міокарда без елевації сегменту ST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від вікового цензу, ризику за шкалою GRACE і рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 95

4.3 Добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації при гострому ІМбелST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від вікового цензу, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 (результати ХМ ЕКГ) 106

РОЗДІЛ 5 АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ РІВНЯ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 З РІЗНИМИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

5.1 Асоціативні зв'язки рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі з різними клініко-інструментальними показниками 117

5.2 Можливості прогнозування перебігу інфаркту міокарда без елевації сегменту ST за різним рівнем стимулюючого фактору росту, що

експресується геном 2 в плазмі без/та в поєднанні з іншими клініко-інструментальними показниками 126

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

137

ВИСНОВКИ 154

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 157

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ 158

ДОДАТКИ 186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

а/б – атеросклеротичні бляшки

АВ – атріовентрикулярна

АГ – артеріальна гіпертензія

АЖ – аортальна жорсткість

АТ – артеріальний тиск

ББДST – безбольова депресія сегмента ST

ВВ – відносно високий

ВН – відносно низький

ВП – відносно помірний

ВТМ – відносна товщина міокарда

ВШ – відношення шансів

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГЗС – гемодинамічно значущий стеноз

ГКС – гострий коронарний синдром

ГПП – гостре порушення провідності

ГПР – гостре порушення ритму

ГСН – гостра серцева недостатність

ДА – діаметр аорти

ДГ ЛКА – діагональна гілка лівої коронарної артерії

ДД ЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

іДА – індекс діаметра аорти

іЛП – індекс лівого передсердя

ІЛС – індекс локальної скоротливості

ІМ – інфаркт міокарда

ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації ST

ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією ST

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коронарні артерії

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛКА – ліва коронарна артерія

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

НС – нестабільна стенокардія

ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії

ПКА – права коронарна артерія

ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії

ПП – праве передсердя

ПШ – правий шлуночок

СА – синоатріальна

СВТ – суправентрикулярна тахікардія

СД ЛШ – систолічна дисфункція лівого шлуночка

СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія

СІ – систолічний індекс

СтН – стабільна стенокардія напруги

ТМЗСд – товщина задньої стінки в діастолу

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу

ТМШПс – товщина міжшлуночкової перетинки в систолу

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ

ХОК – хвилинний об'єм кровоплину

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

ШТ – шлуночкова тахікардія

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення міокарда лівого шлуночка

ST2 – стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2

V_e/V_a – швидкість потоку Е до потоку А

ВСТУП

Актуальність теми. Аналіз динаміки стану здоров'я населення України за останні роки свідчить про негативну тенденцію, а саме погіршення якості та тривалості життя пацієнтів [1, 10]. Безперечним лідером у цьому процесі є ішемічна хвороба серця (ІХС) і особливо її гострі форми, які асоціюються з досить високою летальністю і смертністю населення [8, 9]. Саме на підставі цього, вивчення різних аспектів цієї проблеми представляє великий інтерес для практичної охорони здоров'я України.

Серед гострих форм ІХС велику цікавість останній час викликає інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (ІМбелST) – як форма ІХС з вкрай непередбачуваним перебігом і несприятливим прогнозом в найближчий і віддалений періоди [16, 43, 163]. Частота виникнення ІМбелST за останні 10 років значно збільшилась. Великий відсоток лікарняної летальності припадає на перші дві доби, тому основні лікувальні заходи проводять саме в цей період [44, 55].

Важливим моментом введення хворих з ІМбелST є розробка стратифікації і прогнозування перебігу, що надає можливість попереджувати дестабілізацію перебігу захворювання і розвиток різних ускладнень. У цьому відношенні останній час досить детально вивчаються різні біомаркери, такі як: тропонін I, натрійуретичний пептид (BNP и NTproBNP), галектин-3, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2). Серед останніх велика увага дослідників приділяється ST2, який показав себе як високоінформативний маркер у прогнозуванні несприятливих серцево-судинних подій [39, 157, 149, 27, 36]. Саме на вивчення клініко-прогностичної ролі цього чинника в перебігу захворювання пацієнтів з ІМбелST і направлене проведене нами дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.

Пирогова “Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції”, № держреєстрації 0114U007197. Автор є співвиконавцем теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST на підставі визначення клініко-прогностичної ролі рівня ST2 у плазмі та його зв'язку з різними клініко-інструментальними параметрами.

Завдання дослідження:

1. Оцінити рівень ST2 у плазмі при гострому ІМ без елевації сегмента ST порівняно з іншими формами ІХС (стабільна стенокардія II-III ФК, нестабільна стенокардія, гострий ІМ з елевацією ST), виділити різні градації рівнів ST2 та визначити рівень показника залежно від різних клінічних характеристик;

2. З'ясувати характер анатомічного ураження коронарного русла при гострому ІМ без елевації сегмента ST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від віку, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 в плазмі;

3. Визначити структурно-функціональний стан міокарда при гострому ІМ без елевації сегмента ST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від віку, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 в плазмі;

4. Оцінити добовий профіль ЧСС, структуру порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації при гострому ІМ без елевації сегмента ST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від віку, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 в плазмі;

5. З'ясувати характер асоціативних зв'язків рівня ST2 в плазмі при гострому ІМ без елевації сегмента ST з різними клініко-інструментальними показниками;

6. Визначити незалежні предиктори ускладненого перебігу ІМ без елевації ST та розробити критерії прогнозування ускладненого перебігу захворювання;

Об'єкт дослідження: гострий ІМ без елевації сегмента ST.

Предмет дослідження: зміни рівня ST2 в залежності від різних клініко-інструментальних характеристик, характер анатомічного ураження коронарного русла, структурно-функціональний стан міокарда, добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації, предиктори ускладненого перебігу ІМ без елевації сегмента ST.

Методи дослідження: загально-клінічне дослідження; стратифікація хворих за шкалою GRACE; коронароангіографія; ЕКГ в 12-ти стандартних відведеннях; холтерівське моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах; лабораторні методики (ST2 - Growth STimulation expressed gene 2, тропонін I, загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатинін).

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі запропонований новий підхід до вирішення проблеми підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого ІМ без ST на підставі визначення клініко-прогностичної ролі рівня ST2 у плазмі та його зв'язку з різними клініко-інструментальними параметрами.

Вперше продемонстрований діапазон рівня ST2 при ІМ без ST, визначеного в перший день ІМ до проведення КВГ. Показано, що його мінімальні та максимальні значення складають 12,7 і 233,9 відповідно при медіані показника – 35,9 (25,9; 55,7) нг/мл. З'ясовано, що підвищення рівня

ST2 асоціюється з наявністю АГ, цукрового діабету 2 типу, таких чинників ризику як паління і обтяжена серцево-судинна спадковість, передньою локалізацією ІМ, високим ризиком за шкалою GRACE (≥ 140 балів), зниженням ШКФ, ускладненим перебігом ІМ, розвитком серцевих аритмій та СН (Killip III) у гострому періоді.

На підставі інструментальних та лабораторних методів дослідження обґрунтована висока інформативність шкали GRACE для стратифікації перебігу ІМбелST. Доведено, що високий ризик за шкалою GRACE супроводжується суттєвим зменшенням випадків з відсутністю гемодинамічно значущих стенозів і збільшенням трьохсудинних уражень КА, більш тяжким структурно-функціональним станом ЛШ і розвитком тяжких та прогностично небезпечних порушень серцевого ритму.

У пацієнтів з ІМбелST вперше з'ясовані асоціації рівня ST2 в плазмі з характером анатомічного ураження коронарного русла і структурно-функціонального стану ЛШ. Вперше продемонстровано, що ВВ рівень ST2 (> 56 нг/мл) асоційований з суттєвим збільшенням частоти реєстрації епізодів парних і/або групових ШЕ і нестійкої ШТ та їх добової кількості, збільшенням загальної тривалості епізодів ШТ, величини дисперсії QT і частоти епізодів ББДST та їх добової кількості.

У роботі показано, що при ІМбелST рівень ST2 у плазмі, насамперед, пов'язаний з показниками, які характеризують тяжкість перебігу захворювання і функціональний стан міокарда ЛШ. Вперше продемонстровано, що розвиток ГПР (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) в пацієнтів з ІМбелST асоційований з рівнем ST2 у плазмі, віком, палінням, величиною ЛП і дисперсії інтервалу QT, в той час, як гострої СН (Killip III) – з рівнем ST2 у плазмі, супутнім ЦД, величиною сумарного балу тяжкості ураження КА і наявністю гемодинамічно значущих стенозів КА за даними КВГ, величиною КСР.

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтована можливість стратифікації перебігу гострого ІМбелСТ на підставі визначення рівня ST2 в плазмі та оцінки стандартних інструментальних методів дослідження.

Виділені комбінації чинників, які асоційовані з ускладненим перебігом гострого ІМбелСТ (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності, гострої СН, яка відповідає Killip III), розвитком ГПР (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) і гострої СН (Killip III) в гострому періоді.

У якості найбільш інформативних чинників, які дозволяють прогнозувати ускладнений перебіг ІМбелСТ слід використовувати: рівень ST2 в плазмі і наявність гемодинамічно значущих стенозів КА; розвиток ГПР, паління, величину дисперсії інтервалу QT і ГСН (Killip III) в гострому періоді ІМбелСТ, величину КСР ЛШ.

Результати проведеного дослідження в перспективі можуть бути використані і впроваджені в практичну охорону здоров'я України і для подальших наукових досліджень.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно обрано напрямок і тематику наукового дослідження, сформульовано основні положення дисертації. Безпосередньо автором здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації. Самостійно проведено набір пацієнтів у дослідження та розподіл їх у групи відповідно нозологічних характеристик. Автором проведено обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків та практичних рекомендацій для закладів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації.

Апробація результатів дисертації проводилась на європейських та вітчизняних наукових форумах: VI Всесвітній Конгрес з серцевої недостатності (Афіни, Греція, 2019 р.); Науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти

діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (Вінниця, 2019 р.); Європейський Конгрес з невідкладної кардіології (Афіни, Греція, 2020 р.)

Обговорення проводилось за участю провідних європейських та вітчизняних вчених, що знайшло відображення в публікаціях у фаховій літературі.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, 4 статті, з них – 3 статті опубліковано в фахових виданнях України, 1 – в країнах ЄС/ОЕСР (Естонія). 3 публікації представлені на європейських та вітчизняних наукових форумах.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація написана українською мовою на 213 сторінках (з яких 139 сторінок залишкового машинописного тексту) друкованого тексту і складається з анотації, змісту, переліку умовиних позначень, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 203 найменувань (24 кирилицею та 179 латиницею), а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 8 рисунками та 35 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності населення в економічно розвинутих країнах і є однією з найактуальніших проблем кардіології [10]. На сьогодні серцево-судинні захворювання викликають 47% усіх випадків смерті серед населення Європи, що становить 4 млн. випадків щороку [184]. В Україні ІХС становить 65% у структурі смертності від захворювань системи кровообігу працездатного населення та є головною причиною інвалідизації [10, 19].

Інфаркт міокарда є найнебезпечнішим проявом ІХС та однією з основних причин інвалідності й смертності працездатного населення. Летальність при інфаркті міокарда становить 18,5 – 40,0%, значне число хворих помирає від початку нападу й у великій кількості випадків до госпіталізації в стаціонар.

Серед форм інфаркту міокарда найбільш проблемною є інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (ІМбелST). Саме ІМбелST, на відміну від інфаркту міокарда з елевацією ST (ІМелST), характеризується значно більшими негативними наслідками – підвищенням частоти виникнення повторних інфарктів та збільшенням ризику смерті впродовж року. У порівнянні з ІМелST, ІМбелST, зазвичай, має меншу площу ураження, меншу пікову концентрацію креатинкінази, більше число функціонуючих артерій в зоні інфаркту і більш великі ділянки життєздатного, але потенційно нестабільного міокарда [164, 138, 78]. Частота виникнення ІМбелST за останні 10 років значно збільшилась. Значна частина лікарняної летальності припадає на перші дві доби, тому основні лікувальні заходи проводять саме в цей період [130, 85]. У міжнародних дослідженнях було доведено, що відновлення перфузії впродовж перших 4-6 годин від початку інфаркту

міокарда сприяє обмеженню його розмірів, поліпшенню локальної і загальної скоротливості лівого шлуночка, зниженню частоти внутрішньолікарняних ускладнень (серцевої недостатності, тромбоутворень, аритмій) і летальності. Відновлення перфузії упродовж перших 1-2 години інфаркту міокарда особливо сприятливо впливає на прогноз [32, 129]. Більш пізня реперфузія, також, поліпшує виживання за рахунок активації репарації міокарда і зменшення частоти аритмій (але не обмеженням розмірів інфаркту) [143, 92].

Як відомо, перебіг ІМбелST більш нестабільний, ніж ІМелST, частіше розвиваються повторні інфаркти міокарда, відмічається висока летальність. Одним із предикторів несприятливого перебігу може бути напрямок зміщення сегмента ST по ЕКГ. Висхідна елевацією сегменту ST у хворих з ІМбелST частіше асоціюється зі сприятливим перебігом захворювання, в той час, як депресія ST – навпаки. У хворих з ІМбелST з депресією сегменту ST спостерігається більш тяжке ураження коронарних артерій, більш виражена діастолічна дисфункція лівого шлуночка, низька толерантність до фізичних навантажень, на відміну від хворих з висхідною елевацією ST. Результатом цього є гірший прогноз перебігу захворювання [89, 93]. Клінічна картина, характер і частота ускладнень, лікувальні заходи і прогноз помітно відрізняються при ІМелST і при ІМбелST. Безпосередньою причиною ІМелST є тромботична оклюзія коронарної артерії. При інфаркті міокарда ІМбелST оклюзія неповна, настає швидка реперфузія (спонтанний лізис тромбу або зменшення супутнього спазму коронарної артерії) або ж причиною ІМ є мікроемболізація дрібних коронарних артерій тромбоцитарними агрегатами.

До основних особливостей ІМбелST відносяться:

- Депресія сегмента ST і інверсія зубця T, причому ці зміни не локалізують зону інфаркту або ішемії (на відміну від підйому сегмента ST або зубця Q).

- При ІМбелST зміни на ЕКГ можуть бути відсутні.
- Рідше, ніж при ІМелST, відзначається виникнення серцевої недостатності і в 2-2,5 рази нижче летальність під час перебування в стаціонарі.
- У 2-3 рази частіше спостерігається рецидив інфаркту міокарда, ніж при ІМелST.
- У хворих з ІМбелST частіше в анамнезі відзначається стенокардія і виявляється більш виражене ураження коронарних артерій, ніж у хворих з ІМелST.
- При тривалому спостереженні у хворих, які перенесли ІМелST, смертність приблизно така ж, як і у хворих з ІМбелST (віддалений прогноз у хворих на ІМбелST навіть гірше, ніж при ІМелST).

Незважаючи на те, що в Європі рівень смертності, асоційованої з ІХС за останні десятиріччя знизився, дана патологія залишається однією з провідних причин смерті. Відносні рівні ІМелST знижуються, в той час, як ІМбелST, відповідно, підвищуються. Незважаючи на зниження рівня смертності, асоційованої з ІМелST, що супроводжується розширенням практики проведення реперфузійної терапії, смертність залишається значною. Госпітальна смертність у даних пацієнтів, згідно європейських реєстрів, коливається на рівні 4-12 % [46, 101, 108]. Важливим моментом введення хворих з ІМбелST є розробка стратифікації і прогнозування перебігу захворювання, що надасть можливість проводити профілактику і запобігати дестабілізації перебігу захворювання і розвитку різних ускладнень.

У цьому відношенні, останній час досить детально вивчаються різні неінвазивні біомаркери, такі як: тропонін I, натрійуретичний пептид (BNP и NTproBNP), галектин-3, стимулюючий фактор росту, що експресуються геном 2 (ST2). Серед останніх, достатня увага сьогодні приділяється ST2.

1.1. Фізіологічні та патофізіологічні ефекти стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2, його роль в розвитку різних серцево-судинних ускладнень (результати експериментальних досліджень).

ST2 є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, також відомого як рецептор-1 типу інтерлейкіну-1 (IL1RL-1) [85, 200]. Фізіологічна роль ST2 полягає в двох важливих механізмах: він діє як кардіопротектор (зворотній процес ремоделювання (фіброзу) і гіпертрофії), а, також, здійснює імунну відповідь на запалення. Теоретична концепція кардіопротекторної ролі ST2 полягає в тому, що перевантаження тиском сприяє підвищеному синтезу IL-33, який, в свою чергу, через механізм лігандрецепторного взаємодії з ST2L має захисну дію, що виражається в стримуванні процесів гіпертрофії і фіброзу міокарда. На противагу ST2L, активація sST2-рецептора не володіє кардіопротекторною дією з огляду на те, що останній не має ні трансмембранного, ні внутрішньоклітинного домену, здатного індукувати будь-який біологічний ефект. Важливу роль IL-33-ST2L / sST2 відіграє в регуляції відповіді міокарда на біомеханічне перевантаження. При збільшенні концентрації ST2 відбувається зміна позаклітинного матриксу, що призводить до підвищення ступеня фіброзу, прогресуванню гіпертрофії і / або дилатації порожнин серця, тим самим забезпечуючи зниження скорочувальної здатності міокарда [156, 166, 171, 185]. Відповідь здорової серцевої тканини на пошкодження або механічний стрес включає продукцію та зв'язування IL-33 з ST2L, що запускає кардіозахисний сигнальний каскад запобігання фіброзу, ремоделювання серця і СН. IL-33 є антагоністом гіпертрофії кардіоміоцитів. Окрім того, ST2 включається в процеси регуляції прозапальної активації при широкому спектрі захворювань, в тому числі при хронічній серцевій недостатності (ХСН), інфаркті міокарда, легеневій артеріальній гіпертензії, виступаючи як маркер компенсації цієї системи. Встановлено, що циркулюючий пул ST2 асоціюється з величиною ризику кардіоваскулярної смерті в популяції пацієнтів із загостренням ХСН і дисфункцією міокарда [93, 101].

ST2 є одним з біомаркерів, що привернув на себе пильну увагу дослідників завдяки вже наявним науковим даним про його особливі властивості та потенційну роль в діагностиці та прогнозуванні безсимптомного ремоделювання, фіброзу і ХСН, а також смертності. Тому, для стратифікації ризику ішемічного та неішемічного ремоделювання серця, є доцільним використання перспективних біомаркерів, включаючи і ST2. Біологічна дія ST2 відіграє важливу роль і як в імунологічній, так і в фібротичній відповіді міокарда на пошкодження. ST2 експресується в міокарді у відповідь на патологічні зміни, викликані хронічними захворюваннями та/або гострими ушкодженнями, і відображає ремоделювання шлуночків і фіброз серця [53, 126, 117, 142].

В останнє десятиріччя в якості функціонального ліганда ST2 був визначений IL-33, що секретується фібробластами і надає кардіпротективний ефект у відповідь на розтягування міокарда. Розчинний ST2 блокує кардіпротективний ефект IL-33, сприяючи розвиток ремоделювання і фіброзу серця. Сигнальна система ST2 / IL-33 бере участь в регуляції запальної і нейрогуморальної активації і запобігання ремоделювання міокарда, порушення функціонування якого призводить до розвитку серцевої недостатності [161, 121, 139, 133].

Уперше підвищення рівнів sST2 виявлено при розвитку ІМ у мишей після перев'язки коронарної артерії [88]. Встановлено, що концентрація sST2 асоціюються зі ступенем тяжкості симптомів ХСН і порушенням діастолічної функції міокарда [100, 53, 189, 128, 84]. Gruson D. et al. встановили взаємозв'язок між підвищенням даного біомаркеру і ФК ХСН. Зокрема, середній рівень sST2 у хворих I ФК ХСН становив 43,8 (18,4-200,0) нг/мл, II ФК ХСН 36,5 (18,4-127,2) нг/мл, III ФК ХСН 54,3 (21,5-200,0) нг/мл і IV ФК ХСН 72,2 (25,4-200,0) нг/мл, $p < 0,001$). При цьому автори встановили, що ступінь підвищення sST2 не залежала від етіології ХСН, а також виявили, що вік, стать, частота серцевих скорочень, індекс маси тіла, рівень гемоглобіну,

наявність фібриляції передсердь не мали значного впливу на ступінь активності даного біомаркеру [120, 148, 30, 77]. Великий інтерес представляла отриманий статистично значущий ($p < 0,001$) позитивний зв'язок sST2 і BNP / NT-proBNP: дуже слабкий з BNP ($r = 0,293$) і сильніший з NT-proBNP ($r=0,413$). Окрім того, дослідники довели, що підвищення концентрацій sST2 є значущим предиктором розвитку несприятливих клінічних подій і асоціюється зі збільшенням однорічної смертності ($p < 0,001$). При одночасному підвищенні концентрацій sST2 і NT-proBNP ризик смерті зростає ще більше ($p < 0,001$) [197, 195, 106, 28].

ST2 є одним з основних біомаркерів, що сигналізує про наявність і важкість несприятливого серцевого ремоделювання і фіброзування тканини, які виникають при ІМ, гострому коронарному синдромі (ГКС) або прогресуванні СН [192, 34, 137, 98]. У дослідженні Lupon J. et al. оцінювалось значення sST2, NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т і галектину-3 щодо розвитку зворотнього ремоделювання міокарда при систолічній серцевій недостатності. ST2 був єдиним дослідженим біомаркером, який був незалежно пов'язаний з розвитком зворотнього ремоделювання [125, 135, 31].

У дослідженні Dike et al. виявлені значні кореляції плазмових концентрацій ST2 з товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу, товщиною задньої стінки в діастолу, внутрішнім діаметром ЛШ в діастолу і систолу, розміром правого передсердя, індексом маси міокарда ЛШ, ФВ ЛШ [79, 200, 112]. У дослідженні Дилевої Ю.А. і співавт. встановлено, що рівень розчинної ізоформи ST2 корелює з показниками систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ у хворих в період госпітального періоду після перенесеного ІМ [73, 86, 110, 107]. У ще одній роботі Каретникова В. М. і співавт. оцінювалась можливість використання біомаркерів (зокрема і ST2) в комплексній оцінці патологічного ремоделювання і фіброзування у пацієнтів після ІМ з збереженою ФВ лівого шлуночка. Було встановлено, що

біомаркери можуть використовуватися для додаткової оцінки клінічної тяжкості і віддаленого ризику у пацієнтів з ХСН і збереженій ФВ ЛШ після ІМ [7, 199, 26]. Разом з тим, недостатньо робіт про значущість sST2 в оцінці ремоделювання міокарда у пацієнтів зі стабільною ІХС і ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

ST2 проявив себе як предиктор ризику ССЗ у практично здорових осіб. Так, всебічна клінічна масова оцінка рівня sST2 у практично здорових осіб протягом 11 років продемонструвала, що концентрація sST2 володіє великим прогностичним значенням відносно розвитку СН, ССЗ або смертності незалежно від впливу інших клінічних та біохімічних показників. Таким чином, біохімічні процеси, що призводять до розвитку СН, можуть бути виявлені за багато років до розвитку клінічних симптомів і ознак захворювання.

ST2 володіє широким спектром біологічних ефектів, зокрема, відіграє важливу роль в патогенетичних механізмах розвитку ССЗ. Хоча даний біомаркер немає високої специфічності в якості маркера СН, ST2 є потужним предиктором розвитку різноманітних ССЗ різного ступеня тяжкості. Діагностичні і прогностичні можливості ST2 дозволяють рекомендувати даний маркер для широкого застосування в клініко-лабораторній практиці для прогнозування ускладнень ССЗ у пацієнтів без виражених клінічних симптомів. Так, дослідження даного біомаркеру у пацієнтів з ГСН будь якого ступеня важкості дозволяють прогнозувати ризик несприятливих подій протягом року як при окремому дослідженні, так і в комбінації з NT-proBNP [65]. Пацієнти, які померли протягом одного року, мали більш високі значення, порівняно з тими, що вижили (1,08 проти 0,18 нг/мл); спостерігався чіткий зв'язок між рівнями sST2 і коефіцієнтами смертності [101, 96, 29, 68]. Аналіз ехокардіографічних показників (КСР, КДР, ФВ лівого шлуночка) свідчить про те, що ST2 бере участь у процесах ремоделювання лівого шлуночка, що, безперечно, впливає на прогноз. Дані

результати підтверджуються низкою досліджень з подібними категоріями пацієнтів [157, 192, 97, 190, 124].

У дослідженні Global Research on Acute Conditions Team (GREAT), в якому прийняли участь 5306 пацієнтів, проведене порівняння прогностичної значущості ST2 з іншими біомаркерами. Отримані дані засвідчили гіпотезу про те, що ST2 був найбільш інформативним показником прогнозування смертності як протягом 30-ти днів, так і протягом одного року [108, 97, 135, 52]. Також, встановлено, що індекс варіабельності sST2 становить 30%, що набагато менше, ніж у галактину-3 (60%) або NT-proBNP (92%). Це підтверджує тлумачення щодо більших прогностичних можливостей ST2 у моніторингу пацієнтів з СН [198, 71, 190, 72]. Окрім того, на значення sST2 істотно не впливає вік, стать, індекс маси тіла та функція нирок, порівняно з NT-proBNP [132, 69, 104, 145, 179]. Одне з перших досліджень, присвячених оцінці серійних вимірювань sST2, було проведено та відображено у роботі Boisot et al. [42]. У цьому дослідженні sST2 вимірювали щоденно у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю, і, було визначено, що біомаркер швидко змінюється у відповідь на лікування. Подібні результати відображено в публікаціях інших авторів, та, було визначено, що концентрація sST2 значно знижувалась протягом 48 годин від початку лікування [134, 48, 188, 160].

Оцінка ST2 у пацієнтів з ХСН дозволяє прогнозувати динаміку процесів ремоделювання міокарда [176, 81, 40, 140]. У дослідженні Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2 (PRAISE-2) ST2 проявив себе як прогностичний маркер перебігу ХСН [41]. У дослідженні Penn Heart Failure Study (PHFS) отримано дані порівняльного аналізу концентрацій sST2 та NT-proBNP з моделлю серцевої недостатності (Seattle Heart Failure Model (SHFM) для прогнозування ризику смерті протягом року, що підтвердило діагностичну значущість біомаркеру як у якості самостійного предиктора, так і в комбінації з іншими чинниками [36, 196, 41]. Отримані дані були підтверджені в дослідженні Barcelona, в якому показники високої

чутливості sST2 були продемонстровані при оцінці 891 пацієнта в багатопрофільній клініці лікування серцевої недостатності [37]. Комплексна оцінка концентрацій sST2 та NT-proBNP з більш високою ймовірністю передбачали ризик фатальних наслідків порівняно із традиційними факторами ризику. Окрім того, встановлено, що на прогностичну цінність sST2 не вплинула функція нирок, як це спостерігалось з NT-proBNP. Комплексна оцінка sST2 поєднано з іншими біомаркерами збільшила можливості прогнозування ризику несприятливих подій у пацієнтів з нирковою недостатністю загалом в популяції [40]. Ще одним результатом дослідження Barcelona було порівняння різних біомаркерів фіброзу – sST2 та галактину-3 стосовно їх внеску в прогнозуванні фатальних наслідків [66]. Порівняльний аналіз прогностичної значущості цих двох біомаркерів продемонструвало, що sST2 перевершує галактин-3 у стратифікації ризику [38, 99]. Обидва маркери були пов'язані з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, проте, лише sST2 був пов'язаний із серцево-судинною смертністю.

У дослідженні *Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca (MUSIC)* визначено, що підвищення ST2 та NT-proBNP вище порогових значень пов'язане з високим рівнем раптової серцевої смерті (71%), на відміну від випадків, коли два біомаркери були нижчими за порогові значення [152]. Продемонстровано, роль ST2 у якості предиктора раптової смерті у пацієнтів з серцевою недостатністю. Це є важливим з огляду на те, що в даний час жоден маркер не дозволяє надійно прогнозувати раптову смерть у пацієнтів з серцевою недостатністю.

В низці досліджень, зокрема таких, як HF-ACTION, підтверджено прогностичне значення sST2 при хронічній серцевій недостатності [80]. Оцінювався вплив sST2, NT-proBNP та традиційних факторів ризику, таких як вік, фракція викиду лівого шлуночка, швидкість клубочкової фільтрації. В результаті, sST2 виявився найбільш інформативним предиктором

прогнозування серцево-судинної смерті [88]. В іншому дослідженні комплексно оцінювався sST2 та показники ремоделювання [58]. Високі концентрації sST2 незалежно асоціювались з фатальними наслідками протягом року навіть серед підгрупи пацієнтів, які не мали маніфестної серцевої недостатності. В той же час, пацієнти зі значенням sST2 нижче середнього рівня не мали фатальних наслідків протягом перших 6 місяців спостереження.

Американським коледжем кардіологів та Американською асоціацією серця вперше запропоновано рекомендації щодо біомаркерів фіброзу, таких, як ST2 та галектин-3, як при гострій, так і хронічній серцевій недостатності. Дані рекомендації відносяться до класу IIb та визнають значення ST2, як маркеру прогнозування смерті та важкості стану при госпіталізації. Окрім того, підкреслюється додаткова прогностична цінність для серцевої недостатності [201, 150, 70].

Після початкових коригувань базовий рівень sST2 був значним предиктором всіх несприятливих наслідків, включаючи первинну кінцеву точку, смерть, погіршення серцевої недостатності та госпіталізацію з приводу гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності. Коли до моделі додавали NT-proBNP та C-реактивний протеїн, sST2 не був найбільш значущим показником первинної кінцевої точки, проте, він залишався значним маркером прогнозування смерті від гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності та необхідності госпіталізації від серцево-судинних причин.

У дослідженні PROTECT, в якому приймали участь 151 пацієнт з хронічною серцевою недостатністю з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, визначали концентрацію sST2, та до моделі, яка включала клінічні змінні NT-proBNP, додавали високочутливий тропонін T (HsTnT) та коефіцієнт диференціювання росту 15 (GDF15) [82]. У базовому сценарії всі три біомаркери покращили прогнозування ризику не залежно від клінічного

профілю пацієнтів, тоді як ізольоване визначення NT-proBNP не проявило себе у якості маркеру прогнозування ризику несприятливих наслідків. Також, у дослідженні PROTECT було оцінено вплив медикаментозної терапії на результати, отримані при серійних вимірюваннях sST2 [52]. У пацієнтів з підвищеною концентрацією sST2 на початку аналізу, що отримували високі дози бета-блокаторів, відмічався значно менший ризик розвитку серцево-судинних подій, ніж у тих, у яких доза бета-блокатора визначалась методом титрування. Пацієнти з низьким рівнем sST2 та високими дозами бета-блокатора мали найнижчий рівень серцево-судинних подій. Слід також зазначити, що інгібітори АПФ та бета-блокатори асоціювалися з нижчими концентраціями sST2, тоді як дігосин та діуретики асоціювалися з більш високими показниками sST2 [101].

Із багатьох кардіологічних маркерів ST2 потенційно можна розглядати як маркер напруги міокарда, запалення, активації макрофагів (фіброзу), а також багатьох ще невизначених патофізіологічних станів [103]. Із огляду на це, визначення рівня ST2 може використовуватись для оцінки тяжкості та моніторингу клінічного стану пацієнта, а також для прийняття рішень в таких випадках, коли пацієнти знаходяться напередодні радикальних методів лікування, а саме, імплантації кардіовертера-дефібрилятора (ICD), серцевої ресинхронізаційної терапії (CRT), імплантації CardioMems (моніторингу тиску легеневої артерії).

На сьогодні доведено, що ST2 володіє широким спектром біологічних ефектів, зокрема, відіграє важливу роль в патогенетичних механізмах розвитку серцево-судинних захворювань і є потужним предиктором розвитку серцево-судинних захворювань різного ступеня важкості [61, 79, 149]. З погляду на це, ST2 є потужним предиктором розвитку серцево-судинних захворювань і має всі характеристики, що дозволяють рекомендувати його визначення для широкого застосування в клініко-лабораторній практиці для прогнозування серцево-судинних подій у пацієнтів без виражених клінічних

симптомів.

ST2 має дві основні форми: секреторну розчинну форму ST2 (sST2) та трансмембранну форму – ST2 ліганду (ST2L), яка має три позаклітинні іммуноглобулінові ланцюги і бере участь шляхом іммуномодуляції в Т-клітинному запаленні. Як sST2, так і ST2L виділяються при пошкодженні кардіоміоцитів, але переважає розчинна форма ST2 [131, 42].

Послідовність генів ST2 кодує білок, який відноситься до сімейства генів іммуноглобулінових рецепторів (особливо інтерлейкіну (ІЛ) -1) [155, 194].

Зв'язок між ST2 і біомеханічною деформацією міокарда була виявлена Weinberg et al., які визначили, що серед 7000 генів в кардіоміоцитах були значно експресовані гени ST2 [194].

Також, для серцево-судинних ускладнень, важливу роль відіграє інтерлейкін-33, який є антагоністом гіпертрофії кардіоміоцитів, спричинену ангіотензином II та фенілефрином [192]. Також, sST2 впливає на позаклітинні обміни, регулює процеси запалення і електроімпульсні сигнали між кардіоміоцитами, що може бути пов'язано з виникненням фатальних порушень серцевого ритму [131, 113]. Підвищення sST2 від 150 до 200 нг/мл має прогностичне значення при ГКС [203, 158, 109], а також у пацієнтів з гострою СН. При визначенні концентрацій NT-proBNP і sST2 у пацієнтів з серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка спостерігалось підвищення рівнів даних біомаркерів в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою, що підвищувало їх прогностичну значущість у виникненні серцево-судинних ускладнень [60, 165].

Підвищення обох біомаркерів пов'язано з високим ризиком серцево-судинних захворювань, а їх низький вміст – з незначним ризиком серцево-судинних захворювань.

1.2 Роль нейрогуморальних чинників в прогнозуванні перебігу ІМбелST.

Комплексна оцінка концентрацій NT-proBNP та sST2 плазми дозволяє покращити стратифікацію ризику та вдосконалити курацію пацієнтів, допомагаючи визначити оптимальну профілактичну стратегію лікування. Окрім того, підвищується прогностична значущість цих показників в порівнянні з їх окремим визначенням. Смертність протягом одного року була максимальною у пацієнтів, що мали найбільш високі значення концентрацій обох біомаркерів (42% проти 28% у всьому масиві спостереження).

Дослідження Ку В. та співав., виконане в 2010 р. під час тривалого спостереження за амбулаторними хворими є найбільш великим з вивчення значущості рівня ST2 при стабільному перебігу ХСН [115]. В даному дослідженні доведено високу діагностичну значущість ST2 при ХСН, а також те, що комплексний аналіз концентрацій ST2 та NT-proBNP виявився на 14,9% більш інформативним для визначення ризику, на відміну від окремого аналізу цих маркерів. Ці дані підтверджує Каліфорнійське дослідження, опубліковане в 2010 році Lori B.D. та співав. [122]. Метою дослідження було визначення взаємозв'язку між рівнем ST2 і структурно-функціональним станом міокарда та стратифікація ризику несприятливих подій. У цьому дослідженні, як і в раніше опублікованих результатах Ку В. [115], було підтверджено, що поєднання підвищених концентрацій ST2 і BNP мало велику прогностичну значущість в порівнянні з випадками підвищення активності лише одного маркера. Так, у пацієнтів, що мали одночасне збільшення концентрації ST2 та BNP ризик фатальних наслідків протягом одного року (11%) був відповідно в 2,6 і в 5,5 рази вище в порівнянні з підвищенням активності тільки одного з цих маркерів (5%) або нормальними значеннями зазначених пептидів (2%).

ST2 і галектин-3.

Відносно нещодавно опубліковано результати дослідження, в ході якого проводилося пряме порівняння довгострокової прогностичної значущості ST2 і галектину-3 у пацієнтів з стабільним перебігом серцевої недостатності. Відповідно до результатів дослідження, ST2 перевершив галектин-3 в плані прогнозування несприятливих наслідків та продемонстрував незалежний зв'язок з серцево-судинною смертністю [46, 187]. Окрім того, на відміну від галектину-3, ST2 включено в повну модель, з поправкою на смертність від усіх причин, що супроводжувалося достовірним підвищенням точності прогнозу перебігу серцево-судинного захворювання у пацієнтів з ХСН.

Роль sST2, ST2L і ІЛ-33 при ішемічній хворобі серця.

У різних дослідженнях було підкреслено роль сигнального шляху ІЛ-33 / ST2 при ІХС. *In vitro* та *in vivo* продемонстровано, що ІЛ-33 відіграє регулюючу роль при серцевій дисфункції після перенесеного ІМ [170].

У культивованих щурячих кардіоміоцитах застосування ІЛ-33 інгібувало індукований гіпоксією апоптоз шляхом збільшення експресії інгібітору протеїнів апоптозу і зменшення активності каспази-3, ферменту, здатного підсилювати апоптотичний процес. Підшкірне введення ІЛ-33 зменшувало зону інфаркту, фіброз і апоптоз міокарда, тоді як присутність sST2 сприяло послабленню цих ефектів в прямій залежності від дози введеного sST2 [170]. Окрім того, сигнальний шлях ІЛ-33 / ST2, ймовірно, підсилює стабільність атеросклеротичних бляшок. Відомим є факт, що ІНФ- γ , який виробляється Th1-лімфоцитами, може стимулювати експресію макрофагами матриксних металопротеїназ (ММР) – ферментів, здатних пошкоджувати волокнисту оболонку атеросклеротичної бляшки, що робить її нестабільною [59]. Рівень ММР-9 в сироватці підвищується в гострій фазі ІМ, з максимальними значеннями в інфаркт-залежній коронарній артерії, а не в системному кровообігу [59]. ІЛ-33 знижує рівень ІНФ- γ в сироватці, таким

чином запобігаючи активації MMP, руйнуванню позаклітинного матриксу та розриву бляшки [127, 83].

S. Guzel було визначено, що сироватковий рівень ІЛ-33 значно нижчий при ІМбелST, порівняно з групою контролю та негативно корелює з MMP-9 ($r=-0,461$, $p < 0,05$) [90]. З огляду на це, збільшення sST2 і одночасне зменшення рівнів ІЛ-33 під час ІМ, може вказувати на високий ризик пошкодження коронарних артерій у таких пацієнтів.

M. Shimpo та співавт. вивчали прогностичну цінність sST2 для пацієнтів, які страждають на ІМелST [158]. Пацієнти з більш високим рівнем sST2 в сироватці крові мали статистично значущо вищий ризик смерті або розвитку нової застійної серцевої недостатності протягом 30 днів (ВШ = 1,77, 95% ДІ, 1,01-3,12, $p = 0,047$), при цьому додавання BNP і cTnI призвело до втрати статистичної значущості [158]. Це пояснює важливу роль sST2 у пацієнтів з ІМелST. Натомість, Sabatine і співавт., розглядаючи групу пацієнтів з ІМелST, продемонстрували прогностичну значущість як ST2, так і NT-proBNP (ВШ = 3,57, 95% ДІ 1,87-6,81 і ВШ = 2,41, 95 % ДІ 1,17-4,95 відповідно). Окрім того, автори продемонстрували, що включення в шкалу TIMI Risk Score як ST2, так і NT-proBNP значно підвищувало прогностичну точність моделі з 0,73 (95% ДІ, 0,68 до 0,78) до 0,78 (95% ДІ, 0,74-0,83), $p=0,0025$ [203, 167].

У пацієнтів з ІМбелST, також, спостерігався різко підвищений рівень sST2 [167]. Високий вміст sST2 асоційований з ризиком фатальних серцевих подій протягом одного року. Прогностична значущість не відрізнялася від такої для cTnT ($p = 0,66$), хоча була дещо нижчою, ніж у NT-proBNP ($p=0,03$) [73]. Ці результати були аналогічні результатам інших дослідників, які продемонстрували, що високий рівень sST2 у пацієнтів з ІМбелST асоційований з більш ніж триразовим ризиком серцево-судинної смерті та розвитком СН протягом 30 днів – 1 року [167, 114].

Weir R. A. і співавт. оцінили значення sST2 як предиктора функціонального відновлення і ремоделювання ЛШ в післяінфарктному періоді [74]. Було обстежено 100 пацієнтів з ІМ і доведено, що рівень sST2 в сироватці крові позитивно корелює зі ступенем стенозу коронарних артерій. Значення sST2 знижувалося до базального рівня до 24-го тижня і було предиктором несприятливих наслідків, що реалізувались шляхом погіршення функціонального стану та патологічного ремоделювання ЛШ [74].

Окрім того, sST2 – це єдиний новий біомаркер, який може бути корисним вже сьогодні для пацієнтів як з ГСН, так і з ХСН. Згідно з даними досліджень, циркулюючий ST2 пов'язаний з ризиком смерті при СН у пацієнтів з недиференційованим боєм у грудях, а також у пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС, включаючи ІМелST і ІМбелST. Ці дані здатні поліпшити стратегію ведення пацієнтів цієї категорії на стаціонарному та амбулаторному етапах і підвищити якість наданої медичної допомоги.

Використання нових високоспецифічних кардіобіомаркерів дозволить з високим ступенем прогностичної значущості прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень, та, відповідно, дозволить профілактично призначити відповідну патогенетичну терапію, спрямовану на поліпшення якості життя пацієнтів, зниження смертності від серцево-судинної системи і зменшення економічних витрат держави на лікування ХСН і серцево-судинних ускладнень.

Розділ 1.3. Клінічна ефективність перкутанної ангіопластики і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (результати клінічних та проспективних досліджень).

На даний час, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є актуальною проблемою в усьому світі. Згідно з даними ВООЗ, смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) становить 9,4 млн на рік або 16,5% усіх випадків

смертності. Захворюваність на ІХС в Україні становить 1859,99, в Європейському регіоні – 807,76 на 100 тис. населення [12]. Особливу увагу лікарів серед ССЗ привертає гострий інфаркт міокарда (ГІМ), пов'язаний зі значним поширенням та високим рівнем летальності серед осіб працездатного віку. Щорічно в Україні реєструють майже 50 тис. випадків ІМ, а смертність від цієї патології залишається високою. Від ГІМ помирають 30% пацієнтів, у той час як у країнах Заходу – 5% [14]. Останнім часом особливої актуальності набула проблема удосконалення надання невідкладної медичної допомоги хворим на ГІМ. Світові тенденції у цьому напрямку схиляються до більш широкого застосування тромболітичної терапії, інтервенційного та кардіохірургічного втручання. Ці питання потребують детального обґрунтування та аналізу для покращення умов надання медичної допомоги та зменшення летальності серед хворих з ГІМ. Найбільш ефективним методом лікування ГІМ є перкутанні коронарні втручання і тромболітична терапія, які в Україні використовують недостатньо широко. Сподівання, покладені на тромболітичну терапію, не виправдали себе у повній мірі у зв'язку з недостатньою реперфузією та високим ризиком ретромбозів. Останнім часом, перевагу у відновленні перфузії міокарда віддають стентуванню коронарних судин. Створення внутрішньосудинного ендопротеза (стента) для підтримки судинної стінки відкрило нові можливості у лікуванні хворих з ГІМ. В Україні лише 5% хворих своєчасно отримують реперфузійну терапію, тоді як в Європі ця цифра сягає 81%, половині з яких проведено перкутанне коронарне втручання, третині – тромболітичну терапію. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні ГІМ та впровадженні реперфузійних методів терапії, в Україні реальна частота проведення перкутанних коронарних втручань й надалі залишається низькою й суттєво відрізняється від показників країн Європи та США. Ідентифікація пацієнтів з високим ризиком розвитку СН під час госпіталізації є надзвичайно важливою, оскільки застосування цілеспрямованого терапевтичного лікування на ранніх етапах розвитку ГІМ

можна попередити розвиток серцевої недостатності і покращити прогноз. На сьогодні доведено, що рання успішна реперфузія міокарда, як фармакологічна тромболітична терапія, так і механічна – коронарографічне обстеження з проведеною ангіопластиком та стентуванням, є найбільш ефективною тактикою для покращення клінічних результатів у хворих з ГІМ. Варто пам'ятати, що реперфузія може посилювати пошкодження міокарда у хворих з ГІМ – реперфузійне пошкодження. Останнім часом активно досліджують стратегію використання кардіопротекторних засобів, що мають зменшити прояви реперфузійного пошкодження кардіоміоцитів [24].

