

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЛАБІНСЬКА ОЛЬГА ЄВГЕНІВНА

УДК 616.127-005.8-036.11-06:616-056.52]-036

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У
ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О. Є. Лабінська

Науковий керівник:

Кияк Юліан Григорович

доктор медичних наук, професор

Львів – 2022

АНОТАЦІЯ

Лабінська О. Є. Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2022.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема її гострі форми досі займають провідне місце серед причин смертності дорослого населення у світі. Однією з основних нозологічних форм ІХС, що найчастіше призводить до інвалідизації та смерті пацієнтів, особливо у молодому віці, залишається гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Ризик виникнення ускладнень та смерті при ГІМ зростає відповідно до збільшення кількості факторів ризику (ФР) та коморбідних захворювань.

Глобальною проблемою охорони здоров'я, згідно із встановленими ризиками для здоров'я, стали надмірна маса тіла (НМТ) та ожиріння. Розповсюдженість цих станів щороку зростає і на сьогодні їх діагностовано майже у 25 % працездатного населення. Вивчення особливостей перебігу ГІМ за умов НМТ та ожиріння є актуальним та доцільним, оскільки багато питань щодо патогенетичних механізмів коморбідної патології на сьогоднішній день не вирішені, а результати лікування та профілактики серед таких пацієнтів залишаються недостатньо ефективними.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) у пацієнтів із НМТ та ожирінням шляхом вивчення ключових ФР, особливостей клінічних проявів, ліпідного та вуглеводного обміну, активності системного запалення, вмісту у крові лептину, біомаркерів ST2 та NT-proBNP, даних ехокардіографії (ЕхоКГ), коронароангіографії (КАГ), а також ультраструктурних змін клітин крові.

Мета дослідження: з'ясувати особливості клінічного перебігу STEMI з урахуванням факторів ризику та визначити предиктори виникнення ускладнень у

ранньому післяінфарктному періоді в пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням.

Завдання дослідження: визначити особливості клінічного перебігу STEMI за наявності НМТ й ожиріння та оцінити якість життя пацієнтів; з'ясувати структурно-функціональний стан міокарда та особливості уражень вінцевих артерій (ВА) у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла; визначити поширеність факторів ризику виникнення STEMI і з'ясувати характер порушень ліпідного та вуглеводного обміну, активність системного запалення та зміни вмісту в крові лептину в пацієнтів з різною масою тіла; визначити фактори ризику виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді в пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла; з'ясувати діагностичне значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 щодо перебігу STEMI у пацієнтів з різною масою тіла; вивчити ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів із ГІМ за наявності різних факторів ризику ІХС, а також перенесеної коронавірусної хвороби.

Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST за наявності НМТ та ожиріння. Предмет дослідження: дані загальноклінічного обстеження, фактори ризику, зміни ЕхоКГ-показників, характер уражень ВА, вміст у крові NT-proBNP, ST2, С-реактивного протеїну (СРП), лептину, ультраструктурні зміни клітин крові.

Відповідно до завдань у проспективне дослідження включено 158 пацієнтів зі STEMI, які надали добровільну згоду на участь у дослідженні. Пацієнтів було розподілено на 3 групи: I групу склали 52 пацієнти зі STEMI та нормальною масою тіла (середній вік – $60,83 \pm 11,94$ р.); II групу – 51 пацієнт із STEMI та НМТ (середній вік – $62,04 \pm 8,55$ р.); III групу – 55 пацієнтів зі STEMI та ожирінням I-III ступеня (середній вік $60,96 \pm 11,31$ р.). Проаналізовано ультраструктурні зміни клітин венозної крові у 54 осіб з ГІМ.

При виконанні дисертаційної роботи використані методи дослідження: загальноклінічні; лабораторні (стан ліпідного і вуглеводного обмінів), в т. ч. імуноферментний аналіз (NT-proBNP, ST2, СРП, лептин); інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ЕхоКГ, КАГ); електронна мікроскопія

(ультраструктурне дослідження клітин крові); статистичний аналіз із застосуванням Microsoft Excel 2016 і Statistica 10.

Згідно з результатами дослідження з'ясовано вплив різних ФР (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дисліпідемія, куріння, професійні шкідливості, надмірне вживання алкоголю), а також НМТ й ожиріння на виникнення та клінічний перебіг STEMI.