Своєчасна і успішна механічна (первинне коронарне втручання (ПКВ)) або фармакологічна (тромболітична терапія) реперфузія інфаркт-залежної артерії при гострому коронарному синдромі (ГКС) – запорука відновлення коронарного кровообігу і попередження некрозу міокарда [22, 18, 175, 173]. Швидке встановлення діагнозу і ургентна госпіталізація необхідні для проведення реперфузійної терапії тим хворим з ІМ та елевацією ST, які не мають протипоказань. У рекомендаціях зазначено можливість реперфузійної терапії при ІМбелST без протипоказів, якщо пацієнт надійшов до стаціонару в межах 12 год від початку больового синдрому.

В даний час існує узгоджена думка експертів, що пацієнти з ІМелST, які підлягають проведенню реперфузійної терапії (тромболізіс або ПКВ) мають більш низький ризик смерті, ніж ті, яким не призначали реперфузійний метод. При виборі стратегії лікування в міжнародних керівництвах визнана доцільність оцінки різниці часу до надходження в лікарню, можливостей і часу доставки в центр, де проводяться ПКВ, ризику за шкалою GRACE, протипоказань до тромболітичної терапії (ТЛТ). У численних клінічних дослідженнях порівнювали різні режими тромболітичної терапії [182] та тромболізіс з ПКВ [153, 181].

В дослідженні DANAMI-2 при порівнянні ПКВ при транспортуванні в інший центр (проведення процедури в межах до 2 годин від початку

симптомів) з ТЛТ в первинному центрі тканинним активатором плазміногену у 1572 пацієнтів з ІМелСТ виявлено перевагу саме ПКВ [182]. Також, ПКВ асоціювалося зі значним 30-денним зниженням ризику смерті, інфаркту міокарда та інсульту порівняно з призначенням тканинного активатора плазміногену в загальній когорті хворих і в підгрупі пацієнтів похилого віку (до 63 років: відношення ризику для ПКВ в порівнянні з застосуванням tPA, 0,53 (0,36-0,90). При аналізі, що було проведено через 3 роки, найважливішим предиктором кращих результатів ПКВ порівняно з використанням tPA був ризик за шкалою ТІМІ ($P < 0,0008$). Три невеликих дослідження були проведені для того, щоб вирішити питання переваг ПКВ або ТЛТ в старших вікових групах при ІМелСТ. У першому дослідженні рандомізовані пацієнти старше 75 років ($n=87$) до проведення ПКВ в порівнянні з тромболітичною терапією (стрептокіназа). Серед пацієнтів, яким було проведено ПКВ, відзначена більш низька частота смерті, ІМ або інсульту протягом 30 днів (9% проти 29%; $P = 0,01$). У друге дослідження відібрані хворі старше 70 років ($n=130$) до ПКВ (зі стентуванням) проти ТЛТ (tPA). Через 6 місяців не відмічалось відмінностей в летальності, але відзначена значно нижча частота реваскуляризаційних процедур в групі пацієнтів, які зазнали ПКВ (9% проти 61%; $P=0,001$), і більш низька частота комбінованої точки смерть / ІМ / реваскуляризація (29% проти 93%; $P = 0,001$) [52].

У дослідження Senior PAMI рандомізовані пацієнти старше 70 років ($n=481$), з ангінозним нападом до 12 годин від початку симптомів для проведення ПКВ або ТЛТ. У цьому дослідженні відзначено незначне зниження частоти випадків смерті або нефатального інсульту на 36% (11,3% в групі ПКВ проти 13% ТЛТ; $P=0,57$) і 55% значуще зниження частоти смерті, інсультів або реінфарктів (11,6% в групі ПКВ проти 18% в групі ТЛТ; $P=0,05$) з перевагою в групі ПКВ.

Огляд 23 досліджень, які порівнюють ПКВ з ТЛТ з тривалим періодом спостереження (від 6 до 18 місяців) також продемонстрував те, що ПКВ ефективніше в зниженні ризику смерті, повторного інфаркту, інсульту, геморагічного інсульту [79].

У проекті PCAT об'єднано 11 рандомізованих досліджень ПКВ порівняно із застосуванням ТЛТ; ПКВ мало перевагу в зниженні 30-денний летальності (13,3 проти 23,6%; $P < 0,05$) серед пацієнтів похилого віку (70 років і старше; $n=640$). Абсолютна перевага в зниженні летальності в групі ПКВ було більше у пацієнтів високого ризику, і ризик геморагічного інсульту виявився нижче в групі ПКВ (відносний ризик - 0,34; $P=0,009$).

Дослідники PCAT-2 розширили аналіз даних і включили в нього 22 рандомізованих дослідження ПКВ в порівнянні з ТЛТ. Відзначено перевагу ПКВ над ТЛТ, особливо, якщо пацієнт надходив протягом 2 годин від початку симптомів або був старше 65 років. Аналіз в групах порівняння продемонстрував абсолютну перевагу щодо зниження летальності у пацієнтів, які зазнали ПКВ, залежно від віку: 1% у пацієнтів 65 років і 6,9% у хворих старше 85 років.

Таким чином, ПКВ є ефективним методом в попередженні реінфарктів і наступних реваскуляризацій. Методику ПКВ також можна використовувати, коли немає елевації сегмента ST і болю в грудній клітці. Також, важливе те, що ефективність ПКВ не залежить від показників гемодинаміки. Однак, ПКВ супроводжується певними ризиками, а саме: застосування контрастної речовини, дистальна емболізація, необхідність супутньої антитромбоцитарної терапії.

Дослідження PRAGUE-2 не продемонструвало різниці в частоті смерті / ІМ при ПКВ або ТЛТ (стрептокіназа), якщо пацієнти були проліковані протягом 3 годин від початку симптомів (7,4% проти 7,3%) [50].

У дослідженні CAPTIM вкорочення цього інтервалу до 2 годин показало, що тромболітична терапія мала перевагу щодо зниження смертності в цьому часовому інтервалі (2,2% проти 5,7%; $P=0,058$). Однак, дослідження BRAVE-2 продемонструвало, що відтермінування ПКВ у пацієнтів з ІМелST, які надійшли в період більше 12 годин від початку симптомів, збільшує розмір інфаркту міокарда [35]. Важливим є те, що пацієнти похилого віку часто надходять із затримкою і середній час відтермінування лікування в реальній клінічній практиці більший, ніж в клінічних дослідженнях. Пацієнти старшої вікової групи високого ризику з симптомами кардіогенного шоку при надходженні повинні бути транспортовані для проведення ПКВ, якщо це можливо, якомога швидше. Транспортувати в клініку з можливостями ПКВ, також, слід пацієнтів з протипоказами до тромболізісу, особливо, якщо час «двері-балон» буде менше 90 хв.

Як відомо, найближчий та віддалений прогноз у хворих з ГІМ, пов'язаний з розвитком ГСН, у більшості випадків зумовлений зниженням скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка. Приблизно у 30% хворих, які перенесли ГІМ, розвивається серцева недостатність. Звичайно, прогноз у таких пацієнтів є несприятливим, а летальність сягає 50% протягом першого року [15, 111, 25].

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Сьогодні абсолютно неможливо уявити терапевтичну практику без застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС). Саме ці фармакологічні засоби за останні десятиріччя сприяли значному прориву в лікуванні низки серцево-судинних захворювань, у тому числі такого поширеного захворювання людства, як артеріальна гіпертензія (АГ). Слід пам'ятати, що завдяки блокаторам РАС сьогодні надається реальна можливість покращення прогнозу і збільшення тривалості життя пацієнтів за рахунок впливу на різних етапах серцево-судинного лікування. Блокатори

РАС у сучасних рекомендаціях щодо лікування багатьох серцево-судинних захворювань розглядаються як базові й обов'язкові фармакологічні засоби. На сьогодні результати більшості проведених метааналізів доводять абсолютно порівнянну ефективність іАПФ і БРА щодо зниження частоти розвитку різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі, фатальних. Окрім того, слід звернути увагу на те, що БРА, порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів, виявляють значно вищу ефективність за впливом на частоту розвитку інсультів [13], за силою нефропротекторної ефективності, особливо в разі гальмування прогресування діабетичної нефропатії. Також іАПФ і БРА мають різні механізми фармакологічного впливу на РАС, відрізняючись за власними плейотропними ефектами. Не слід забувати і про те, що БРА мають «ідеальний» профіль фармакологічної безпеки, який значно перевищує такий у всіх інших класів антигіпертензивних препаратів, що суттєво підвищує прихильність хворих до лікування [19, 11]. Саме останньому чиннику на сьогодні приділяється велика увага при лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які тривало (протягом всього життя) вимушені застосовувати різні фармакологічні препарати.

У дослідженнях GISSI-3 і ISIS-4, в яких вивчали терапію лізиноприлом або каптоприлом перорально протягом 24 годин після ІМ, продемонстровано невелике, але статистично значуще зниження летальності протягом періоду спостереження 42 і 35 днів відповідно [87, 91]. Серед пацієнтів 70 років і старше в ISIS-4 каптоприл не впливав на смертність [87]. У хворих 70 років і старше в GISSI-3, лізиноприл також не впливав на летальність, але зменшив комбіновану кінцеву точку смерті / серцевої недостатності / важкої систолічної дисфункції протягом 6 міс (30,6 проти 33,8%; $p=0,01$). У проекті SMILE вивчені ефекти зофеноприлу у пацієнтів з переднім ІМ, що не були кандидатами для проведення тромболітичної терапії. Відзначено 34% зменшення частоти випадків смерті або тяжкої серцевої недостатності

протягом 6 тижнів у порівнянні з плацебо [45]. У пацієнтів 65 років і старше абсолютна перевага зофеноприлу виявилася в 3 рази вище в порівнянні з більш молодими пацієнтами (зниження абсолютного ризику, 5,2 проти 1,6% відповідно), хоча і не була статично достовірною. Було показано, що тривала терапія інгібіторами АПФ після гострого ІМ знижує смертність у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка 40% і менше, або клінічними ознаками серцевої недостатності. У дослідженні SAVE лікування каптоприлом, розпочате в період від 3 до 16 діб після гострого ІМ, асоціювалося з 23% зниженням летальності протягом 42 міс. у пацієнтів 65 років і старше (27,9% проти 36,1%; $P=0,017$), а у хворих до 65 років цей показник був незначним – 9%. У проекті AIRE терапія раміприлом, розпочата в терміни від 2 до 10 діб після події гострого ІМ, у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності супроводжувалася з 36% зниженням летальності у пацієнтів старше 65 років і 2% - у хворих до 65 років. Жодне з цих досліджень не включило достатньої кількості пацієнтів 75 років і старше. Однак, ретроспективний аналіз даних 14129 пацієнтів 65 років і старше, госпіталізованих з гострим ІМ, виявив наступне: якщо пацієнти отримували при виписці інгібітори АПФ, значно знижувалася річна смертність як серед хворих 65-80 років, так і старше 80 років. Використання блокаторів рецепторів ангіотензину вивчали в декількох дослідженнях при гострому ІМ. У проекті OPTIMAAL пацієнти 50 років і старше з гострим ІМ і супутньої серцевою недостатністю, зубцем Q на ЕКГ або з систолічною дисфункцією (ФВ <35% або КДР > 65 мм) були рандомізовані до призначення каптоприлу або лосартана протягом 10 днів від початку події. Середній вік хворих склав 67,4 року, 26,8% були старше 74 років, і близько 30% мали ІМбелST. Протягом періоду спостереження 2,7 року, летальність була незначно вище в групі лосартана в порівнянні з групою каптоприлу (18,2% проти 16,4%; відносний ризик – 1,13; $P=0,069$), результати подібні у всіх вікових групах [64]. В дослідженні Valiant пацієнти з гострим ІМ і клінічними ознаками СН або з систолічною дисфункцією були рандомізовані до призначення

каптоприлу, валсартана або двох препаратів. У період дворічного спостереження частота летальності була подібна у всіх трьох підгрупах (19,9% в групі валсартану, 19,5% - каптоприлу, 19,3% - при комбінації препаратів; $P=NS$), але побічні ефекти і випадки відміни препарату частіше були в підгрупі комбінованого лікування. Аналіз вікових підгруп в дослідженні Valiant продемонстрував, що результати при трьох видах лікування (каптоприл, валсартан або обидва препарати) в вікових підгрупах (<65, від 65 до 74, від 75 до 84, 85 років і старше) не розрізнялися, хоча несприятливі події частіше зустрічалися в старших вікових групах [144]. На підставі цих висновків, лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів до ангіотензину II показано при серцевій недостатності або систолічній дисфункції після ІМ пацієнтам старших вікових груп. Переконаливо продемонстровано, що блокада альдостерону сприятливо впливає на стан пацієнтів із систолічною дисфункцією після ІМ. У дослідженні Ephesus додавання еплеренону, селективного блокатора альдостерону до стандартної терапії знижувало летальність в популяції загалом (відносний ризик 0,83; 95% ДІ, 0,72 - 0,94); проте ця перевага не зберігалася для пацієнтів 65 років і старше [62]. Подібним чином у підгрупі пацієнтів 75 років і старше ($n=1326$) лікування еплереноном було порівняно з плацебо [62]. Оскільки розвиток гіперкаліємії при кліренсі креатиніну менше 50 мл/хв є частим побічним явищем у літніх пацієнтів, ризик застосування еплеренону перевершує його сприятливу дію в цій віковій підгрупі.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Проведене дослідження базується на результатах комплексного обстеження 165 пацієнтів з різними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) з/та без гіпертонічної хвороби (ГХ) віком від 35 до 79 років (в середньому $60,7 \pm 0,8$, медіана – 61, інтерквартильний розмах – 54 і 69). Серед обстежених 114 (69,1%) пацієнтів були чоловічої і 51 (30,9%) – жіночої статі, відповідно. Співвідношення чоловіків до жінок склало 2,2 до 1,0 ($\chi^2=48,1$; $p<0,0001$), що свідчило про суттєве переважання в дослідженні пацієнтів чоловічої статі.

Усі пацієнти на момент включення їх у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарда КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології» упродовж 2016-2018 років.

У якості критеріїв включення пацієнтів у дослідження розглядали:

1) стабільні та гострі форми ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК, нестабільна стенокардія і гострий інфаркт міокарда з елевацією і без елевації сегмента ST);

Діагноз ІХС. Стабільна ішемічна хвороба серця встановлювали згідно уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 року); нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда – наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014 і №164 від 03.03.2016 року і ГХ – наказ МОЗ України №777 від 27.07.2016 року і рекомендацій ESC/ESH (2018) [17];

2) гострий інфаркт міокарда лівого шлуночка (ЛШ), що виник вперше (за відсутності в анамнезі перенесеного ІМ);

3) вік пацієнтів від 30 до 80 років.

Критеріями не включення в дослідження слугували: 1) перенесений у минулому і повторний гострий інфаркт міокарда; 2) стабільна стенокардія напруги IV ФК; 3) вік пацієнтів до 30 і старше 80 років; 4) наявна (на момент включення в дослідження) хронічна серцева недостатність (ХСН) ІІБ-ІІІ стадій за рекомендаціями Робочої групи Української асоціації кардіологів (2016); 5) захворювання дихальної системи, нирок і печінки, які супроводжувались ознаками легеневої, ниркової та печінкової недостатності; анемічні стани з рівнем гемоглобіну нижче 110 г/л; 6) наявність ревматичних та вроджених вад серця, ідіопатичних та запальних уражень міокарда і 7) злякисні утворення, тяжкі нервово-психічні розлади, зловживання алкоголем.

Основний клінічний масив дослідження був представлений 90 пацієнтами з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST (ІМбелST) віком від 38 до 79 років (в середньому $61,3 \pm 1,1$, медіана – 61, інтерквартильний розмах – 55 і 69). Серед них 60 (66,7%) пацієнтів були чоловічої і 30 (33,3%) – жіночої статі, відповідно. Співвідношення чоловіків до жінок склало 2,0 до 1,0 ($\chi^2=20,0$; $p<0,0001$). Як і в загальній когорті хворих, в основній клінічній групі суттєво переважали чоловіки.

У якості груп порівняння були сформовані 3 групи з різними клінічними формами ІХС. Так, 1-у групу представили 25 пацієнтів з верифікованою стабільною стенокардією напруги (СтН) ІІ-ІІІ ФК віком від 35 до 79 років (в середньому $60,6 \pm 2,4$, медіана – 60, інтерквартильний розмах – 52 і 71), чоловіків – 17 (68,0%) і жінок – 8 (32,0%), відповідно, співвідношення чоловіків до жінок – 2,1 до 1,0 ($\chi^2=6,48$; $p=0,01$).

2-у групу сформували 25 пацієнтів з нестабільною стенокардією віком від 43 до 78 років (в середньому $61,4 \pm 2,4$, медіана – 61, інтерквартильний розмах – 54 і 69), чоловіків – 17 (68,0%) і жінок – 8 (32,0%), відповідно, співвідношення – 2,1 до 1,0 ($\chi^2=6,48$; $p=0,01$).

3-у групу склали 25 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегменту ST (ІМелST) віком від 37 до 75 років (в середньому $58,3 \pm 2,3$, медіана – 60, інтерквартильний розмах – 51 і 67), чоловіків – 20 (80,0%) і жінок – 5 (20,0%), відповідно, співвідношення – 4,0 до 1,0 ($\chi^2=18,0$ $p<0,001$).

Аналіз даних в основному клінічному масиві (пацієнти з ІМбелST) проводили за наступним принципом:

1) за віковим цензом: 1-а група – пацієнти до 60 років ($n=39$) і 2-а – 60 років і старше, відповідно ($n=51$);

2) за характером ризику згідно шкали GRACE: 1-а група – пацієнти з високим (≥ 140 балів за шкалою) ($n=36$) і 2-а – з помірним і низьким ризиком (<140 балів) ($n=54$) (Протасов К.В., Синкевич Д.А., 2012; рекомендації ACCF/AHA, 2012);

3) за величиною плазмового рівня ST2 (1-а група – відносно високий; 2-а – помірний і 3-я – відносно низький рівень показника в обстеженому масиві пацієнтів).

Згідно вікового розподілу за ВООЗ (2015), у дослідження були включені 4-и вікові групи пацієнтів: 11 (6,7%) – молодого (25-43 років), 62 (37,6%) – середнього (44-59 років), 75 (45,5%) – похилого (60-74 років) і 17 (10,3%) – старечого віку (75-90 років). Згідно критеріїв не включення частина хворих молодого (до 30 років) і старечого віку (старше 80 років) у проведенне дослідження не включалась свідомо. Спостерігалось, що в дослідженні домінували пацієнти середнього і похилого віку (різниця % в порівнянні з групами молодого і старечого віку за критерієм χ^2 була високодостовірною, $p<0,0001$). Подібна закономірність була визначена нами і при проведенні вікового аналізу в пацієнтів з ІМбелST (основна клінічна група) і в групах порівняння (хворі з різними формами ІХС) (рис. 2.1-2.2).

Спостерігалось, що в обох групах суттєво переважали пацієнти середнього і похилого віку (37,8% і 44,4% та 37,3% і 46,7%, відповідно), які склали переважну більшість (82,2% і 84,0%, відповідно) у обстежених

нами групах хворих. З іншого боку, результати аналізу демонструють порівнянність виділених груп за віковим цензом пацієнтів.

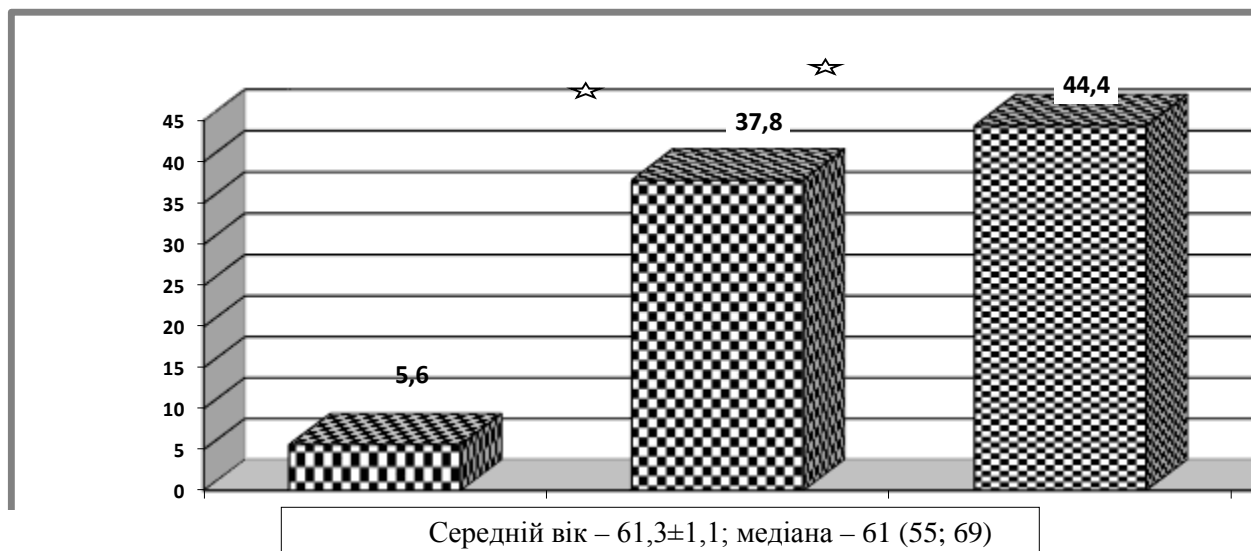


Рис. 2.1. Віковий розподіл за ВООЗ (у %) у пацієнтів з ІМбелСТ (n=90)

Примітка. Зірочкою позначена достовірна різниця відсотків з пацієнтами молодого і старечого віку за критерієм χ^2 ($p < 0,001$)

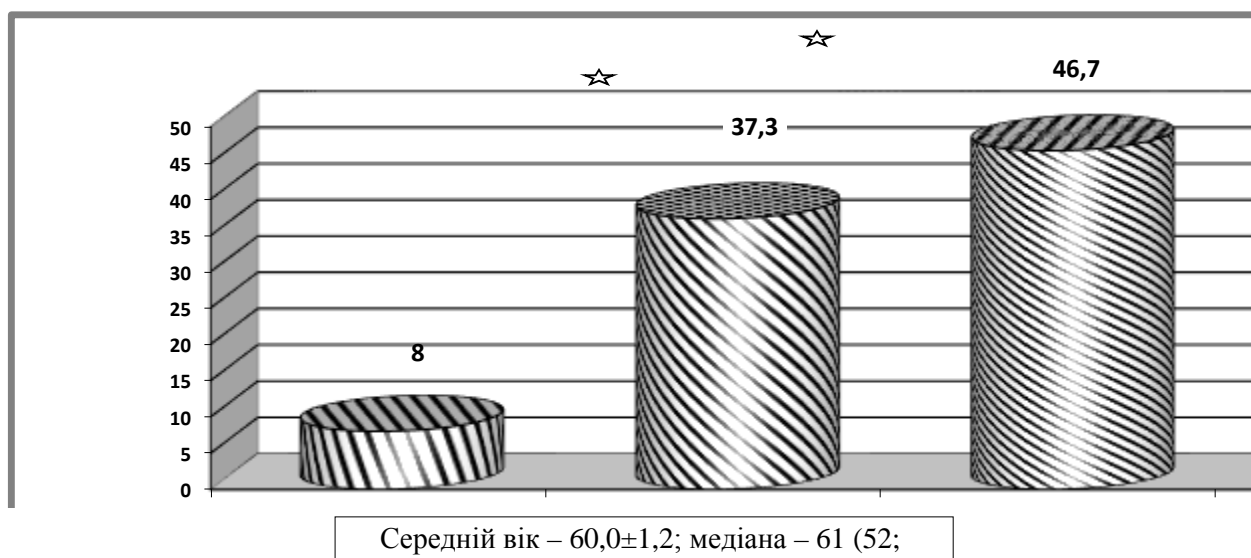


Рис. 2.2. Віковий розподіл (у %) за ВООЗ в групах порівняння (n=75)

Примітка. Зірочкою позначена достовірна різниця відсотків з пацієнтами молодого і старечого віку за критерієм χ^2 ($p < 0,001$)

Результати гендерного розподілу в основній клінічній групі і групах порівняння (рис. 2.3) свідчили про статистично значуще переважання

чоловіків над жінками в обох групах – співвідношення чоловіків до жінок склало 2,0 до 1,0 в основній і 2,6 до 1,0 в групах порівняння, відповідно, $p < 0,001$.

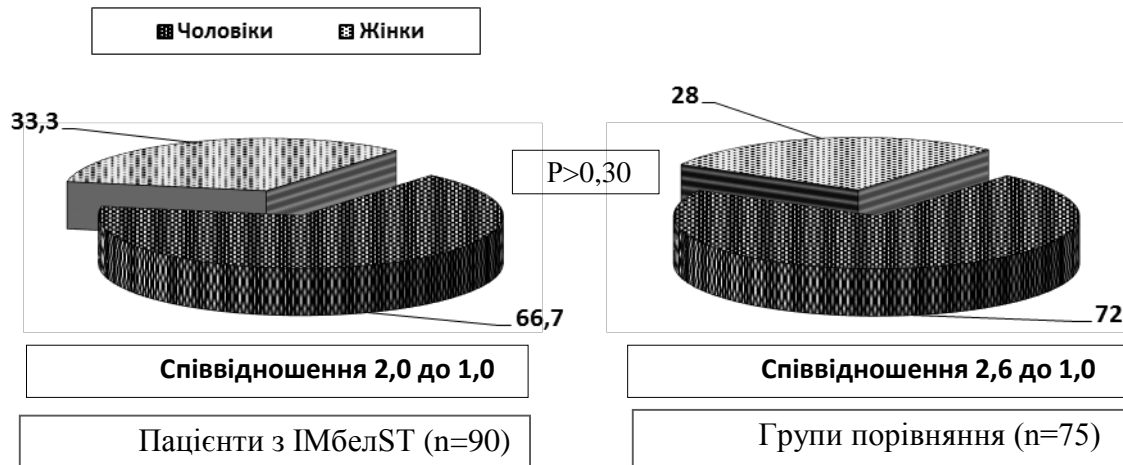


Рис. 2.3. Гендерний розподіл (у %) в основній клінічній групі і групах порівняння

Примітка. Порівняння відсотків чоловіків і жінок у групах та між різними групами здійснено за критерієм χ^2

Натомість, різниця відсотків між чоловіками та жінками в аналізованих групах не виявила статистичної достовірності ($p > 0,30$), що демонструвало їх статеву однорідність. Таким чином, результати аналізу показали, що основна клінічна група і група порівняння були рандомізовані за віком і статтю.

Клінічні характеристики пацієнтів основної клінічної групи і групи порівняння наведені в таблиці 2.1. Звертає увагу той факт, що в пацієнтів основної клінічної групи до справжнього епізоду інфаркту міокарда в 52 (57,8%) випадках мала місце верифікована інструментально СтН I-III ФК. При цьому, в переважній більшості (88,4%) хворих діагностували II і III ФК і лише в 11,6% - I ФК стенокардії. Тривалість стенокардитичного анамнезу в пацієнтів основної групи коливалась від 2 до 12 і в середньому склала $7,1 \pm 0,5$ років.

У свою чергу, в групах порівняння в 25 пацієнтів із 48 пацієнтів СтН була основною нозологічною формою включення в дослідження (така група сформована свідомо згідно дизайну дослідження). У 6 (24,0%) цих пацієнтів діагностували СтН II ФК і у 19 (76,0%) – III ФК, відповідно.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика пацієнтів основної клінічної групи і групи порівняння

Характеристики	Пацієнти з ІМбелST (n=90)	Пацієнти з різними формами ІХС (n=75)	P
Наявність верифікованої СтН, в тому числі до епізоду гострої ІХС	52 (57,8%)	48 (64,0%)	0,42
I ФК СтН	6 (11,6%)	4 (8,3%)	0,41
II ФК СтН	23 (44,2%)	14 (29,2%)	0,12
III ФК СтН	23 (44,2%)	30 (62,5%)	0,07
Тривалість анамнезу стенокардії (роки)	7,1±0,5	6,2±0,4	0,09
Наявність супутньої ГХ	76 (84,4%)	64 (85,3%)	0,87
1 ступінь АГ	16 (21,1%)	15 (23,4%)	0,73
2 ступінь АГ	25 (32,9%)	26 (40,6%)	0,34
3 ступінь АГ	35 (46,1%)	23 (35,9%)	0,23
Тривалість гіпертензивного анамнезу (в роках)	11,7±0,6	10,3±0,8	0,08
Паління	41 (45,6%)	44 (58,7%)	0,09
Стаж паління (роки)	9,6±1,3	11,6±1,2	0,13
Абдомінальне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	29 (32,2%)	32 (42,7%)	0,17
ЦД	10 (11,1%)	11 (14,7%)	0,50
Обтяжена спадковість по серцево-судинній захворюваності	45 (50,0%)	32 (42,7%)	0,35

Примітки:

1. ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегменту ST; СтН – стенокардія напруги, ГХ – гіпертонічна хвороба, АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, ІМТ – індекс маси тіла
2. Достовірність різниці відсотків розрахована за критерієм χ^2 ,

кількісних величин – за допомогою р-критерію Стьюдента

У інших 23 пацієнтів групи порівняння (хворі з НС і ІМелST) СтН I-III ФК була верифікована інструментально до інциденту гострої ІХС. У 4 (17,4%) – I, 8 (34,8%) – II і 11 (47,8%) – III ФК. Тривалість стенокардитичного анамнезу в групах порівняння коливалась від 1 до 13 і в середньому склала $6,2 \pm 0,4$ роки.

У переважної більшості обстежених обох груп визначалась супутня ГХ, частота реєстрації якої склала 84,4% і 85,3%, відповідно, з середньою тривалістю гіпертензивного анамнезу 11,7 і 10,3 роки, відповідно. У більшості пацієнтів спостерігали 2-й (32,9 і 46,1%) і 3-й ступінь АГ (40,6 і 35,9%, відповідно). АГ 1-го ступеню визначали лише в 21,1% і 23,4% обстежених, відповідно.

Такий чинник ризику, як паління визначався практично в половини обстежених – в 45,6% пацієнтів основної і в 58,7% - групи порівняння, відповідно. Загальний стаж паління в цих пацієнтів коливався від 1 до 33 років і в середньому склав 9,6 і 11,6 років, відповідно. Практично в третини пацієнтів визначали абдомінальне ожиріння I-II ступеня ($iMT > 30 \text{ кг/м}^2$) та за показником окружності талії (ОТ, см) для чоловіків ($OT \geq 95 \text{ см}$), для жінок ($OT \geq 80 \text{ см}$) – у 32,2% основної і в 42,7% - групи порівняння, відповідно. У 11,1% і 14,7% хворих був діагностований ЦД II типу і у 50,0% і 42,7%, відповідно – обтяжена спадковість за серцево-судинною захворюваністю.

Таким чином, проведений аналіз свідчив, що у переважної більшості включених у дослідження пацієнтів визначали наявність клінічного поєднання ІХС і ГХ. Практично у половини хворих з гострими формами ІХС до гострого інциденту захворювання спостерігалась СтН I-III ФК з анамнезом у середньому 6,6 років і визначались такі чинники ризику, як паління і обтяжена серцево-судинна спадковість. У третини обстежених

реєстрували абдомінальне ожиріння I-II ступеня і менше ніж у 15% пацієнтів – ЦД II типу.

Аналіз таблиці 2.1 демонстрував відсутність стистично значущої різниці між основною групою і групою порівняння за частотою реєстрації супутньої ГХ, ФК стенокардій, середньої тривалості гіпертензивного і стенокардитичного анамнезу, частоті реєстрації паління, абдомінального ожиріння, ЦД і обтяженої спадковості за серцево-судинною захворюваністю.

Оцінка характеру клінічного перебігу ІМбелST в основній групі проводилась у контексті порівняння з групою пацієнтів з ІМелST (n=25), які увійшли до групи порівняння (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика перебігу інфаркту міокарда в основній клінічній групі і групі порівняння

Характеристики	Пацієнти з ІМбелST (n=90)	Пацієнти з ІМелST (n=25)	P
Час до госпіталізації (години)	10,6±1,0	5,6±0,6	<0,001
Передня локалізація по ЕКГ	79 (87,8%)	16 (64,0%)	0,006
Середній рівень Тр, нг/мл	7,5±0,5	10,4±0,8	0,003
Типова ангінозна форма	86 (95,6%)	25 (100%)	0,28
Ускладнений перебіг	22 (24,4%)	11 (44,0%)	0,10
Гострі порушення серцевого ритму	15 (16,7%)	6 (24,0%)	0,40
Гострі порушення провідності	3 (3,3%)	5 (20,0%)	0,004
Killip I	62 (68,2%)	11 (44,0%)	0,02
Killip II	24 (26,7%)	9 (36,0%)	0,36
Killip III	4 (4,4%)	3 (12,0%)	0,16
Killip IV	0 (0)	2 (8,0%)	0,007

Примітки:

1. Тр – тропонін;
2. Достовірність різниці відсотків розрахована за критерієм χ^2 , кількісних величин – за допомогою р-критерію Стюдента

Звертає увагу той факт, що в пацієнтів з ІМбелST час від моменту дестабілізації стану до госпіталізації в стаціонар коливався від 1 до 24 і в середньому склав $10,6 \pm 1,0$ годин. У переважної більшості (87,8%) цих пацієнтів за даними ЕКГ реєстрували передню локалізацію ІМ (у 87,8% - депресія сегменту ST від 2 до 5 мм і у 12,2% - інверсія зубця T від 2 до 6 мм у двох і більше відведеннях) та збільшення рівня тропоніну плазми порівняно з референтною нормою від 2,5 до 18,4 нг/мл (у середньому до $7,5 \pm 0,5$ нг/мл).

Середній термін до госпіталізації (10,6 проти 6,3 год, $p < 0,001$) і частота реєстрації передньої локалізації ІМ (87,8 проти 64,9%, $p = 0,006$) були вищими, а середній рівень тропоніну (7,5 проти 10,4 нг/мл, $p = 0,003$) – достовірно меншим у пацієнтів з ІМбелST порівняно з ІМелST.

Серед клінічних проявів ІМбелST практично в усіх пацієнтів (95,6%) визначали типову ангінозну форму (біль за грудиною або дискомфорт в ділянці серця). Лише в 4 (4,4%) випадках перебіг ІМ носив атипичний характер – у дебюті захворювання домінували симптоми гострої лівошлуночкової недостатності, які відповідали III класу за Killip.

В групі пацієнтів ІМбелST у 22 (24,4%) зареєстровані гострі порушення серцевого ритму ($n=15$, 16,7%), у 3 (3,3%) – порушення провідності і у 4 (4,4%) – гостра лівошлуночковою недостатністю (Killip III). Як свідчать дані таблиці 2.3, практично в половини (53,3%) пацієнтів з порушеннями серцевого ритму спостерігали часту шлуночкову екстрасистолію високих градацій за Лауном (III - VIb градації) з епізодами нестійкої мономорфної шлуночкової тахікардії (тривалістю від 3 до 8 с).

Таблиця 2.3

Структура гострих порушень серцевого ритму і провідності в пацієнтів з різними варіантами інфаркту міокарда

Порушення серцевого ритму і провідності	Пацієнти з ІМбелST (n=90)	Пацієнти з ІМелST (n=25)	P
Порушення серцевого ритму			
Усі	15 (16,7%)	6 (24,0%)	0,40
Часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ	8 (53,3%)	3 (50,0%)	0,89
Стойка ШТ	3 (20,0%)	2 (33,3%)	0,51
Пароксизмальна ФП	4 (26,7%)	1 (16,7%)	0,63
Порушення провідності серця			
Усі	3 (3,3%)	5 (20,0%)	0,004
СА-блокада II-III ступеня	1 (33,3%)	1 (20,0%)	0,67
АВ-блокада II-III ступеня	2 (66,7%)	2 (40,0%)	0,47
Блокада ніжок пучка Гіса	0 (0)	2 (40,0%)	0,21

Примітки:

1. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; ШТ – шлуночкова тахікардія; ФП – фібриляція передсердь; СА – синоатріальна блокада; АВ – атріовентрикулярна блокада.
2. Достовірність різниці відсотків розрахована за критерієм χ^2

У меншій частки пацієнтів з гострими порушеннями серцевого ритму реєстрували пароксизмальну фібриляцію передсердь (26,7%) і стійку шлуночкову тахікардію (20,0%), яка у всіх випадках носила характер мономорфної тахікардії. Із 3 (3,3%) хворих, у яких визначали гострі порушення провідності серця, в 2 (66,7%) випадках реєстрували інтермітуючу АВ-блокаду II-III ступеня і ще в 1 (33,3%) – СА-блокаду II ступеня.

Порівняльний аналіз характеру перебігу ІМ в пацієнтів з ІМбелST і ІМелST демонстрував суттєві розбіжності лише за частотою реєстрації гострих порушень провідності і різних класів ГСН за Killip. Так, у хворих з ІМбелST, порівняно з пацієнтами з ІМелST, спостерігали значно менше

випадків гострих порушень провідності (3,3 проти 20,0%, $p=0,004$) і найбільш тяжкого класу ГСН (IV) за Killip (0 проти 8,0%, $p=0,007$). Також, в основній групі достовірно частіше реєстрували випадки з I класом ГСН за Killip (68,2 проти 44,4%, $p=0,02$).

Сучасна тактика ведення хворих з ІМбелСТ будується в відповідності до стратифікації ризику за шкалою GRACE, що передбачає оцінку ризику негативних серцево-судинних наслідків у найближчий період лікування і вибір адекватної стратегії інвазивного лікування. Результати стратифікації пацієнтів основної клінічної групи наведені на рис. 2.4.

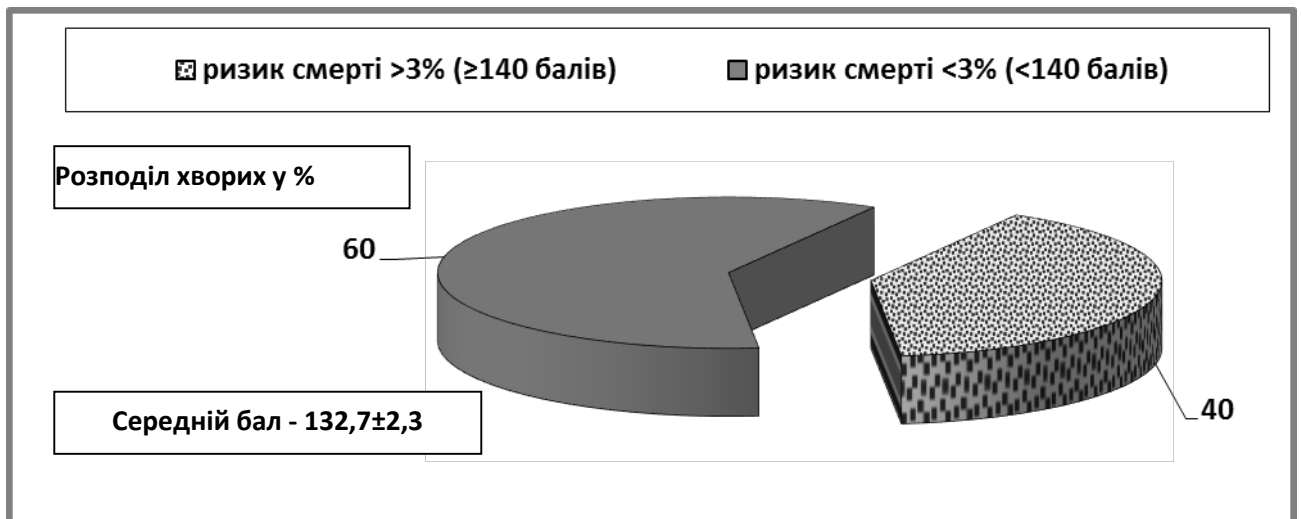


Рис. 2.4. Результати стратифікації хворих з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST за шкалою GRACE

Так, розрахований бал за шкалою GRACE в пацієнтів з ІМбелСТ коливався від 90 до 218 і в середньому склав $132,7 \pm 2,3$ (медіана 130 і інтерквартильний розмах 123 і 143). При цьому, в більшій частині (60,0%) цих пацієнтів визначали помірний і низький (<140 балів за шкалою і ризик смерті < 3%) і у 40,0% - високий ризик смертельних наслідків у найближчий період (≥ 140 балів за шкалою і ризик смерті > 3%). Слід звернути увагу на той факт, що об'єднання пацієнтів з помірним і низьким ризиком в одну групу було вимушеним внаслідок малої кількості хворих (11 пацієнтів) з низьким ризиком (< 109 балів за шкалою GRACE). Отримані дані чітко

демонстрували, що переважна більшість обстежених нами пацієнтів з ІМбелST мали помірний і високий ризик смертельних наслідків у найближчий період.

Усім пацієнтам з ІМбелST у термін від 1 до 24 год (в середньому через $6,8 \pm 1,7$) від моменту госпіталізації була проведена коронарорентрикулографія, при цьому в 51 (56,7%) пацієнтів процедура проведена в екстреному порядку (впродовж 2-х годин) і у 39 (43,3%) – упродовж 24-х годин з моменту госпіталізації в стаціонар.

70 (77,8%) пацієнтам з ІМбелST під час проведення коронарорентрикулографії було імплантовано від 1 до 2 стент-систем. 20 (22,2%) пацієнтам перкутанна коронарна ангіопластика не проводилась внаслідок відсутності гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій або складних технічних умов проведення втручання. Проведення перкутанних коронарних втручань у хворих основного клінічного масиву здійснено у відповідності до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2011) і ESC/EACTS (2010).