Виявлено, що пацієнти із НМТ та ожирінням достовірно пізніше госпіталізуються з приводу STEMI порівняно з хворими з нормальною масою тіла, що зумовлено достовірно більшою часткою осіб з атиповим больовим синдромом у дебюті ІМ і, відповідно, пізнім звертанням пацієнта за медичною допомогою та складністю своєчасної діагностики.

Згідно з результатами КАГ, серед пацієнтів із ожирінням та НМТ достовірно частіше наявні багатосудинні ураження ВА, з частою локалізацією гемодинамічно значимих змін у медіальному сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії (ПМШГ ЛВА).

З'ясовано, що ожиріння та НМТ є важливими чинниками погіршення якості життя пацієнтів зі STEMI та більш вираженої депресії ($p < 0,05$).

Виявлено, що АГ була найбільш поширеним ФР ІХС в обстежених хворих, хоча достовірної різниці між досліджуваними групами не відмічено ($88,46 \pm 4,43$ % (I), $92,16 \pm 3,76$ % (II), $94,55 \pm 3,06$ % (III), $p > 0,05$). Частка осіб із дисліпідемією була достовірно вища серед пацієнтів III групи порівняно з особами I групи ($76,36 \pm 5,79$ % проти $50,00 \pm 6,93$ %) ($p_{1-3} = 0,005$). Частка осіб із ЦД 2 типу також була достовірно вища у пацієнтів III групи порівняно з особами I групи ($47,27 \pm 6,73$ % проти $17,31 \pm 5,25$ %) ($p_{1-3} = 0,001$). Щодо куріння, то не було виявлено достовірної різниці щодо його поширеності між вказаними групами пацієнтів ($69,23 \pm 6,40$ % (I), $56,86 \pm 6,94$ % (II) та $69,09 \pm 6,23$ % (III) ($p > 0,05$). Подібна тенденція спостерігалася і щодо надмірного вживання алкоголю ($40,38 \pm 6,80$ % пацієнтів I групи, $43,14 \pm 6,94$ % осіб II групи та $32,73 \pm 6,33$ % хворих III групи, $p > 0,05$). Обтяжена спадковість достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів з ожирінням (III), порівняно з особами з нормальною масою тіла (I) ($36,36 \pm 6,49$ % (III) проти $19,23 \pm 5,47$ % (I)) ($p_{1-3} = 0,004$).

При поступленні у стаціонар вміст лептину у сироватці крові пацієнтів із STEMI за наявності нормальної маси тіла становив $6,65 \pm 0,55$ нг/мл, в осіб зі STEMI за наявності НМТ – $16,01 \pm 1,73$ нг/мл, а в пацієнтів зі STEMI та ожирінням I-III ст. – $38,64 \pm 3,1$ нг/мл. Як з'ясувалося, в пацієнтів з НМТ та ожирінням значення цього показника достовірно перевищували параметри норми і були достовірно вищими від рівня лептину в осіб з нормальною масою тіла. Статистично значиме зниження рівня лептину в процесі лікування спостерігали лише в пацієнтів з нормальною масою тіла. Щодо CRP – достовірних відмінностей стосовно частки осіб із статистично значимим перевищенням референтних значень цього показника серед пацієнтів з різною масою тіла виявлено не було. Однак рівні CRP були достовірно вищими у пацієнтів з ускладненнями порівняно з особами без ускладнень – як при госпіталізації ($15,12 \pm 1,12$ мг/л проти $5,17 \pm 0,45$ мг/л, $p < 0,001$), так і на 30-ту добу спостереження ($5,63 \pm 0,71$ мг/л проти $2,6 \pm 0,36$ мг/л, $p < 0,001$).

Виявлено, що у пацієнтів із STEMI найчастішими ускладненнями раннього післяінфарктного періоду були: формування гострої аневризми лівого шлуночка (ЛШ), розвиток гострої серцевої недостатності (СН) (III-IV ФК за Killip) та порушення ритму і провідності серця. Доведено, що куріння достовірно збільшує відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ: у пацієнтів з нормальною масою тіла (I група) в 1,25 раза, в осіб з НМТ (II група) – у 1,33 раза, а в пацієнтів з ожирінням (III група) – аж у 6,56 раза. Виявлено, що при госпіталізації після 12 год від початку захворювання відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів із нормальною масою тіла зростає найбільше (у 3,33 раза), порівняно з особами з НМТ (у 1,73 раза) та ожирінням (у 1,52 раза).

Відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV клас за Killip) за наявності обтяженої спадковості найбільше зростає у пацієнтів з НМТ (на 53 %), порівняно з особами з нормальною масою тіла (на 22 %) та ожирінням (на 33 %).

Наявність у пацієнта професійно-шкідливої праці значно підвищує ризик виникнення порушень ритму та провідності серця. Такі події виникають у 2,93 раза частіше за наявності НМТ ($p = 0,021$) та лише у 1,33 раза частіше в осіб з нормальною масою тіла ($p = 0,045$). У пацієнтів, що курять, відносний ризик виникнення порушень

ритму та провідності найбільше зростає серед осіб III групи (у 3,08 раза), порівняно з пацієнтами I (у 1,42 раза) та II групи (у 1,52 раза).

Встановлено, що у пацієнтів із STEMI виникнення 2-х і більше серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді прямо корелює з віком, ІМТ, наявністю АО, супутнім ЦД 2 типу, підвищеними рівнями глюкози, HbA1c та СРП, а також пізньою госпіталізацією ($p < 0,05$). Навпаки, зворотний кореляційний зв'язок виявлено між виникненням 2-х і більше ускладнень та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ($p < 0,05$).

Виявлено, що у пацієнтів зі STEMI при поступленні у стаціонар спостерігався достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP ($r = 0,325$; $p = 0,011$). При повторному визначенні вказаних біомаркерів на 10-ту добу лікування було встановлено теж достовірний прямий середньої сили зв'язок між цими показниками ($r = 0,454$; $p < 0,001$).

Встановлено, що пацієнти із серцево-судинними ускладненнями (група А), порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б), були молодшого віку (до 50 років) ($p = 0,04$), у них достовірно частіше виявлялись ураження проксимального сегмента передньої міжшлуночкової гілки ЛВА та знижена фракція викиду ЛШ ($p < 0,05$). Серед пацієнтів з ускладненнями достовірно переважали особи з абдомінальним ожирінням ($p = 0,02$).

Встановлено, що у хворих I групи при перевищенні значення норми показника NT-proBNP при госпіталізації ризик ускладнень зростає на 92 % ($RR = 1,92$ [1,32; 2,80], $p = 0,035$). Також встановлено, що у хворих III групи при перевищенні значення норми показника NT-proBNP на 10-й день стаціонарного лікування ризик ускладнень зростає на 50 % ($RR = 1,50$ [1,08; 2,15], $p = 0,02$).

Встановлено, що у хворих III групи при перевищенні значення норми показника ST2 при госпіталізації ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) зростає на 21 % ($RR = 1,21$ [1,10; 1,51], $p = 0,04$), а при перевищенні значення норми показника ST2 на 10 добу стаціонарного лікування цей ризик зростає на 88 % ($RR = 1,88$ [1,07; 5,05], $p = 0,02$).

Результати дослідження характеризуються науковою новизною. Доповнені наукові дані щодо госпіталізації з приводу STEMI після 12 год від початку захворювання як несприятливого прогностичного ФР виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді. Вперше з'ясовано, що прогностична цінність цього чинника є статистично значимою для пацієнтів з НМТ та ожирінням, зростає із збільшенням маси тіла і характеризується високою специфічністю щодо пацієнтів з ожирінням (показник AUC рівний 0,925 (95 % ДІ: 0,850-1,000; $p < 0,001$) (чутливість – 68,97 %, специфічність – 96,15 %).

Розширені наукові уявлення щодо НМТ й ожиріння як факторів несприятливого перебігу ГІМ у ранньому післяінфарктному періоді. Вперше встановлено, що для пацієнтів з НМТ й ожирінням є характерними атипові клінічні прояви ІМ, що затруднює вчасну госпіталізацію таких осіб, сприяє частішому виникненню ускладнень; в них значно погіршується якість життя та достовірно значніші прояви тривоги/депресії.