Таблиця 2.4

Характер перкутанних коронарних втручань у хворих з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST

Кількість стент-систем і басейн втручання	Кількість хворих (%) (n=70)
Імплантовано 1 стент-система	67 (95,7%)
Імплантовано 2 стент-системи	3 (4,3%)
Ліва огинаюча артерія	19 (27,1%)
Передня міжшлуночкова артерія	41 (58,6%)
Права коронарна артерія	10 (14,3%)

У переважної більшості (95,7%) прооперованих пацієнтів була імплантована 1 стент-система і лише в 3 (4,3%) випадків – 2 стент-системи

(табл. 2.4). Найбільш частим місцем імплантації стентів були передня міжшлуночкова артерія (58,5%) і ліва огинаюча артерія (27,1%).

Аналіз терапії на амбулаторному етапі пацієнтів з ІМбелСТ до госпіталізації в стаціонар наведений у таблиці 2.5. Звертає увагу те, що 51 (56,6%) пацієнтів до виникнення гострого ІМ приймали постійну медикаментозну терапію призначену лікарем. У свою чергу, 24 (26,7%) пацієнти приймали медикаментозну терапію за необхідністю (частіше, у разі підвищення артеріального тиску і появи головного болю, виникнення серцебиття або перебоїв у роботі серця, збільшення задишки або появи набряків ніг). У свою чергу, 15 (16,7%) пацієнтів на амбулаторному етапі не отримували медикаментозної терапії з різних причин.

Таблиця 2.5

Терапія на амбулаторному етапі пацієнтів основного клінічного масиву до госпіталізації в стаціонар

Терапія на амбулаторному етапі (<i>n</i> =90)	Кількість хворих (%)
Не отримували медикаментозної терапії	15 (16,7%)
Медикаментозна терапія використовувалась епізодично (за необхідністю)	24 (26,7%)
Постійна медикаментозна терапія	51 (56,6%)
Групи препаратів, які застосовували для постійної та епізодичної фармакотерапії (<i>n</i> =75)	
Бета-адреноблокатори	51 (68,0%)
Нітрати	44 (58,7%)
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	57 (76,0%)
Блокатори АТ ₁ -рецепторів	17 (22,7%)
Дігдропіридинові антагоністи кальцію	31 (41,3%)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	5 (6,7%)
Діуретики	53 (70,7%)
Альфа-адреноблокатори	4 (5,3%)
Антиаритміки	17 (22,7%)
Антитромбоцитарні препарати	68 (90,7%)
Статини	42 (56,0%)
Триметазидин	16 (21,3%)

Спостерігалось, що найбільш частими препаратами, які застосовували пацієнти для постійної та епізодичної фармакотерапії (n=75) до моменту розвитку ІМ, були антитромбоцитарні препарати (90,7%), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (76,0%), діуретики (70,7%), бета-адреноблокатори (68,0%), нітрати (58,7%) і статини (56,0%).

Дизайн дослідження наведений у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Дизайн проведеного дослідження

1 етап (на момент госпіталізації в стаціонар)
Загальноклінічне обстеження, верифікація основного діагнозу і супутньої патології, оцінка можливості включення хворого в дослідження
2 етап (після включення пацієнта в дослідження)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Відміна попереднього лікування за виключенням цукорознижуючих засобів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК), статинів (проводилась лише корекція дози препаратів); ✓ Призначення базової фармакотерапії згідно сучасних рекомендацій (2016) і протоколу введення хворих із ІМбелST (табл. 2.7)
3 етап (вихідне комплексне інструментальне і біохімічне дослідження)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Стратифікація за шкалою GRACE (1-й день); ✓ Коронарорентрикулографія і стратифікація за шкалою SYNTAX (1-й день); ✓ ЕКГ (1-й день); ✓ Холтерівське моніторування ЕКГ (2-5 день); ✓ ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах (2-5 день); ✓ Біохімічні дослідження (1-й день): ТрІ, ST2, показники ліпідного спектру крові, креатинину з розрахунком величини ШКФ;

Таблиця 2.7

Медикаментозна терапія пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST на момент включення в дослідження

Медикаментозна терапія	На момент включення в дослідження (n=90)
<i>Антикоагулянти:</i> Еноксапарин (0,6 – 0,8 мл на добу)	90 (100%)
<i>Антитромбоцитарні препарати:</i> Ацетилсаліцилова кислота (150-325 мг на добу) Клопідогрель (300-600 мг на добу) Тікагрелол (180 мг на добу)	90 (100%) 76 (84,4%) 14 (15,6%)
<i>Бета-адреноблокатори:</i> - бісопролол (2,5 – 10 мг на добу) - небіволл (2,5 – 10 мг на добу) - карведилол (6,25 – 25 мг на добу)	58 (64,4%) 10 (11,1%) 22 (24,5%)
<i>Нітрати в/в (5 – 20 мкг/хв.)</i>	53 (58,9%)
<i>Нітрати пер ос (10 – 20 мг на добу)</i>	63 (70,0%)
<i>Інгібітори АПФ без /та з діуретиком</i> - раміпріл без/та з гідрохлортіазидом (2,5 – 10 / 12,5 мг на добу)	49 (54,4%)
<i>Сартани без/та з діуретиком</i> - валсартан без/та з гідрохлортіазидом (80 – 160 / 12,5 мг на добу)	41 (45,6%)
<i>Дігідропіридинові антагоністи кальцію:</i> Амлодипін (5 – 10 мг на добу)	38 (42,2%)
<i>Петльові діуретики:</i> Торасемід (5 – 20 мг на добу) Фуросемід (5 – 20 мг на добу)	28 (31,1%) 14 (15,6%)
<i>АМКР:</i> Еплеренон (25 – 50 мг на добу)	47 (52,2%)
<i>Антиаритмічні препарати:</i> Аміодарон (200 – 600 мг на добу)	34 (37,8%)
<i>Статини:</i> Аторвастатин (20 – 80 мг на добу) Розувастатин (20 – 40 мг на добу)	51 (56,7%) 39 (43,3%)

2.2. Методи дослідження і статистичного аналізу

Усім пацієнтам включеним у дослідження (розділ 2.1, табл. 2.6) було проведено одномоментне комплексне дослідження, яке включало: 1) загально-клінічне обстеження з метою оцінки стану пацієнта, верифікації основного діагнозу і його ускладнень, виявлення супутньої патології та визначення можливості включення хворого в дослідження; 2) стратифікація за шкалою GRACE (1-й день); 3) інвазивна коронарорентрикулографія (КВГ) і стратифікація за шкалою SYNTAX (1-й день); 4) ЕКГ (1-й день); 5) холтерівське моніторування ЕКГ (2-5 день); 6) ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах (2-5 день) і 7) біохімічне дослідження: ТрІ (1-й день); ST2, показники ліпідтранспортної функції крові, креатинину з розрахунком величини ШКФ (1-й день). Дослідження в перший день були здійснені до проведення коронарорентрикулографії.

Розрахунок ризику за шкалою GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) проводили за допомогою онлайн-калькулятора <http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>, що дозволяло оцінювати ризик розвитку негативних серцево-судинних наслідків у найближчий період. Розрахований ризик використовували для вибору адекватної тактики введення пацієнта. Згідно сучасних рекомендацій, ризик вважався дуже високим у разі наявності рефрактерної стенокардії, ГСН III-IV класу за Killip, життєво небезпечних шлуночкових аритмій або нестабільної гемодинаміки на момент госпіталізації хворого – за наявності наведених проявів пацієнтам показано проведення невідкладного (екстреного) інвазивного лікування (< 2 годин з моменту госпіталізації хворого в спеціалізоване кардіологічне відділення); високим – за наявності > 140 балів за шкалою GRACE (показано раннє інвазивне лікування – впродовж 24-х годин); помірним – 140-109 балів (пізнє або відстрочене інвазивне лікування – впродовж 72-х) і низьким – < 109 балів (інвазивне лікування не показано) [20].

Коронаровентрикулографія (КВГ)

Коронаровентрикулографію проводили на апараті SIEMENS Axiom Artis (Німеччина) згідно визнаних рекомендацій з реваскуляризації міокарда [147].

Аналізували наступні показники:

- 1) Наявність атеросклеротичної бляшки в стовбурі лівої коронарної артерії (ЛКА).
- 2) Наявність гемодинамічно значущого стенозу (ГЗС) в стовбурі ЛКА.
- 3) Наявність атеросклеротичної бляшки в діагональній гілці (ДГ) або передній міжшлуночкової гілці (ПМШГ) ЛКА.
- 4) Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА.
- 5) Наявність атеросклеротичної бляшки в басейні огинаючої гілки (ОГ) ЛКА.
- 6) Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА.
- 7) Наявність атеросклеротичної бляшки в басейні правої коронарної артерії (ПКА).
- 8) Наявність ГЗС в басейні ПКА.
- 9) Відсутність ГЗС коронарних артерій.
- 10) Гемодинамічно значуще односудинне ураження.
- 11) Гемодинамічно значуще двосудинне ураження.
- 12) Гемодинамічно значуще трисудинне ураження.

Крім загальновизнаних показників, які відображали характер анатомічного ураження коронарних артерій, нами був розрахований показник, який характеризував тяжкість атеросклеротичного стенозу артерій у балах, де 0 балів – відсутність атеросклеротичних бляшок в коронарній артерії, 1 – наявність гемодинамічно незначущого стенозу до 50%, 2 – наявність стенозу від 50% до 90% і 3 бали – від 90% до повної оклюзії. Сумарний бал тяжкості ураження коронарних артерій визначали як суму балів тяжкості ураження діагональної (ДГ) або передньої міжшлуночкової

гілки (ПМШГ) лівої коронарної атерії (ЛКА), огинаючої гілки (ОГ) ЛКА і правої коронарної артерії (ПКА).

Крім того, всім хворим проведено визначення тяжкості анатомічного ураження КА за відомою шкалою “SYNTAX” з використанням он-лайн калькулятора: www.syntaxscore.com. Так, анатомічні ураження вважали як легкі у разі ≤ 22 балів, помірні або проміжні – 23-32 бали і тяжкі - ≥ 33 балів за відповідною шкалою [154].

Електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) проводили за допомогою електрокардіографу «Юкард-200» (Україна, 2016 рік). Критеріями інфаркту міокарда без елевачії сегмента ST (ІМбелST) вважали наявність депресії сегменту ST від 2 до 5 мм або інверсію зубця T від 2 до 6 мм у двох або більше відведеннях [169].

Холтерівське моніторування ЕКГ здійснювалось протягом 24 годин на 2-5 день госпіталізації за допомогою 3-канального апарату DiaCard (Сольвейг, Україна, 2010 р.) за загально визначеним протоколом [5, 6]. Оцінювали наступні показники:

- 1) Денна частота серцевих скорочень (ЧСС).
- 2) Нічна ЧСС.
- 3) ЧСС за добу.
- 4) Циркадний індекс.
- 5) Наявність суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол.
- 6) Наявність епізодів суправентрикулярної тахікардії (СВТ) та фібриляції передсердь (ФП).
- 7) Наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) за добу.
- 8) Наявність епізодів безбольової депресії сегмента ST (БДСТ) за добу.
- 9) Дисперсія інтервалу QT.
- 10) Наявність епізодів синоатріальної (СА) та атріовентрикулярної (АВ) блокад.

Ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження.

Дослідження проводили в М-, В- і Д-режимах на апараті SIEMENS (ACUSON) S2000 (Німеччина) згідно загальновідомих рекомендацій по ультразвуковому дослідженню серця [70].

Результати аналізу ЕхоКГ-дослідження здійснювали в трьох напрямках:

- 1) визначення стану внутрішньосерцевої гемодинаміки;
- 2) типу структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка;
- 3) варіанта дисфункції міокарда.

Визначали наступні ЕхоКГ-показники:

- 1) діаметр аорти (dA) в мм та її індекс (idA) в мм/м² за формулою $idA = dA / S$, де S – площа тіла пацієнта, розрахована за нормограмою Дюбуа;
- 2) передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) в мм;
- 3) кінцево-сistolічний і діастолічний розмір лівого шлуночка (КСР і КДР) в мм;
- 4) кінцево-сistolічний і діастолічний об'єм лівого шлуночка в мл;
- 5) товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТМЗС_д) в мм;
- 6) товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП_д) в мм;
- 7) відносну товщину міокарда лівого шлуночка (ВТМ) за формулою $ВТМ = (ТМЗС_{д} + ТМШП_{д}) / КДР$;
- 8) масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) в г та її індекс (іММЛШ) в г/м² за формулою Pen Convention;
- 9) фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка в %.

З метою визначення показників трансмітрального кровоплину здійснювали доплерівське дослідження в імпульсному та постійному режимах за загальноприйнятою методикою [8]. Визначали наступні параметри: 1) максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (V_Е) в м/с; 2) максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (V_А) в м/с; 3) відношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка (V_Е/V_А).

Проводили оцінку характеру структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка за принципом Ganau. Виділяли чотири основні геометричні моделі лівого шлуночка: нормальна геометрія – $i\text{ММЛШ} \leq 115 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \leq 0,42$ для чоловіків і $i\text{ММЛШ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \leq 0,42$ для жінок; концентричне ремоделювання – $i\text{ММЛШ} \leq 115 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \geq 0,42$ для чоловіків, $i\text{ММЛШ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \geq 0,42$ для жінок; ексцентрична гіпертрофія – $i\text{ММЛШ} \geq 115 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \leq 0,42$ для чоловіків, $i\text{ММЛШ} \geq 95 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \leq 0,42$ для жінок, і концентрична гіпертрофія – $i\text{ММЛШ} \geq 115 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \geq 0,42$ для чоловіків і $i\text{ММЛШ} \geq 95 \text{ г/м}^2$ і $\text{ВТМ} \geq 0,42$ для жінок.

Згідно загальновідомих критеріїв, визначали варіант дисфункції міокарда [168]. При $\text{ФВ} > 50\%$ мова йшла про СН зі збереженою ФВ. Випадки з ФВ в межах 50-40% вважали середнім рівнем, $\text{ФВ} < 40\%$ - вираженою систолічною дисфункцією. Також, визначали наявність ознак порушення діастолічного трансмітрального кровоплину. При цьому, розглядали чотири типи діастолічного трансмітрального кровоплину: 1) нормальний – $V_E \geq 0,6 \text{ м/с}$, $V_E/V_A=1,5-1,6$, 2) ригідний тип – $V_E < 0,6 \text{ м/с}$, $V_E/V_A \leq 1$; 3) рестриктивний тип – $V_E \gg 0,6 \text{ м/с}$, $V_E/V_A > 1,6$; 4) гіпертрофічний – $V_E/V_A < 1$.

Аналіз порушень локальної скоротливості міокарда проводили за п'ятибальною шкалою 16-сегментарної моделі ЛШ: нормокінезія або гіперкінезія – 1 бал, гіпокінезія – 2 бали, акінезія – 3 бали, дискінезія – 4 бали, аневризма (діастолічна деформація) – 5 балів. Для оцінки скоротливої здатності ЛШ додатково розраховували ІЛС за формулою: від загальної суми балів 16-ти візуалізованих сегментів віднімали 16 і ділили на число сегментів з порушеною скоротливістю [168].

Біохімічне дослідження.

Дослідження рівня ТрІ у цільній крові проводилось за допомогою імунохімічного аналізу у всіх пацієнтів у перший день госпіталізації перед

проведенням коронарорентрикулографії [186, 177, 161]. Референтною нормою для ТрІ вважали 0-0,5 нг/мл. Збільшення рівня ТрІ > 2,0 нг/мл вважали ознакою некрозо-резобційного синдрому, що підтверджувало факт гострого ІМ.

Лабораторне дослідження рівнів ST2 у плазмі крові проводилось шляхом кількісного імуноферментного аналізу у всіх пацієнтів у перший день госпіталізації перед проведенням коронарорентрикулографії. Для визначення ST2 були використані тестові набори Presage® ST2 Assay EIA Test Kit REF # BC-1065E Версія: 201006 rev2, виробник – CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill St. Suite 117A San Diego, CA 92109, для визначення концентрації ST2 в сироватці крові. Аналіз був проведений в мікропланшетах, дно лунок яких вкрито моноклональними антитілами. Розведені зразки сироватки крові вносилися до відповідної лунки мікропланшети і інкубувалися протягом необхідного часу. Після додавання колориметричного реагенту виявлявся аналіт [73, 193]. Також, було використано набір контролю Presage® ST2 control kit REF # BC-1066E Версія: 201006 rev2, виробник – CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill St. Suite 117A San Diego, CA 92109. Набір являє собою контроль якості – запечатані флакони з ліофілізатами.

Дослідження рівню холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) було розраховано за формулою Friedwald: $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$ [2].

Оцінку показників ліпідного обміну здійснювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу ESC/EAS (2016), відповідно до яких критеріями дисліпідемії вважали наступні: рівні загального ХС вище 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – вище 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – нижче 1,0 ммоль/л (для чоловіків), тригліцеридів – вище 1,7 ммоль/л [183, 196].

За рівнем креатиніну була розрахована величина ШКФ за формулою СКД-ЕРІ:

$$a \times (\text{креатинін крові (мг/дл)}/b) c \times (0.993)^{\text{вік}},$$

де a – змінна, що має наступні значення залежно від статі та раси: темношкірі жінки = 166; чоловіки = 164; біла раса/інші раси жінки = 144; чоловіки = 141,

b – змінна, що має наступні значення залежно від статі та раси: жінки = 0.7; чоловіки = 0.9,

c – змінна, має наступні значення залежно від раси та рівня креатиніну: жінки: креатинін крові ≤ 0.7 мг/дл = -0.329; креатинін крові > 0.7 мг/дл = -1.209, чоловіки: креатинін крові ≤ 0.7 мг/дл = -0.411; креатинін крові > 0.7 мг/дл = -1.209.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 22 та STATISTICA 6.0 (ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний №AXXR910A3374605FA) згідно рекомендацій [21].

У разі кількісних величин [3, 4] отримані результати були представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентилі) і у разі відносних величин у вигляді відсотків (%).

Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин незалежних виборок – за критерієм Манна-Уїтні і ANOVA. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

Для визначення незалежних предикторів була використана множинна лінійна покрокова регресія [21]. Ефективність аналізу оцінювалась за допомогою розрахунку фактичного та критичного критерію Фішера і рівня значущості (p).

Інформативність регресійного аналізу оцінювалась за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації – R^2), адекватність – за допомогою аналізу залишків (Residual Analysis). Для статистичної характеристики окремих чинників (незалежних предикторів) використовували бета-коефіцієнт (BETA), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний BETA свідчив за прямий і негативний – за зворотній зв'язок).

РОЗДІЛ 3

РІВЕНЬ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 У ПЛАЗМІ В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Лабораторне дослідження рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у плазмі визначали в 165 пацієнтів (90 пацієнтів основного клінічного масиву і 75 – групи порівняння, відповідно) у перший день госпіталізації в стаціонар. Методика забору крові на дослідження та визначення рівня показника наведені в розділі 2.2.

Було отримано, що рівень ST2 в загальній когорті обстежених коливався від 5,5 до 233,9 і в середньому склав $49,8 \pm 3,5$ нг/мл (медіана показника – 34,7 і інтерквартильний розмах – 21,9 і 59,1 відповідно). У таблиці 3.1-3.2 наведені показники варіаційної статистики, які характеризують варіабельність рівня ST2 у різних групах.

Аналіз рівня ST2 в основній клінічній групі і загальній групі порівняння (табл. 3.1) свідчив про достовірний вищий рівень нейрогормону в пацієнтів основної групи (35,9 проти 27,7 нг/мл, $p=0,047$). При цьому, звертають увагу значні коливання рівня гормону в обох групах при практично однаковому значенні середньої величини показника. Останнє чітко аргументує необхідність застосування саме непараметричних методів порівняння результатів дослідження (в таблиці проведено порівняння медіан показника за Mann-Whitney U test).

Таблиця 3.1

Варіації рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (у нг/мл) в основній клінічній групі і групі порівняння

Групи	К-ть хворих	Показники варіаційної статистики	
		Min – Max	Median (25 і 75 Percentile)
Пацієнти з ІМбелST	90	12,7-233,9	35,9 (25,9; 55,7)
Пацієнти з різними формами ІХС	75	5,5-200,4	27,7 (18,4; 68,9)
<i>Mann-Whitney U test:p=0,047</i>			

Примітки: ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST

Результати проведеного дослідження свідчили, що рівень ST2 в загальній когорті обстежених коливався від 5,5 до 233,9 і в середньому склав $49,8 \pm 3,5$ нг/мл (медіана показника – 34,7 і інтерквартильний розмах – 21,9 і 59,1, відповідно). У таблиці 3.1-3.2 наведені показники варіаційної статистики, які характеризують варіабельність рівня ST2 у різних групах хворих.

Звертає увагу достовірно вищий рівень ST2 в пацієнтів з ІМбелST, на відміну від групи порівняння, при аналізі медіан (35,9 проти 27,7 нг/мл, $p=0,047$) і відсутності статистичних відмінностей середніх величин показника. Останнє чітко аргументує, в разі високої варіабельності показників у групах, необхідність застосування саме непараметричних методів порівняння (в таблиці проведено порівняння медіан показника за Mann-Whitney U test).

У свою чергу, порівняння рівня ST2 в пацієнтів з різними формами ІХС (табл. 3.2) продемонстрував достовірні відмінності між групами з гострим ІМ (1 і 3 групи) та пацієнтами з НС і СтН (2 і 4 групи) – 35,9 і 36,1 проти 24,1 і 23,4 нг/мл, $p < 0,05$ відповідно за відсутності достовірних відмінностей між пацієнтами з різними варіантами інфаркту міокарда (35,9 і 36,1 нг/мл, $p=1,00$). Отже, слід думати, що достовірно вищий рівень ST2 притаманний

пацієнтам з гострим ІМ не залежно від його варіанту порівняно з пацієнтами з стенокардією незалежно від її клінічної форми.

Таблиця 3.2

Варіації рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (у нг/мл) в пацієнтів з різними формами ІХС

Групи	К-ть хворих	Показники варіаційної статистики		
		Min – Max	Median (25 і 75 Percentile)	
1. Пацієнти з ІМбелST	90	12,7-233,9	35,9 (25,9; 55,7)	
2. Пацієнти з НС	25	10,9-180,2	24,1 (17,1; 31,2)	
3. Пацієнти з ІМелST	25	12,5-200,4	36,1 (21,6; 77,3)	
4. Пацієнти з СтН II-III ФК	25	5,5-158,4	23,4 (15,1; 48,9)	
Міжгруповий аналіз рівня ST2 за <i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test</i>				
<i>Групи</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>1</i>		0,02	1,00	0,01
<i>2</i>	0,02		0,04	0,73
<i>3</i>	1,00	0,04		0,03
<i>4</i>	0,01	0,73	0,03	

Примітки: ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, НС – нестабільна стенокардія, ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, СтН – стабільна стенокардія напруги

Результати аналізу рівня ST2 у основній клінічній групі в гендерно-віковому аспекті (табл. 3.3) не показав достовірних відмінностей в рівні гормону в жінок і чоловіків ($p=0,38$), а також пацієнтів різного вікового цензу ($p=0,94$).

Таблиця 3.3

**Рівні стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2
(у нг/мг) в основній клінічній групі в залежності від статі і віку**

Група	К-ть хворих	Median (25 і 75 Percentile)
Чоловіки	60	36,9 (28,6; 56,6)
Жінки	30	34,1 (22,2; 53,9)
Mann-Whitney U test: p=0,38		
до 60 років	39	35,4 (25,9; 59,1)
60 років і старше	51	36,9 (27,4; 55,3)
Mann-Whitney U test: p=0,94		

За допомогою методу варіаційної статистики були виділені градації рівня ST2 в основній клінічній групі. Так, умовно виділений відносно низький рівень (ВН) відповідав менше 25, а відносно високий (ВВ) рівень ST2 – більше 75 персантиля значення показника в групі відповідно. Для пацієнтів основної групи ці рівні склали < 26 і > 56 нг/мл, відповідно. У свою чергу, відносно помірний (або проміжний) рівень ST2 для цих пацієнтів склав 26-56 нг/мл (табл. 3.4).

На рис. 3.1 наведена медіана віку пацієнтів, розрахована для окремих градацій ST2. Спостерігалась відсутність суттєвої різниці у віці пацієнтів у групах з різним рівнем ST2. Отримані дані свідчили про відсутність зв'язку між віком хворих і рівнем ST2 у плазмі в основній групі з одного боку і про вікову однорідність виділених груп з різним рівнем ST2 – іншого.

Таблиця 3.4

Градації рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (у нг/мл), виділені в основній клінічній групі

Умовно виділені градації рівня ST2	К-ть хворих	Показники варіаційної статистики	
		Min – Max	Median (25 і 75 Percentile)
Відносно низький рівень (< 26 нг/мл)	23	12,7-25,9	21,9 (17,1; 24,2)
Відносно помірний рівень (26-56 нг/мл)	44	27,4-55,3	36,2 (31,6; 43,8)
Відносно високий рівень (> 56 нг/мл)	23	56,1-233,8	89,1 (70,8; 131,0)

Примітка. ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST

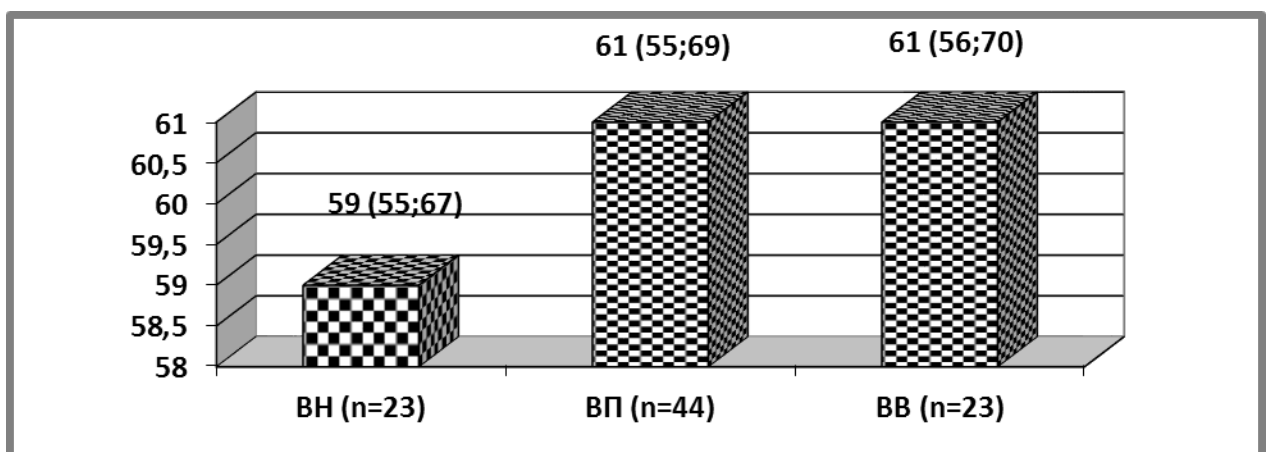


Рис. 3.1. Медіана віку пацієнтів основної клінічної групи залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2

Примітки: 1. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень відповідно;

2. Міжгрупова різниця віку за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test, $p=0,98$

Аналіз рівня ST2 в плазмі залежно від різних клінічних характеристик (табл. 3.5) свідчив про достовірно вищі рівні ST2 в пацієнтів з супутніми ГХ (39,9 проти 31,2 нг/мл, $p=0,04$) і ЦД II типу (68,5 проти 35,5 нг/мл, $p=0,04$), за наявності такого чиннику ризику, як паління (39,6 проти 32,7 нг/мл, $p=0,03$) і

обтяженої серцево-судинної спадковості (41,8 проти 32,6 нг/мл, $p=0,01$). Отже, виходячи з отриманих даних слід було констатувати той факт, що в пацієнтів з ІМбелСТ рівень ST2 в плазмі, певним чином, залежить від наявності таких супутніх захворювань як ГХ і ЦД II типу, чинників ризику як паління і обтяженої спадковості за серцево-судинною патологією. Спостерігалось, що найбільший рівень ST2 виявлений саме в пацієнтів з супутнім ЦД II типу (68,5 нг/мл).

Таблиця 3.5

Рівні стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (у нг/мл) в основній групі залежно від різних клінічних і анамнестичних характеристик

Група	К-ть хворих	Median (25 і 75 Percentile)
1	2	3
Стенокардія до ІМ	52	36,7 (28,2; 57,9)
Spearman rank order correlation: рівня ST2 з тривалістю стенокардитичного анамнезу – $R=-0,04$ ($p=0,77$) і ФК стенокардії – $R=0,42$ ($p=0,002$)		
Відсутня	38	35,0 (25,9; 52,1)
Mann-Whitney U test: $p=0,47$		
Супутня ГХ	76	39,9 (25,9; 56,1)
Spearman rank order correlation: рівня ST2 з тривалістю гіпертензивного анамнезу – $R=0,04$ ($p=0,76$) і ступенем АГ – $R=0,06$ ($p=0,58$)		
Відсутня	14	31,2 (20,8; 41,4)
Mann-Whitney U test: $p=0,04$		
Паління	41	39,6 (28,6; 59,1)
Spearman rank order correlation: рівня ST2 з тривалістю паління – $R=0,05$ ($p=0,76$)		
Відсутнє	49	32,7 (23,6; 50,8)
Mann-Whitney U test: $p=0,03$		
Обтяжена спадковість за серцево-судинною захворюваністю	45	41,8 (30,6; 73,3)

Продовження таблиці 3.5

1	2	3
Відсутня	45	32,6 (22,4; 46,1)
Mann-Whitney U test: p=0,01		
Абдомінальне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	29	34,6 (28,6; 41,8)
Відсутнє	61	37,1 (25,9; 59,1)
Mann-Whitney U test: p=0,29		
Наявний ЦД	10	68,5 (28,2; 100,5)
Відсутній	80	35,5 (25,9; 52,1)
Mann-Whitney U test: p=0,003		

У свою чергу, аналіз рівня ST2 залежно від характеру перебігу гострого інфаркту міокарда (табл. 3.6) продемонстрував, що достовірно вищий рівень біомаркеру був визначений при передній локалізації інфаркту міокарда за даними ЕКГ (37,9 проти 29,4 нг/мл, $p=0,03$), у разі високого ризику за шкалою GRACE (≥ 140 балів) (42,0 проти 30,3 нг/мл, $p=0,01$) і ускладненого перебігу ІМ (40,7 проти 31,9 нг/мл, $p=0,03$).

Ускладнений перебіг ІМбелST був зареєстрований нами в 22 (24,4%) пацієнтів. З них у 15 (16,7%) спостерігали виникнення гострих порушень серцевого ритму, у 3 (3,3%) – порушень провідності серця і в 4 (4,4%) - гострої серцевої недостатності (СН), яка відповідала Killip III. Із гострих порушень серцевого ритму практично в половини (53,3%) пацієнтів реєстрували часту шлуночкову екстрасистолію з епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії, у 20,0% - напади стійкої шлуночкової мономорфної тахікардії і у 26,7% - пароксизмальну фібриляцію передсердь. Із 3 (3,3%) хворих, у яких спостерігались гострі порушення провідності, в 2 (66,7%) випадках реєстрували інтермітуючу АВ-блокаду II-III ступеня і ще в 1 (33,3%) – СА-блокаду II ступеня.

Окрім того, проведений аналіз свідчив про достовірно вищий рівень ST2 в пацієнтів з ІМбелST у разі наявності гострих порушень серцевого

ритму (47,1 проти 35,6 нг/мл, $p=0,004$) і гострої СН (Killip III) (56,3 проти 35,2 нг/мл, $p=0,02$) на момент госпіталізації пацієнтів.

Таблиця 3.6

Рівні стимулюючого фактору росту, що експресуються геном 2 (у нг/мл) в основній клінічній групі залежно від перебігу інфаркта міокарда

Характеристики перебігу ІМ	К-ть хворих	Median (25 і 75 Percentile)
Передня локалізація ІМ	79	37,9 (29,6; 58,9)
Задня локалізація ІМ	11	29,4 (23,2; 47,9)
Mann-Whitney U test: $p=0,03$		
Не ускладнений перебіг	68	31,9 (25,2; 46,4)
Ускладнений перебіг	22	40,7 (32,9; 61,5)
Mann-Whitney U test: $p=0,03$		
Гострі порушення серцевого ритму	15	47,1 (31,2; 87,5)
Відсутні	75	35,6 (25,7; 55,3)
Mann-Whitney U test: $p=0,004$		
Гострі порушення провідності	3	43,7 (38,2; 57,9)
Відсутні	87	35,2 (25,7; 55,3)
Mann-Whitney U test: $p=0,13$		
Гостра СН (Killip III)	4	56,3 (35,4; 103,9)
Відсутня	86	35,2 (25,9; 56,1)
Mann-Whitney U test: $p=0,02$		

Примітка. ІМ – інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність

Результати аналізу рівня ST2 залежно від ризику за шкалою GRACE (табл. 3.7) показали, що пацієнти з високим (> 140 балів) у порівнянні з хворими з середнім і низьким ризиком (< 140 балів) мали достовірно вищий рівень нейрогормону (42,0 проти 30,3 нг/мл, $p=0,01$). Враховуючи те, що величина балів за шкалою GRACE відображала тяжкість перебігу ІМ на

момент госпіталізації, отримані дані підтверджували, доведений при попередньому аналізі (табл. 3.6) зв'язок рівня ST2 з тяжкістю перебігу ІМбелСТ.

Таблиця 3.7

Рівні стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (у нг/мл) в основній клінічній групі залежно від ризику за шкалою GRACE

Група	К-ть хворих	Median (25 і 75 Percentile)
З високим (≥ 140 балів) ризиком за Grace	36	42,0 (30,8; 64,1)
З низьким і помірним (< 140 балів) ризиком за Grace	54	30,3 (21,8; 55,2)
Mann-Whitney U test: p=0,01		

З іншого боку, було продемонстроване (рис. 3.2) суттєве зростання рівня ST2 в плазмі в пацієнтів з ВВ, у порівнянні з ВП і ВН рівнем ST2 (149 проти 126 і 130 нг/мл, $p=0,007$ і $0,01$, відповідно).

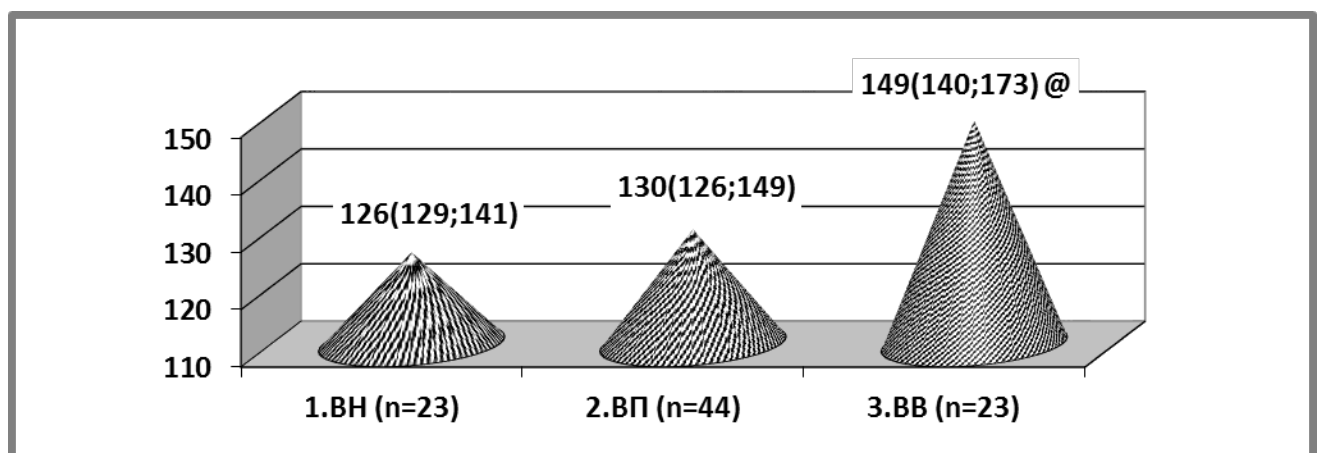


Рис. 3.2. Середній бал за шкалою GRACE залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (в нг/мл)

Притміки: 1.ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень відповідно;

2. Знаком "@" позначена міжгрупова різниця балів з 1-ю ($p=0,007$) і 2-ю групою ($p=0,01$) за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test

Таким чином, у пацієнтів з ІМбелST виявлена певна асоціація рівня ST2 в плазмі з характером перебігу ІМ. Більш високий рівень ST2 зареєстрований при передній, на відміну від задньої, локалізації інфаркту міокарда; при високому, на відміну від помірному, ризику за шкалою GRACE; при ускладненому, на відміну від неускладненого перебігу ІМ; у разі наявності гострої СН і порушень серцевого ритму, на відміну від пацієнтів з відсутністю цих проявів у гострому періоді ІМ.

Окрім того, окремим аналізом була показана певна залежність між рівнем ST2 в плазмі і рівнем тропоніну I. Так, рівень останнього був значно вищим у пацієнтів з ВВ у порівнянні з пацієнтами з ВН рівнем ST2 (7,4 проти 6,1 нг/мл, $p=0,03$).

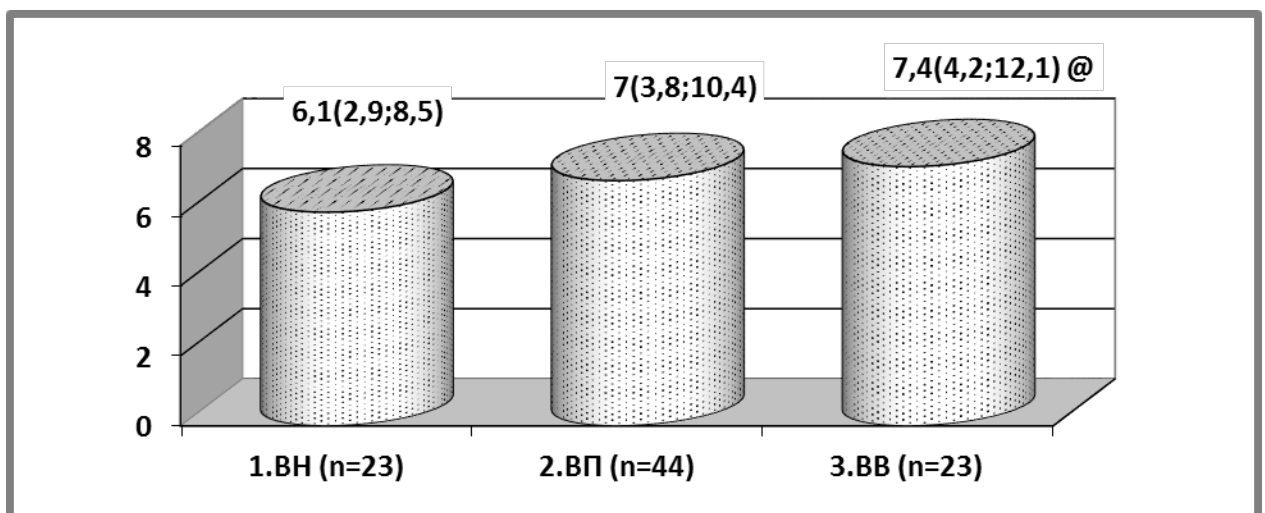


Рис.3.3. Середні рівні тропоніну I в нг/мл залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2

Притміки: 1.ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень відповідно;

2. Знаком "@" позначена міжгрупова різниця балів з 1-ю групою ($p=0,03$) за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test

Дані рис. 3.4 переконливо свідчать про певний зв'язок рівня ST2 у плазмі з класом СН за Killip, який визначали на момент госпіталізації пацієнтів. Так, рівень ST2 був суттєво вищим в пацієнтів з більш тяжким III у

порівнянні з хворими з I і II класами СН (56,3 проти 31,6 і 36,6 нг/мл, $p=0,001$ і $0,004$ відповідно).

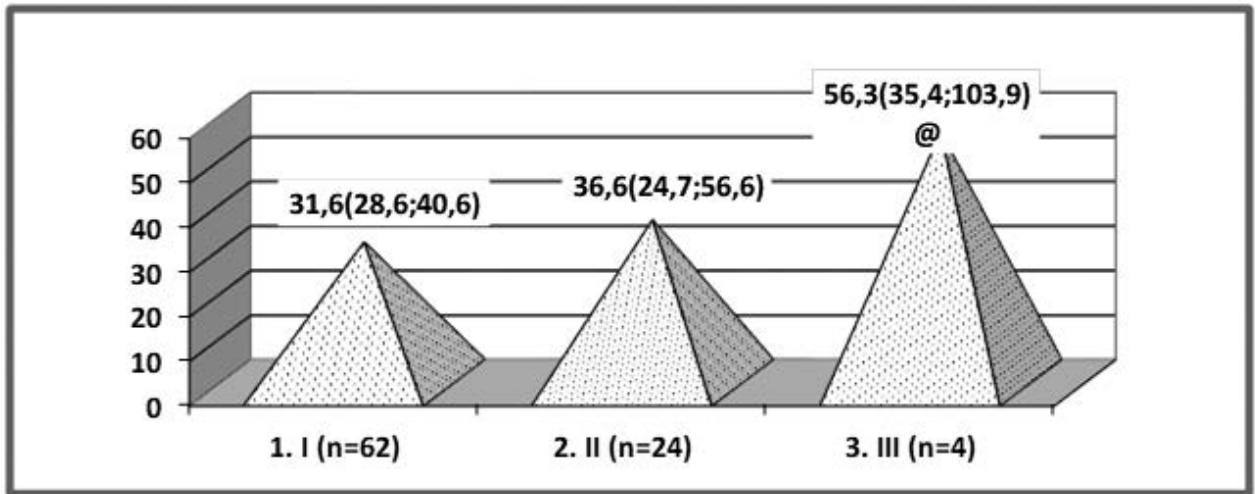


Рис. 3.4. Рівні стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (в нг/мл) в основній клінічній групі залежно від класу гострої серцевої недостатності за Killip

Притміки: 1.ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень відповідно;

2. Знаком "@" позначена міжгрупова різниця балів з 1-ю ($p=0,001$) і 2-ю групою ($p=0,004$) за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test

Отже, наведені на двох останніх рис. дані демонструють певний зв'язок рівня ST2 у плазмі з величиною класу СН за ST2 і рівнем тропоніну I. Враховуючи те, що як величина класу СН, так і рівень тропоніну, певним чином, відображають тяжкість перебігу ІМбелST, знову ж таки, логічним є факт зв'язку рівня ST2 з тяжкістю перебігу ІМ.

Аналіз показників ліпідного спектру крові і фільтраційної функції нирок залежно від рівня ST2 продемонстрував, що у пацієнтів з ВВ у порівнянні з ВН рівнем ST2 у плазмі спостерігається лише суттєве зменшення величини ШКФ за СКД-ЕПІ (65,2 проти 79,2 мл/хв/м^{1,7}, $p=0,04$, відповідно). З іншого боку, спостерігається відсутність зв'язку між рівнями різних фракцій ліпідів з рівнем ST2 у плазмі. Отже, отримані дані вкотре

переконують про наявність зв'язку рівня ST2 з тяжкістю порушень гемодинаміки (відображенням яких є фільтраційна функція нирок і величина ШКФ) і про його відсутність з показниками ліпідного обміну, які відображають характер метаболічних порушень.

Таблиця 3.8

Показники ліпідного спектру крові і фільтраційної функції нирок у залежності від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2

Умовні рівні ST2 в плазмі	1. ВН	2. ВП	3. ВВ
Кількість пацієнтів	23	44	23
Величина ШКФ за СКД-ЕРІ в мл/хв/м ^{1,7}	72,9 (59,8; 80,7)	69,9 (60,2; 75,9)	65,2 (51,0; 77,2)
Міжгрупова різниця за <i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test</i> , <i>p1-3=0,04</i>			
Холестерин, ммоль/л	6,2 (5,4; 6,5)	5,9 (5,3; 6,5)	5,7 (4,6; 6,3)
Міжгрупова різниця за <i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test</i> , <i>p=0,20</i>			
Холестерин ЛВНЩ, ммоль/л	0,9 (0,5; 1,3)	0,9 (0,7; 1,2)	0,8 (0,6; 0,9)
Міжгрупова різниця за <i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test</i> , <i>p=0,63</i>			
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	5,5 (4,7; 6,2)	4,8 (4,1; 5,8)	5,0 (4,4; 5,9)
Міжгрупова різниця за <i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test</i> , <i>p=0,19</i>			
Тригліцериди, ммоль/л	1,5 (1,1; 1,8)	1,5 (1,4; 1,7)	1,4 (1,2; 1,5)
Міжгрупова різниця: <i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test</i> , <i>p=0,40</i>			

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень, відповідно

Резюме. Продемонстрована висока варіабельність рівня ST2 у плазмі в пацієнтів з ІМбелСТ, визначеного в перший день дестабілізації стану до проведення коронарорентрикулографії – мінімальні та максимальні значення показника склали 12,7 і 233,9 відповідно при медіані 35,9 (25,9; 55,7) нг/мл.

Доведено, що в пацієнтів ІМбелST рівень ST2 в плазмі порівнянний з хворими з ІМелST і суттєво перевищує такий в групах з СтН і НС.

Встановлено, що в пацієнтів з ІМбелST значно вищий рівень ST2 асоціюється з наявністю АГ, цукрового діабету 2 типу, таких чинників ризику як паління і несприятлива серцево-судинна спадковість. Доведено, що значно вищий рівень ST2 визначається при передній локалізації ІМ, високому ризику за шкалою GRACE (≥ 140 балів), ускладненому перебігу ІМ, розвитку серцевих аритмій та СН (Killip III) у гострому періоді ІМ та зниженням ШКФ.

Публікації:

1. I. Mezhiievska, V. Ivanov, V. Maslovskiyi. ST2 Plasma Level in Patients with Acute Myocardial Infarction Without ST Elevation and Different Clinical Characteristics. EUREKA: Health Sciences 2020. P. 47-54.

2. Mezhiievska I. A. NSTEMI course depending on GRACE scale risk and ST2 plasma level / I. A. Mezhiievska, V. I. Maslovskiyi, V. P. Ivanov // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Volume 9 (S2). – С. 170 – 172.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА, ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВЕДЕННЯ В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТУ ST

4.1. Особливості анатомічного ураження коронарного русла при ІМбелST порівняно з іншими формами ІХС та відповідно віку пацієнтів, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 у плазмі

Тяжкість атеросклеротичного стенозу коронарних артерій визначали в балах, де 0 балів – відсутність атеросклеротичних бляшок в коронарній артерії, 1 – наявність гемодинамічно незначущого стенозу (до 50%), 2 – наявність гемодинамічно значущого стенозу від 50% до 90% і 3 бали – від 90% до повної оклюзії. Сумарний бал тяжкості ураження коронарних артерій визначався, як сума балів тяжкості ураження ДГ/ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА і ПКА.

Характеризуючи особливості анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з різними формами ІХС (табл. 4.1) було виявлено достовірне збільшення випадків а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА у групі пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (68,9 проти 32,0%, $p=0,001$) і СтН (68,9 проти 32,0%, $p=0,001$). Аналогічна закономірність визначена при аналізі в групі пацієнтів з ІМелST порівняно з НС (84,0 проти 32,0%, $p<0,0001$) і СтН (84,0 проти 32,0%, $p<0,0001$).

Окрім того, відмічали достовірне збільшення випадків ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА у пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (62,2 проти 32,0%, $p=0,007$) і СтН (62,2 проти 24,0%, $p=0,001$) та в пацієнтів з ІМелST порівняно з НС (60,0 проти 32,0%, $p=0,047$) і СтН (60,0 проти 24,0%, $p=0,01$, відповідно).

Таблиця 4.1

**Особливості анатомічного ураження коронарного русла
в пацієнтів з різними формами ІХС**

Особливості анатомічного ураження коронарного русла	Клінічні форми ІХС			
	1. ІМбелST	2. НС	3. ІМелST	4. СТН
1	2	3	4	5
Кількість хворих	90	25	25	25
Наявність а/б в басейні стовбуру ЛКА	9 (10,0%)	1 (4,0%)	4 (16,0%)	2 (8,0%)
Наявність ГЗС в стовбурі ЛКА	-	-	-	-
Наявність а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	62 (68,9%)	8 (32,0%)	21 (84,0%)	8 (32,0%)
<i>P за критерієм χ^2</i>	p1-2=0,001; p1-4=0,001; p2-3<0,0001; p3-4<0,0001			
Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	56 (62,2%)	8 (32,0%)	15 (60,0%)	6 (24,0%)
<i>P за критерієм χ^2</i>	p1-2=0,007; p1-4=0,001; p2-3=0,047; p3-4=0,01			
Тяжкість стенозу в балах	2,57±0,07	2,15±0,13	2,64±0,12	2,00±0,17
<i>P за one-way ANOVA & LSD test</i>	p1-2=0,006; p1-4=0,003; p2-3=0,008; p3-4=0,003			
Наявність а/б в басейні ОГ ЛКА	41 (45,6%)	2 (8,0%)	12 (48,0%)	6 (24,0%)
<i>P за критерієм χ^2</i>	p1-2=0,0006; p2-3=0,002			
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА	32 (35,6%)	2 (8,0%)	7 (28,0%)	5 (20,0%)
<i>P за критерієм χ^2</i>	p1-2=0,008			
Тяжкість стенозу в балах	2,42±0,18	2,50±0,50	2,08±0,23	2,00±0,26
Наявність а/б в басейні ПКА	29 (32,2%)	2 (8,0%)	18 (72,0%)	6 (24,0%)
<i>P за критерієм χ^2</i>	p1-2=0,02; p1-3<0,0001; p2-3<0,0001; p3-4=0,001			

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
Наявність ГЗС в басейні ПКА	22 (24,4%)	0 (0)	16 (64,0%)	5 (20,0%)
<i>P</i> за критерієм χ^2	p1-2=0,006; p1-3<0,0001; p2-3<0,0001; p2-4=0,02; p3-4=0,002			
Тяжкість стенозу в балах	2,23±0,12	1,00±0	2,11±0,14	2,00±0,26
<i>P</i> за <i>one-way</i> <i>ANOVA & LSD test</i>	p1-2<0,0001; p2-3<0,0001; p2-4=0,0003			
Відсутність ГЗС КА	13 (14,4%)	16 (64,0%)	0 (0)	15 (60,0%)
<i>P</i> за критерієм χ^2	p1-2<0,0001; p1-3=0,04; p1-4<0,0001; p2-3<0,0001; p3-4<0,0001			
ГЗ односудинне ураження	55 (61,1%)	8 (32,0%)	14 (56,0%)	6 (24,0%)
<i>P</i> за критерієм χ^2	p1-2=0,01; p1-4=0,001 p3-4=0,02			
ГЗ двохсудинне ураження	16 (17,8%)	1 (4,0%)	9 (36,0%)	2 (8,0%)
<i>P</i> за критерієм χ^2	p1-3=0,05; p2-3=0,005 p3-4=0,02			
ГЗ трьохсудинне ураження	9 (10,0%)	0 (0)	2 (8,0%)	2 (8,0%)
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	3,66±0,20	2,50±0,43	4,32±0,35	3,64±0,43
<i>P</i> за <i>one-way</i> <i>ANOVA & LSD test</i>	p1-2=0,02; p2-3=0,002			

Примітка. Тут і в наступних таблицях: а/б – атеросклеротичні бляшки, ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, НС – нестабільна стенокардія, ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, СтН – стабільна стенокардія напруги, КА – коронарні артерії, ГКЗ – гемодинамічно значимий стеноз (> 50%), ЛКА – ліва коронарна артерія, ДГ – діагональна і ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії, ПКА – права коронарна артерія, ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії

Окрім того, спостерігали достовірне збільшення випадків а/б в басейні ОГ ЛКА у основній групі пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (45,6 проти 8,0%, p=0,0006) та у пацієнтів з ІМелST порівняно з НС (48,0 проти 8,0%,

$p=0,002$). Частота випадків ГЗС в басейні ОГ ЛКА була суттєво вищою лише у пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (35,6 проти 8,0%, $p=0,008$).

Частота випадків а/б в басейні ПКА була суттєво вищою в групі пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (32,2 проти 8,0%, $p=0,02$) і у пацієнтів з ІМелST порівняно з ІМбелST (72,0 проти 32,2%, $p<0,0001$), НС (72,0 проти 8,0%, $p<0,0001$) і СтН (72,0 проти 24,0%, $p=0,001$). Наявність ГЗС в цьому басейні достовірно частіше відмічали в групі пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (24,4 проти 0, $p=0,006$) та в групі пацієнтів з ІМелST порівняно з ІМбелST (64,0 проти 24,4%, $p<0,0001$), НС (64,0 проти 0, $p<0,0001$) і СтН (64,0 проти 20,0%, $p=0,002$). Звертало увагу суттєве збільшення частоти ГЗС в басейні ПКА у пацієнтів з СтН порівняно з НС (20,0% проти 0, $p=0,02$), що не піддавалось логічному поясненню.

Відсутність ГЗС КА достовірно частіше спостерігали в пацієнтів з НС порівняно з ІМбелST і ІМелST (64,0 проти 14,4% і 0 відповідно, $p<0,0001$). Таку ж закономірність визначали і в пацієнтів з СтН, у них випадків з відсутнім ГЗС КА було суттєво більше порівняно з пацієнтами з ІМбелST і ІМелST (60,0 проти 14,4% і 0 відповідно, $p<0,0001$). У свою чергу, нами було отримано достовірне збільшення випадків з відсутнім ГЗС КА в пацієнтів з ІМбелST порівняно з ІМелST (14,4% проти 0, $p=0,04$).

ГЗ односудинне ураження достовірно частіше спостерігали у групі пацієнтів з ІМбелST порівняно з НС (61,1 проти 32,0%, $p=0,01$) і СтН (61,1 проти 24,0%, $p=0,001$), у групі пацієнтів з ІМелST порівняно з СтН (56,0 проти 24,0%, $p=0,02$). У свою чергу, ГЗ двохсудинне ураження достовірно частіше зустрічали в групі пацієнтів з ІМелST порівняно з ІМбелST (36,0 проти 17,8%, $p=0,048$) і НС (36,0 проти 4,0%, $p=0,005$) та в групі пацієнтів з ІМбелST порівняно з СтН (17,8%) проти 8,0%, $p=0,02$).

Тяжкість стенозу ДГ або ПМШГ ЛКА (в балах) була достовірно більшою в пацієнтів з гострим ІМ незалежно від його варіанту порівняно з хворими з різними формами стенокардії (2,57 і 2,64 проти 2,15 і 2,00 бали, $p<0,009$). Деяко інша ситуація визначена нами при оцінці тяжкості стенозу в

басейні ПКА. Так, у пацієнтів з гострим ІМ не залежно від варіанту і в пацієнтів з НС бал тяжкості ураження ПКА був достовірно вищим порівняно з групою з СтН (2,23, 2,11 і 2,00 проти 1,00 балів, $p < 0,0004$, відповідно). У свою чергу, сумарний бал ураження коронарного русла був достовірно вищим у пацієнтів з гострим ІМ незалежно від його варіанту порівняно з хворими з НС (3,66 і 4,32 проти 2,50, $p < 0,03$). Звертає увагу відсутність достовірності у величині сумарного балу враження КА в пацієнтів з гострим ІМ і СтН.

Аналіз показників КВГ в пацієнтів основної групи залежно від вікового цензу наведений в табл. 4.2. Для збереження репрезентативності виділених груп за віком пацієнти були розділені на дві групи: до 60 та 60 років і старше.

Таблиця 4.2

Особливості анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від вікового цензу

Особливості анатомічного ураження коронарного русла	Пацієнти до 60 років	Пацієнти 60 років і старше	P
1	2	3	4
Кількість хворих	39	51	-
Наявність а/б в басейні стовбуру ЛКА	2 (5,1%)	7 (13,7%)	0,17
Наявність ГЗС стовбура ЛКА	-	-	
Наявність а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	30 (76,9%)	32 (62,7%)	0,14
Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	26 (66,7%)	30 (58,8%)	0,44
Тяжкість стенозу в балах	2,35±0,09	2,64±0,10	0,02
Наявність а/б в басейні ОГ ЛКА	13 (33,3%)	28 (54,9%)	0,04
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА	10 (25,6%)	22 (43,1%)	0,09

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Тяжкість стенозу в балах	2,31±0,13	2,52±0,12	0,12
Наявність а/б в басейні ПКА	13 (33,3%)	16 (31,4%)	0,84
Наявність ГЗС в басейні ПКА	9 (23,1%)	13 (25,5%)	0,79
Тяжкість стенозу в балах	1,99±0,21	2,31±0,14	0,10
Відсутність ГЗС КА	7 (17,9%)	6 (11,8%)	0,40
ГЗ односудинне ураження	22 (56,4%)	33 (64,7%)	0,42
ГЗ двохсудинне ураження	7 (17,9%)	9 (17,6%)	0,97
ГЗ трьохсудинне ураження	3 (7,7%)	6 (11,8%)	0,52
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	3,64±0,30	3,71±0,28	0,43

Примітка. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за T-test for independent samples by groups

Результати аналізу даних таблиці 4.2 свідчили про відсутність суттєвих відмінностей в характері анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів основної групи залежно від вікового цензу. Натомість, в пацієнтів старше 60 років порівняно з більш молодими хворими було визначено лише суттєве збільшення випадків а/б в басейні ОГ ЛКА (54,9 проти 33,3%, $p=0,04$) і балу тяжкості ураження ДГ і ПМШГ ЛКА (2,64 проти 2,35 балів, $p=0,02$).

З іншого боку, аналіз показників КВГ у пацієнтів з ІМбелST залежно від ризику за шкалою GRACE (табл. 4.3) свідчив про більш суттєве ураження коронарного русла в групі пацієнтів з високим (> 140 балів) на відміну від групи з низьким і проміжним ризиком (≤ 140 балів).

Таблиця 4.3

**Особливості анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів
з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST
залежно від ризику за шкалою GRACE**

Особливості анатомічного ураження коронарного русла	Низький і помірний ризик	Високий ризик	P
Кількість хворих	54	36	-
Наявність а/б в басейні стовбуру ЛКА	2 (3,7%)	7 (19,4%)	0,01
Наявність ГЗС в стовбурі ЛКА	-	-	
Наявність а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	40 (74,1%)	22 (61,1%)	0,19
Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	34 (63,0%)	22 (61,1%)	0,85
Тяжкість стенозу в балах	2,39±0,11	2,69±0,13	0,04
Наявність а/б в басейні ОГ ЛКА	19 (35,2%)	22 (61,1%)	0,02
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА	13 (24,1%)	19 (52,8%)	0,005
Тяжкість стенозу в балах	2,30±0,12	2,63±0,15	0,04
Наявність а/б в басейні ПКА	21 (38,9%)	8 (22,2%)	0,09
Наявність ГЗС в басейні ПКА	15 (27,8%)	7 (19,4%)	0,36
Тяжкість стенозу в балах	2,13±0,11	2,39±0,15	0,08
Відсутність ГЗС КА	11 (20,4%)	2 (5,6%)	0,05
ГЗ односудинне ураження	32 (59,3%)	23 (63,9%)	0,65
ГЗ двохсудинне ураження	9 (16,7%)	7 (19,4%)	0,74
ГЗ трьохсудинне ураження	2 (3,7%)	7 (19,4%)	0,01
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	3,41±0,21	3,88±0,17	0,04

Примітка. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за T-test for independent samples by groups

Це визначалось суттєвим збільшенням випадків а/б в стовбурі ЛКА (19,4% проти 3,7%, $p=0,01$) і ОГ ЛКА (61,1% проти 35,2%, $p=0,02$) в пацієнтів з високим ризиком порівняно з низьким і проміжним ризиком. Окрім того, в групі пацієнтів з високим ризиком за GRACE реєстрували суттєве збільшення випадків ГЗС в басейні ОГ ЛКА (52,8 проти 24,1%, $p=0,005$) і ГЗ трьохсудинних уражень (19,4 проти 3,7%, $p=0,01$) та зменшення випадків з відсутнім ГЗС КА (5,6 проти 20,4%, $p=0,048$).

Аналіз тяжкості стенотичних уражень в бальній оцінці показав, що у пацієнтів з високим ризиком порівняно з хворими з низьким і проміжним ризиком спостерігали більш тяжке ураження КА в басейні ДГ і ПМШГ ЛКА (2,69 проти 2,39 балів, $p=0,04$), в басейні ОГ ЛКА (2,63 проти 2,30 балів, $p=0,04$) та значно вищий сумарний бал тяжкості ураження КА (3,88 проти 3,41 балів, $p=0,04$, відповідно).

Безперечно, велику цікавість для нас представили дані, які демонстрували зв'язок між характером анатомічного ураження коронарного русла та рівнем ST2 у плазмі в основній клінічній групі (табл. 4.4, додаток В).

Так, було з'ясовано, що у пацієнтів з ВВ порівняно з групами з ВП і ВН рівнем ST2 у плазмі визначалось суттєве зростання випадків з а/б в басейні стовбура ЛКА (26,1 проти 4,5 і 4,3%, $p=0,04$ і $0,01$, відповідно). Звертає увагу той факт, що всі інші достовірні міжгрупові відмінності, які продемонстровані в таблиці 4.4, стосувались лише взаємовідносин між групами з ВВ і ВН рівнем ST2.

Так, у пацієнтів з ВВ порівняно з ВН рівнем ST2 реєстрували суттєве збільшення випадків з ГЗС в басейні ОГ ЛКА (47,8 проти 17,4%, $p=0,03$), випадків ГЗ двохсудинних уражень КА (30,4 проти 17,4, $p=0,05$) і зменшення випадків з відсутнім ГЗС КА (4,3 проти 30,4%, $p=0,02$). Окрім того, у пацієнтів з ВВ на відміну від групи з ВН рівнем ST2 спостерігали більш тяжке ураження басейну ОГ ЛКА (2,69 проти 2,21 балів, $p=0,04$), басейну

ПКА (2,48 проти 1,75 балів, $p=0,03$) і збільшення величини сумарного балу тяжкості ураження коронарного русла (3,97 проти 3,01 балів, $p=0,03$). Таким чином, слід визнати той факт, що існує певна асоціація між збільшенням рівня ST2 у плазмі і характером анатомічних змін коронарного русла в пацієнтів з ІМбелST.

Резюме. Показано, що у пацієнтів з гострим ІМ незалежно від його ЕКГ-варіанту спостерігаються значно важчі ураження КА за даними КВГ порівняно з пацієнтами з різними клінічними формами стенокардії. У ході дослідження не визначено принципових відмінностей у характері анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з різними варіантами ІМ і хворих основної групи залежно від вікового цензу.

З'ясовано, що у пацієнтів з ІМбелST високий ризик за шкалою GRACE (> 140 балів) асоційований з більш тяжким ураженням КА. Практичну цінність викликає той факт, що лише у 5,6% пацієнтів з ІМбелST і високим ризиком реєстрували відсутність гемодинамічно значущих стенозів і суттєве збільшення трьохсудинних уражень КА за даними КВГ, в той час як при наявності низького/середнього балу за GRACE (< 140 балів) суттєво зростає кількість пацієнтів з відсутнім гемодинамічно значущим стенозом КА (до 20,4%) і зменшується кількість хворих з трьохсудинними ураженнями (до 3,7%).

Доведено, що в пацієнтів з ІМбелST ВВ рівень ST2 в плазмі (> 56 нг/мл) асоційований з більш тяжким анатомічним ураженням КА – суттєво вищий сумарний бал тяжкості ураження КА з більш тяжким ураженням басейну ОГ ЛКА і ПКА, збільшенням випадків реєстрації двосудинних і трьохсудинних ГЗ уражень і зменшенням випадків з відсутністю ГЗ стенозів КА.

Публікації:

Іванов В. П., Межієвська І. А., Масловський В. Ю. Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом

міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій. *Acta Medica Leopoliensia Львівський Медичний Часопис*: 2020. Том 26, № 1, січень – березень. С. 20-25.

4.2. Структурно-функціональний стан міокарда при гострому інфаркті міокарда без елевації сегмента ST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від вікового цензу, ризику за шкалою GRACE і рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 у плазмі

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з різними формами ІХС (табл. 4.5, додаток В) виявив, що у пацієнтів з СтН, порівняно з НС, реєстрували лише достовірне збільшення величини показника іДА (18,1 проти 16,2 мм/м², $p=0,008$) за відсутності змін інших показників. Отже, отримані дані демонстрували відсутність суттєвих відмінностей в структурно-функціональному стані міокарда в пацієнтів з різними формами стенокардії.

Абсолютно несподіваним фактом виявилось те, що у пацієнтів з ІМбелST (основний клінічний масив хворих), порівняно з СтН, спостерігали лише суттєве збільшення величини ІЛС (2,43 проти 1,00, $p=0,006$) за відсутності змін з боку інших показників. Отже, слід було констатувати, що пацієнти з ІМбелST мали принципові відмінності від групи з СтН лише за тяжкістю порушень локальної скоротливості міокарда. Останній факт свідчив про більш тяжкі анатомічні порушення коронарного кровотоку в пацієнтів ІМбелST.

У свою чергу в пацієнтів з ІМбелST, порівняно з НС, визначали достовірне збільшення розміру ЛП (40 проти 38 мм, $p=0,01$) і співвідношення ЛП/ПП (1,14 проти 1,10, $p=0,04$) при відсутності, як і у випадку з СтН, змін інших показників. Отримані нами дані демонстрували наявність ознак більш тяжкого гемодинамічного перевантаження ЛП у пацієнтів з ІМбелST, порівняно з НС.

Порівняння ЕхоКГ-показників у пацієнтів з ІМелST з різними варіантами стенокардій показав, що порівняно з СтН у цих пацієнтів визначали суттєве збільшення величини КСР (38 проти 35 мм, $p=0,04$), випадків з ФВ у межах 40-50% (40,0 проти 12,0%, $p=0,02$) і ФВ < 40% (16,0%

проти 0, $p=0,04$), співвідношення V_e/V_a (0,80 проти 0,67, $p=0,02$), ЛПС (2,75 проти 1,00, $p=0,0004$) і зменшення величини ФВ (51 проти 57%, $p=0,03$) і ВТМ (0,43 проти 0,49, $p=0,02$). Порівняння в групах з ІМелST і НС продемонструвало аналогічні зміни з попереднім аналізом.

Таким чином, отримані нами дані свідчили за більш тяжкі порушення як локального, так і глобального скоротливого резерву міокарда ЛШ у пацієнтів з ІМелST на відміну від різних варіантів стенокардії. Окрім того, суттєве зменшення величини ВТМ у пацієнтів з ІМелST могло свідчити за тенденцію формування в цих пацієнтів ексцентричних моделей ЛШ, в той час як збільшення співвідношення V_e/V_a – за формування більш тяжких порушень діастолічного резерву міокарда.

Більший інтерес для нас виявили результати аналізу між пацієнтами з різними варіантами ІМ. Було визначено, що у пацієнтів з ІМелST порівняно з ІМбелST спостерігалось достовірне збільшення величини КСР (38 проти 34 мм, $p=0,0006$), КДР (54 проти 50 мм, $p=0,01$), ПШ (27 проти 26 мм, $p=0,0003$), випадків з ФВ в межах 50-40% (40,0 проти 13,3%, $p=0,006$) і ФВ < 40% (16,0 проти 2,2%, $p=0,006$), співвідношення V_e/V_a (0,80 проти 0,68, $p=0,03$) та зниження абсолютної величини глобальної ФВ (51 проти 60%, $p=0,0003$). Отже, дані проведеного аналізу свідчили про більш тяжкі структурно-функціональні порушення міокарда в пацієнтів з ІМелST порівняно з ІМбелST.

Таблиця 4.6

Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з різними формами ІХС

ЕхоКГ-показники	Клінічні форми ІХС			
	1. ІМбелST	2. НС	3. ІМелST	4. СтН
1	2	3	4	5
Кількість хворих	90	25	25	25

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5
<i>Характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау</i>				
Нормальна геометрія	8 (8,9%)	0 (0)	2 (8,0%)	0 (0)
Концентричне ремоделювання	23 (25,6%)	9 (36,0%)	2 (8,0%)	5 (20,0%)
<i>P за критерієм χ^2: p1-3=0,06, p2-3=0,02</i>				
Концентрична гіпертрофія	52 (57,8%)	16 (64,0%)	18 (72,0%)	19 (76,0%)
Ексцентрична гіпертрофія	7 (7,8%)	0 (0)	3 (12,0%)	1 (4,0%)
<i>Характер діастолічного трансмітрального кровотоку за даними доплер-ЕхоКГ</i>				
Нормальний	9 (10,0%)	5 (20,0%)	0 (0)	3 (12,0%)
<i>P за критерієм χ^2: p2-3=0,02</i>				
Порушення релаксації	58 (64,4%)	19 (76,0%)	13 (52,0%)	16 (64,0%)
Псевдонормалізація	23 (25,6%)	1 (4,0%)	12 (48,0%)	6 (24,0%)
<i>P за критерієм χ^2: p1-2=0,02, p1-3=0,03, p2-3<0,0001, p2-4=0,04</i>				

Примітка. ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, НС – нестабільна стенокардія, ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, СтН – стабільна стенокардія напруги

Оцінка характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау у хворих з різними формами ІХС (табл. 4.6) виявила суттєві відмінності лише за характером розподілу концентричного ремоделювання. Так, концентричне ремоделювання значно частіше реєструвалось у пацієнтів з НС, порівняно з групою з ІМелST (36,0 проти 8,0%, $p=0,02$), і мало тенденцію до збільшення частоти випадків у пацієнтів з ІМбелST, порівняно з ІМелST (25,6 проти 8,0%, $p=0,06$). Отже, зменшення частки концентричного ремоделювання в пацієнтів з ІМелST порівняно з пацієнтами з НС і ІМбелST було обумовлено абсолютним зростанням частоти випадків з більш тяжким

структурно-геометричним ремоделюванням ЛШ – концентричною і ексцентричною гіпертрофією.

Аналіз характеру діастолічного трансмітрального кровоплину (табл. 4.6) свідчив, що найбільш часто в обстежених групах реєстрували ознаки порушення релаксації (від 52 до 76%), розподіл цього варіанту не виявив міжгрупової статистичної достовірності. Привертає увагу те, що суттєві відмінності за розподілом були визначені по відношенню до нормального типу, який достовірно частіше реєстрували в пацієнтів з НС порівняно з хворими з ІМелСТ (20,0% проти 0, $p=0,02$). У свою чергу, більш тяжкі порушення діастолічного трансмітрального кровоплину, такі як псевдонормалізація, значно частіше спостерігали саме в пацієнтів з ІМелСТ порівняно з всіма іншими клінічними групами (48,0 проти 25,6, 4,0 і 24,0%, відповідно, $p<0,05$). Окрім того, цей тип достовірно частіше визначали і в пацієнтів з ІМбелСТ і СтН порівняно з хворими з НС (25,6 проти 4,0%, $p=0,02$ і 24,0 проти 4,0%, $p=0,04$, відповідно).

Отже, слід констатувати той факт, що найбільш тяжкі порушення діастолічного резерву міокарда визначені в пацієнтів з ІМелСТ. Останнє, з точки зору наукової аргументації, виглядало абсолютно логічним. Пацієнти основної групи (з ІМбелСТ) за станом діастолічного трансмітрального кровоплину мали принципові відмінності лише при порівнянні з пацієнтами з ІМелСТ (визначені менш тяжкі зміни) і з НС (визначені більш тяжкі зміни діастолічного трансмітрального кровоплину).

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів основної групи залежно від вікового цензу (табл. 4.7) виявив, що в більш старших (пацієнтів старше 60 років), на відміну від більш молодих пацієнтів (молодших 60 років), спостерігалось: суттєве збільшення величини передньо-заднього розміру ЛП (40 проти 38 мм, $p=0,03$) і його індексу (20,5 проти 19,4 мм/м², $p=0,0005$); іММЛШ (119 проти 107 г/м², $p=0,003$) та зменшення

величини ФВ ЛШ (57 проти 61%, $p=0,04$) і співвідношення V_e/V_a (0,64 проти 0,73, $p=0,03$).

Отже, отримані нами дані свідчили, що в пацієнтів з ІМбелСТ більш страший вік асоціюється з більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ і ЛП (збільшення іММЛШ, ЛП і іЛП), порушеннями скоротливої функції (зменшення ФВ) і релаксаційного резерву міокарда (V_e/V_a).

Таблиця 4.7

Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від вікового цензу

ЕхоКГ-показники	Пацієнти до 60 років	Пацієнти 60 років і старше	P
1	2	3	4
Кількість хворих	39	51	-
ДА, мм	33 (31; 37)	33 (31; 35)	0,88
іДА, мм/м ²	16,8 (15,8; 18,4)	17,6 (16,0; 19,3)	0,12
АЖ, мм рт. ст/мл	0,57 (0,41; 0,74)	0,61 (0,41; 0,68)	0,73
ЛП, мм	38 (37; 39)	40 (37; 42)	0,03
іЛП, мм/м ²	19,4 (18,0; 20,3)	20,5 (19,5; 21,9)	0,0005
ПП, мм	34 (33; 36)	36 (34; 37)	0,10
ЛП/ПП	1,09 (1,05; 1,15)	1,11 (1,06; 1,14)	0,50
КСР, мм	33 (31; 36)	34 (32; 36)	0,21
КДР, мм	49 (47; 53)	50 (49; 53)	0,22
ПШ, мм	26 (25; 27)	26 (25; 27)	0,95
ПШ/КДР	0,53 (0,50; 0,56)	0,52 (0,48; 0,54)	0,16
ФВ, %	61 (57; 63)	57 (54; 59)	0,04
Випадки з ФВ в межах 50-40%	4 (10,3%)	8 (15,7%)	0,42
Випадки з ФВ < 40%	0 (0)	2 (3,9%)	0,21
V_e/V_a	0,73 (0,63; 1,30)	0,64 (0,59; 0,74)	0,03
ІЛС	2,43 (1,50; 3,25)	2,40 (1,62; 3,00)	0,76
ТМШПд, мм	11 (10; 12)	12 (11; 12)	0,12

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4
ТЗСд, мм	11 (10; 12)	11 (11; 12)	0,12
ВТМ	0,43 (0,40; 0,48)	0,45 (0,42; 0,50)	0,14
iММЛШ, г/м ²	107 (88; 119)	119 (106; 130)	0,003
Характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau			
Нормальна геометрія	6 (15,4%)	2 (3,9%)	0,06
Концентричне ремоделювання	13 (33,3%)	10 (19,6%)	0,13
Концентрична гіпертрофія	17 (43,6%)	35 (68,6%)	0,02
Ексцентрична гіпертрофія	3 (7,7%)	4 (7,8%)	0,97
Характер діастолічного трансмітрального кровоплину за даними доплер-ЕхоКГ			
Нормальний	6 (15,4%)	3 (5,9%)	0,14
Порушення релаксації	22 (56,4%)	36 (70,6%)	0,16
Псевдонормалізація	11 (28,2%)	12 (23,5%)	0,61

Примітка. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за Mann-Whitney U test

У свою чергу аналіз розподілу за різними структурно-геометричними типами ЛШ за Ganau (табл. 4.7) показав, що в пацієнтів з ІМБелСТ старше 60 років, порівняно з більш молодшими пацієнтами, визначали тенденцію до зменшення нормальної геометрії (3,9 проти 15,4%, $p=0,06$) і концентричного ремоделювання (19,6 проти 33,3%, $p=0,13$) та суттєве зростання більш тяжкого варіанту структурного ремоделювання ЛШ – концентричної гіпертрофії (68,8 проти 43,6%, $p=0,02$).

Результати розподілу типів діастолічного трансмітрального кровотоку в основній групі не виявили суттєвих міжгрупових розбіжностей за віковим цензом пацієнтів. Спостерігалась лише тенденція до зменшення частоти випадків з нормальним типом (5,9 проти 15,4%, $p=0,14$) і збільшення – з порушенням релаксації (70,6 проти 56,4%, $p=0,16$) у пацієнтів більш

старшого віку. Отже, проведений аналіз підтвердив факт наявності певної асоціації віку пацієнтів з ІМбелST з тяжкістю структурно-функціональних порушень міокарда.

Аналіз показників структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з ІМбелST залежно від ризику за шкалою GRACE (табл. 4.8) свідчив, що в пацієнтів високого порівняно з низьким і помірним ризиком спостерігали суттєве збільшення величини ЛП (40 проти 36 мм, $p=0,03$), іЛП (20,9 проти 19,2 мм/м², $p=0,005$), співвідношення ЛП/ПП (1,10 проти 1,06, $p=0,04$), аортальної жорсткості (показник АЖ) (0,65 проти 0,53 мм рт. ст/мл, $p=0,02$) і частоти випадків з ФВ в межах 50-40% (22,2 проти 7,4%, $p=0,04$), зменшення величини ФВ ЛШ (57% проти 60%, $p=0,04$) і співвідношення V_e/V_a (0,61 проти 0,74, $p=0,02$). Таким чином, отримані дані демонстрували наявність асоціації величини ризику за шкалою GRACE з тяжкістю порушень структурно-функціонального стану міокарда ЛШ.

Таблиця 4.8

Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від ризику за шкалою GRACE

ЕхоКГ-показники	Низький і помірний ризик	Високий ризик	P
1	2	3	4
Кількість хворих	54	36	-
ДА, мм	33 (32; 37)	32 (31; 35)	0,20
іДА, мм/м ²	17,0 (15,8; 18,6)	17,3 (16,2; 18,6)	0,53
АЖ, мм рт. ст/мл	0,53 (0,41; 0,69)	0,65 (0,50; 0,84)	0,02
ЛП, мм	36 (35; 39)	40 (38; 42)	0,03
іЛП, мм/м ²	19,2 (18,4; 20,3)	20,9 (19,4; 22,1)	0,005
ПП, мм	35 (33; 36)	36 (34; 37)	0,22
ЛП/ПП	1,06 (1,02; 1,11)	1,10 (1,05; 1,20)	0,04

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
КСР, мм	34 (32; 36)	34 (32; 35)	0,88
КДР, мм	50 (47; 54)	50 (48; 53)	0,55
ПШ, мм	26 (25; 27)	27 (25; 28)	0,26
ПШ/КДР	0,52 (0,49; 0,54)	0,53 (0,50; 0,55)	0,38
ФВ, %	60 (58; 63)	57 (56; 60)	0,04
Випадки з ФВ в межах 50-40%	4 (7,4%)	8 (22,2%)	0,04
Випадки з ФВ < 40%	0 (0)	2 (5,6%)	0,08
Ve/Va	0,74 (0,58; 1,26)	0,61 (0,59; 0,76)	0,02
ІЛС	2,43 (1,50; 3,25)	2,50 (1,70; 2,90)	0,91
ТМШПд, мм	12 (11; 12)	12 (11; 12)	0,62
ТЗСд, мм	11 (10; 12)	11 (10; 12)	0,72
ВТМ	0,45 (0,40; 0,50)	0,45 (0,43; 0,48)	0,53
іММЛШ, г/м ²	114 (93; 131)	115 (104; 126)	0,43
Характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau			
Нормальна геометрія	7 (13,0%)	1 (2,8%)	0,09
Концентричне ремоделювання	15 (27,8%)	8 (22,2%)	0,55
Концентрична гіпертрофія	28 (51,9%)	24 (66,7%)	0,16
Ексцентрична гіпертрофія	4 (7,4%)	3 (8,3%)	0,87
Характер діастолічного трансмітрального кровоплину за даними доплер-ЕхоКГ			
Нормальний	6 (11,1%)	3 (8,3%)	0,66
Порушення релаксації	39 (72,2%)	19 (52,8%)	0,06
Псевдонормалізація	9 (16,7%)	14 (38,9%)	0,02

Примітка. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за Mann-Whitney U test

Аналіз характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ залежно від ризику за шкалою GRACE (табл. 4.8) продемонстрував відсутність статистично достовірних відмінностей при міжгруповому розподілі типів. У свою чергу, аналіз типів діастолічного трансмітрального кровоплину продемонстрував достовірне зростання частоти випадків з псевдонормалізацією (38,9 проти 16,7%, $p=0,02$) і тенденцію до зменшення

випадків – з порушенням релаксації міокарда (52,8 проти 72,2%, $p=0,06$) у пацієнтів з високим ризиком порівняно з групою з низьким і помірним ризиком. Отже, нами була підтверджена асоціація між ризиком за шкалою GRACE і характером структурно-функціональних порушень міокарда ЛШ у пацієнтів з ІМбелST.

Безумовно, основним моментом нашого дослідження було визначення параметрів структурно-функціонального стану міокарда ЛШ залежно від рівня ST2 в плазмі (табл. 4.9, додаток В). Так, в процесі аналізу було продемонстровано, що у пацієнтів з ВВ порівняно з ВН рівнем ST2 у плазмі спостерігається суттєве збільшення величини ЛП (42 проти 38 мм, $p=0,03$), іЛП (20,3 проти 18,3 мм/м², $p=0,04$), співвідношення ЛП/ЛП (1,13 проти 1,06, $p=0,04$), КСР (36 проти 32 мм, $p=0,008$), КДР (52 проти 49 мм, $p=0,04$), співвідношення V_e/V_a (0,79 проти 0,74, $p=0,03$), ІЛС (2,72 проти 2,06, $p=0,03$), ВТМ (0,48 проти 0,43, $p=0,03$), іММЛШ (121 проти 108 г/м², $p=0,04$) та зменшення співвідношення ПШ/КДР (0,49 проти 0,54, $p=0,01$) і величини ФВ (56 проти 61%, $p=0,03$). Окрім того, було визначено, що у пацієнтів з ВВ порівняно з ВП рівнем ST2 реєструвалось достовірне збільшення величини КСР (36 проти 34 мм, $p=0,05$), співвідношення V_e/V_a (0,79 проти 0,66, $p=0,01$) і ІЛС (2,72 проти 2,43, $p=0,0006$). Звертало увагу те, що достовірні відмінності в ЕхоКГ-параметрах в групах ВП і ВН рівнів ST2 спостерігались лише при аналізі показника ІЛС, який характеризував локальну скоротливу здатність міокарда ЛШ. Останній був достовірно вищим в пацієнтів з ВП порівняно з ВН рівнем нейрого르몬у (2,43 проти 2,06, $p=0,03$).

Аналіз характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ залежно від рівня ST2 у плазмі (табл. 4.9) свідчив, що у пацієнтів з ВВ порівняно з ВН рівнем ST2 спостерігається суттєве зростання випадків концентричної гіпертрофії (78,3 проти 43,5%, $p=0,02$) і тенденція до їх збільшення порівняно з хворими з ВП рівнем (78,3 проти 54,5%, $p=0,06$). У свою чергу, у пацієнтів з ВП порівняно з ВН рівнем ST2 реєстрували суттєве зменшення випадків з нормальною геометрією ЛШ (4,5 проти 4,7%, $p=0,03$).

Отримані дані демонстрували певну асоціацію рівня ST2 у плазмі з частотою реєстрації найбільш проблемного типу структурного ремоделювання ЛШ – концентричною гіпертрофією.

У свою чергу, аналіз характеру діастолічного трансмітрального кровоплину в пацієнтів з ІМбелST показав, що в групі з ВВ порівняно з ВН рівнем ST2 у плазмі (табл. 4.9) визначається суттєве збільшення випадків з псевдонормалізацією (43,5 проти 8,7%, $p=0,007$) і зменшення – з нормальним типом діастолічного трансмітрального кровоплину (0 проти 17,4%, $p=0,03$). Останнє могло свідчити про асоціацію підвищення рівня ST2 з більш тяжкими порушеннями діастолічного резерву міокарда і, можливо, зменшенням скоротливої здатності ЛШ, що підтверджено вище наведеними даними.

Резюме. Результати дослідження показують, що серед різних форм ІХС найбільш тяжкі структурно-функціональні порушення міокарда ЛШ визначені в пацієнтів з ІМ і елевацією сегмента ST. При цьому, визначені принципові відмінності між різними варіантами ІМ. Так, у пацієнтів з ІМ і елевацією ST, порівняно з пацієнтами без елевації сегмента ST, реєструвалось суттєве збільшення величин КСР, КДР, ПШ, частоти випадків з ФВ в межах 50-40% і ФВ < 40%, співвідношення V_e/V_a і випадків більш тяжкого псевдонормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину та зниження абсолютної величини глобальної ФВ.

У пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST порівняно з стабільною стенокардією напруги визначені лише більш тяжкі порушення локальної скоротливості міокарда (збільшення ІЛС), в той час як з нестабільною стенокардією – більш тяжкі ознаки перевантаження ЛП (збільшення передньо-заднього розміру ЛП і співвідношення ЛП/ПП).

Проведений аналіз ЕхоКГ-даних у пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST продемонстрував певну асоціацію віку пацієнтів і величини ризику за

шкалою GRACE з тяжкістю структурно-функціональних порушень міокарда ЛШ, що характеризувалось, насамперед, більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ і ЛП і порушеннями скорочувальної здатності і діастолічного резерву міокарда.

У ході дослідження було доведено, що у пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST більш високий рівень ST2 асоціюється з більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ і зростанням частоти реєстрації концентричної гіпертрофії міокарда, перевантаженням ЛП і формуванням більш тяжких порушень діастолічного трансмітрального кровплину, погіршенням локальної і глобальної скоротливої здатності міокарда ЛШ.

Публікації:

Межієвська І. А. Співвідношення структурно-функціонального стану міокарда з плазмовим рівнем стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. №35. 2019. С. 38-42.

4.3. Добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації при гострому ІМбелST порівняно з іншими формами ІХС, залежно від вікового цензу, ризику за шкалою GRACE і рівня ST2 (результати ХМ ЕКГ)

Результати аналізу даних ХМ ЕКГ (дослідження проведено на 2-5 день від моменту госпіталізації) у пацієнтів з різними формами ІХС (табл. 4.10 додаток В) свідчили про те, що принципові відмінності в структурі добової ЧСС були виявлені в пацієнтів з СтН. Так, у цій групі реєстрували достовірне збільшення величини середньо-нічної ЧСС (ЧСС ніч) (64 проти 57, $p=0,01$) і, відповідно, зменшення ЦІ (1,30 проти 1,45, $p=0,04$) порівняно з хворими з ІМбелST. У свою чергу, в пацієнтів з СтН реєстрували суттєве зменшення величини ЦІ (1,30 проти 1,52, $p=0,03$) порівняно з групою з НС за відсутності достовірних змін з боку величини ЧСС ден і ЧСС ніч. Зменшення величини ЦІ, який відображає співвідношення денної ЧСС до нічної, могло свідчити за наявність дисбалансу в добовій регуляції ЧСС внаслідок вираженої гіперсимпатикотонії. Натомість, однозначно пояснити отримані нами більш важкі порушення структури добової ЧСС у пацієнтів саме з СтН порівняно з основною групою і пацієнтами з НС не представлялося можливим. При цьому, не виключався факт того, що на важкість нейрогуморальних порушень може впливати не стільки варіант перебігу ІХС, скільки тяжкість і тривалість порушень перфузії міокарда. Останнє мало місце у пацієнтів з СтН.

Аналіз структури порушень серцевого ритму показав, що у пацієнтів з ІМелST дещо частіше спостерігали часті СЕ (60,0%) і короткі епізоди СВТ/ФП (20,0%) порівняно з іншими групами. Натомість, достовірні відмінності були виявлені нами лише по відношенню до кількості зареєстрованих за добу епізодів СВТ/ФП порівняно з пацієнтами СтН (4 проти 1, $p=0,04$). Аналогічна картина була зареєстрована і між пацієнтами з

ІМбелST та СтН, проте, остання не носила статистичної достовірності (3 проти 1, $p=0,09$).

За шлуночковими порушеннями серцевого ритму певні закономірності були визначені лише при аналізі найбільш проблемних форм аритмій – екстрасистолії високих градацій (парні і групові екстрасистоли) і епізодів нестійкої ШТ. Хоча, кількість пацієнтів із зареєстрованими за добу епізодами парної і групової екстрасистолії була практично однаковою серед всіх проаналізованих груп, середня кількість цих епізодів буда достовірно вищою у пацієнтів з ІМбелST і ІМелST порівняно з хворими з НС і СтН (37 і 29 проти 13 і 11, відповідно, $p<0,04$). Окрім того, в цих групах визначали зростання кількості випадків з реєстрацією епізодів нестійкої ШТ впродовж доби (16,7 і 16,0% проти 12,0 і 8,0%, відповідно, $p>0,05$), що не мало статистичної достовірності. Натомість, звертав увагу факт суттєвого збільшення кількості епізодів нестійкої ШТ впродовж доби в групах пацієнтів з ІМ (ІМбелST і ІМелST) порівняно з хворими з НС і СтН (3 і 3 проти 1 і 1, відповідно, $p<0,04$) та загальної тривалості цих епізодів у пацієнтів з ІМбелST порівняно з хворими з НС і СтН (21 проти 13 і 15 с, відповідно, $p<0,05$). Останні закономірності були підтверджені і при аналізі величини дисперсії інтервалу QT – у пацієнтів з різними варіантами ІМ порівняно з хворими з різними формами стенокардії спостерігали суттєве зростання величини дисперсії інтервалу QT (100 і 110 мс проти 80 і 70 мс, відповідно, $p<0,03$). Враховуючи те, що величина дисперсії QT, певним чином, характеризує гетерогенність процесів реполяризації міокарда шлуночків і готовність до реалізації механізму ре-ентрі, можливо було пояснити наявність більш тяжких порушень серцевого ритму саме в пацієнтів з різними варіантами ІМ, у яких і визначались найбільші величини дисперсії QT.

Аналіз епізодів безбольової депресії сегменту ST (ББДST) показав, що кількість пацієнтів з зареєстрованими епізодами ББДST за добу достовірно частіше реєструвалось в групі з НС порівняно з пацієнтами з СтН (60,0 проти

28,0%, $p=0,02$). Натомість, кількість цих епізодів за добу була достовірно вищою в групі ІМбелST порівняно з хворими СтН (2 проти 1, $p=0,03$). Нами не виявлено суттєвих відмінностей в загальній тривалості епізодів ББДST та їх пороговою ЧСС у різних групах пацієнтів.

Аналіз порушень провідності зареєстрованих при добовому моніторингу ЕКГ продемонстрував принципові відмінності лише за частотою реєстрації транзиторних епізодів АВ блокади I ступеня (під час моніторингу ЕКГ реєструвалось транзиторне подовження PQ від 240 до 320 мс). Такі епізоди достовірно частіше спостерігались у пацієнтів з ІМелST порівняно з ІМбелST і СтН (12,0% проти 1,1% і 0, відповідно, $p=0,009$ і 0,06, відповідно).

Отже, проведений аналіз даних ХМ ЕКГ у пацієнтів з різними формами ІХС, надав можливість констатувати наступні факти:

- наявність гострого ІМ, на відміну від НС і СтН, незалежно від його варіанту асоціюється з реєстрацією найбільш проблемних і прогностично несприятливих аритмій – збільшенням добової кількості парної і групової ШЕ, частоти реєстрації епізодів нестійкої ШТ, їх добової кількості та загальної тривалості;

- наявність гострого ІМ, на відміну від НС і СтН, незалежно від його варіанту асоціюється зі збільшенням величини дисперсії QT, яка може бути розцінена, як ознака електричної нестабільності міокарда шлуночків і розглядатись як патофізіологічний субстрат для розвитку тяжких шлуночкових порушень серцевого ритму;

- наявність ІМбелST, на відміну від інших форм ІХС, асоційовано зі зростанням частоти реєстрації транзиторних епізодів АВ блокади I ступеня впродовж доби;

- наявність таких гострих форм ІХС, як ІМбелST і НС, на відміну від СтН, асоціюється зі збільшенням частоти епізодів ББДST та їх добової кількості, що може підтверджувати факт нестабільності міокардіальної перфузії в пацієнтів з ІМбелST і НС;

- не визначено принципових відмінностей в добовому профілі ЧСС, структурі порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації, визначеними за даними ХМ ЕКГ між пацієнтами з ІМбелST і ІМелST.

Нами проаналізовані добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації за даними ХМ ЕКГ у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від вікового цензу (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації за даними ХМ ЕКГ у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від вікового цензу

Показники ХМ ЕКГ	Пацієнти до 60 років	Пацієнти 60 років і старше	P
1	2	3	4
Кількість хворих	39	51	-
ЧСС ден, за 1 хв	88 (79; 97)	89 (79; 98)	0,81
ЧСС ніч, за 1 хв	61 (53; 67)	57 (50; 64)	0,99
ЧСС доб, за 1 хв	74 (69; 77)	72 (68; 79)	0,81
ЦІ, ум. од.	1,43 (1,22; 1,74)	1,45 (1,27; 1,86)	0,94
Наявність SE > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	20 (51,3%)	26 (51,0%)	0,97
SE, к-ть за добу	75 (54; 358)	268 (103; 608)	0,02
Наявність епізодів СВТ/ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	5 (12,8%)	10 (19,6%)	0,39
Епізоди СВТ/ФП, к-ть за добу	3 (1; 3)	3 (2; 3)	0,50
Наявність ШЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	27 (69,2%)	30 (58,8%)	0,30
ШЕ, к-ть за добу	876 (147; 1519)	987 (579; 2854)	0,70
Наявність парних і групових ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	22 (56,4%)	28 (54,9%)	0,88
Парні і групові ШЕ, к-ть за добу	35 (17; 47)	43 (26; 54)	0,07

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4
Наявність епізодів нестійкої ШТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	7 (17,9%)	8 (15,7%)	0,77
Епізоди нестійкої ШТ, к-ть за добу	2 (1; 3)	4 (2; 5)	0,03
Загальна тривалість епізодів ШТ за добу, с	16 (12; 22)	25 (21; 25)	0,04
Наявність епізодів ББДСТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	12 (30,8%)	23 (45,1%)	0,16
Епізоди ББДСТ, к-ть за добу	2 (1; 3)	4 (2; 4)	0,04
Загальна тривалість епізодів ББДСТ за добу, хв	12 (6; 18)	18 (10; 24)	0,03
Порогова ЧСС при ББДСТ	119 (108; 135)	100 (93; 119)	0,02
Дисперсія інтервалу QT, мс	80 (60; 120)	110 (80; 120)	0,03
Наявність епізодів СА II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	2 (5,1%)	0 (0)	0,10
Наявність епізодів АВ-блокади I ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	1 (2,0%)	0,37
Наявність епізодів АВ-блокади II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	2 (4,0%)	0,21

Примітки:

1. ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ; СЕ/ШЕ – суправентрикулярна/шлуночкова екстрасистолія, СВТ/ФП – суправентрикулярна тахікардія/фібриляція передсердь, ШТ – шлуночкова тахікардія, ББДСТ – безбольова депресія сегмента ST, СА – синоатріальна блокада, АВ – атріовентрикулярна блокада

2. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за Mann-Whitney U test

З'ясовано, що у пацієнтів 60 років і старше, порівняно з пацієнтами до 60 років, впродовж доби реєстрували достовірне збільшення кількості СЕ (268 проти 75, $p=0,02$), кількості епізодів нестійкої ШТ (4 проти 2, $p=0,03$) і

загальної тривалості цих епізодів (25 проти 16, $p=0,04$), збільшення величини дисперсії інтервалу QT (110 проти 80 мс, $p=0,03$).

Окрім того, в групі пацієнтів старше 60 років, порівняно з більш молодими хворими, при несуттєвому збільшенні кількості випадків з зареєстрованими епізодами ББДСТ (45,1% проти 30,8%, $p=0,16$) спостерігали суттєве збільшення добової кількості (4 проти 2, $p=0,04$) і загальної тривалості цих епізодів (18 проти 12 хв, $p=0,03$) та зменшення величини порогової ЧСС, на тлі якої реєструвались ці епізоди (100 проти 119, $p=0,02$).

Таким чином, слід було визнати той факт, що у пацієнтів з ІМбелСТ більш старший вік асоційований з реєстрацією більш тяжких і прогностично небезпечних порушень серцевого ритму (збільшення добової кількості епізодів нестійкої ШТ та їх тривалості) і збільшенням величини дисперсії QT. Останнє, як зазначалось раніше, демонструє зростання гетерогенності реполяризації міокарда і збільшення ймовірності реалізації механізму ре-ентрі і є патофізіологічним субстратом виникнення тяжких і фатальних порушень серцевого ритму у пацієнтів більш старшого віку. Окрім того, результати дослідження свідчать про асоціацію більш старшого віку пацієнтів з більш тяжкими порушеннями перфузії міокарда, що в клінічних умовах може відображатись транзиторною депресією сегмента ST за даними ЕКГ. У нашому дослідженні ця асоціація характеризувалась зростанням добової кількості і тривалості епізодів ББДСТ та зменшенням порогової ЧСС депресії.

Аналіз даних ХМ ЕКГ у пацієнтів основної групи залежно від визначеного ризику за шкалою GRACE (табл. 4.12) показав, що у пацієнтів з високим (>140 балів за GRACE), порівняно з низьким і помірним ризиком (<140 балів), було визначено достовірне збільшення добової кількості СЕ (171 проти 69, $p=0,02$), частоти випадків з реєстрацією парних і групових ШЕ (69,4 проти 46,3%, $p=0,03$) та їх добової кількості (43 проти 24, $p=0,01$), частоти реєстрації епізодів нестійкої ШТ (27,8 проти 9,3%, $p=0,02$) та добової кількості цих епізодів (4 проти 2, $p=0,02$).

Таблиця 4.12

Добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації за даними ХМ ЕКГ в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від ризику за шкалою GRACE

Показники ХМ ЕКГ	Низький і помірний ризик	Високий ризик	P
1	2	3	4
Кількість хворих	54	36	-
ЧСС ден, за 1 хв	89 (80; 98)	91 (78; 95)	0,41
ЧСС ніч, за 1 хв	61 (52; 67)	57 (50; 63)	0,53
ЧСС доб, за 1 хв	74 (70; 78)	73 (68; 75)	0,22
Ці, ум. од.	1,46 (1,26; 1,74)	1,44 (1,26; 1,84)	0,84
Наявність СЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	26 (48,1%)	20 (55,6%)	0,49
СЕ, к-ть за доб	69 (21; 350)	171 (76; 440)	0,02
Наявність епізодів СВТ/ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	9 (16,7%)	6 (16,7%)	1,00
Епізоди СВТ/ФП, к-ть за добу	3 (1; 3)	3 (2; 3)	0,67
Наявність ШЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	36 (66,7%)	21 (58,3%)	0,42
ШЕ, к-ть за добу	824 (230; 1519)	905 (195; 2576)	0,89
Наявність парних і групових ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	25 (46,3%)	25 (69,4%)	0,03
Парні і групові ШЕ, к-ть за добу	24 (7; 37)	43 (26; 53)	0,01
Наявність епізодів нестійкої ШТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	5 (9,3%)	10 (27,8%)	0,02
Епізоди нестійкої ШТ, к-ть за добу	2 (1; 3)	4 (3; 5)	0,02
Загальна тривалість епізодів ШТ за добу, с	18 (17; 23)	24 (18; 29)	0,09
Наявність епізодів ББДST за добу, к-ть пацієнтів (%)	14 (25,9%)	21 (58,3%)	0,002
Епізоди ББДST, к-ть за добу	1 (1; 2)	3 (2; 4)	0,009
Загальна тривалість епізодів ББДST за добу, хв	17 (8; 22)	15 (6; 20)	0,88
Порогова ЧСС при ББДST	112 (102; 134)	100 (98; 119)	0,04

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4
Дисперсія інтервалу QT, мс	90 (60; 120)	100 (75; 120)	0,38
Наявність епізодів СА II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	2 (3,7%)	0 (0)	0,24
Наявність епізодів АВ-блокади I ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	1 (2,8%)	0,21
Наявність епізодів АВ-блокади II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	2 (5,6%)	0,07

Примітки:

1. ХМ ЕКГ – холтерівське монітування ЕКГ; СЕ/ШЕ – суправентрикулярна/шлуночкова екстрасистоія, СВТ/ФП – суправентрикулярна тахікардія/фібриляція передсердь, ШТ – шлуночкова тахікардія, ББДST – безбольова депресія сегмента ST, СА – синоатріальна блокада, АВ – атріовентрикулярна блокада

2. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за Mann-Whitney U test

Окрім того, у пацієнтів з високим ризиком, порівняно з хворими з низьким і помірним ризиком, визначали збільшення частоти реєстрації епізодів ББДST впродовж доби (58,3% проти 25,9%, $p=0,002$), добової кількості цих епізодів (3 проти 1, $p=0,009$) і зменшення порогової ЧСС ББДST (100 проти 112, $p=0,04$). Таким чином, отримані нами дані підтвердили факт високої інформативності шкали GRACE для прогнозування перебігу ІМбелST у найближчий період. Так, проведене дослідження продемонструвало, що високий ризик, розрахований за шкалою GRACE, у пацієнтів з ІМбелST асоційований зі збільшенням частоти реєстрації як суправентрикулярних так і шлуночкових аритмій, більш тяжких і прогностично небезпечних варіантів шлуночкових порушень серцевого ритму і збільшенням епізодів ББДST.

Безперечно, найбільший для нас інтерес викликав аналіз даних ХМ ЕКГ у пацієнтів основної групи залежно від рівня ST2 у плазмі (табл. 4.13, додаток В). Так, аналіз добового профілю ЧСС показав, що в пацієнтів з ВВ,

порівняно з ВН рівнем ST2, реєстрували суттєве збільшення величини середньоденної ЧСС (ЧСС ден) (94 проти 80, $p=0,02$) і, відповідно, ЦІ (1,53 проти 1,36, $p=0,04$). Остання залежність була визначена і між пацієнтами з ВП і ВН рівнем ST2 (1,50 проти 1,36, $p=0,04$).

Аналіз структури порушень серцевого ритму у пацієнтів з ІМбелST показав, що у пацієнтів з ВВ, порівняно з пацієнтами з ВН рівнем ST2 у плазмі, спостерігали збільшення частоти випадків з реєстрацією парної або/і групової ШЕ впродовж доби (87,0% проти 60,9%, $p=0,04$) і добової кількості цих екстрасистол (44 проти 26, $p=0,02$). Частота реєстрації епізодів нестійкої ШТ була найвищою в групі пацієнтів з ВВ рівнем ST2 (26,1% проти 8,7% при ВН і 15,9% при ВП рівні, відповідно), що не носило статистичної достовірності по відношенню до інших груп ($p>0,05$). Натомість, у цих пацієнтів було визначено достовірне зростання добової кількості епізодів ШТ (4 проти 1, $p=0,004$) та їх загальної тривалості (27 проти 17 с, $p=0,04$), а також, збільшення величини дисперсії інтервалу QT (120 проти 80 мс, $p=0,01$) порівняно з ВН рівнем ST2 у плазмі. Окрім того, в пацієнтів з ВВ, порівняно з ВН рівнем ST2, реєстрували суттєве збільшення частоти реєстрації епізодів ББДST за добу (60,9% проти 39,1%, $p=0,007$).

Привертало увагу те, що подібні тенденції були визначені нами і при порівнянні ВВ з ВП рівнем ST2 у плазмі. Так, у пацієнтів з ВВ, порівняно з ВП рівнем ST2, спостерігали зростання частоти випадків з реєстрацією $CE > 30$ (82,6% проти 69,6%, $p=0,009$) і епізодів парної або/і групової ШЕ впродовж доби (87,0% проти 52,3, $p=0,005$), добової кількості парних і групових ШЕ (44 проти 31, $p=0,03$) і епізодів нестійкої ШТ (4 проти 2, $p=0,03$), загальної тривалості епізодів нестійкої ШТ (27 проти 18 с, $p=0,02$) і збільшення величини дисперсії інтервалу QT (120 проти 95 мс, $p=0,02$). Інтерес представив той факт, що при наявності принципових відмінностей між групами з ВВ і ВН та ВВ і ВП, нами не було визначено достовірної різниці між групами з ВП і ВН рівнем ST2 у плазмі за жодним з проаналізованих показників.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчили про наявність певної асоціації рівня ST2 у плазмі з добовим профілем ЧСС, частотою і тяжкістю порушень серцевого ритму і стану реполяризації, виявленими за даними ХМ ЕКГ, у пацієнтів з ІМбелST.

Резюме. Результати дослідження доводять принципові відмінності в показниках ХМ ЕКГ при різних формах ІХС. Доведено, що наявність гострого ІМ, на відміну від НС і СтН, незалежно від його варіанту, асоціюється з реєстрацією найбільш проблемних і прогностично небезпечних порушень серцевого ритму (збільшенням добової кількості парної і групової ШЕ, частоти реєстрації епізодів нестійкої ШТ, їх добової кількості та загальної тривалості) і ознаками зростання гетерогенності реполяризації і електричної нестабільності міокарда (збільшенням величини дисперсії QT). З'ясовано, що наявність ІМбелST і НС, на відміну від СтН, асоціюється з зростанням частоти епізодів ББДST та їх добової кількості, а ІМбелST, на відміну від інших форм ІХС – зі зростанням частоти реєстрації транзиторних епізодів АВ блокади I ступеня.

У хворих з ІМбелST показана асоціація більш старшого віку (> 60 років) і високого ризику за шкалою GRACE (> 140 балів) з реєстрацією більш тяжких і прогностично небезпечних порушень серцевого ритму, зростанням гетерогенності реполяризації і ознаками електричної нестабільності міокарда, більш тяжкими порушеннями перфузії міокарда.

Доведено, що у пацієнтів з ІМбелST ВВ рівень ST2 у плазмі асоційований з високою активацією САС упродовж активного періоду доби (суттєве збільшення денної ЧСС і ЦІ), розвитком більш тяжких і прогностично небезпечних (потенційно злякисних) порушень серцевого ритму (суттєве збільшення частоти реєстрації епізодів парних і/або групових ШЕ і нестійкої ШТ та їх добової кількості, збільшення загальної тривалості епізодів ШТ), ознаками електричної нестабільності міокарда (збільшення величин дисперсії QT) та більш тяжкими порушеннями перфузії міокарда

(збільшення частоти реєстрації епізодів ББДST на ЕКГ та їх добової кількості).

Публікації:

I. Mezhiievskya, V. Ivanov, V. Maslovskiy. ST2 Plasma Level in Patients with Acute Myocardial Infarction Without ST Elevation and Different Clinical Characteristics. EUREKA: Health Sciences 2020. P. 47-54.

Розділ 5

АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ РІВНЯ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 З РІЗНИМИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

5.1. Асоціативні зв'язки рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі з різними клініко-інструментальними показниками

З метою визначення асоціативних зв'язків рівня ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками нами проведений ранговий кореляційний аналіз Спірмена (Spearman Rank Order Correlations). У якості вихідного параметру аналізу був використаний рівень ST2 у плазмі в нг/мл, у якості аналізованих змінних – 107 клініко-інструментальних показників, які були визначені на етапі вихідного комплексного обстеження пацієнтів.

Результати непараметричного кореляційного аналізу наведені в таблиці 5.1. У наведеній табл. показані лише ті показники, які виявили статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з рівнем ST2.

Таблиця 5.1

Результати рангового кореляційного аналізу Спірмена між рівнем стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі і різними клініко-інструментальними показниками

Показники	Spearman R	p-value
1	2	3
Передня локалізація ІМ за даними ЕКГ, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,32	0,0002

Продовження таблиці 5.1

1	2	3
ФК СтН, яка визначалась до гострого ІМ в балах (0 – СтН відсутня, 1 – I, 2 – II і 3 – III ФК СтН)	0,42	<0,0001
Наявність ГХ до гострого ІМ, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,17	0,03
Куріння в анамнезі, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,22	0,005
Обтяжена спадковість по серцево-судинній патології, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,18	0,03
ЦД в анамнезі, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,26	0,0008
Рівень Тр в плазмі, нг/мл	0,29	0,0004
Величина балів за шкалою GRACE	0,54	<0,0001
Ускладнений перебіг ІМ, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,48	<0,0001
ГПР, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,24	0,002
Killip III, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,61	<0,0001
Величина ШКФ в мл/хв м ^{2,7} , розрахована за формулою CDI	0,22	0,006
Наявність атеросклеротичних бляшок в стовбурі ЛКА, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,25	0,001
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,18	0,02
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	-0,45	<0,0001
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	0,20	0,01
ЛП, мм	0,22	0,007
КСР, мм	0,58	<0,0001
Ve/Va	0,21	0,01
ІЛС	0,43	<0,0001
Наявність псевдонормального типу діастолічного мітрального кровоплину, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,18	0,03
Ці	0,15	0,04
Наявність парних і групових ШЕ, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,16	0,04
Кількість парних і групових ШЕ за добу	0,15	0,04
Кількість епізодів нестійкої ШТ за добу	0,18	0,02

Продовження таблиці 5.1

1	2	3
Сумарна тривалість епізодів нестійкої ШТ за добу, с	0,40	<0,0001
Величина дисперсії інтервалу QT, мс	0,30	0,0005

Примітка. ІМ – інфаркт міокарда, СтН – стенокардія напруги, ЦД – цукровий діабет, ГПР – гострі порушення ритму, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, КА – коронарні артерії, ЛКА – ліва коронарна артерія, ОГ – огинаюча гілка, ГЗС – гемодинамічно значимий стеноз, ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя, КСР – кінцево-сistolічний розмір, V_e/V_a – відношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка в діастолу, ІЛС – індекс локальної скоротливості, ЦІ – циркадний індекс, ШЕ – шлуночкова екстрасистоля, ШТ – шлуночкова тахікардія

Спостерігалось, що з отриманих показників можливо було виділити наступні групи чинників зі спільними клінічними рисами:

1-а група – анамнестичні дані, які визначались до гострого інциденту ІМ: ФК стенокардії, яка передувала ІМ ($R=0,42$, $p<0,0001$), наявність ГХ ($R=0,17$, $p=0,03$) і таких чинників ризику, як паління ($R=0,22$, $p=0,005$), обтяжена спадковість за серцево-судинною захворюваністю ($R=0,18$, $p=0,03$) і ЦД ($R=0,26$, $p=0,0008$);

2-а група – клінічні дані, які характеризували перебіг ІМбелST на момент госпіталізації хворих: передня локалізація ІМбелST за даними ЕКГ ($R=0,32$, $p=0,0002$), наявність ускладненого перебігу ІМ в балах ($R=0,48$, $p<0,0001$), гострих порушень ритму серця (ГПР) ($R=0,24$, $p=0,002$) або гострої СН, що відповідала Killip III ($R=0,61$, $p<0,0001$), величина балів за шкалою GRACE ($R=0,54$, $p<0,0001$) і рівень Тр в плазмі в нг/мл ($R=0,29$, $p=0,0004$);

3-я група – представлена одним показником – величиною ШКФ ($R=0,22$, $p=0,006$), яка характеризувала стан фільтраційної функції нирок;

4-а група – представлена інструментальними показниками, які характеризували тяжкість анатомічного ураження коронарного русла за даними інвазивної коронарорентрикулографії: наявність атеросклеротичних бляшок в основному стовбурі ЛКА в балах ($R=0,25$, $p=0,001$), гемодинамічно значущого стенозу (ГЗС) в басейні ОГ ЛКА в балах ($R=0,18$, $p=0,02$), відсутність ГЗС КА в балах ($R=-0,45$, $p<0,0001$) і величина сумарного балу тяжкості ураження КА ($R=0,20$, $p=0,01$);

5-а група – представлена інструментальними показниками, які характеризували структурно-функціональний стан ЛШ за даними ЕхоКГ-дослідження: величина розміру ЛП в мм ($R=0,22$, $p=0,007$), КСР в мм ($R=0,58$, $p<0,0001$), V_e/V_a ($R=0,21$, $p=0,01$), ІЛС ($R=0,43$, $p<0,0001$) і наявність псевдонормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину за даними доплер-ЕхоКГ ($R=0,18$, $p=0,03$);

6-а група – представлена інструментальними показниками, які характеризували добову регуляцію ЧСС і електрофізіологічні властивості міокарда: величина ЦІ ($R=0,15$, $p=0,04$), наявність парних і групових ШЕ ($R=0,16$, $p=0,04$) та їх добова кількість ($R=0,15$, $p=0,04$), добова кількість епізодів нестійкої ШТ ($R=0,18$, $p=0,02$) та їх сумарна тривалість за добу ($R=0,40$, $p<0,0001$) і величина дисперсії інтервалу QT в мс ($R=0,39$, $p=0,0005$).

Отже, результати проведеного аналізу демонструють доволі широкий діапазон зв'язків рівня ST2 з різними клінічними і інструментальними показниками в пацієнтів з гострим ІМбелСТ і, безперечно, свідчать за багатогранний патогентичний вплив ST2 на характер перебігу захворювання. Окрім того, звертає увагу той факт, що лише один з проаналізованих показників виявив зворотній зв'язок з рівнем ST2 у плазмі – відсутність ГЗС КА в балах (так – 1 і ні – 0 балів). Останнє свідчило про те, що у разі ВВ рівня ST2 в плазмі високо ймовірно отримати значення показника 0 балів, що передбачає наявність ГЗС у КА і виключає коронарографічний феномен інтактних КА. І, навпаки, при ВН рівні ST2 у плазмі більш ймовірно

отримати відсутність ГЗС КА (1 бал) і феномен інтактних КА при інвазивній коронарорентрикулографії.

На наступному етапі, з метою виділення найбільш інформативної комбінації чинників, яка патогенетично пов'язана з рівнем ST2 у плазмі, нами проведений множинний лінійний регресійний аналіз. У якості вихідного параметру, як і при попередньому аналізі, був взятий рівень ST2 у плазмі в нг/мл, а в якості аналізованих змінних, показники, наведені в таблиці 5.1. Звертає увагу той факт, що на цьому етапі аналізу ми використовували найбільш інформативні в статистичному значенні показники, які мали значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з вихідним параметром.

Методикою прямої поетапної регресії (Forward Stepwise) нами була відібрана комбінація чинників, яка мала найбільшу силу множинного регресійного зв'язку з вихідним параметром (найбільший коефіцієнт детермінації), і дозволяла визначити певний клініко-інструментальний портрет пацієнтів з ІМбелST з різним плазмовим рівнем ST2. Результати аналізу наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Комбінація чинників, яка виявила найвищий коефіцієнт детермінації з рівнем ST2 в плазмі

Показники	beta	p-value	Сила впливу (%)
Передня локалізація ІМбелST за даними ЕКГ, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,178	0,03	7,1
Величина балів за шкалою GRACE	0,457	<0,0001	18,2
Killip III, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,496	<0,0001	19,8
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	-0,269	0,003	10,7
КСР, мм	0,484	<0,0001	19,3
ІЛС	0,247	0,002	9,9
Сумарна тривалість епізодів нестійкої ШТ за добу, с	0,204	0,006	8,1
ЦД в балах	0,170	0,04	6,8

Примітка. Інформативність регресійного рівняння: коефіцієнт детермінації (множинної регресії) – $R^2=0,72$; значення критерію Фішера (F) = 61,2 при критичному рівні 1,83, $p<0,0001$

Наведений в табл. 5.2 beta відображав характер і силу регресійного зв'язку з рівнем ST2 в плазмі. За значенням beta була розрахована сила впливу регресорів на вихідний параметр у % (відношення величини beta регресора до суми всіх beta помножене на 100%). Оцінка інформативності проведеного аналізу свідчила за його високу ефективність у прогнозуванні нейрогуморальних особливостей пацієнтів з ІМбелST ($R^2=0,72$; $F=61,2$ при критичному рівні 1,83, $p<0,0000$). Виходячи з результатів проведеного аналізу, слід було констатувати, що більш високий рівень ST2 у плазмі слід очікувати:

- у пацієнтів, які в анамнезі мають ЦД;
- у пацієнтів з передньою локалізацією ІМ за даними ЕКГ;
- у пацієнтів з більш тяжким анатомічним ураженням КА (наявність гемодинамічно значущого стенозу (ГЗС) КА за даними інвазивної коронарорентрикулографії і збільшення індексу локальної скоротливості (ІЛС) за даними секторальної ЕхоКГ);
- у пацієнтів з більш тяжким функціональним станом міокарда лівого шлуночка (збільшення КСР) і наявності міокардіальної дисфункції за даними ЕхоКГ;
- у пацієнтів з ознаками електричної нестабільності міокарда шлуночків і високим ризиком аритмічної смерті (наявність епізодів нестійкої ШТ та збільшення їх сумарної тривалості за добу за даними ХМ ЕКГ);
- у пацієнтів з більш тяжким і ускладненим перебігом ІМбелST (підвищення розрахованого балу за шкалою GRACE; наявність Killip III).

Згідно даних табл. 5.2 найбільший вплив на рівень ST2 у плазмі мали наявність гострої СН, яка відповідала Killip III ($\beta=0,496$, $p<0,0001$, сила впливу = 19,8%), величина КСР в мм ($\beta=0,484$, $p<0,0001$, сила впливу = 19,3%) і величина розрахованих за шкалою GRACE балів ($\beta=0,457$,

$p < 0,0001$, сила впливу = 18,2%). Всі інші чинники мали нижчі значення beta і, відповідно, нижчу силу впливу на вихідний параметр. Отже, отримані нами дані показували, що рівень ST2 у плазмі крові патогенетично пов'язаний, насамперед, з характером перебігу ІМ і функціональним станом міокарда ЛШ. У пацієнтів з високим рівнем ST2 більш ймовірно очікути ускладнений перебіг ІМ і дестабілізацію функціонального стану міокарда, що може проявлятися виникненням гострої СН. В свою чергу, у пацієнтів з низьким рівнем ST2 можливо передбачити більш легкий і неускладнений перебіг ІМ.

У наступній табл. 5.3 наведені критичні величини отриманих регресорів для ВВ рівня ST2 у плазмі (>56 нг/мл) і відношення шансів подій для кожної з них.

Таблиця 5.3

Критичні величини та відношення шансів подій для прогнозування відносно високого рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі

Показник	Критична величина	ВШ (95% ДІ)
Передня локалізація ІМбелST за даними ЕКГ, в балах	1 бал	2,7 (2,3-3,1)
Величина балів за шкалою GRACE	> 134	7,2 (6,8-7,6)
Killip III при поступленні хворого в стаціонар, в балах	1 бал	13,3 (12,7-13,9)
КСР, мм	> 38	9,1 (8,6-9,7)
Наявність ГЗС КА, в балах	1 бал	4,9 (3,2-4,6)
ІЛС	> 3	2,4 (1,5-2,7)
Сумарна тривалість епізодів нестійкої ШТ за добу, с	> 20	5,9 (5,5-6,3)
ЦД, в балах	1 бал	2,1 (1,6-2,7)

Примітка. ВШ – відношення шансів і ДІ – довірчий інтервал

Критичні величини для бальних показників були визначені як максимальний бал, а у разі кількісних – як величина 25 персантилю значення показника при ВВ рівні ST2 у плазмі.

Спостерігалось, що при наявності передньої локалізації ІМбелST шанси визначення ВВ рівня ST2 у плазмі збільшуються в 2,7 рази порівняно з наявністю задньої локалізації ІМ за даними стандартної ЕКГ; у разі розрахованого балу за шкалою GRACE > 134 – у 7,2 рази порівняно з пацієнтами з розрахованим балом не вище 134; у разі гострої СН, яка відповідала Killip III – у 13,3 рази порівняно з хворими з меншим ФК класом СН при госпіталізації; у разі величини КСР > 38 мм – у 9,1 рази порівняно з хворими з величиною показника не більше 38 мм за даними ЕхоКГ-дослідження; у разі наявності ГЗС КА – у 4,9 рази порівняно з пацієнтами без ГЗС КА при інвазивній коронарної графії (зворотній зв'язок); у разі величини показника ІЛС > 3 – у 2,4 рази порівняно з пацієнтами зі значенням показника не більше 3 за даними секторальної ЕхоКГ; у разі сумарної тривалості епізодів ШТ > 20 с за добу – у 5,9 разів порівняно з пацієнтами, у яких загальна тривалість епізодів ШТ за добу за даними ХМ ЕКГ не перевищує 20 с і у разі наявності ЦД – у 2,1 рази порівняно з пацієнтами без ЦД в анамнезі. Вкотре звертає увагу той факт, що найбільші шанси визначення рівня ST2 у плазмі > 56 нг/мл (ВВ рівень для обстеженої популяції хворих з ІМбелST) мають пацієнти з більш тяжким і ускладненим перебігом ІМ, насамперед, пацієнти з гострою міокардіальною дисфункцією і ознаками електричної нестабільності міокарда. Не можливо заперечити того, що передумовами більш тяжкого перебігу ІМ є наявність ЦД в анамнезі, передньої локалізації ІМ і більш тяжкого анатомічного ураження КА.

Резюме. Доведено, що рівень ST2 у плазмі, визначений у першу добу гострого ІМбелST, має широкий діапазон асоціативних зв'язків з різними клінічними і інструментальними показниками, які формують 5 патофізіологічних груп: 1) показники, які характеризують клінічний портрет

пацієнта; 2) показники, які відображають характер перебігу ІМ; 3) показники, які характеризують тяжкість анатомічного ураження КА; 4) показники, які характеризують функціональний стан міокарда і нирок і 5) показники, які характеризують аритмологічний статус пацієнта.

У якості найбільш інформативної комбінації чинників, яка показала найвищий коефіцієнт детермінації ($R^2=0,72$; $F=61,2$ при критичному рівні 1,83, $p<0,0001$) з плазмовим рівнем ST2 у плазмі слід було розглядати: передня локалізація ІМ за даними стандартної ЕКГ ($\beta=0,178$, $p=0,03$) + величина балів за шкалою GRACE ($\beta=0,457$, $p<0,0001$) + наявність гострої СН при госпіталізації, яка відповідала Killip III ($\beta=0,496$, $p<0,0001$) + відсутність ГЗС КА за даними коронарографії ($\beta=-0,269$, $p=0,003$) + величина КСР ($\beta=0,484$, $p<0,0001$) за даними ЕхоКГ + величина ІЛС ($\beta=0,247$, $p=0,002$) за даними ЕхоКГ + сумарна тривалість епізодів ШТ за добу за даними ХМ ЕКГ ($\beta=0,204$, $p=0,006$) + наявність ЦД в анамнезі ($\beta=0,170$, $p=0,04$).

Найбільший вплив на рівень ST2 у плазмі виявили такі чинники, як наявність гострої СН (сила впливу = 19,8%), величина КСР (19,3%) і сума балів за шкалою GRACE (18,2%). Останнє свідчило про те, що рівень ST2 визначений в першу добу, в більшій мірі, відображає тяжкість перебігу ІМбелST і функціональний стан міокарда. Так, при наявності гострої СН на час госпіталізації шанси наявності ВВ рівня ST2 (> 56 нг/мл) зростають у 13,3, величини КСР (> 38 мм) – у 9,1 і розрахованого балу за шкалою GRACE > 134 – у 7,2 рази порівняно з пацієнтами, які не мають цих ознак.

Окрім того, шанси ВВ рівня ST2 зростають у 5,9 разів у разі загальної тривалості епізодів ШТ за добу > 20 с при ХМ ЕКГ; у 4,9 рази – при наявності ГЗС КА при коронарографії; у 2,7 рази – при передній локалізації ІМ за даними ЕКГ, в 2,4 рази – у разі величини ІЛС > 3 за даними ЕхоКГ і у 2,1 рази – у разі наявності ЦД у анамнезі.

5.2. Можливості прогнозування перебігу інфаркту міокарда без елевації сегмента ST за різним рівнем стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі без/та в поєднанні з іншими клініко-інструментальними показниками

У попередніх розділах дисертації нами статистично доведений асоціативний зв'язок рівня ST2 з характером перебігу ІМбелST. Враховуючи великий практичний інтерес до цієї проблеми був проведений додатковий аналіз, в мету якого входило – з'ясувати ефективність рівня ST2 в плазмі в прогнозуванні перебігу гострого ІМбелST у якості самостійного чинника та в поєднанні з іншими клініко-інструментальними показниками.

Раніше (розд. 2.1) було продемонстровано, що ускладнений перебіг ІМбелST був зареєстрований нами в 22 (24,4%) пацієнтів. З них у 15 (16,7%) спостерігали виникнення гострих порушень серцевого ритму (ГПР), у 3 (3,3%) – порушень провідності серця (ГПП) і в 4 (4,4%) – гострої серцевої недостатності (СН), яка відповідала Killip III. Із ГПР практично в половини (53,3%) пацієнтів реєстрували часту шлуночкову екстрасистолію (ШЕ) з епізодами нестійкої мономорфної шлуночкової тахікардії (ШТ), у 26,7% - пароксизмальну фібриляцію передсердь (ФП) і у 20,0% - напади стійкої ШТ, які у всіх випадках носили характер мономорфної тахікардії. Із 3 (3,3%) хворих, у яких визначали ГПП, в 2 (66,7%) випадках реєстрували інтермітуючу АВ-блокаду II-III ступеня і ще в 1 (33,3%) – СА-блокаду II ступеня. Отже, виходячи з цього ми вважали за доцільне провести окремий аналіз:

1) ускладненого перебігу ІМбелST, де в якості вихідного параметру виступила дискретна величина зі значенням 1 або 0 балів (1 бал – ускладнений і 0 балів – неускладнений перебіг ІМ відповідно);

2) виникнення ГПР, де в якості вихідного параметру виступила дискретна величина зі значенням 1 або 0 балів (1 бал – визначались ГПР при госпіталізації і 0 балів – були відсутні відповідно);

3) виникнення гострої СН (Killip III), де в якості вихідного параметру виступила дискретна величина зі значенням 1 або 0 балів (1 бал – визначались клінічні ознаки Killip III при госпіталізації і 0 балів – були відсутні відповідно).

У табл. 5.4 наведені результати попереднього рангового кореляційного аналізу Спірмена зазначених вихідних параметрів з рівнем ST2 в плазмі і різними клініко-інструментальними показниками.

Таблиця 5.4

Кореляційні зв'язки характеру перебігу інфаркту міокарда без елевації сегмента ST з різними клініко-інструментальними параметрами

Показники	Spearman R	p-value
1	2	3
Ускладнений перебіг ІМ, в балах (1 – так і 0 – ні)		
ST2, нг/мл	0,48	<0,0001
Наявність ЦД в балах (1 – так, 0 – ні)	0,18	0,03
Кількість балів за шкалою GRACE	0,54	<0,0001
Рівень Тр, нг/мл	0,22	0,007
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	0,27	0,004
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	-0,51	<0,0001
Величина ШКФ, в мл/хв м ^{2,7} розрахована за формулою CDI	-0,19	0,01
іММЛШ, г/м ²	0,22	0,008
ІЛС	0,23	0,008
Величина середньо-добової ЧСС	0,29	0,005
ГПР, в балах (1 – так і 0 – ні)		
ST2, нг/мл	0,24	0,007
Вік, роки	0,31	0,0009
Наявність паління, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,35	0,0005
Наявність ЦД, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,22	0,02
Кількість балів за шкалою GRACE	0,35	0,0002
ЛП, мм	0,27	0,005

Продовження таблиці 5.4

1	2	3
Величина дисперсії інтервалу QT, мс	0,43	<0,0001
Killip III, в балах (1 – так і 0 – ні)		
ST2, нг/мл	0,61	<0,0001
Стать в балах (1 – чоловіки і 0 – жінки)	-0,21	0,02
Наявність ЦД, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,28	0,003
Кількість балів за шкалою GRACE	0,87	<0,0001
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	0,49	<0,0001
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	-0,62	<0,0001
КСР, мм	0,60	<0,0001
Наявність псевдонормального типу діастолічного мітрального кровотоку, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,23	0,01
Середньо-нічна ЧСС	0,22	0,01

Примітка. Тут і в наступних таблицях: ІМ – інфаркт міокарда, ЦД – цукровий діабет, ГПР – гострі порушення ритму, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, КА – коронарні артерії, ГЗС – гемодинамічно значимий стеноз, ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя, КСР – кінцево-систолічний розмір, ІЛС – індекс локальної скоротливості

Звертає увагу той факт, що всі проаналізовані вихідні параметри мали статистично значимий асоціативний зв'язок з рівнем ST2 у плазмі. Останній був найвищим при наявності ознак гострої СН ($R=0,61$, $p<0,0001$) і найменшим – у разі виникнення ГПР ($R=0,24$, $p=0,007$). Отримані дані наводили на думку про те, що рівень ST2 у плазмі асоційований, насамперед, з функціональним станом міокарда і розвитком міокардіальної дисфункції і, в меншій мірі, з іншими ускладненнями ІМ.

З іншого боку спостерігався зв'язок наявності ЦД і величини балу за шкалою GRACE з всіма вивчаємими вихідними параметрами. При цьому, якщо зв'язок з ЦД у всіх випадках носив слабкий характер і не перевищував $R=0,28$, то величина балів за шкалою GRACE мала характер зв'язку середньої і значної сили (R від 0,35 до 0,87). Знову ж таки, зв'язок цих чинників був

найбільшим у разі гострої СН ($R=0,28$, $p=0,003$ для ЦД і $R=0,87$, $p<0,0001$ для величини балів за шкалою GRACE, відповідно).

Серед інструментальних показників, які характеризували характер анатомічного ураження КА статистично значимий кореляційний зв'язок виявили лише два – сумарний бал ураження КА і відсутність ГЗС КА. Останні мали асоціативний зв'язок з ускладненим перебігом ІМбелST ($R=0,27$, $p=0,004$ і $R=-0,51$, $p<0,0001$, відповідно) і гострою СН ($R=0,49$, $p<0,0001$ і $R=-0,62$, $p<0,0001$, відповідно) та не виявляли значущого зв'язку з виникненням ГПР.

Із показників, які характеризували структурно-функціональний стан міокарда, величина іММЛШ ($R=0,22$, $p=0,008$) і ІЛС ($R=0,23$, $p=0,008$) були асоційовані з ускладненим перебігом ІМбелST, величина ЛП ($R=0,27$, $p=0,005$) – з виникненням ГПР та величина КСР ($R=0,60$, $p<0,0001$) і наявність псевдонормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину за даними доплер-ЕхоКГ дослідження ($R=0,23$, $p=0,01$) – з гострою СН. У свою чергу, з показників ХМ ЕКГ, які характеризували циркадну регуляцію ЧСС і електрофізіологічні властивості міокарда, величина середньо-денної ЧСС виявила асоціацію з ускладненим перебігом ІМбелST ($R=0,29$, $p=0,005$), величина дисперсії інтервалу QT – з виникненням ГПР ($R=0,43$, $p<0,0001$) і величина середньо-нічної ЧСС ($R=0,22$, $p=0,01$) – з виникненням гострої СН. Відсутність кореляційного зв'язку частоти реєстрації різних порушень серцевого ритму у пацієнтів з ГПР пов'язаний з свідомим виключенням цих показників з аналізу в цій групі хворих.

За аналогією з розділом 5.1, нами проведений наступний лінійний регресійний аналіз з метою визначення регресійного зв'язку ST2 у плазмі з характером перебігу ІМбелST та розвитком різних ускладнень. Результати аналізу наведені в таблиці 5.5.

Для підвищення ефективності прогнозування характеру перебігу ІМбелST і різних ускладнень наступний аналіз передбачав визначення

найбільш інформативної комбінації чинників (комбінації з найвищим коефіцієнтом детермінації) з обов'язковою участю ST2. З цією метою були використані показники, які пройшли відбір при попередньому ранговому кореляційному аналізі (табл. 5.4). Свідомо з подальшого аналізу був виключений показник, який характеризував величину балів за шкалою GRACE, оскільки останній безпосередньо враховував характер перебігу ІМ. Результати аналізу наведені в табл. 5.6. Характеристика отриманих регресорів наведена за принципом розділу 5.1.

Таблиця 5.5

Регресійні зв'язки рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі з характером перебігу інфаркту міокарда та розвитком різних ускладнень

Вихідні параметри	ST2, нг/мл	
	R ²	p-value
Ускладнений перебіг ІМ, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,41	0,0004
ГПР, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,20	0,03
Killip III, в балах (1 – так і 0 – ні)	0,59	<0,0001

Таблиця 5.6

Комбінації чинників, які виявили найвищий коефіцієнт детермінації з характером перебігу інфаркту міокарда та розвитком різних ускладнень за даними множинної лінійної регресії

Комбінації найбільш ефективних регресорів	Beta	p-value	Сила впливу (%) на вихідний параметр
1	2	3	4
Ускладнений перебіг ІМ, в балах (1 – так і 0 – ні)			
ST2, нг/мл	0,32	<0,0001	35,2

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	-0,30	<0,0001	33,0
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	0,12	0,02	13,2
Величина середньо-добової ЧСС	0,17	0,001	18,4
Ефективність регресійного зв'язку: $R^2=0,62$; значення критерію Фішера (F)=50,4 при критичному рівні 1,76, $p<0,0001$			
ГПР, в балах (1 – так і 0 – ні)			
ST2, нг/мл	0,09	0,03	10,2
Вік, роки	0,17	0,005	19,3
Наявність паління, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,20	0,001	22,7
ЛП, мм	0,14	0,008	15,9
Величина дисперсії інтервалу QT, мс	0,28	0,0001	31,8
Ефективність регресійного зв'язку: $R^2=0,41$; значення критерію Фішера (F)=24,7 при критичному рівні 1,82, $p=0,0002$			
Killip III, в балах (1 – так і 0 – ні)			
ST2, нг/мл	0,20	0,002	26,0
Наявність ЦД, в балах (1 – так, 0 – ні)	0,05	0,04	6,5
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	0,13	0,007	16,9
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	-0,22	0,0004	28,6
КСР, мм	0,17	0,006	22,1
Ефективність регресійного зв'язку: $R^2=0,84$; значення критерію Фішера (F)=101,9 при критичному рівні 1,79, $p<0,0001$			

Дані таблиці 5.6 свідчать, що використання додаткових, до рівня ST2, клініко-інструментальних чинників дозволило суттєво підвищити ефективність регресійних зв'язків з ускладненим перебігом ІМбелST та розвитком різних ускладнень (у таблицю внесені комбінації, які показали найвищі коефіцієнти детермінації з вихідними параметрами).

Так, у разі ускладненого перебігу ІМ R^2 був підвищений від 0,41 (при урахуванні тільки ST2) до 0,62 (при урахуванні комбінації інших клініко-інструментальних чинників); у разі виникнення ГПР – від 0,20 до 0,41 і у разі гострої СН (Killip III) – від 0,59 до 0,84.

Спостерігалось, що при аналізі випадків з ускладненим перебігом ІМбелST найбільшого регресійного зв'язку можливо було досягнути при застосуванні комбінації наступних чинників: ST2 у плазмі в нг/мл ($\beta=0,32$, $p<0,0001$), відсутність ГЗС КА ($\beta=-0,30$, $p<0,0001$) і величина сумарного балу тяжкості ураження КА ($\beta=0,12$, $p=0,02$) за даними коронарографії, величина середньо-добової ЧСС ($\beta=0,17$, $p=0,001$) за даними ХМ ЕКГ. Найбільший вплив на ускладнений перебіг ІМбелST мали плазмовий рівень ST2 і відсутність ГЗС КА за даними коронаровентрикулографії (сила впливу 35,2% і 33,0%, відповідно). Інтерес представив той факт, що відсутність ГЗС КА (у зворотньому зв'язку) мала більший вплив на вихідний параметр, ніж тяжкість анатомічного ураження КА за сумарним балом. Отже, слід було думати, що наявність ГЗС КА за даними коронарографії (ураховувався сам факт наявності у пацієнта ГЗС без урахування їх кількості – 1 або декілька), в більшій мірі, ніж тяжкість ураження КА за сумарним балом зумовлює ускладнений перебіг ІМбелST. У даній ситуації ми не можемо виключити факту відносної умовності тяжкості ураження КА, яка визначалась за величиною сумарного балу і розраховувалась за методикою, наведеною в розділі 4.1.

Аналіз чинників, які були асоційовані з виникненням ГПР, показав невисоку інформативність рівня ST2 в плазмі ($R=0,20$, $p=0,03$) (табл. 5.5). Натомість, додаткове врахування таких чинників (табл. 5.6), як вік ($\beta=0,17$, $p=0,005$), паління ($\beta=0,20$, $p=0,001$), величини розміру ЛП за даними ЕхоКГ ($\beta=0,14$, $p=0,008$) і дисперсії інтервалу QT ($\beta=0,28$, $p=0,0001$), визначеної за даними ХМ ЕКГ, надало можливість підвищити силу регресійного зв'язку до $R^2=0,41$, $p=0,0002$.

Розрахунок сили впливу незалежних чинників на виникнення ГПР у пацієнтів з ІМбелСТ показав, що найбільший вплив мали 2 регресора: величина дисперсії інтервалу QT в мс, як маркер електричної нестабільності міокарда (сила впливу на вихідний параметр – 31,8%), та наявність паління, як чинника ризику (22,7%). Отже, збільшення дисперсії інтервалу QT в мс і наявність чинника ризику паління, в більшій мірі, ніж інші чинники, зумовлює розвиток ГПР у пацієнтів з ІМбелСТ. У меншій мірі, на розвиток ГПР впливали вік пацієнта (19,3%) і величина розміру ЛП (15,9%). Останній чинник міг, безумовно, вважатись предиктором розвитку ФП, яка визначалась у більшій половині пацієнтів з ГПР.

У випадках розвитку гострої СН, регресійний зв'язок рівня ST2 у плазмі з вихідним параметром був середньої сили і склав $R^2=0,59$, $p<0,0001$ (табл. 5.5). Натомість, додаткове урахування комбінації таких чинників, як ЦД в анамнезі ($\beta=0,05$, $p=0,04$), сумарний бал тяжкості ураження КА ($\beta=0,13$, $p=0,007$) і відсутність ГЗС КА ($\beta=-0,22$, $p=0,0004$) за даними коронарографії, величина КСР ($\beta=0,17$, $p=0,006$) за даними ЕхоКГ, підвищило регресійний зв'язок до 0,84 ($p<0,0000$) і вивело його в розряд потужного. Звертало увагу, що найбільший вплив на вихідний параметр з розрахованих показників мали: відсутність ГЗС КА (у зворотньому зв'язку) (сила впливу на вихідний параметр – 28,6%), плазманий рівень ST2 (26,0%) і величина КСР (22,1%). Виходячи з отриманих даних, слід було думати, що розвиток гострої серцевої декомпенсації в пацієнтів з ІМбелСТ зумовлений, насамперед, характером анатомічного ураження КА, станом скорочувальної здатності ЛШ і нейрогуморальним фоном, який визначається рівнем ST2 у плазмі.

У наступній табл. 5.7 наведені критичні величини для найбільш інформативних регресорів і відношення шансів подій, які дозволяють передбачати вірогідність події за наявністю критичної величини. У якості критичної величини для кількісних величин були використані значення 25

персантілю показника в виборці з заданою умовою (ускладнений перебіг ІМ; наявність ГПР або Killip III).

Таблиця 5.7

Можливості прогнозування характеру перебігу ІМбелST та його ускладнень за критичними величинами незалежних чинників

Незалежні чинники	Критична величина	ВШП (ДІ)
Ускладнений перебіг ІМ, в балах (1 – так і 0 – ні)		
ST2, нг/мл	> 33	3,1 (2,7-3,9)
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	0	2,9 (2,1-3,7)
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	> 2	1,6 (0,8-2,4)
Величина середньо-добової ЧСС	> 74	1,9 (1,2-2,8)
ГПР, в балах (1 – так і 0 – ні)		
ST2, нг/мл	> 31	0,9 (0,8-1,2)
Вік, роки	> 70	1,5 (1,0-2,8)
Наявність паління, в балах (1 – так, 0 – ні)	1	1,9 (1,5-3,0)
ЛП, мм	> 42	1,3 (0,9-1,7)
Величина дисперсії інтервалу QT, мс	> 90	2,1 (1,7-2,9)
Killip III, в балах (1 – так і 0 – ні)		
ST2, нг/мл	> 36	3,6 (2,9-4,8)
Наявність ЦД, в балах (1 – так, 0 – ні)	1	1,0 (0,8-1,6)
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	> 2	2,7 (2,2-3,5)
Відсутність ГЗС КА, в балах (1 – так і 0 – ні)	0	4,2 (3,7-4,9)
КСР, мм	> 38	3,0 (2,5-4,1)

Примітка. ВШП (ДІ) – відношення шансів (довірчий інтервал)

Отже, було визначено, що у пацієнтів з рівнем ST2 у плазмі > 33 нг/мл шанси розвитку ускладненого перебігу ІМбелST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності, гострої СН) зростають в 3,1 (2,7-3,9) рази в порівнянні з пацієнтами з рівнем ST2 ≤ 33 нг/мл; за наявності ГЗС КА (0 балів) – в 2,9 (2,1-3,7) рази порівняно з пацієнтами без ГЗС КА (1 бал) за

даними коронарографії; за наявності величини середньо-добової ЧСС > 76 – в 1,9 (1,2-2,8) рази в порівнянні з пацієнтами з величиною показника ≤ 76 і за наявності сумарного балу тяжкості ураження КА > 2 – у 1,6 (0,8-2,4) у порівнянні з пацієнтами, у яких значення показника не перевищувало 2 за даними коронарографії.

У свою чергу, у пацієнтів з гострим ІМбелST у разі рівня ST2 у плазмі > 31 нг/мл, шанси розвитку ГПР (частої ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, нападами ШТ і ФП) зростають у 0,9 (0,8-1,3) рази в порівнянні з пацієнтами з рівнем ST2 ≤ 31 нг/мл; у пацієнтів старших 70 років – у 1,5 (1,0-2,8) порівняно з більш молодими пацієнтами; у разі наявності паління в анамнезі – у 1,9 (1,5-3,0) рази порівняно з пацієнтами, які не палять; при наявності величини ЛП за даними ЕхоКГ > 42 мм – у 1,3 (0,9-1,7) рази порівняно з пацієнтами з величиною ЛП ≤ 42 мм; у пацієнтів з величиною дисперсії інтервалу QT за даними ХМ ЕКГ > 90 мс – у 2,1 (1,7-2,9) рази порівняно з пацієнтами з величиною показника ≤ 90 мс.

Окрім того, було виявлено, що у пацієнтів з гострим ІМбелST у разі рівня ST2 у плазмі > 36 нг/мл, шанси розвитку гострої СН, яка відповідає Killip III, зростають у 3,6 (2,9-4,8) рази порівняно з пацієнтами з рівнем ST2 ≤ 36 нг/мл; при наявності ЦД в анамнезі – у 1,0 (0,8-1,6) разів порівняно з пацієнтами без ЦД; за наявності сумарного балу тяжкості ураження КА > 2 і наявності ГЗС КА за даними коронарографії – у 2,7 (2,2-3,5) і 4,2 (3,7-4,9), відповідно, порівняно з пацієнтами, у яких сумарний бал тяжкості ураження КА ≤ 2 і відсутній ГЗС КА за даними коронарографії; за наявності величини КСР за даними ЕхоКГ > 38 мм – у 3,0 (2,5-4,1) рази порівняно з пацієнтами, у яких величина показника не перевищує 38 мм.

Резюме. Доведено, що клінічний перебіг гострого ІМбелST зумовлений, насамперед, характером нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи і анатомічного ураження КА. У якості незалежних предикторів ускладненого перебігу ІМбелST (розвиток гострих порушень

серцевого ритму і провідності, гострої СН), слід розглядати рівень ST2 в плазмі > 33 нг/мл – ВШ 3,1 (2,7-3,9), наявність ГЗС КА – ВШ 2,9 (2,1-3,7) і сумарний бал тяжкості ураження КА > 2 за даними коронарографії – ВШ 1,6 (0,8-2,4), величину середньо-добової ЧСС > 76 за даними ХМ ЕКГ – ВШ 1,9 (1,2-2,8).

Доведено, що розвиток ГПР в пацієнтів з ІМбелST асоційований, насамперед, з підвищенням рівня ST2 у плазмі, порушенням реполязації міокарда шлуночків, віком пацієнтів і палінням, наявністю структурного ремоделювання ЛП. У якості незалежних предикторів розвитку ГПР (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП), слід розглядати: рівень ST2 у плазмі > 31 нг/мл – ВШ 0,9 (0,8-1,3), вік старше 70 років – ВШ 1,5 (1,0-2,8), паління – ВШ 1,9 (1,5-3,0), величина розміру ЛП > 42 мм за даними ЕхоКГ – ВШ 1,3 (0,9-1,7) і дисперсії інтервалу QT за даними ХМ ЕКГ > 90 мс – ВШ 2,1 (1,7-2,9).

З'ясовано, що розвиток гострої СН при ІМбелST асоційований, насамперед, з підвищенням рівня ST2 у плазмі і анатомічним ураженням КА, порушенням скорочувальної здатності ЛШ і наявністю ЦД. У якості незалежних предикторів розвитку гострої СН (Killip III) слід розглядати: рівень ST2 у плазмі > 36 нг/мл – ВШ 3,6 (2,9-4,8), супутній ЦД – ВШ 1,0 (0,8-1,6), величина сумарного балу тяжкості ураження КА > 2 і ГЗС КА за даними коронарографії – ВШ 2,7 (2,2-3,5) і 4,2 (3,7-4,9), відповідно, величина КСР за даними ЕхоКГ > 38 мм – ВШ 3,0 (2,5-4,1).

РОЗДІЛ 6

Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Актуальною проблемою сьогодення залишається ішемічна хвороба серця (ІХС), яка посідає перше місце серед усіх причин захворюваності й смертності населення України. ІХС становить 65% у структурі смертності від захворювань системи кровообігу працездатного населення та є головною причиною інвалідизації [23]. Серед різних форм ІХС інфаркт міокарда (ІМ) є однією з основних причин інвалідизації й смертності працездатного населення. Летальність при інфаркті міокарда становить 18,5 – 40,0%, значна кількість хворих помирає в перші години від початку нападу і у великій кількості випадків до госпіталізації в стаціонар [54].

Останній час велику проблему для практичної охорони здоров'я представляє інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (ІМбелST) на підставі того, що цей варіант, на відміну від інфаркту міокарда з елевацією ST (ІМелST), характеризується значно більшими негативними наслідками – підвищенням частоти виникнення повторних інфарктів та збільшенням ризику смерті впродовж року [56, 33]. Великий відсоток лікарняної летальності припадає на перші дві доби, тому основні патогенетичні лікувальні заходи повинні проводитись саме в цей період [111, 76].

Клінічна картина, характер і частота ускладнень, лікувальні заходи і прогноз при ІМбелST помітно не відрізняються від пацієнтів з ІМелST. Якщо причиною ІМелST є тромботична оклюзія коронарної артерії, то при ІМбелST – неповна оклюзія (можлива швидка реперфузія – спонтанний лізис тромбу або зменшення супутнього спазму коронарної артерії), при цьому, може мати місце мікроемболізація дрібних коронарних артерій тромбоцитарними агрегатами. Враховуючи часткове збереження кровоплину в інфарктзалежній артерії, при ІМбелST введення тромболітиків не показано [119].

Вкрай необхідно для сприятливого перебігу ІМбелST своєчасно обрана лікувальна тактика, що базується на стратифікації ризику несприятливих подій та прогнозуванні перебігу захворювання. Грунтуючись на цьому, вчасно проведені терапевтичні та інтервенційні заходи надають можливість запобігати дестабілізації перебігу захворювання і розвитку різних ускладнень. Велику роль у цьому відіграють біологічні маркери, які досить активно вивчаються, зокрема, такі, як тропонін I, натрійуретичний пептид (BNP и NTproBNP), галектин-3, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2). В теперішній час, велика увага науковців привернута на ST2, якому присвячені велика кількість досліджень [63, 155, 80]. Власне, на клініко-прогностичній ролі ST2 і була зосереджена увага проведеного нами дослідження.

Отже, метою проведеного нами дослідження слугувало підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого ІМбелST на підставі визначення клініко-прогностичної ролі вмісту ST2 у плазмі та його зв'язку з різними клініко-інструментальними параметрами.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 90 хворих із гострим ІМбелST з / та без ГХ (основний клінічний масив дослідження). У якості груп порівняння були взяті пацієнти з різними формами ІХС: 25 хворих із стабільною стенокардією напруги II-III ФК; 25 хворих із нестабільною стенокардією і 25 хворих із гострим ІМелST. Результати дослідження порівнювались залежно від: 1) від клінічної форми ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК; нестабільна стенокардія; гострий ІМелST і ІМбелST); 2) в основній групі – від віку пацієнтів, величини балів за шкалою GRACE (хворі з високим ризиком (> 140 балів) і помірним та низьким ризиком – (< 140 балів) і рівня ST2 у плазмі (відносно високий; проміжний і відносно низький рівень показника).

Нами було визначено, що рівень ST2 в загальній групі обстежених коливався від 5,5 до 233,9 і в середньому склав $49,8 \pm 3,5$ нг/мл (медіана показника – 34,7 і інтерквартильний розмах – 21,9 і 59,1, відповідно).

Методом варіаційної статистики були виділені градації рівня ST2 в основній клінічній групі. Так, умовно виділений відносно низький рівень (ВН) відповідав менше 25, а відносно високий (ВВ) – більше 75 персантилю значення показника в групі, відповідно. Для пацієнтів основної групи ці рівні склали < 26 і > 56 нг/мл, відповідно. При цьому, відносно помірний (або проміжний) рівень ST2 для цих пацієнтів знаходився в діапазоні 26-56 нг/мл. У подальшому, аналіз змін різних клініко-інструментальних показників проводили в групах з різною градацією рівня ST2, що відповідало основній ідеології проведеного дослідження.

Аналіз рівня ST2 при різних клінічних формах ІХС показав, що найбільший рівень ST2 визначали у пацієнтів з інфарктом міокарда в порівнянні з іншими формами ІХС, в той час як при порівнянні груп ІМбелST та ІМелST суттєвої різниці виявлено не було. Отримані нами дані підтверджують результати низки досліджень, які свідчать про зростання рівня ST2 саме при гострих формах ІХС [155, 80, 63]. У свою чергу, в інших дослідженнях продемонстрована значуща різниця в рівнях ST2 при різних варіантах ІМ. Так, S. Demyanets та співавт. (2014) продемонстрували, що рівень ST2 був суттєво вищим при ІМелST, порівняно з ІМбелST і стабільною стенокардією [61].

Результати аналізу рівня ST2 залежно від статі та віку не показали достовірних відмінностей як в основній групі, так і в групах порівняння. Отримані нами дані співпадали з результатами інших дослідників [178, 118, 141]. Слід зазначити, що на сьогодні недостатньо вивчено гендерно-вікові особливості змін рівня ST2 в пацієнтів з серцево-судинною патологією. З іншого боку, в дослідженні В. Dieplenger, що включало 528 здорових осіб, була отримана достовірна відмінність у рівні ST2 у жінок і чоловіків за відсутності будь-якого зв'язку між його рівнем та статевими гормонами [66]. Е.Е. Coglianesi та співавт., проаналізувавши рівень ST2 у пацієнтів, які брали участь у Фремінгемському дослідженні, виявили різний рівень ST2 у чоловіків та жінок у різних вікових групах (46,6–64,4 та 36,7–53,0 нг/мл,

відповідно) [54]. На їх думку, ступінь підвищення рівня ST2 залежав від віку, а також асоціювався з наявністю цукрового діабету та артеріальної гіпертензії. На нашу думку, гендерні розбіжності в рівні ST2 в наведених дослідженнях і відсутність їх у нашому були пов'язані з радикально різними нозологічними категоріями обстежених хворих – у наведених дослідженнях не було хворих з ІМ, у яких рівень ST2 в плазмі визначається не стільки гендерними особливостями, скільки характером ураження міокарда.

Аналізуючи рівні ST2 в плазмі залежно від різних клінічних характеристик нами було встановлено, що достовірно вищий рівень ST2 був асоційований із супутніми патологіями, такими, як ГХ ($p=0,04$) і ЦД II типу ($p=0,04$) та за наявністю таких чинників ризику, як паління ($p=0,03$) і обтяженої серцево-судинної спадковості ($p=0,01$). Таким чином, було показано, що в пацієнтів з ІМбелST рівень ST2 в плазмі, певним чином, залежить від наявності супутніх захворювань – ГХ і ЦД II типу та чинників ризику – паління і обтяжена спадковість за серцево-судинною патологією. Спостерігалось, що найбільший рівень ST2 виявлений саме в пацієнтів з супутнім ЦД II типу (68,5 нг/мл). У дослідженні Nuria Alonso та співавт. (2016) було визначено, що біомаркери, які використовуються у загальній популяції для прогнозування клінічного перебігу СН, також, інформативні для пацієнтів із ЦД [151]. У цих пацієнтів, серед усіх досліджуваних біомаркерів, лише Тропонін I та ST2 були незалежно пов'язані як із смертністю від усіх причин, так і від серцево-судинних ускладнень.

У свою чергу, аналіз рівня ST2 залежно від характеру перебігу гострого ІМ продемонстрував достовірно вищий рівень ST2 при передній локалізації інфаркту міокарда ($p=0,03$), у разі високого ризику за шкалою GRACE (≥ 140 балів) ($p=0,01$) і ускладненого перебігу ІМ ($p=0,03$). Слід зазначити, що ускладнений перебіг ІМбелST був зареєстрований нами в 22 (24,4%) пацієнтів. З них, у 15 (16,7%) спостерігали виникнення гострих порушень серцевого ритму, у 3 (3,3%) – порушень провідності серця і в 4 (4,4%) – гострої серцевої недостатності (СН), яка відповідала Killip III. Із гострих

порушень серцевого ритму практично в половини (53,3%) пацієнтів реєстрували часту шлуночкову екстрасистолію з епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії, у 20,0% – напади стійкої шлуночкової мономорфної тахікардії і у 26,7% – пароксизмальну фібриляцію передсердь. Із 3 (3,3%) хворих, у яких спостерігались гострі порушення провідності, в 2 (66,7%) випадках реєстрували інтермітуючу АВ-блокаду II-III ступеня і ще в 1 (33,3%) – СА-блокаду II ступеня. Окрім того, проведений аналіз свідчив про достовірно вищий рівень ST2 у пацієнтів з ІМбелST у разі наявності гострих порушень серцевого ритму ($p=0,004$) і гострої СН ($p=0,02$) на момент госпіталізації пацієнтів.

Таким чином, у пацієнтів з ІМбелST була виявлена певна асоціація рівня ST2 в плазмі з характером перебігу ІМ. Більш високий рівень ST2 зареєстрований при передній, на відміну від задньої, ЕКГ-локалізації ІМ; при високому, на відміну від помірного, ризику за шкалою GRACE; при ускладненому, на відміну від неускладненого перебігу ІМ; у разі наявності гострої СН і порушень серцевого ритму, на відміну від пацієнтів з відсутністю цих проявів у гострому періоді ІМ. Враховуючи отримані дані, слід вважати, що підвищення рівня ST2 може визначати, окрім виникнення різних ускладнень, також, прогноз пацієнтів з ІМ.

Так, у дослідженні O.S. Dhillon та співавт. (2011) визначали рівень ST2 та ІЛ-33 у пацієнтів із NSTEMI на 3-й та 5-й день після події [178]. Було проведено аналіз взаємозв'язку вмісту маркерів в плазмі з частотою смерті, повторним зверненням з приводу СН та повторним виникненням ІМ. У пацієнтів із великими серцево-судинними подіями (major adverse cardiac events — MACE) рівень ST2 був вищим, порівняно з пацієнтами без таких подій ($p<0,01$). Окрім того, було показано, що рівень ST2 має високу інформативність у прогнозуванні повторного ІМ та 30-денної смертності. Результати дослідження Kohli P. та співавт. (2012) демонструють переконливий зв'язок рівня ST2 з підвищенням серцево-судинної смерті та/або розвитком СН у ранні та віддалені терміни ІМ [114].

В. Dieplenger та співавт. (2014) досліджували рівень ST2 у плазмі крові пацієнтів зі стабільною стенокардією, яким було проведено селективну коронароангіографію [60]. Кореляції між ST2 і тяжкістю ІХС не було виявлено. Первинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин. Середній рівень ST2 при надходженні до стаціонару був достовірно вищим у тих, які померли, ніж у тих, які вижили (21,4 та 18,5 нг/мл, відповідно; $p < 0,001$). У пацієнтів із ST2 $> 24,6$ нг/мл відзначали дворазове підвищення ризику смерті від усіх причин та серцево-судинної смерті. У дослідженні KAROLA, яке тривало майже 13 років, визначили, що підвищений рівень концентрації ST2 у стабільних хворих на ІХС може незалежно прогнозувати короткотривалий та довгостроковий ризик летальних серцево-судинних ускладнень та загальної смертності [162].

У дослідженні ARTEMIS була оцінена ефективність рівня ST2 та тропоніну Т при оцінці ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів з ІХС та збереженою функцією ЛШ [172]. Було доведено, що підвищений рівень ST2 ($\geq 27,45$ нг/мл, $p = 0,003$) та тропоніну Т (≥ 15 нг/мл, $p = 0,002$) передбачає розвиток раптової серцевої смерті. Взаємозв'язок між рівнем ST2, тропоніну Т та раптовою серцевою смертю може пояснюватися триваючим апоптозом міокарда з подальшим фіброзом, що призводить до гетерогенності реполяризації та розвитку злоякісних аритмій. Слід звернути увагу на те, що в проведеному нами дослідженні був встановлений зв'язок підвищеного рівня ST2 з ризиком розвитку ускладнень ІМ, гострих порушень ритму та гострої серцевої недостатності.

Аналіз показників ліпідного спектру крові і фільтраційної функції нирок залежно від рівня ST2 продемонстрував певний зв'язок рівня ST2 лише з величиною ШКФ за СКД-ЕПІ (остання була достовірно нижчою у пацієнтів з ВВ порівняно з ВН рівнем ST2 – 65,2 проти 79,2 мл/хв/м^{1,7}, $p = 0,04$, відповідно). В той же час, статистично значущих зв'язків з іншими біохімічними показниками отримано не було.

У дослідженні клінічного фенотипування та ресурсного біобанку (C-PROBE) та Сіетлського дослідження нирок (SKS) вивчали асоціацію ST2 та галектину-3 з прогресуванням ХХН, коригуючи демографічні показники, функцію нирок та супутню патологію [136]. Залучені з вищим рівнем ST2 та галектином-3 частіше були старшого віку, мали СН та цукровий діабет. З урахуванням демографічних показників, функції нирок та супутньої патології, кожне підвищення ST2 не асоціювалося з прогресуванням ХХН. Натомість, підвищення рівню галектину-3 було пов'язано з прогресуванням ХХН.

Оцінка характеру анатомічного ураження коронарних судин в нашому дослідженні за даними КВГ продемонструвала, що у пацієнтів з гострим ІМ, незалежно від його ЕКГ-варіанту, спостерігаються значно важчі ураження КА порівняно з пацієнтами з різними клінічними формами стенокардії. Це характеризувалось, насамперед, достовірним збільшенням випадків а/б і ГЗС в басейні ДГ, ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА і ПКА ($p < 0,05$). Інтерес представив той факт, що в ході дослідження не визначено принципів відмінностей у характері анатомічного ураження коронарного русла у пацієнтів з різними варіантами ІМ, а, також, у пацієнтів основної групи залежно від статі.

Деякі літературні дані свідчать про більш тяжкі анатомічні ураження КА при NSTEMI у чоловіків порівняно з жінками. Жінки мають меншу поширеність $\geq 50\%$ стенозу КА ($p < 0,05$), тоді як ступінь стенозу КА та кількість сегментів із гіпоперфузією не відрізнялись, порівняно з чоловіками (обидва $p > 0,07$) [95]. Подібні результати були отримані в рамках окремого аналізу серед жінок та чоловіків.

З іншого боку, при аналізі основної групи (хворі з ІМбелST) було встановлено вже доведені раніше факти, що характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з ІМбелST асоціюється з віком пацієнтів [105]. Так, у пацієнтів 60 років і старше, порівняно з групою пацієнтів до 60 років, суттєво частіше визначали одно-, двох- та трьохсудинне гемодинамічно значуще ураження КА і значно рідше – відсутність ГЗС КА. Отже, отримані

дані вказують на більш тяжкі ураження КА, а, значить, більш тяжкий перебіг ІМбелST у пацієнтів старше 60 років порівняно з більш молодими пацієнтами.

Окрім того, в дослідженні було з'ясовано, що у пацієнтів з ІМбелST високий ризик за шкалою GRACE (> 140 балів) асоційований з більш тяжким ураженням КА. Практичну цінність представляє той факт, що лише у 5,6 % пацієнтів з ІМбелST і високим ризиком, реєстрували відсутність гемодинамічно значущих стенозів, в той час як визначалось суттєве збільшення трьохсудинних уражень КА за даними КВГ. При низькому/середньому ризику за шкалою GRACE (< 140 балів) виявлено значно більша кількість пацієнтів з відсутнім гемодинамічно значущим стенозом КА (20,4 %) і зменшення частки хворих з трьохсудинними ураженнями (3,7 %).

У дослідженні Ying-Hwa Chen і співавт. була проведена оцінка ризику за шкалою GRACE, яка продемонструвала значно більшу інформативність, ніж TIMI при прогнозуванні 3-річної смертності при NSTEMI ($p = 0,035$) та однорічної і 3-річної смертності при STEMI ($p = 0,028$ та $0,009$ відповідно) [202]. Стратифікація ризику за GRACE надала більшу прогностичну інформацію порівняно з оцінкою ризику з боку TIMI. Використовуючи оцінку ризику було виявлено достатньо високу дискримінаційну точність прогнозування як короткочасних, так і довгострокових основних несприятливих серцевих подій у пацієнтів з ІМ. Оцінка ризику за TIMI, порівняно з GRACE, була точнішою у прогнозуванні смертності.

У дослідженні F. Bouriche, S. Yvoira та співавт. також, оцінювали ризик за шкалою GRACE [47]. Першою метою дослідження було оцінити додаткове значення оцінки GRACE для відповідності рекомендованого часу КВГ у лікарні. Також, було проаналізовано внутрішньолікарняну смертність та смертність впродовж 6 місяців, та прогностичні фактори обґрунтування відтермінування коронарографії. Необґрунтовано відтермінована КВГ була суттєво пов'язана з вищою смертністю. Розрахунок балу GRACE дозволив би

виправити затримку КВГ. Оцінка за шкалою GRACE не значно вплинула на терміни проведення КВГ. Однак, як предиктор смертності, оцінка GRACE залишається корисною для більш ретельного спостереження за пацієнтами високого ризику [123].

Результати проведеного нами дослідження, певним чином, обґрунтували необхідність використання шкали GRACE у пацієнтів з ІМбелST та її тісний зв'язок з характером ураження КА, яке, також, обумовлює тяжкість перебігу ІМ.

Нами вперше було проведено порівняльну характеристику показників анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з ІМбелST залежно від рівня ST2 в плазмі крові. Так, було з'ясовано, що в пацієнтів з ВВ, порівняно з групами з ВН і ВП рівнем ST2 у плазмі, визначалось суттєве зростання випадків з а/б в басейні стовбура ЛКА ($p=0,04$ і $0,01$, відповідно). Окрім того, у пацієнтів з ВВ, порівняно з ВН рівнем ST2, реєстрували суттєве збільшення випадків з ГЗС в басейні ОГ ЛКА ($p=0,03$), випадків ГЗ двохсудинних уражень КА ($p=0,05$) і зменшення випадків з відсутнім ГЗС КА ($p=0,02$), більш тяжке ураження басейну ОГ ЛКА ($p=0,04$), басейну ПККА ($p=0,03$) і збільшення величини сумарного балу тяжкості ураження коронарного русла ($p=0,03$). Таким чином, було встановлено, що існує певна асоціація між збільшенням рівня ST2 у плазмі і характером анатомічних змін коронарних артерій у пацієнтів з ІМбелST. Хоча, за даними В. Dieplenger та співавт. (2014), які досліджували рівень ST2 у плазмі пацієнтів зі стабільною стенокардією, не було виявлено значущої кореляції між ST2 і тяжкістю ІХС [60].

Аналіз структурно-функціонального стану міокарда при гострому ІМбелST показав, що серед різних форм ІХС найбільш тяжкі структурно-функціональні порушення міокарда ЛШ визначені в пацієнтів з ІМелST. При цьому, визначені принципові відмінності між різними варіантами ІМ. Так, у пацієнтів з ІМелST, порівняно з пацієнтами ІМбелST, реєструвалось суттєве збільшення величин КСР, КДР, ПШ, частоти випадків з ФВ в межах

граничної зони (50-40%) і зниженої ФВ ($< 40\%$), співвідношення V_e/V_a і випадків більш тяжкого псевдонормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину та зниження абсолютної величини глобальної скоротливості міокарда ЛШ ($p < 0,05$). Отже, отримані нами дані свідчили про більш тяжкі порушення структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у пацієнтів саме з ІМелST, що вигляділо абсолютно логічним.

Натомість, при ІМбелST, порівняно з СтН, були визначені лише більш тяжкі порушення локальної скоротливості міокарда (збільшення ІЛС, $p = 0,006$), в той час, як ІМбелST з НС – більш тяжкі ознаки перевантаження ЛП (збільшення передньо-заднього розміру ЛП і співвідношення ЛП/ПП, $p = 0,04$). Виходячи з отриманих даних, слід було констатувати, що пацієнти з ІМбелST не мають суттєвих відмінностей в порушеннях структурно-функціонального стану міокарда порівняно з хворими з різними формами стенокардії.

Проведений аналіз ЕхоКГ-даних в основній групі хворих продемонстрував певну асоціацію віку пацієнтів і величини ризику за шкалою GRACE з тяжкістю структурно-функціональних порушень міокарда ЛШ, що характеризувалось, насамперед, більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ і ЛП, порушеннями скорочувальної здатності і діастолічного резерву міокарда.

Найбільший інтерес для нас представив фрагмент дослідження по вивченню змін структурно-функціонального стану міокарда залежно від рівня ST2. Встановлено, що підвищення вмісту ST2 у плазмі асоціюється з більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ і зростанням частоти реєстрації концентричної гіпертрофії міокарда, перевантаженням ЛП і формуванням більш тяжких порушень діастолічного трансмітрального кровотоку, погіршенням локальної і глобальної скоротливої здатності міокарда ЛШ.

Слід зазначити, що останнім часом велика увага дослідників спрямована на порушення діастолічної функції ЛШ в гострому періоді ІМ, як

маркеру прогресування міокардіальної дисфункції і СН та розвитку різних серцево-судинних подій у віддалений період. Натомість, в такому аспекті ця проблема у пацієнтів з ІМбелST не вивчалась. Результати нашого дослідження демонструють, що у разі підвищеного вмісту ST2 у плазмі визначається суттєве зростання частоти випадків з псевдонормалізацією діастолічного трансмітрального кровотоку. Останнє показує більш тяжкі порушення діастолічної функції міокарда у пацієнтів з ІМбелST у разі підвищення рівня ST2 у плазмі. Ми не виключаємо того факту, що саме з цими порушеннями і пов'язаний несприятливий прогноз пацієнтів з ІМ і підвищеним рівнем ST2.

Так, у проспективному дослідженні Helle Soholm та співавт. було доведено, що тяжкість діастолічної дисфункції міокарда ЛШ пов'язаний із величиною інфарктної зони та індексом пошкодження [94]. Було визначено, що діастолічна дисфункція в ранній фазі після STEMI пов'язана з більш масштабними ураженнями міокарда через три місяці. Наявність же діастолічної дисфункції на тлі STEMI може виступати маркером несприятливого перебігу ІМ.

Не менший інтерес для нас виявила проблема різних порушень серцевого ритму при ІМбелST і їх зв'язок з маркером ST2, що, знову ж таки, не має ніякого відображення в сучасній науковій літературі. Так, результати проведеного нами дослідження доводять принципові відмінності в показниках ХМ ЕКГ при різних формах ІХС. Були отримані дані, що наявність гострого ІМ, на відміну від НС і СтН, не залежно від його варіанту, асоціюється з реєстрацією найбільш проблемних і прогностично небезпечних порушень серцевого ритму (збільшенням добової кількості парних і групових ШЕ, частоти реєстрації епізодів нестійкої ШТ, їх добової кількості та загальної тривалості) і ознаками зростання гетерогенності реполяризації і електричної нестабільності міокарда (збільшенням величини дисперсії QT). У ході дослідження було з'ясовано, що наявність ІМбелST і НС, на відміну від СтН, асоціюється з зростанням частоти епізодів ББДСТ та їх добової

кількості, а ІМбелST, на відміну від інших форм ІХС – зі зростанням частоти реєстрації транзиторних епізодів АВ блокади І ступеня. Також, було показано, що більш тяжкі порушення серцевого ритму визначаються при високому ризику (> 140 балів) за шкалою GRACE та більш старшим віком пацієнтів. Останні дані, на нашу думку, виглядали абсолютно логічно.

Окрім того, вперше на виборці пацієнтів з ІМбелST було доведено, що підвищення вмісту ST2 у плазмі асоційовано з високою активацією симпатoadреналової системи упродовж активного періоду доби (суттєве збільшення денної ЧСС і ЦІ), розвитком більш тяжких і прогностично небезпечних порушень серцевого ритму (суттєве збільшення частоти реєстрації епізодів парних і/або групових ШЕ і нестійкої ШТ та їх добової кількості, збільшення загальної тривалості епізодів ШТ), ознаками електричної нестабільності міокарда (збільшення величин дисперсії QT) та більш тяжкими порушеннями перфузії міокарда (збільшення частоти реєстрації епізодів ББДST на ЕКГ та їх добової кількості). Таким чином, виходячи з отриманих нами даних, слід вважати, що підвищений рівень ST2 у плазмі при ІМбелST може розглядатись у якості предиктору виникнення тяжких порушень серцевого ритму і небезпечних аритмій.

За даними літератури, в Португалії між 2010 і 2017 роками було проведено дослідження пацієнтів з ІМелST для оцінки впливу фібриляції передсердь на внутрішньолікарняну смертність та виявлення незалежних предикторів її розвитку ($p < 0,05$) [174]. Було доведено, що виникнення фібриляції передсердь (ФП) в гострому періоді пов'язано зі збільшенням смертності та внутрішньолікарняними ускладненнями. У свою чергу, прогностичне значення ФП в якості предиктору смертності набувало найбільшого значення у разі врахування віку пацієнта, наявності перенесеного інсульту, заднього інфаркту міокарда та повної атріовентрикулярної блокади. Окрім того, результати дослідження довели високу асоціацію підвищення рівня ST2 ($p = 0,005$) з появою нової ФП. Отже, дослідниками був зроблений висновок, що біомаркер ST2 передбачає ризик

виникнення нової ФП у пацієнтів з ІМ. В той же час, в сучасній літературі відсутні дані стосовно прогностичної ролі рівня ST2 у розвитку шлуночкових порушень серцевого ритму і електричної нестабільності міокарда.

На наступному етапі дослідження нами були визначені асоціативні зв'язки між рівнем ST2 та різними клініко-інструментальними показниками за допомогою рангового кореляційного аналізу Спірмена і відібрана комбінація чинників, яка мала найбільшу силу множинного регресійного лінійного зв'язку з рівнем ST2 та дозволяла визначити певний клініко-інструментальний портрет пацієнтів з ІМбелST з різним вмістом ST2 у плазмі. У ході аналізу було виявлено, що рівень ST2 у плазмі, визначений у першу добу гострого ІМбелST, має широкий діапазон асоціативних зв'язків з різними клінічними і інструментальними показниками. У якості найбільш інформативної комбінації чинників, яка показала найвищий коефіцієнт детермінації ($R^2=0,72$; $F=61,2$ при критичному рівні 1,83, $p<0,0001$) з плазмовим рівнем ST2, слід розглядати наступне: передню локалізацію ІМ за даними стандартної ЕКГ ($\beta=0,178$, $p=0,03$) + величину балів за шкалою GRACE ($\beta=0,457$, $p<0,0001$) + наявність гострої СН при госпіталізації, яка відповідала Killip III ($\beta=0,496$, $p<0,0001$) + відсутність ГЗС КА за даними коронарографії ($\beta=-0,269$, $p=0,003$) + величину КСР за даними ЕхоКГ ($\beta=0,484$, $p<0,0001$) + величину ІЛС за даними ЕхоКГ ($\beta=0,247$, $p=0,002$) + сумарну тривалість епізодів ШТ за добу за даними ХМ ЕКГ ($\beta=0,204$, $p=0,006$) + наявність ЦД в анамнезі ($\beta=0,170$, $p=0,04$).

Встановлено, що найбільший вплив на рівень ST2 у плазмі виявили такі чинники, як наявність гострої СН (сила впливу = 19,8%), величина КСР (19,3%) і сума балів за шкалою GRACE (18,2%). Останнє свідчило про те, що рівень біомаркеру, визначений в першу добу, в більшій мірі, відображає тяжкість перебігу ІМбелST і функціональний стан міокарда. Так, при наявності гострої СН на час госпіталізації шанси наявності ВВ рівня ST2 (> 56 нг/мл) зростають у 13,3, величини КСР (> 38 мм) – у 9,1 і розрахованого балу за шкалою GRACE > 134 – у 7,2 рази порівняно з пацієнтами, які не

мають цих ознак. Окрім того, шанси ВВ рівня ST2 зростають у 5,9 разів у разі загальної тривалості епізодів ШТ за добу > 20 с при ХМ ЕКГ; у 4,9 рази – за наявності ГЗС КА при коронарографії; у 2,7 рази – при передній локалізації ІМ за даними ЕКГ, в 2,4 рази – у разі величини ІЛС > 3 за даними ЕхоКГ і у 2,1 рази – у разі наявності ЦД в анамнезі.

Враховуючи великий практичний інтерес до проблеми стратифікації перебігу гострого ІМбелST, нами був проведений додатковий аналіз, метою якого слугувало: з'ясувати інформативність рівня ST2 у плазмі в прогнозуванні перебігу гострого ІМбелST у якості самостійного чинника та в поєднанні з іншими клініко-інструментальними показниками. При цьому, враховуючи характер ускладнень, який був зареєстрований у обстежених нами пацієнтів (дані наведені вище), ми вирішили провести окремий аналіз: 1) ускладненого перебігу ІМбелST, де в якості вихідного параметру виступила дискретна величина, яка визначала відсутність/наявність ускладнень; 2) виникнення ГПР, де в якості вихідного параметру виступила дискретна величина, яка визначала відсутність/наявність ГПР при госпіталізації хворих і 3) виникнення гострої СН (Killip III), де в якості вихідного параметру виступила дискретна величина, яка визначала відсутність/наявність гострої СН (Killip III) при госпіталізації.

Звертав увагу той факт, що всі проаналізовані вихідні параметри мали статистично значущий асоціативний зв'язок з рівнем ST2 у плазмі. Останній був найвищим за наявності ознак гострої СН ($R=0,61$, $p<0,0001$) і найменшим – у разі виникнення ГПР ($R=0,24$, $p=0,007$). Отримані дані наводили на думку про те, що рівень ST2 у плазмі асоційований, насамперед, з функціональним станом міокарда і розвитком міокардіальної дисфункції і, в меншій мірі, з іншими ускладненнями ІМ.

З іншого боку, спостерігався зв'язок наявності ЦД і величини балу за шкалою GRACE з усіма досліджуваними вихідними параметрами. При цьому, якщо зв'язок з ЦД у всіх випадках носив слабкий характер і не перевищував $R=0,28$, то величина балів за шкалою GRACE мала характер

зв'язку середньої і значної сили (R від 0,35 до 0,87). Знову ж таки, зв'язок цих чинників був найбільшим у разі гострої СН ($R=0,28$, $p=0,003$ для ЦД і $R=0,87$, $p<0,0001$ для величини балів за шкалою GRACE, відповідно).

Серед інструментальних показників, які характеризували характер анатомічного ураження КА, статистично значущий кореляційний зв'язок виявили лише два – сумарний бал ураження КА (прямий зв'язок) і відсутність ГЗС КА (зворотній зв'язок). Останні мали асоціативний зв'язок з ускладненим перебігом ІМбелST ($R=0,27$, $p=0,004$ і $R=-0,51$, $p<0,0001$, відповідно) і гострою СН ($R=0,49$, $p<0,0001$ і $R=-0,62$, $p<0,0001$, відповідно) та не виявляли значущого зв'язку з виникненням ГПР.

Із показників, які характеризували структурно-функціональний стан міокарда, величина іММЛШ ($R=0,22$, $p=0,008$) і ІЛС ($R=0,23$, $p=0,008$) були асоційовані з ускладненим перебігом ІМбелST, величина ЛП ($R=0,27$, $p=0,005$) – з виникненням ГПР та величина КСР ($R=0,60$, $p<0,0001$) і наявність псевдонормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину за даними доплер-ЕхоКГ дослідження ($R=0,23$, $p=0,01$) – з гострою СН. У свою чергу, з показників ХМ ЕКГ, які характеризували циркадну регуляцію ЧСС і електрофізіологічні властивості міокарда, величина середньо-денної ЧСС виявила асоціацію з ускладненим перебігом ІМбелST ($R=0,29$, $p=0,005$), величина дисперсії інтервалу QT – з виникненням ГПР ($R=0,43$, $p<0,0001$) і величина середньо-нічної ЧСС ($R=0,22$, $p=0,01$) – з виникненням гострої СН. Відсутність кореляційного зв'язку частоти реєстрації різних порушень серцевого ритму у пацієнтів з ГПР пов'язаний з свідомим виключенням цих показників з аналізу в цій групі хворих.

Подальший множинний лінійний регресійний аналіз показав, що клінічний перебіг гострого ІМбелST зумовлений, насамперед, характером нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи і анатомічного ураження КА. У якості незалежних предикторів ускладненого перебігу ІМбелST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності + гостра

СН) слід було розглядати рівень ST2 в плазмі > 33 нг/мл – ВШ 3,1 (2,7-3,9), наявність ГЗС КА – ВШ 2,9 (2,1-3,7) і сумарний бал тяжкості ураження КА > 2 за даними коронарографії – ВШ 1,6 (0,8-2,4), величину середньо-добової ЧСС > 76 за даними ХМ ЕКГ – ВШ 1,9 (1,2-2,8).

Звертало увагу те, що найбільший вплив на ускладнений перебіг ІМбелST мали плазмовий рівень ST2 і наявність ГЗС КА за даними коронаровентрикулографії (ВШ – 3,1 і 2,9, відповідно). Інтерес представив той факт, що наявність ГЗС КА мало більший вплив на вихідний параметр, ніж тяжкість анатомічного ураження КА за сумарним балом. Отже, слід вважати, що наявність ГЗС КА за даними коронарографії (ураховувався сам факт наявності у пацієнта ГЗС без урахування їх кількості – 1 або декілька), в більшій мірі, ніж тяжкість ураження КА за сумарним балом, зумовлює ускладнений перебіг ІМбелST. У даній ситуації ми не можемо виключити факту відносної умовності тяжкості ураження КА, яка визначалась за величиною сумарного балу і розраховувалась за методикою, наведеною в розділі 4.1.

Окрім того, було визначено, що розвиток ГПР у пацієнтів з ІМбелST асоційований, насамперед, з підвищенням рівня ST2 у плазмі, порушенням реполяризації міокарда шлуночків, віком пацієнтів, палінням, наявністю структурного ремоделювання ЛП. У якості незалежних предикторів розвитку ГПР (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ + пароксизми ШТ і ФП) виступили: рівень ST2 у плазмі > 31 нг/мл – ВШ 0,9 (0,8-1,3), вік старше 70 років – ВШ 1,5 (1,0-2,8), куріння – ВШ 1,9 (1,5-3,0), величина розміру ЛП > 42 мм за даними ЕхоКГ – ВШ 1,3 (0,9-1,7) і дисперсії інтервалу QT за даними ХМ ЕКГ > 90 мс – ВШ 2,1 (1,7-2,9). Спостерігалось, що найбільший вплив на розвиток ГПР мали 2 регресора: величина дисперсії інтервалу QT в мс, як маркер електричної нестабільності міокарда (ВШ – 2,1), та наявність паління як чинника ризику (ВШ – 1,9). Отже, збільшення дисперсії інтервалу QT в мс і наявність чинника ризику паління, в більшій мірі, ніж інші чинники, зумовлює розвиток ГПР у пацієнтів з ІМбелST. У дещо меншій мірі, на

розвиток ГПР впливали вік пацієнта (ВШ – 1,5) і величина розміру ЛП (ВШ – 1,3). Останній чинник міг, безумовно, вважатись предиктором розвитку ФП, яка визначалась у більшій половині пацієнтів з ГПР.

У свою чергу, було з'ясовано, що розвиток гострої СН при ІМбелST асоційований, насамперед, з підвищенням рівня ST2 у плазмі і анатомічним ураженням КА, порушенням скорочувальної здатності ЛШ і наявністю ЦД. У якості незалежних предикторів розвитку гострої СН (Killip III) слід було розглядати: рівень ST2 у плазмі > 36 нг/мл – ВШ 3,6 (2,9-4,8), супутній ЦД – ВШ 1,0 (0,8-1,6), величину сумарного балу тяжкості ураження КА > 2 і ГЗС КА за даними коронарографії – ВШ 2,7 (2,2-3,5) і 4,2 (3,7-4,9) відповідно, величину КСР за даними ЕхоКГ > 38 мм – ВШ 3,0 (2,5-4,1). Звертало увагу те, що найбільший вплив на вихідний параметр з розрахованих показників мали: наявність ГЗС КА (ВШ – 4,2), плазмовий рівень ST2 (ВШ – 3,6) і величина КСР (3,0). Виходячи з отриманих даних слід вважати, що розвиток гострої серцевої декомпенсації в пацієнтів з ІМбелST зумовлений, насамперед, характером анатомічного ураження КА, станом скорочувальної здатності ЛШ і нейрогуморальним фоном, який визначається рівнем ST2 у плазмі.

Таким чином, в ході проведеного дослідження були з'ясовані клініко-інструментальні предиктори розвитку ускладненого перебігу та конкретних серцевих ускладнень при ІМбелST, що відкриває перспективу для виділення певних патофізіологічних мішеней, вплив на які буде призводити до поліпшення перебігу ІМбелST і збільшення виживання цієї групи пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення і запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання сучасної кардіології – підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого ІМ без елевації сегмента ST на підставі визначення клініко-прогностичної ролі рівня ST2 у плазмі та його зв'язку з різними клініко-інструментальними параметрами

1. Продемонстрована висока варіабельність рівня ST2 при ІМбелST, визначеного в перший день ІМ до проведення КВГ – мінімальні та максимальні значення показника склали 12,7 і 233,9, відповідно, при медіані – 35,9 (25,9; 55,7) нг/мл. Показано, що при ІМбелST рівень ST2 в плазмі зіставлений з ІМелST і суттєво перевищує такий в групах з СтН і НС. Встановлено, що при ІМбелST підвищення рівня ST2 асоціюється з наявністю АГ, цукрового діабету 2 типу, таких чинників ризику як паління і обтяжена серцево-судинна спадковість, передньою локалізацією ІМ, високим ризиком за шкалою GRACE (≥ 140 балів), зниженням ШКФ, ускладненим перебігом ІМ, розвитком серцевих аритмій та СН (Killip III) у гострому періоді

2. З'ясовано, що при гострому ІМ незалежно від його варіанту спостерігаються значно тяжчі ураження КА за даними КВГ порівняно з різними формами стенокардії. Показано, що при ІМбелST високий ризик за шкалою GRACE супроводжується суттєвим зменшенням випадків з відсутністю гемодинамічно значущих стенозів (5,6% проти 20,4%, $p=0,05$) і збільшенням трьохсудинних уражень КА (19,4% проти 3,7%, $p=0,01$). Доведено, що в пацієнтів з ІМбелST ВВ рівень ST2 в плазмі (> 56 нг/мл) асоційований з більш високим сумарним балом тяжкості ураження КА, з більш тяжким ураженням басейну ОГ ЛКА і ПКА, збільшенням випадків

реєстрації двох- і трьохсудинних уражень і зменшенням випадків з відсутністю гемодинамічно значимих стенозів КА.

3. Доведено, що серед різних форм ІХС найбільш тяжкі структурно-функціональні порушення міокарда ЛШ за даними ЕхоКГ спостерігаються при ІМелST. Показано, що при ІМбелST тяжкість структурно-функціональних порушень міокарда ЛШ асоційована з віком, величиною ризику за шкалою GRACE і рівнем ST2. У пацієнтів з ІМбелST BB рівень ST2 в плазмі супроводжується суттєвим зростанням частоти реєстрації концентричної гіпертрофії, більш тяжких порушень діастолічного трансмітрального кровоплину, локальної і глобальної скоротливої здатності міокарда ЛШ, більш суттєвим перевантаженням ЛП.

4. З'ясовано, що наявність гострого ІМ, на відміну від НС і СтН, незалежно від його варіанту, асоціюється з розвитком більш тяжких і прогностично небезпечних порушень серцевого ритму і ознаками електричної нестабільності міокарда. Продемонстровано, що при ІМбелST вік > 60 років, високий ризик за шкалою GRACE і BB рівень ST2 в плазмі асоційовані з суттєвим збільшенням частоти реєстрації епізодів парних і/або групових ШЕ і нестійкої ШТ та їх добової кількості, збільшенням загальної тривалості епізодів ШТ, величини дисперсії QT і частоти епізодів ББДST та їх добової кількості.

5. Показано, що при ІМбелST рівень ST2 у плазмі визначений в першу добу, в більшій мірі, пов'язаний з показниками, які характеризують тяжкість перебігу захворювання і функціональний стан міокарда ЛШ. Шанси реєстрації BB рівня ST2 (> 56 нг/мл) в плазмі зростають у 13,3 рази при наявності гострої СН (Killip III) на час госпіталізації, у 9,1 рази – величині КСР ЛШ > 38 мм, у 7,2 рази > 134 балів за шкалою GRACE, у 5,9 разів – реєстрації епізодів ШТ тривалістю > 20 с за добу, у 4,9 рази – наявності гемодинамічно значимих стенозів КА при КВГ, у 2,7 рази – передній

локалізації ІМ, в 2,4 рази – величині ІЛС > 3 за даними ЕхоКГ і у 2,1 рази – наявності ЦД у анамнезі.

6. З'ясовано, що розвиток гострих порушень серцевого ритму (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) в пацієнтів з ІМбелСТ асоційований, насамперед, з рівнем ST2 у плазмі > 31 нг/мл – ВШ 0,9 (0,8-1,3), віком старше 70 років – ВШ 1,5 (1,0-2,8), курінням – ВШ 1,9 (1,5-3,0), величиною розміру ЛП > 42 мм за даними ЕхоКГ – ВШ 1,3 (0,9-1,7) і дисперсії інтервалу QT за даними ХМ ЕКГ > 90 мс – ВШ 2,1 (1,7-2,9), в той час як гострої СН (Killip III) – з рівнем ST2 у плазмі > 36 нг/мл - ВШ 3,6 (2,9-4,8), супутнім ЦД – ВШ 1,0 (0,8-1,6), величиною сумарного балу тяжкості ураження КА > 2 і наявністю гемодинамічно значимих стенозів КА за даними КВГ – ВШ 2,7 (2,2-3,5) і 4,2 (3,7-4,9) відповідно, величиною КСР за даними ЕхоКГ > 38 мм – ВШ 3,0 (2,5-4,1).

Практичні рекомендації

1. Рівень ST2 в плазмі > 33 нг/мл (визначений в першу добу гострого ІМ) дозволяє покращити прогнозування ускладненого перебігу ІМбелST (ВШ - 3,1). Шанси ускладненого перебігу гострого ІМбелST суттєво зростають при врахуванні таких чинників як наявність гемодинамічно значущих стенозів КА (ВШ - 2,9) + сумарний бал тяжкості ураження КА > 2 за даними КВГ (ВШ - 1,6) + середньо-добова ЧСС > 76 за даними ХМ ЕКГ (ВШ - 1,9).

2. Врахування таких чинників, як паління (ВШ - 1,9) і величина дисперсії інтервалу QT > 90 мс за даними ХМ ЕКГ (ВШ - 2,1) мають найбільшу інформативність в прогнозуванні порушень серцевого ритму в гострому періоді ІМбелST. Інформативність прогнозування зростає при додатковому врахуванні рівня ST2 у плазмі > 31 нг/мл (ВШ - 0,9) + віку старше 70 років (ВШ - 1,5) + величини ЛП > 42 мм за даними ЕхоКГ (ВШ - 1,3).

3. У якості найбільш інформативних чинників, які дозволяють прогнозувати розвиток СН (Killip III) у гострому періоді ІМбелST слід розглядати наявність гемодинамічно значущих стенозів КА за даними КВГ (ВШ - 4,2) і рівень ST2 у плазмі > 36 нг/мл (ВШ - 3,6). Інформативність прогнозування зростає при додатковому врахуванні величини КСР > 38 мм (ВШ - 3,0) + величини сумарного балу тяжкості ураження КА > 2 (ВШ - 2,7) і супутнього ЦД (ВШ - 1,0).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гандзюк, В. А. (2014). Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*, 3, 45–52.
2. Гичка, С. Г., Брюзгина, Т. С. & Веретик, Г. М. (2013). Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца. *Укр. кардіол. журн.*, 7–8, 50–52.
3. Гржибовський, А. М., Іванов, С. В., & Горбатова, М. А. (2016). Порівняння кількісних даних двох незалежних вибірок з використанням програмного забезпечення Statistica I SPSS: параметричні і непараметричні критерії. *Наука и здравоохранение: Методология научных исследований*, (3), 5–25.
4. Гржибовский, А. М. & Харькова О. А. (2014). Сравнение двух несвязанных выборок с использованием пакета статистических программ СТАТА: непараметрические критерии. *Экология человека*, (4), 60–64.
5. Жарінова, О. Й., Іваніва, Ю. А., & Куця, В. О. (2018). Функціональна діагностика. *Підручник для лікарів-інтернів та лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України/за ред.. – Київ: Четверта хвиля*, 736.
6. Жарінова, О. Й., & Куця, В. О. (2019). Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ. *Навчальний посібник*. К., 128 с.
7. Каретникова, В. Н., Кашталап, В. В., Косарева, С. Н., & Барбараш, О.Л. (2017). Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*, 89(1), 88–93.
8. Коваленко, В. М., Долженко, М. М., & Поташев С. В. (2018). *Настанови з клінічної ехо-кардіографії*. НАМН України. Київ: Наук. думка, 327 с.

9. Коваленко, В. М., & Дорогой, А. П. (2016). Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал, Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, 3*, 5-14.

10. Коваленко, В. М. & Корнацький, В. М. (2018). Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні. *Посібник К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска», 191 с.*

11. Коваль, С. М., & Снігурська, І. О. (2019). Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. *Раціональна фармакотерапія, 1-2(50-51)*, 11–18.

12. Котелюх, М. Ю. (2015). Особливості структурнофункціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда. *Український кардіологічний журнал, (1)*, 112–113.

13. Котовская, Ю. В. (2019). Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии. *РМЖ Медицинское обозрение, 10(1)*, 34-39

14. Лазарева, К. П., Сиченко, Ю. О., & Безродний, А. Б. (2012). Ефективність методів реперфузійної терапії у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. *Український науковомедичний молодіжний журнал, (2)*, 104.

15. Мергель, Т. В. (2015). Вплив проведеного стентування в гострий період інфаркта міокарда на перебіг серцевої недостатності у процесі відновного лікування. *Клінічна та експериментальна патологія, 4*, 94.

16. Мітченко, О. І., & Карпачов, В. В. (2011). Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України. *Серцево-судинні захворювання: рекомендації з*

діагностики, профілактики та лікування/За ред. ВМ Коваленка, МІ Лутая.— К.: Моріон, 68-79.

17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.03.2016р. № 164. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» *Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST»*

18. Обновленные рекомендации ACC/AHA/SCAI по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и перкутанными коронарными интервенциями (2015). *Практична ангіологія.*

19. Очеретяная, Н. (2012). Сартаны в практике врача-кардиолога: альтернатива иАПФ или оптимальный выбор. *Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 1(21), 62–63.

20. Погосова, Г. В., Оганов, Р. Г., Герасименко, Н. Ф., & Колтунов, И. Е. (2011). Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 3, 5–7.

21. Реброва, О. Ю. (2006). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. *МедиаСфера*, 312.

22. Сыволап, В. Д., Лашкул, Д. А., Григорьева, М. Ю., Федоренко, М. А., Сапронова, Ж. Э., & Гойденко, Е. А. (2011). Некомпактный миокард левого желудочка: современные аспекты, диагностика. *Патологія*, 8(1), 9–12.

23. Швед, М. І., Цуглевич, Л. В., Геряк, С. М., Ковбаса, Н. М, Прокопович, О. О., & Ястремська, І. О. (2019). Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики репер фузійного синдрому у хворих

на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (1), ISSN 1811–2471.

24. Швед, М. І., Цуглевич, Л. В., Киричок, І. Б., Бойко, Т. В., & Левицька Л. В. (2017). Кардіореабілітація хворих на гострий коронарний синдром, яким проведено реваскуляризацію коронарних артерій. *Галицький лікарський вісник*, 24(4), 34–38.

25. Aaron, P. M., & Ross, J. S. (2012). Statin cost effectiveness in primary prevention: A systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Research Notes*, 5, 373.

26. Abel, C. D., John, A. B., El-Hayek, G., Contreras, E., & Tamis-Holland, J. E. (2016). Meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with aspiration thrombectomy Vs. Conventional percutaneous coronary intervention during ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.*, 87(7), 1203–10.

27. Aimo, A., Vergaro, G., Ripoli, A., Bayes-Genis, A., Pascual Figal, D. A., de Boer, R. A., & et al. (2017). Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *JACC Heart Fail*, (5), 287–96.

28. Aleksova, A., Paldino, A., Beltrami, A. P., Padoan, L., Iacoviello, M., Sinagra, G., & Maisel, A. S. (2019). Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.*, 8(2), 270.

29. Andreas, S., Soren, J. B., Thomas, S., Jenny-Lou, N., Johannes, U., Karl-Philipp. R., & Holger, T. (2020). Impact of Right Atrial Physiology on Heart Failure and Adverse Events after Myocardial Infarction. *J Clin Med.*, 9(1), 210.

30. Andreas, S., Soren, J. B., Thomas, S., Jenny-Lou, N., Johannes, U., Karl-Philipp, R., & Ingo, E. (2019). Left Atrial Function with MRI Enables Prediction of Cardiovascular Events after Myocardial Infarction: Insights from the AIDA STEMI and TATORT NSTEMI Trials. *Radiology*, 293(2), 292–302.

31. Asthildur, A., Kirstine, R. V., Jannik, P., Gyorgy, S., Rolf, S., Jens P. G., & Kasper, I. (2018). High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.*, 259, 186–191.

32. Awan, A., Ogunti, R., Urooj, F., Gonzalez, H., Nitheesha, G., Rizwan, M., & Opoku-Asare, I. (2019). Timing of percutaneous coronary intervention in non-ST elevation acute coronary syndrome - Meta-analysis and systematic review of literature. *Cardiovasc Revasc Med.*, S1553-8389(19), 30653–0.

33. Ayman, E., Islam Y. E., Karim, M., Amr, F. B., Amgad, M., Ahmed, H. M., & Hani, J. (2019). Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.*, 12(18), 1825–1836.

34. Barnett, O., Polyetayeva, K., Halkevych, M., Lutsiv, N., Hrytsak, R., Blazhivska, I., & Kumurzhi, S. (2018). Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease. *Journal of Hypertension*, 36, e163.

35. Basalay, M. V., Yellon, D. M. & Davidson, S. M. (2020). Targeting myocardial ischaemic injury in the absence of reperfusion. *Basic Research in Cardiology*, 115, 63.

36. Basuray, A., French, B., Ky, B., Vorovich, E., Olt, C., Sweitzer, N. K., & Fang, J. C. (2014). Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*, 129(23), 2380-7.

37. Bayes-Genis, A., De Antonio, M., Galan, A., Sanz, H., Urritia, A., Cabanes, R., & et al. (2012). Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 14(1), 32–38.
38. Bayes-Genis, A., De Antonio, M., Villa, J., Penafiel, J., Galan, A., Barallat, J., & et al. (2014). Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectine-3. *J Am Coll Cardiol*, 63(2), 158–166.
39. Bayes-Genis, A., Nunez, J., & Lupon, J. (2017). Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: the new gold standard? *J Am Coll Cardiol*, 70, 2389–2392.
40. Bayes-Genis, A., Zamora, E., De Antonio, M., Galan, A., Villa, J., Urritia, A., & et al. (2013). Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*, 19(11), 768–775.
41. Bayes-Genis, A., Zhang, Y., & Ky, B. (2015). St2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.*, 115(7), 64B–69B.
42. Berezin, A. E., & Berezin A. A. (2019). Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *Journal of Cardiology and Therapy*, 6(1), 1–4.
43. Bonaa, K. H., & Steigen, T. (2017). Coronary angiography in non-ST-elevation acute myocardial infarction - whom and when? *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, 28, 137(22).
44. Borrayo-Sanchez, G., Rosas-Peralta, M., Ramirez-Arias, E., Saturno-Chiu, G., Estrada-Gallegos, Joel., Parra-Michel, R., & RENASCA IMSS group. (2018). STEMI and NSTEMI: Real-world Study in Mexico (RENASCA). *Arch Med Res*, 49(8), 609-619.
45. Borghi, C., Omboni, S., Novo, S., Vinereanu, D., Ambrosio, G., & Ambrosioni, E. (2018). Efficacy and Safety of Zofenopril Versus Ramipril in the Treatment of Myocardial Infarction and Heart Failure: A Review of the Published and Unpublished Data of the Randomized Double-Blind SMILE-4 Study.

Advances in Therapy, 35, 604–618.

46. Borja, I., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., & ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39(2), 119-177.

47. Bouriche, F., Yvorra, S., Hassan, A., Paganelli, F., Bonello, L., Luigi, S., & Attia, F. (2017). Management of NSTEMI in a hospital without interventional cardiology and without use of GRACE score: Does the clinician appreciation match the GRACE score calculated retrospectively for the coronarography delay? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 66(5), 288-294.

48. Breidthardt, T., Balmelli, C., Twenrenbold, R., Mosimann, T., Espinola, J., Haaf, P., & et al. (2013). Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail.*, 19(12), 821–828.

49. Broch, K., Ueland, T., Nymo, S. H., Kjekshus, J., Hulthe, J., Muntendam, P., & et al. (2012). Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*, 14(3), 268–277.

50. Brogan, R. A., Alabas, O., Almudarra, S., Hall, M., Dondo, T. B., Mamas, A. M. & Gale, C. P. (2019). Relative survival and excess mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 8(1), 68-77.

51. Cagri, K., Adnan, B., Mehmet, I., Dayangac, H. I., Hayran, M., Funda, K. A., & Musa, C. (2018). Prognostic value of plasma ST2 in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 18, 62 – 66.

52. Caixeta, A., Lansky, A. J., Mehran, R., Brener, S. J., Claessen, B., Genereux, P., & et al. (2013). Predictors of suboptimal TIMI flow after primary

angioplasty for acute myocardial infarction: results from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*, 9, 220-227.

53. Ciccone, M. M., Cortese, F., Gesualdo, M., Riccardi, R., Di Nunzio, D., Moncelli, M., & Scicchitano, P. (2013). A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules*, 18(12), 15314-28.

54. Coglianese, E. E., Larson, M. G., Vasan, R. S. & et al. (2012). Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham heart study. *Clin. Chem*, 58, 1673–1681.

55. Concept of the National Program "Healthy Nation for 2012-2016" [Electronic resource] - Access mode: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/828-2011-%D1%80>.

56. Daisuke, H., Myung, H. J., Shigeru, S., Min, C. K., Kyung, H. C., Khurshid, A., & Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. (2012). Clinical impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention: results from Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *J Cardiol*, 59(3), 249-57.

57. Dalal, J. J., Digrajkar, A., Das, B., Bansal, M., Toomu, A., & Maisel, A. S. (2018). ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality. *Indian Heart Journal*, 70(6), 822-827.

58. Daniels, L. B., Clopton, P., Iqbal, N., Tran, K., & Maisel, A. S. (2010). Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J*, 160(4), 721–728.

59. Daub, S., Lutgens, E., Munzel T., & Daiber, A. (2020). CD40/CD40L and related signaling pathways in cardiovascular health and disease - the pros and cons for cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8533.

60. deFilippi, C., Daniels, L., & Bayes-Genis, A. (2015). Structural heart disease and ST2: cross-sectional and longitudinal associations with echocardiography. *Am J Cardiol*, 115(7), 59B-63B.

61. Demyanets, S., Speidl, W. S., Tentzeris, I., Jarai, R., Katsaros, K. M., Farhan, S., & Wojta, J.. (2014). Soluble ST2 and Interleukin-33 Levels in Coronary Artery Disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome. *PLoS One*, 9(4), e95055.

62. Desmond, C., & Katira, R. (2018). Eplerenone in Post Myocardial Infarction Patients. *Cardiovascular Pharmacology*, 7(4), 1000245.

63. Dhillon, O. S., Narayan, H. K., Quinn, P. A. & et al. (2011). Interleukin 33 and ST2 in non-ST elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am. Hear J*, 161, 1163–1170.

64. Dickstein, K., Singaas, E. G., Manhenke, C. A., & Orn, S. (2016). Circulating Galectin-3 Levels Are Increased in Patients with Ischemic Heart Disease, but Are Not Influenced by Acute Myocardial Infarction. *Cardiology*, 134, 398-405.

65. Dieplinger, B., Egger, M., Gegenhuber, A., Haltmayer, M., & Mueller, T. (2015). Analytical and clinical evaluation of a rapid quantitative lateral flow immunoassay for measurement of soluble ST2 in human plasma. *Clinica Chimica Acta*, 451, 310–315.

66. Dieplenger, B., Egger, M., Poelz, W., & et al. (2011). Soluble ST2 is not independently associated with androgen and estragen status in healthy males and females. *Clin. Chem. Lab. Med*, 49, 1515–1518.

67. Dike, B. O., Lionel, H. O., Sandrine, L., Lacerda, L., Olusoji, A., & Karen, S. (2013). Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, 15(12), 899-904.

68. Dick, A., Schmidt, B., Guido, M., Bunck, A. C., Maintz, D., & Baebler, B. (2017). Left and right atrial feature tracking in acute myocarditis: A feasibility study. *Eur J Radiol.*, 89, 72–80.

69. Dike, B. O., Sandrine, L., Olusoji, M. A., & Karen, S. (2017). Soluble ST2 correlates with some indicators of right ventricular function in hypertensive heart failure. *Vasc Health Risk Manag*, 13, 311-316.

70. Douglas, P., Khandheria, B., Stainback, R. & et al. (2011). ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography : A report of the American college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group, American society of echocardiography, American college of emergency physicians, American society of nuclear cardiology, society for cardiovascular angiography and interventions, society of cardiovascular computed tomography, and the society for cardiovascular magnetic resonance endorsed by the American college of chest physicians and the society of critical care medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 24, 229-67.

71. Durga, J., Luxitaa, G., Thilagavathi, R., Masum, S., Vellala, E. D., & Melvin, G. (2018). Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes. *Eur J Clin Invest*, 48(9), e12994.

72. Dyleva, J. A., Gruzdeva, O. V., Akbasheva, O. E., Uchasova, E. G., Fedorova, N. V., Chernobaj, A. G., & Barbarash, O. L. (2015). Znachenie stimulirujushhego faktora rosta ST2 i NT-proBNP v ocenke postinfarktogo remodelirovaniya serdca. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 12, 63-71.

73. Eggers, K. M., Armstrong, P. W., Califf, R. M., Simoons, M. L., Venge P., Wallentin, L., & James, S. K. (2010). ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am. Heart J*, 159, 788–794.

74. El-Adawy, A. H., Algharbawy, A. R., Selim, T. E., & Abolemaaty Daoud, E. M. (2018). Serum soluble ST2 as a potential mediator in prediction of

heart failure after acute ST elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *The Journal of Medical Research*, 4(5), 240-244.

75. Elakabawi, K., Huang, X., Shah, S. A., Ullah, H., Mintz, G. S., Yuan, Z. & Guo, N. (2020). Predictors of suboptimal coronary blood flow after primary angioplasty and its implications on short-term outcomes in patients with acute anterior STEMI. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, 391.

76. Elbadawi, A., Elgendy, I. Y., Mahmoud, K., Barakat, A. F., Mentias, A., Mohamed, A. H., & Jneid, H. (2019). Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.*, 12(18), 1825–1836.

77. Eline, A. E. van der H., Christa, M. C., Ron, M., & Thelen, M. H. M. (2019). Fast 0/1-h algorithm for detection of NSTEMI: are current high-sensitivity cardiac troponin assays fit for purpose? An EQA-based evaluation. *Clin Chem Lab Med*, 57(12), 1999-2007.

78. ESC 2017 Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). (2018). *European Heart Journal*, 39(2), 119–177.

79. Etienne, P., Tabassome, S., Guillaume, C., Yves, C., Meyer, E., Pierre, C., & FAST-MI investigators. (2017). Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*, 136(20), 1908-1919.

80. Felker, G. M., Fiuzat, M., Thompson, V., Shaw, L. K., Neely, M. L., & Adams, K. F. (2013). Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure:

association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*, 6(6), 1172–1179.

81. Gaggin, H. K., Motiwala, S., Bhardwaj, A., Parks, K. A., & Januzzi, J. L. Jr. (2013). Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 6(6), 1206–1213.

82. Gagging, H. K., Szymonifka, J., Bhardwaj, A., Belcher, A., De Berardinis, B., Motiwala, S., & et al. (2014). Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitivity troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*, 2(1), 65–72

83. Ghali, R., Altara, R., Louch, W. E., Cataliotti, A., Mallat, Z., Kaplan, A., & George, W. B. (2018). IL-33 (Interleukin 33)/sST2 axis in hypertension and heart failure. *Hypertension*, 72(4), 818–828.

84. Gian, L. S., & Chiara, P. (2016). Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*, 4(13), 258.

85. Gilutz, H., Shindel, S., & Shoham-Vardi, I. (2019). Adherence to NSTEMI Guidelines in the Emergency Department: Regression to Reality. *Crit Pathw Cardiol*, 18(1), 40-46.

86. Gonzalez-Del-Hoyo, M., German, C., Carrasquer, A., Gil, B., Vasquez-Nunez, K., Carme, B., & Alfredo, B. (2019). Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin Cardiol*, 42(5), 546-552.

87. Gorenek, B., Lundqvist, C. B., Terradellas, J. B., Camm, A. J., Hindricks, G., Huber, K., & Kristiansen, S. B. (2015). Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *EuroIntervention*, 10(9), 1095-108.

88. Gruson, D., Lepoutre, T., Ahn, S. A., & Rousseau, M. F. (2014). Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int*

J Cardiol, 172(1), e250–e252.

89. Guntekin, U., Tosun, V., Kilinc, A. Y., Saydam, G., Korucuk, N., & Bozdemir, M. N. (2018). ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients are more likely to achieve lipid-lowering treatment goals: A retrospective analysis of patients presenting with first acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)*, 97(39), e12225.

90. Guzel, S., Serin, O., Guzel, E. C., Buyuk, B., Yilmaz, G., & Guvenen, G. (2013). Interleukin-33, Matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction. *Korean J. Intern. Med*, 28, 165–173.

91. Hall, A. S., Ferrari, R., & Fox, K. (2014). Prevention of myocardial infarction with ACE inhibitors. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, 19(3), 151–155.

92. Harrington, D. H., Stueben, F., & Lenahan, C. M. (2019). ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Medical and Surgical Interventions. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 31(1), 49-64.

93. Held, E. P., & Henry, T. D. (2018). When small vessels become big problems! Microvascular dysfunction in NSTEMI. *Catheter Cardiovasc Interv*, 92(6), 1075-1076.

94. Helle, S., Jacob, L., Mads, J. A., Niels, V., Thomas, E., Christian, H., & Jacob, E. M. (2016). Association diastolic function by echo and infarct size by magnetic resonance imaging after STEMI. *Scand Cardiovasc J*, 50(3), 172-9.

95. Ingeborg, E., E. G., Jan E. N., & Mai, T. L. (2015). Global Coronary Artery Plaque Area is Associated with Myocardial Hypoperfusion in Women with Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *J Womens Health (Larchmt)*, 24(5), 367-73.

96. Ioannis, M., Gennaro, G., Samantha, S., Usman, B., Roxana, M., Annapoorna, S. K., & George, D. D. (2016). Efficacy and safety of routine thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

undergoing primary percutaneous coronary intervention: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 87(4), 650-60.

97. Jacob, A. D., Colin, I. O., Meg, E. P., & Stephen, W. W. (2020). Development and implementation of an in-hospital bleeding risk model for percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*, S1553-8389(20), 30460-7.

98. Jamshed, J. D., Ponde, C. K., Brian, P., Srinivas, C. N., Joy, T., Sunil, K. & Bhupen, D. (2016). Time to shift from contemporary to high-sensitivity cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes. *Indian Heart J*, 68(6), 851-855.

99. Janosi, A., Ferenci, T., Koszegi, Z., Nagy, G., Jambrik, Z., Ruzsa, Z., & Andreka, P. (2019). Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA) - prevalence and prognosis. *Orv Hetil.*, 160(45), 1791–1797.

100. Januzzi Jr, J.L. (2013). ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*, 6(4), 493-500.

101. Januzzi, J. L., Mebazza, A., & Di Somma, S. (2015). ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*, 115(7), 26B–31B.

102. Jayanth, R. A., & Gerry, P. M. (2020). Cardiovascular magnetic resonance: applications and practical considerations for the general cardiologist. *Heart*, 106(3), 174-181.

103. Jessica, C. G., Jason, W., Amy, C. K., Alyyah, M., Inbal, R., Benjamin, G., & Richard, T. L. (2019). Dysregulation of IL-33/ST2 signaling and myocardial periarterial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*, 128, 179-186.

104. Jing, B., Lina, H., & Hongbin, L. (2020). Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP for predicting major adverse cardiovascular events in coronary heart failure. *Ann Palliat Med*, 9(4), 1976-1989.

105. Johannes, T. N., Alina, G, Nils, A. S., Stefan, B, Christina, M., & Dirk, W. (2020). Sex-Specific Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clin Med*, 9(7), 2124.
106. Jongwook, Y., Pyung, C. O., Minsu, K., Jeonggeun, M., Yae, M. P., Kyoungsoon, L., & Woong, C. K. (2017). Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One*, 12(8), e0182829.
107. Justin, A. E., Paul, W. A., Christopher, B. G., Pierre, T., Amanda, S., Raymond, J. K., & Manesh, R. P. (2010). Predicting chronic left ventricular dysfunction 90 days after ST-segment elevation myocardial infarction: An Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) Substudy. *Am Heart J*, 160(2), 272-8.
108. Kaminska, J., Koper, O. M., Siedlecka-Czykier, E., Matowicka-Karna, J., Bychowski, J., & Kemonia, H. (2018). The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi J Biol Sci*, 25(7), 1263-1271.
109. Katarzyna, M., Cristina, B., Giulia, d'A., Carla, G., Ivana, K., Stephen, D. P., & Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP). (2020). Diagnosis of myocardial infarction at autopsy: AECVP reappraisal in the light of the current clinical classification. *Virchows Arch*, 476(2), 179-194.
110. Kercheva, M., Ryabova, T., Gusakova, A., Suslova, T. E, Ryabov, & V., Karpov, R. S. (2019). Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*, 13, 1179546819842804.
111. Khoury, C. E., Bochaton, T., Flocard, E., Serre, P., Tomasevic, D., Mewton, N., & Bonnefoy-Cudraz, E. (2017). Five-year evolution of reperfusion

strategies and early mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in France. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 6(7), 573-582.

112. Kimenai, D. M., Janssen, E. B. N. J., Eggers, K. M., Lindahl, B., Hester M. den R., Bekers, O., & Meex, S. J. R. (2018). Sex-Specific Versus Overall Clinical Decision Limits for Cardiac Troponin I and T for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Clin Chem*, 64(7), 1034-1043.

113. Kisa, H. C., Adriana, B., Joao, C., David, N., Rui, G., Joao, A. P., & Jose, A. (2019). New-Onset Atrial Fibrillation in St-Segment Elevation Myocardial Infarction: Predictors and Impact on Therapy And Mortality. *Arq Bras Cardiol*, 113(5), 948-957.

114. Kohli, P., Bonaca, M. P., Kakkar, R., Kudinova, A. Y., Scirica, B. M., Sabatine, M. S., & Morrow, D. A. (2012). Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin. Chem*, 58, 257–266.

115. Ky, B., French, B., McCloskey, K., Rame, J. E., McIntosh, E., Shahi, P., & Cappola, T. P. (2010). High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 4, 180-187.

116. Lassus, J., Gayat, E., Mueller, C., Peacock, W. F., Spinar, J., Harjola, V. P., & et al. (2013). Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol*, 168(3), 2186–2194.

117. Lax, A., Sanchez-Mas, J., Asensio-Lopez, M. C., Fernandez-Del Palacio, M. J., Caballero, L., & et al. (2015). Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC Heart Fail*, 3, 50–8.

118. Laxmi, S. M., Theresa, M. B., Holli, A. D., Cindy, L. G., Harlan, M. K., Michelle, & American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council

on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, & Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2016). Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 133(9), 916–47.

119. Lichtenauer, M., Peter, J., Bernhard, W., Vera, P., Ilonka, R., Christian, J., & Rudin, P. (2017). A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. *ur J Intern Med*, 44, 31-38.

120. Linlin, G., & Jing, L. (2019). Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*, 39(6), 20182441.

121. Liu, X., Hammel, M., Yanfeng, H., Tainer, J. A., U-Ser, J., Linqi, Z., & Wang, X. (2013). Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *PNAS*, 110(37), 14918-14923.

122. Lori, B. D., Clopton, P., & Iqbal, N. (2010). Association of ST2 levels with cardiac structure and mortality in outpatients. *American Heart Journal*, 160, 721-728.

123. Luis, P., Rui, P., Sergio, N. B., Paulo, D., Ana, C. F., Marco, C., & Lino, G. (2014). Improving risk stratification in non-ST-segment elevation myocardial infarction with combined assessment of GRACE and CRUSADE risk scores. *Arch Cardiovasc Dis*, 107(12), 681–9.

124. Lukasz, K., Jolanta, M., Anna, K, Niwinska, M. M., Zalewska-Adamiec, M., Bachorzewska-Gajewska, H., & Slawomir, D. (2020). Impact of renal function on patients with acute coronary syndromes: 15,593 patient-years study. *Ren Fail*, 42(1), 881–889.

125. Lupon, J., Gaggin, H. K., de Antonio, M., Domingo, M., Galan, A., Zamora, E., & Bayes-Genis, A. (2015). Biomarker-assist score for reverse

remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*, 184, 337-43.

126. Lupon, J., Sanders-van, W. S., Januzzi, J. L., de Antonio, M., Gaggin, H. K., Pfisterer, M., & et al. (2016). Prediction of survival and magnitude of reverse remodeling using the ST2-R2 score in heart failure: A multicenter study. *Int J Cardiol*, 204, 242–7.

127. Lupu, S., & Agoston-Coldea, L. (2015). Soluble ST2 in Ventricular Dysfunction. *Adv Clin Chem*, 69, 139-59.

128. Luxitaa, G., Durga, J., Masum, S., Dhandapani, V. E., & Melvin, G. (2020). Factors which Influence the Levels of ST-2, Galectin-3 and MMP-9 in Acute Coronary Syndrome. *ardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 20(1), 64–73.

129. Mahmoud, B., Babikir, K., Yazan, Z., Owais, B., Adam, C., Tarek, H., & Deepak, L. B. (2020). Meta-analysis of optimal timing of coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*, 95(2), 185-193.

130. Mahmoud, B., Yazan, Z., Babikir, K., Owais, B., Al-Abdouh A., Harsukh, D., & Mohammad, L. A. (2019). Optimal timing of coronary intervention in patients resuscitated from cardiac arrest without ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI): A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 144, 137-144.

131. Maisel, A. S. (2012). Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians. *Jaypee Brothers Publishers*, 256C.

132. Maisel, A. S., Richards, A. M., Pascual-Figal, D., & Mueller, C. (2015). Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*, 105(7), 32B–37B.

133. Manfredonia, L., Lanza, G. A., Crudo, F., Lamendola, P., Graziani, F., Villano, A., & Crea, F. (2019). Diagnostic role of echocardiography in patients

admitted to the emergency room with suspect no-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(2), 826-832.

134. Manzano-Fernandez, S., Januzzi, J. L., Pastor-Perez, F. J., Bonaque-Gonzales, J. C., Boronat-Garcia, M., & Pascual-Figal, D. A. (2012). Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology*, 122(3), 158–166.

135. Marek, K., Magdalena, K., Jacek, K., & Grazyna, S. (2017). High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 54(3), 143-172.

136. Mariam, L. A., Ronit, K., Keith, A. B., Zeenat, Y. B., Frank, C. B., de Boer I. H., & Nisha, B. (2018). Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney Int Rep*, 4(1), 103-111.

137. Marino, R., Magrini, L., Orsini, F., Russo, V., Cardelli, P., Salerno, G., & GREAT NETWORK. (2017). Comparison Between Soluble ST2 and High-Sensitivity Troponin I in Predicting Short-Term Mortality for Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Ann Lab Med*, 37(2), 137-146.

138. Marli, S., Coetzee, A. R., & Lochner, A. (2020). The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34(9), 2501-2512.

139. Meeusen, J. W., Johnson, J. N., Gray, A., & et al. (2015). Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem*, 48(18), 1337-1340.

140. Micaela, I., Evan, S., Toby, R., Rebecca, T., Paul, K., Deepakraj, G., & Ron, W. (2020). Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? *Am J Cardiol*, 125(2), 165-168.

141. Michael, G. N., Alexandra, M. H., Harlan, M. K., Terrence, E. M., Rachel, P. D., Karen, P. A., & John, A. D. (2019). Sex-Based Differences in

Presentation, Treatment, and Complications Among Older Adults Hospitalized for Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 12(10), e005691.

142. Milleron, O., Bouleti, C., Mazouz, S., Brochet, E., Rouzet, F., Nataf, P., & Jondeau, G. E. (2017). Mitral regurgitation: an unusual cause of acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 18(10), 1163–1169.

143. Ming-Bo, Z, Chen, G., Min, L., Yong-Hui, L., Yu-Dong, F., & Zhi-Lu, W. (2019). Comparison of early and delayed invasive strategies in short-medium term among patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14(8), e0220847.

144. Minicucci, M. F., Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Paiva, S. A. R., & Zornoff, L. A. M. (2011). Heart Failure After Myocardial Infarction: Clinical Implications and Treatment. *Clin. Cardiol*, 34(7), 410–414.

145. Moritz, M., Albert, T., Bernhard, W., Richard, R., Vera, P., Christian, J., & Martin, B. (2020). Novel Biomarkers in Patients with Chronic Kidney Disease: An Analysis of Patients Enrolled in the GCKD-Study. *J Clin Med*, 9(3), 886.

146. Mustafa, U. S., Tunahan, A., Mustafa, O. C., Ferit, A., Nail, G. S., Huseyin, K., & Ali, R. D. (2019). The Elevated Soluble ST2 Predicts No-Reflow Phenomenon in ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.*, 26(11), 970-978.

147. Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., & ESC Scientific Document Group. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 40(2), 87-165.

148. Niannian, L., Tao, H., Xiang, G., Wenxue, Y., Wenjie, K., Qiaozhen, L., & Jiming, Y. (2020). The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(9), e0238775.

149. Nichols, M., Townsed, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2013). European cardiovascular disease in Euroupe: epidemiological update. *European Heart Journal*, 34, 3028 – 3034.

150. Nordenskjold, A. M., Lagerqvist, B., Baron, T., Jernberg, T., Hadziosmanovic, N., Reynolds, H. R, & Lindahl, B. (2019). Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med.*, 132(3), 335–346.

151. Nuria, A., Josep, L., Jaume, B., Marta, de A., Mar, D., Elisabet, Z., & Bayes-Genis, A. (2016). Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovasc Diabetol*, 15(1), 151.

152. O’Meara, E., Prescott, M. F., Claggett, B., Rouleau, J. L., Chiang, Lu-May, Solomon, S. D., & Zile, M. R. (2018). Independent prognostic value of serum soluble ST2 measurements in patients with heart failure and a reduced ejection fraction in the PARADIGM-HF trial (prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure). *Circulation: Heart Failure*, 11, e004446.

153. Palacios, R. J. M., Galvan, G. E., Ficker, L. G. B., Jimenez, k T. O., Diaz, L. G. E., Baena, S. E., & Medellin, M. B. (2011). Results of primary angioplasty in patients more than 75 years old with acute myocardial infarction. Comparative study *Rev Mex Cardiol*, 22 (1), 17-23.

154. Papadopoulos, K., Lekakis, I., & Nicolaidis, E. (2017). The Predictive Value of the Syntax Score in Patients With Chronic Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting: A Pilot Study. *Open Cardiovasc Med J*, 11, 28–32.

155. Parikh, R. H., Seliger, S. L., Christenson, R., Gottdiener, J. S., Psaty, B. M., & deFilippi, C. R. (2016). Soluble ST2 for prediction of heart failure and cardiovascular death in an elderly, community *Journal of the American Heart Association*, 5(8), e003188.

156. Pascual-Figal, D. A, & Januzzi, J. L. (2015). The biology of ST2: The

international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*, 115, 3B–7B.

157. Pascual-Figal, D., Perez-Martinez, M. T., Asensio-Lopez, M. C., Sanchez-Mas, J., Garcia-Garcia, M. E., Martinez, C. M., & Lax, A. (2018). Pulmonary production of soluble ST2 in heart failure. *Circ Heart Fail*, 11, e005488.

158. Patil, R. S., & Natarajan, K. U. (2015). Serum levels of the ST2 (IL-1 receptor family) to predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Indian Heart Journal*, 67(1), S36.

159. Patnode, C. D., Evans, C. V., Senger, C. A., Redmond, N., & Lin, J. S. (2017). Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 318(2), 175-193.

160. Pecherina, T., Kutikhin, A., Kashtalap, V., Karetnikova, V., Gruzdeva, O., Hryachkova, O., & Barbarash, O. (2020). Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel)*, 10(5), 301.

161. Perera, R., McFadde, E., McLella, J., Lung, T., Clarke, P., Perez, T., & Stevens, R. (2015). Optimal strategies for monitoring lipid levels in patients at risk or with cardiovascular disease: a systematic review with statistical and cost-effectiveness modelling. *Health Technol Assess*, 19(100), 1-401

162. Pfetsch, V., Veronika, S., Andrea, J., Dhayana, D., Ute, M., Hermann, B., & Dietrich, R. (2017). Increased Plasma Concentrations of Soluble ST2 Independently Predict Mortality but not Cardiovascular Events in Stable Coronary Heart Disease Patients: 13-Year Follow-up of the KAROLA Study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 31(2), 167-177.

163. Pickering, J. W., Young, J. M., George, P. M., Pemberton, C. J., Watson, A., Aldous, S. J., & Than, M. P. (2020). Early kinetic profiles of troponin I and T measured by high-sensitivity assays in patients with myocardial infarction. *Clin Chim Acta*, 505, 15-25.

164. Pollack, C. V., Amin, A., Wang, T., Deitelzweig, S., Cohen, M., Slattery, D., & Kaatz, S. (2020). Contemporary NSTEMI management: the role of the hospitalist. *Hosp Pract (1995)*, 48(1), 1-11.

165. Pusceddu, I., Dieplinger, B., & Mueller, T. (2019). ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta*, 495, 493-500.

166. Puymirat, E., Bonaca, M., Fumery, M., Tea, V., Aissaoui, N., Lemesles, G., & FAST-MI investigators. (2019). Atherothrombotic risk stratification after acute myocardial infarction: The Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score for Secondary Prevention in the light of the French Registry of Acute ST Elevation or non-ST Elevation Myocardial Infarction registries. *Clin Cardiol*, 42(2), 227-234.

167. Richards, M., Di Somma, S., & Mueller, T. (2015). ST2 in Stable and Unstable Ischemic Heart Diseases. *Am. J. Cardiol*, 115(7), 48–58.

168. Roberto, M. L., Luigi, P. B., Mor-Avi, V., Jonathan, A., Anderson, A., Laura, E., & Jens-Uwe, V. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28(1), 1-39.

169. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., & ESC Scientific Document Group. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without

Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37(3):267-315.

170. Ruisong, M., Xiaorong, H., Gangying, H., Chunfeng, Y., Changjiang, Z., Xuefei, L., & Hong, J. (2015). The protective role of interleukin-33 in myocardial ischemia and reperfusion is associated with decreased HMGB1 expression and up-regulation of the P38 MAPK signaling pathway. *PLoS ONE*, 10(11), e0143064.

171. Rupprecht, H. J., Geeren, M., Geeren, M., Weilemann, S., & Schuster, H. P. (2019). Acute coronary syndrome without ST-elevation (NSTEMI-ACS). *Herz*, 44(1), 10-15.

172. Samuli, L. E., Heikki, V. H., Olli-Pekka, P., Antti, M. K., Johanna, A. M., Tuomas, & Junttila, M. J. (2018). Biomarkers as predictors of sudden cardiac death in coronary artery disease patients with preserved left ventricular function (ARTEMIS study). *PLoS One*, 13(9), e0203363.

173. Sanin, V., Pfetsch, V., Jaensch, A., Dallmeier, D., Ute, M., Brenner, H., Koenig, W., Dietrich, R., & Deutsches Herzzentrum Munchen. (2017). Increased concentrations of soluble ST2 independently predict cardiac and total mortality but not non-fatal cardiovascular events in stable coronary heart disease patients: 13-year follow-up of the KAROLA study. *Journal of the American College of Cardiology*, 69, (11), 1-2569.

174. Santeri, N., Olavi, U., Samuli, L., Tuomas, K., Antti, K., Juhani, J., & Juha, P. (2017). Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 248, 173-178.

175. Shah, K. B., Kop, W. J., Christenson, R. H., Diercks, D. B., Henderson, S., Hanson, K., & deFilippi, C. R. (2011). Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical Chemistry*, 57(6), 874–882.

176. Sharim, J., & Daniels, L. B. (2020). Soluble ST2 and soluble markers

of fibrosis: emerging roles for prognosis and guiding therapy. *Current Cardiology Reports*, 22, 41.

177. Sibtain, A., Jafri, L., Raheem, A., Shakeel, S., & Siddiqui, I. (2019). Performance Evaluation of Cardiac Troponin I Assay: A Comparison Between the Point-of-care Testing Radiometer AQT90 FLEX and the Central Laboratory Siemens Advia Centaur Analyzer. *Cureus*, 11(3), e4231.

178. Souza, T. M. B., Cerqueira, A. M. S., Suerdieck, J. J. G., Sa, N. C., Sodre, G. S., Correia, V. C. A., & Correia, L. C. L. (2020). Prognostic Value of NT-proBNP versus Killip Classification in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(4), 666-672.

179. Subir, B., Shilpkumar, A., Sravya, M. B., Al-Hijji, M., Yogesh, N. V. R., Parshva, P., & Abhishek, D. (2018). Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Among Patients With Chronic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Comparison of Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Management. *J Am Heart Assoc*, 7(6), e007920.

180. Suzhen, G., Lian, J., Degang, C., Li, P., Shaoying, L., & Chengzhi, L. (2019). Early Renal-Protective Effects of Remote Ischemic Preconditioning in Elderly Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). *Med Sci Monit*, 25, 8602-8609.

181. Thabo, M., Nanchen, D., Meier, D., Gencer, B., Klingenberg, R., Raber, L., & Fournier, S. (2020). Optimal Timing of Invasive Coronary Angiography following NSTEMI. *J Interv Cardiol.*, 8513257.

182. The GUSTO Investigators. (2010). An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 329, 673-682.

183. Thompson G. & Parhofer K. G. (2019). Current role of lipoprotein apheresis. *Current Atherosclerosis Reports*, 21, 26.

184. Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update *European Heart Journal*, 37(42), 3232–3245.

185. Tseng, C. C., Huibers, M. M., van Kuik, J., de Weger, R. A., Vink, A., & de Jonge, N. (2018). The interleukin-33/ST2 pathway is expressed in the failing human heart and associated with pro-fibrotic remodeling of the myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*, 11, 15-21.

186. Turan, E., Mustafa, C., Ali, G. O., Savas, O., Abdulkadir, U., Sedat, O. K., & Tuncay, K. (2020). Prolonged QRS independently predicts long-term all-cause mortality in patients with narrow QRS complex undergoing coronary artery bypass grafting surgery (9-year follow-up results). *Kardiochir Torakochirurgia Pol.*, 17(3), 117-122.

187. Valensi, P., & Meune, C. (2019). Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction : Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*, 44(3), 210-217.

188. van den Berg, V. J., Umans, A. W. M., Milos, B., Rohit, M. O., Folkert, W. A., Pim van der Harst, & Akkerhuis, K. M. (2020). Stabilization patterns and variability of hs-CRP, NT-proBNP and ST2 during 1 year after acute coronary syndrome admission: results of the BIOMArCS study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58, 12.

189. van Vark, L. C., Lesman-Leegte, I., Baart, S. J., Postmus, D., Pinto, Y. M., Orsel, J. G., & et al. (2017). Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 70, 2378-88.

190. Vasiliki, T., Gerasimos, S., Evanthia, B., Panoilia, M-E, Papastavrou, A., Kokosias, G., & Tousoulis, D. (2020). The Predictive Role for ST2 in Patients with Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. *Curr Med Chem.*, 27(27), 4479-4493.

191. Vianello, E., Dozio, E, Tacchini, L., Frati, L., & Massimiliano, M. C. R. (2019). ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.*, 116, 105619.
192. Villacorta, H., & Maisel, A. S. (2016). Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(2).
193. Wang T.J., Wollert K.S., Larson M.G., & et al. (2012). Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress. *The Framingham Heart Study. Circulation*, 126, 1596–1604.
194. Weinberg, E. O., Shimpo, M., De Keulenaer, G. W., & et al. (2020). Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 106, 2961-2966.
195. Wei-Ping, H., Xuan, Z., Lei, H., Xi, S., Cheng-Wei, L., & Ming-Xiang, W. (2018). Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chin Med J (Engl)*, 131(11), 1282-1288.
196. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.
197. William, S. J., Veronique, L. R., Allan, S. J., Susan, A. W., Omar, F. A., Ruoxiang, J., Manemann, S. M., & Enriquez-Sarano, M. (2017). Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med.*, 130(9), 1112.e9-1112.e15.
198. Wu, A. H., Wians, F., & Jaffe, A. (2013). Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic health failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J.*, 165(6), 995-999.

199. Xintian, L., Yuanping, H., Weiping, H., Gangcheng, Z., Shuzheng, C., Xinsheng, Y., Ling, L., Litao, Z., & Xuan, Z. (2019). Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI. *Int Heart J.*, 60(1), 19-26.
200. Xi-Ying, W., Fen, Z., Chi, Z., Liang-Rong, Z., & Jian, Y. (2020). The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int.*, 2018035.
201. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozcurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., & et al. (2013). American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 62(16), 147–e239.
202. Ying-Hwa, C., Shao-Sung, H., & Shing-Jong, L. (2018). TIMI and GRACE Risk Scores Predict Both Short-Term and Long-Term Outcomes in Chinese Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin.*, 34(1), 4-12.
203. Zagidullin, N., Motloch, L. J., Gareeva, D., Hamitova, A., Lakman, I., Krioni, I., & Pavlov, V. (2020). Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J. Clin. Med.*, 9, 550.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Іванов В. П. Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій / В. П. Іванов, І. А. Межієвська, В. Ю. Масловський // Львівський Медичний Часопис. – 2020. – № 1 (том XXVI). – С. 20–25.
2. Mezhiievska I. ST2 Plasma Level in Patients with Acute Myocardial Infarction Without ST Elevation and Different Clinical Characteristics / I. Mezhiievska, V. Ivanov, V. Maslovskiy // EUREKA: Health Sciences. – 2020. – № 1. – С. 47–54.
3. Межієвська І. А. Співвідношення структурно-функціонального стану міокарда з плазмовим рівнем стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST / І. А. Межієвська // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – № 35 – С. 38-42.
4. Іванов В. П. Клінічно-прогностична роль стимулюючого фактору росту в пацієнтів із різною серцево-судинною патологією / В. П. Іванов, І. А. Межієвська, В. Ю. Масловський // Львівський Медичний Часопис. – 2019. – № 1 (том XXV). – С. 82–88.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

5. Mezhiievskia I. A. 39-year-old childbearing potential woman in lactation period suffering from STEMI / I. A. Mezhiievskia; V. I. Maslovskiy; I. I. Leta; Y. V. Maslovskiy // European Journal of Heart Failure. – 2019. – № 21 (Suppl. S1) 1-2. – С. 487.

6. Межієвська І. А. Клініко-прогностична роль стимулюючого фактору росту гену 2 у плазмі в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST / І. А. Межієвська // Матеріали ХХІІ науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 15-16.

7. Mezhiievskia I. A. NSTEMI course depending on GRACE scale risk and ST2 plasma level / I. A. Mezhiievskia, V. I. Maslovskiy, V. P. Ivanov // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Volume 9 (S2). – С. 170 – 172.

Апробація результатів дисертації

- VI Всесвітній Конгрес з серцевої недостатності (Афіни, Греція 2019 р.) – публікація та стендова доповідь;
- Матеріали ХХІІ науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (Вінниця 2019 р.) – публікація та стендова доповідь;
- Європейський Конгрес з гострою серцево-судинною патологією (Афіни, Греція 2020 р.) – публікація та стендова доповідь.

Додаток Б
Акти впроваджень



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП ВРЦСП, м. Вінниця

І.В. Данильчук

“ 19 ” 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в відділенні для хворих на інфаркт міокарда КНП ВРЦСП, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, ускладнених серцевою недостатністю, гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності, гострої СН, яка відповідає Killip III).		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“ 19 ” 10 2020 р.

Щербак В.П.
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



Б2



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП ВРЦСП, м. Вінниця

І.В. Данильчук

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в відділенні для хворих з порушенням ритму КНП ВРЦСП, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, ускладнених серцевою недостатністю, гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності, гострої СН, яка відповідає Killip III).		

8. Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження: немає.

“ 19 ” 10 2020 р.

Восенко О.А.
 відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)





“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор КНП ВОКЛ
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

“09” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в кардіологічному відділенні КНП ВОКЛ ім. М.І Пирогова, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, ускладнених серцевою недостатністю, гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності, гострої СН, яка відповідає Killip III).		

8. Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження: немає.

“ 9 ” _____ 2020 р.

Іванова Олена
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)





“ЗАТВЕРДЖУЮ ”

Проректор з наукової роботи
ВНМУ ім. М.І Пирогова, м. Вінниця

О.В. Власенко

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в навчально-педагогічний та лікувальний процес кафедри "Терапевтичних дисциплін та сімейної медицини" ФПО ВНМУ ім. М.І Пирогова
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, ускладнених серцевою недостатністю, гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (розвиток гострих порушень серцевого ритму і провідності, гострої СН, яка відповідає Killip III).		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“ 24 ” 11 2020 р.

Зав. кафедри, професор Н.І. Осовська
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)

Б5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
ВНМУ ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця

О.В. Власенко

2020 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострих порушень ритму в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в навчально-педагогічний та лікувальний процес кафедри "Терапевтичних дисциплін та сімейної медицини" ФПО ВНМУ ім. М.І Пирогова
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси розвитку гострих порушень ритму (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“24” 11 2020 р.


Зав. кафедри, професор Н.Ю. Осовська
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор КНП ВОКЛ
ім. М.І Пирогова, м. Вінниця

“09” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

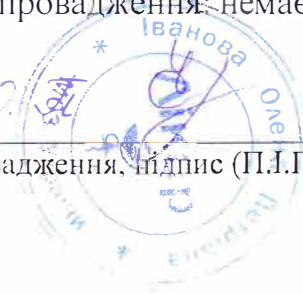
1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострих порушень ритму в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в кардіологічному відділенні КНП ВОКЛ ім. М.І Пирогова, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси розвитку гострих порушень ритму (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“ 9 ” _____ 2020 р.

Іванова О. _____
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



Б7
 “ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП ВРЦСП, м. Вінниця
 І.В. Данильчук
 “ 19 ” “ 10 ” 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострих порушень ритму в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в відділенні для хворих з порушенням ритму КНП ВРЦСП, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, з та без ускладнень гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси розвитку гострих порушень ритму (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“ 19 ” “ 10 ” 2020 р.

Василько А.С.
 відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



Б8



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП ВРЦСП, м. Вінниця

І.В. Данильчук

“13” 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострих порушень ритму в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Особливості структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазмового рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 / EUREKA: Health Sciences. – 2020.– № 1. – С. 47-54.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в відділенні для хворих на інфаркт міокарда КНП ВРЦСП, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострими порушеннями серцевого ритму і провідності.
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси розвитку гострих порушень ритму (часта ШЕ з епізодами нестійкої ШТ, пароксизми ШТ і ФП) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження: немає.

“19” 7 2020 р.

ЩЕРБАК В.П. (П.І.П.)

відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП ВРЦСП, м. Вінниця

І.В. Данильчук

“ 19 ” 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

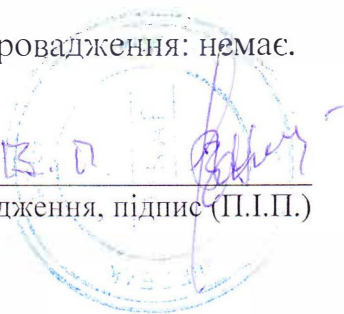
1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій / Львівський Медичний Часопис. – 2020. – № 1 (том XXVI). – С. 20-25.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в відділенні для хворих на інфаркт міокарда КНП ВРЦСП, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострою СН (Killip III).
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси виникнення гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“ 19 ” 7 2020 р.

Щербак В.П. 
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



БЮ



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП ВРЦСП, м. Вінниця

І.В. Данильчук

“19” 10

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій / Львівський Медичний Часопис. – 2020. – № 1 (том XXVI). – С. 20-25.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в відділенні для хворих з порушенням ритму КНП ВРЦСП, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострою СН (Killip III).
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси виникнення гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження: немає.

“19” 10 2020 р.

Восенко С.А. [Signature]
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)





“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП ВОКЛ

М. М.І Пирогова, м. Вінниця

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій / Львівський Медичний Часопис. – 2020. – № 1 (том XXVI). – С. 20-25.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в кардіологічному відділенні КНП ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострою СН (Killip III).
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси виникнення гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. **Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження:** немає.

“ 9 ” 12 2020 р.

Гванова О.Т.
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)



Б12

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи

ВНМУ ім. М.І Пирогова, м. Вінниця

О.В. Власенко

2020 р.


**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції до впровадження:** «Прогнозування ризику розвитку гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST».
2. **Ким запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; автор: Межієвська І.А.
3. **Джерело інформації:** Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі та ризику несприятливих подій / Львівський Медичний Часопис. – 2020. – № 1 (том XXVI). – С. 20-25.
4. **Назва лікувально-профілактичної установи:** впроваджено в навчально-педагогічний та лікувальний процес кафедри "Терапевтичних дисциплін та сімейної медицини" ФПО ВНМУ ім. М.І Пирогова
5. **Строки впровадження:** з 2020 р. по 2021 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 90 хворих на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST з та без ускладнень гострою СН (Killip III).
7. **Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, що впровадила
Дає можливість оцінити шанси виникнення гострої СН (Killip III) в гострому періоді інфаркту міокарда без елевації сегмента ST.		

8. Зауваження, пропозиції організації, яка проводила впровадження: немає.

“24” 11 2020 р.


Зав. кафедри, професор Н.Ю. Осовська
відповідальний за впровадження, підпис (П.І.П.)

Додаток В

Таблиця 4.4

**Особливості анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з ІМбелST
залежно від рівня ST2 у плазмі**

Особливості анатомічного ураження коронарного русла	1. ВН рівень ST2	2. ВП рівень ST2	3. ВВ рівень ST2	P
1	2	3	4	5
Кількість хворих	23	44	23	-
Наявність а/б в басейні стовбуру ЛКА	1 (4,3%)	2 (4,5%)	6 (26,1%)	P1-3=0,04 P2-3=0,01
Наявність ГЗС в стовбурі ЛКА	-	-	-	-
Наявність а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	17 (73,9%)	30 (68,2%)	15 (65,2%)	НД
Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	13 (56,5%)	28 (63,6%)	15 (65,2%)	НД
Тяжкість стенозу в балах	2,51±0,12	2,37±0,11	2,58±0,13	НД
Наявність а/б в басейні ОГ ЛКА	8 (34,8%)	21 (47,7%)	12 (52,2%)	НД
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА	4 (17,4%)	17 (38,6%)	11 (47,8%)	P1-3=0,03

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
Тяжкість стенозу в балах	2,21±0,16	2,33±0,13	2,69±0,18	P1-3=0,04
Наявність а/б в басейні ПКА	8 (34,8%)	14 (31,8%)	7 (30,4%)	НД
Наявність ГЗС в басейні ПКА	3 (13,0%)	13 (29,5%)	6 (26,1%)	НД
Тяжкість стенозу в балах	1,75±0,25	2,21±0,15	2,48±0,24	P1-3=0,03
Відсутність ГЗС КА	7 (30,4%)	5 (11,4%)	1 (4,3%)	P1-3=0,02
ГЗ односудинне ураження	12 (52,2%)	28 (63,6%)	15 (65,2%)	НД
ГЗ двохсудинне ураження	4 (17,4%)	5 (11,4%)	7 (30,4%)	P2-3=0,05
ГЗ трьохсудинне ураження	0 (0)	6 (13,6%)	3 (13,0%)	НД
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	3,01±0,32	3,58±0,20	3,97±0,30	P1-3=0,03

Примітки:

1. а/б – атеросклеротичні бляшки, ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, ГКЗ – гемодинамічно значущий стеноз (> 50%), КА – коронарні артерії, ЛКА – ліва коронарна артерія, ДГ – діагональна і ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії, ПКА – права коронарна артерія, ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії; ВН, ВП і ВВ – відносно низький, відносно помірний і відносно високий рівень відповідно, ST2–стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2

2. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за one-way ANOVA & LSD

Таблиця 4.5

Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з різними формами ІХС

ЕхоКГ-показники	Клінічні форми ІХС			
	1. ІМбелST	2. НС	3. ІМелST	4. СтН
1	2	3	4	5
Кількість хворих	90	25	25	25
ДА, мм	33 (31; 36)	33 (30; 36)	34 (32; 37)	36 (35; 37)
іДА, мм/м ²	17,0 (15,9; 18,6)	16,2 (15,6; 16,9)	17,6 (16,0; 18,8)	18,1 (16,7; 19,7)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test:p2-4=0,008</i>				
АЖ, мм рт. ст/мл	0,61 (0,41; 0,73)	0,47 (0,33; 0,67)	0,60 (0,35; 0,71)	0,54 (0,39; 0,79)
ЛП, мм	40 (39; 44)	38 (37; 40)	39 (38; 42)	40 (37; 43)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test:p1-2=0,01</i>				
іЛП, мм/м ²	20,4 (19,1; 21,2)	19,9 (18,6; 21,3)	19,5 (18,5; 21,0)	20,2 (18,1; 23,0)
ПП, мм	36 (33; 37)	35 (35; 38)	35 (34; 36)	35 (33; 36)
ЛП/ПП	1,14 (1,11; 1,26)	1,10 (1,05; 1,14)	1,11 (1,06; 1,16)	1,12 (1,11; 1,19)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test:p1-2=0,04</i>				

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
КСР, мм	34 (32; 36)	32 (31; 39)	38 (35; 41)	35 (32; 39)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-3=0,0006, p2-3=0,01, p3-4=0,04</i>				
КДР, мм	50 (47; 53)	49 (47; 54)	54 (49; 55)	51 (49; 56)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-3=0,01, p2-3=0,03</i>				
ПШ, мм	26 (25; 27)	25 (25; 27)	27 (25; 27)	26 (25; 27)
ПШ/КДР	0,53 (0,50; 0,55)	0,50 (0,48; 0,55)	0,50 (0,48; 0,51)	0,51 (0,49; 0,55)
ФВ, %	60 (56; 63)	60 (54; 61)	51 (48; 56)	57 (51; 61)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-3=0,0003, p2-3=0,001, p3-4=0,03</i>				
Випадки з ФВ в межах 50-40%	12 (13,3%)	1 (4,0%)	10 (40,0%)	3 (12,0%)
<i>P за критерієм χ^2: p1-3=0,003, p2-3=0,002, p3-4=0,02</i>				
Випадки з ФВ < 40%	2 (2,2%)	0 (0)	4 (16,0%)	0 (0)
<i>P за критерієм χ^2: p1-3=0,006, p2-3=0,04, p3-4=0,04</i>				
Ve/Va	0,68 (0,59; 0,97)	0,61 (0,57; 0,70)	0,80 (0,68; 1,49)	0,67 (0,58; 0,75)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-3=0,03, p2-3=0,002, p3-4=0,02</i>				
ІЛС	2,43 (1,62; 3,00)	1,00 (1,00; 1,62)	2,75 (2,25; 3,25)	1,00 (1,00; 2,62)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-2=0,0008, p2-3<0,0001, p1-4=0,006, p3-4=0,0004</i>				

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
ТМШПД, мм	12,1 (10,5; 13,0)	13,0 (11,0; 13,0)	12,0 (12,0; 13,0)	13,0 (12,0; 14,0)
ТЗСД, мм	12,2 (10,8; 12,6)	12,5 (12,0; 13,0)	11,5 (11,0; 12,0)	12,0 (11,0; 14,0)
ВТМ	0,46 (0,41; 0,52)	0,50 (0,43; 0,55)	0,43 (0,42; 0,47)	0,49 (0,44; 0,61)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p2-3=0,03, p3-4=0,02</i>				
iММЛШ, г/м ²	118 (98; 127)	116 (103; 153)	136 (117; 186)	133 (114; 145)
<i>Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-3=0,02, p2-3=0,04</i>				

Примітка. ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, НС – нестабільна стенокардія, ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, СтН – стабільна стенокардія напруги

Таблиця 4.9

Структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі

ЕхоКГ-показники	1. ВН рівень ST2	2. ВП рівень ST2	3. ВВ рівень ST2	P
1	2	3	4	5
Кількість хворих	23	44	23	-
ДА, мм	33 (32; 34)	35 (32; 38)	32 (31; 34)	НД
іДА, мм/м ²	16,9 (15,9;18,6)	17,6 (15,9; 19,1)	16,7 (15,6; 18,4)	НД
АТ, мм рт. ст/мл	0,60 (0,41; 0,75)	0,60 (0,41; 0,67)	0,61 (0,42; 0,77)	НД
ЛП, мм	38 (35; 39)	39 (37; 41)	42 (37; 42)	P1-3=0,03
іЛП, мм/м ²	18,3 (18,5; 20,4)	19,9 (18,5; 21,2)	20,3 (19,3; 21,2)	P1-3=0,04
ПП, мм	35 (34; 36)	36 (33; 37)	36 (33; 36)	НД
ЛП/ПП	1,06 (1,02; 1,11)	1,10 (1,05; 1,13)	1,13 (1,08; 1,17)	P1-3=0,04
КСР, мм	32 (31; 36)	34 (33; 36)	36 (34; 38)	P1-3=0,008 P2-3=0,05
КДР, мм	49 (46; 52)	50 (48; 53)	52 (48; 54)	P1-3=0,04
ПШ, мм	26 (25; 27)	26 (25; 27)	27 (26; 27)	НД
ПШ/КДР	0,54 (0,50; 0,58)	0,53 (0,48; 0,54)	0,49 (0,47; 0,53)	P1-3=0,01

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5
ФВ, %	61 (59; 64)	59 (53; 62)	56 (58; 60)	P1-3=0,03
Випадки з ФВ в межах 50-40%	1 (4,3%)	6 (13,6%)	5 (21,7%)	НД
Випадки з ФВ < 40%	0 (0)	0 (0)	2 (8,7%)	P2-3=0,04
Ve/Va	0,64 (0,56; 0,78)	0,66 (0,58; 0,74)	0,79 (0,60; 1,20)	P1-3=0,03 P2-3=0,01
ІЛС	2,06 (1,12; 2,70)	2,43 (1,62; 3,03)	2,72 (1,80; 3,25)	P1-2=0,03 P1-3=0,0006 P2-3=0,05
ТМШПд, мм	11 (10; 12)	11 (11; 12)	12 (11; 12)	НД
ТЗСд, мм	11 (10; 12)	11 (11; 12)	12 (11; 12)	НД
ВТМ	0,43 (0,39; 0,48)	0,45 (0,41; 0,48)	0,48 (0,44; 0,52)	P1-3=0,03
iММЛШ, г/м ²	108 (91; 117)	115 (100; 127)	121 (106; 130)	P1-3=0,04
Характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau				
Нормальна геометрія	5 (21,7%)	2 (4,5%)	1 (4,3%)	P1-2=0,03
Концентричне ремоделювання	5 (21,7%)	14 (31,8%)	4 (17,4%)	НД
Концентрична гіпертрофія	10 (43,5%)	24 (54,5%)	18 (78,3%)	P1-3=0,02 P2-3=0,06
Ексцентрична гіпертрофія	3 (13,0%)	4 (9,1%)	0 (0)	НД
Характер діастолічного трансмітрального кровотоку за даними доплер-ЕхоКГ				

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5
Нормальний	4 (17,4%)	5 (11,4%)	0 (0)	P1-3=0,03
Порушення релаксації	17 (73,9%)	28 (63,6%)	13 (56,5%)	НД
Псевдонормалізація	2 (8,7%)	11 (25,0%)	10 (43,5%)	P1-3=0,007

Примітки:

1. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, відносно помірний і відносно високий рівень відповідно, ST2 – стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2;

2. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за Kruskal-Wallis ANOVA & Mediantest

Таблиця 4.10

**Добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації
за даними ХМ ЕКГ у пацієнтів з різними формами ІХС**

Дані ХМ ЕКГ	Клінічні форми ІХС			
	1. Пацієнти з ІМбелST	2. Пацієнти з НС	3. Пацієнти з ІМелST	4. Пацієнти з СТН
1	2	3	4	5
Кількість хворих	90	25	25	25
ЧСС ден, за 1 хв	89 (79; 97)	93 (84; 98)	89 (87; 93)	91 (81; 96)
ЧСС ніч, за 1 хв	57 (51; 65)	62 (56; 64)	59 (50; 68)	64 (59; 70)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-4=0,01				
ЧСС доб, за 1 хв	72 (69; 78)	77 (69; 81)	75 (70; 79)	77 (71; 80)
Ці, ум. од.	1,45 (1,26; 1,82)	1,52 (1,38; 1,62)	1,45 (1,33; 1,78)	1,30 (1,22; 1,46)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-4=0,04; p2-4=0,03				
Наявність СЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	46 (51,1%)	12 (48,0%)	15 (60,0%)	10 (40,0%)
СЕ, к-ть за доб	87 (44; 404)	69 (33; 632)	97 (43; 838)	85 (15; 99)
Наявність епізодів СВТ/ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	15 (16,7%)	3 (12,0%)	5 (20,0%)	2 (8,0%)
Епізоди СВТ/ФП, к-ть за добу	3 (1; 3)	2 (1; 4)	4 (3; 4)	1 (1; 1)

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p3-4=0,04				
Наявність ШЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	57 (63,3%)	19 (76,0%)	18 (72,0%)	15 (60,0%)
ШЕ, к-ть за добу	891 (258; 1641)	997 (289; 2048)	1091 (422; 2906)	1400 (543; 1673)
Наявність парних і групових ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	50 (55,6%)	13 (52,0%)	16 (64,0%)	12 (48,0%)
Парні і групові ШЕ, к-ть за добу	37 (26; 49)	13 (9; 24)	29 (12; 35)	11 (17; 21)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-2=0,01; p1-4=0,006; p2-3=0,03, p3-4=0,01				
Наявність епізодів нестійкої ШТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	15 (16,7%)	3 (12,0%)	4 (16,0%)	2 (8,0%)
Епізоди нестійкої ШТ, к-ть за добу	3 (2; 5)	1 (1; 2)	3 (2; 4)	1 (1; 2)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-2=0,007; p1-4=0,009; p2-3=0,01, p3-4=0,03				
Загальна тривалість епізодів ШТ за добу, с	21 (17; 24)	13 (13; 16)	18 (16; 20)	15 (12; 16)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-2=0,02; p1-4=0,04				
Наявність епізодів ББДСТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	35 (39,9%)	15 (60,0%)	13 (52,0%)	7 (28,0%)
P за критерієм χ^2 : p2-4=0,02				
Епізоди ББДСТ, к-ть за добу	2 (2; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 1)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-4=0,03				

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5
Загальна тривалість епізодів ББДСТ за добу, хв	16 (6; 20)	20 (12; 24)	15 (13; 21)	17 (15; 19)
Порогова ЧСС при ББДСТ	107 (98; 126)	105 (96; 128)	113 (99; 119)	122 (118; 126)
Дисперсія інтервалу QT, мс	100 (70; 120)	80 (50; 100)	110 (90; 130)	70 (60; 90)
Kruskal-Wallis ANOVA & Median test: p1-2=0,02, p1-4=0,008, p2-3=0,01, p3-4=0,006				
Наявність епізодів СА II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	2 (2,2%)	0 (0)	2 (8,0%)	0 (0)
Наявність епізодів АВ-блокади I ступеня, к-ть пацієнтів (%)	1 (1,1%)	1 (4,0%)	3 (12,0%)	0 (0)
P за критерієм χ^2 : p1-3=0,009, p3-4=0,06				
Наявність епізодів АВ-блокади II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	2 (2,2%)	0 (0)	2 (8,0%)	0 (0)

Примітка. ХМ ЕКГ – холтерівське монітування ЕКГ; ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, НС – нестабільна стенокардія, ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, СтН – стабільна стенокардія напруги, СЕ/ШЕ – суправентрикулярна/шлуночкова екстрасистоля, СВТ/ФП – суправентрикулярна тахікардія/фібриляція передсердь, ШТ – шлуночкова тахікардія, ББДСТ – безбольова депресія сегмента ST, СА – синоатриальна блокада, АВ – атріовентрикулярна блокада

Таблиця 4.13

Добовий профіль ЧСС, структура порушень серцевого ритму, провідності і реполяризації за даними ХМ ЕКГ в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST залежно від рівня стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 в плазмі

Показники ХМ ЕКГ	1. ВН рівень ST2	2. ВП рівень ST2	3. ВВ рівень ST2	P
1	2	3	4	5
Кількість хворих	23	44	23	-
ЧСС ден, за 1 хв	80 (75; 95)	89 (79; 98)	94 (84; 99)	P1-3=0,02
ЧСС ніч, за 1 хв	61 (55; 65)	56 (50; 66)	57 (51; 66)	НД
ЧСС доб, за 1 хв	71 (66; 75)	73 (68; 77)	74 (71; 80)	НД
Ці, ум. од.	1,36 (1,25; 1,49)	1,50 (1,24; 1,89)	1,53 (1,27; 1,86)	P1-2=0,02 P1-3=0,04
Наявність СЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	12 (52,2%)	20 (45,5%)	14 (60,9%)	НД
СЕ, к-ть за доб	84 (49; 440)	76 (6; 281)	117 (51; 486)	НД
Наявність епізодів СВТ/ФП за добу, к-ть пацієнтів (%)	3 (13,0%)	6 (13,6%)	6 (26,1%)	НД
Епізоди СВТ/ФП, к-ть за добу	2 (1; 3)	3 (2; 3)	3 (1; 4)	НД
Наявність ШЕ > 30 за добу, к-ть пацієнтів (%)	16 (69,6%)	22 (50,0%)	19 (82,6%)	P2-3=0,009

Продовження таблиці 4.13

1	2	3	4	5
ШЕ, к-ть за добу	921 (240; 1677)	721 (147; 1641)	974 (540; 1313)	НД
Наявність парних і групових ШЕ за добу, к-ть пацієнтів (%)	14 (60,9%)	23 (52,3%)	20 (87,0%)	P1-3=0,04 P2-3=0,005
Парні і групові ШЕ, к-ть за добу	26 (13; 34)	31 (16; 38)	44 (27; 55)	P1-3=0,02 P2-3=0,03
Наявність епізодів нестійкої ШТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	2 (8,7%)	7 (15,9%)	6 (26,1%)	НД
Епізоди нестійкої ШТ, к-ть за добу	1 (1; 2)	2 (1; 3)	4 (3; 5)	P1-3=0,004 P2-3=0,03
Загальна тривалість епізодів ШТ за добу, с	17 (12; 25)	18 (17; 23)	27 (17; 32)	P1-3=0,04 P2-3=0,02
Наявність епізодів ББДСТ за добу, к-ть пацієнтів (%)	9 (39,1%)	12 (27,3%)	14 (60,9%)	P1-3=0,007
Епізоди ББДСТ, к-ть за добу	2 (1; 3)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	НД
Загальна тривалість епізодів ББДСТ за добу, хв	15 (13; 19)	14 (6; 20)	18 (7; 22)	НД
Порогова ЧСС при ББДСТ	115 (98; 129)	102 (93; 120)	103 (99; 129)	НД

Продовження таблиці 4.13

1	2	3	4	5
Дисперсія інтервалу QT, мс	80 (60; 110)	95 (65; 110)	120 (90; 130)	P1-3=0,01 p2-3=0,02
Наявність епізодів СА II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	1 (2,3%)	1 (4,3%)	НД
Наявність епізодів АВ-блокади I ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	1 (2,3%)	0 (0)	НД
Наявність епізодів АВ-блокади II ступеня, к-ть пацієнтів (%)	0 (0)	1 (2,3%)	1 (4,3%)	НД

Примітки:

1. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, відносно помірний і відносно високий рівень відповідно, ST2 – стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2;

2. ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ; СЕ/ШЕ – суправентрикулярна/шлуночкова екстрасистоля, СВТ/ФП – суправентрикулярна тахікардія/фібриляція передсердь, ШТ – шлуночкова тахікардія, ББДST – безбольова депресія сегмента ST, СА – синоатріальна блокада, АВ – атріовентрикулярна блокада

3. Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test