Доповнено наукові дані щодо змін ЕхоКГ-показників у пацієнтів зі STEMI: за наявності НМТ й ожиріння достовірно значніші прояви ремоделювання порожнин серця, що супроводжується зростанням ступеня гострої СН ($p < 0,05$). Вперше встановлено, що за змінами рівня NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI в ранньому післяінфарктному періоді можна діагностувати прихований варіант ГЛШН, а за змінами рівня ST2 – вираженість процесів ремоделювання та фіброзування міокарда.

Вперше встановлено незалежні предиктори виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді та сформовано модель для прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI залежно від чинників ризику, таких як ІМТ, госпіталізація після 12 годин від початку захворювання, вміст у крові глюкози, СРП та лептину.

Доповнено наукові дані щодо прогностичного значення показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI на тлі абдомінального ожиріння у ранньому післяінфарктному періоді. Підвищені рівні показників NT-proBNP та ST2 при госпіталізації свідчать про високий ризик розвитку таких ускладнень, як гостра аневризма ЛШ, ГЛШН, порушення ритму та провідності серця, рецидив ІМ.

Доповнено наукові дані щодо куріння як універсального фактора ризику виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI. Вперше встановлено, що найвагомим він є для осіб з ожирінням ($p < 0,05$).

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові вперше з'ясовано, що у пацієнтів із ГІМ на тлі ожиріння, ЦД 2 типу та коронавірусної хвороби, окрім змін з боку тромбоцитів, наявні деформовані, гемолізовані еритроцити, з ознаками їх акантозу.

Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, оскільки вказують на важливість активного виявлення та корекції усіх наявних у пацієнта ФР – з метою попередження появи серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді, а також первинної та вторинної профілактики ІМ.

Обґрунтована доцільність проведення додаткових лабораторних досліджень, а саме визначення біомаркерів ST2 та NT-proBNP, що сприяє швидшій і більш точній діагностиці ГІМ та СН і прогнозуванню перебігу захворювання на госпітальному етапі. Зміни цих біомаркерів слід враховувати при визначенні довготривалої лікувальної тактики – з метою покращення віддаленого прогнозу, а саме попередження прогресування патологічного ремоделювання міокарда.

Доцільним є анкетування пацієнтів на предмет виявлення депресивних та тривожних розладів, оскільки за наявності НМТ й ожиріння ці клінічні прояви є достовірно значнішими, що є підставою для застосування в таких пацієнтів методів психокорекції з метою підвищення ефективності лікування та покращення якості життя.

Результати дослідження впроваджено в діагностично-лікувальну практику низки закладів охорони здоров'я, а також в навчальний процес підготовки студентів і слухачів Львівського, Харківського, Тернопільського медичних університетів.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, надмірна маса тіла, ожиріння, фактори ризику, коронароангіографія, біомаркери ST2 і NT-proBNP, ультраструктура клітин крові.

ANNOTATION

Labinska O. Y. Peculiarities of the course of myocardial infarction in patients with overweight and obesity. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

Ischemic heart disease (IHD), in particular its acute forms, are still the leading causes of mortality among the adult population of the world. Acute myocardial infarction (AMI) remains one of the main forms of IHD, which most often leads to disability and death of patients, especially at a young age. The risk of complications and death increases according to the number of risk factors (RF) and comorbid diseases.

Overweight and obesity have become a global health problem, according to the established RF. The prevalence of these conditions is increasing every year and today they are diagnosed in almost 25% of the working population. The study of the features of the course of AMI under the conditions of overweight and obesity is relevant and appropriate, since many questions regarding the mechanisms of pathogenesis of comorbid pathology have not been resolved as yet, and the results of treatment and prevention among such patients remain not effective enough.

The thesis is devoted to the improvement of the diagnosis and forecasting of the course of acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with overweight and obesity by studying key RF, features of clinical manifestations, lipid and carbohydrate metabolism, activity of systemic inflammation, leptin levels, biomarkers ST2 and NT-proBNP, echocardiography (EchoCG) and coronaroangiography (CAG) results, ultrastructural blood cells changes.

The aim of the study was to find out the features of the clinical course of STEMI, taking into account risk factors, and determine predictors of the occurrence of complications in the early post-infarction period in patients with overweight and obesity.

The tasks of the study were: to determine the peculiarities of the clinical course of STEMI in the presence of overweight and obesity and to assess the quality of life of patients;

to find out the role of overweight and obesity in the occurrence and adverse course of STEMI; to find out the structural and functional state of the myocardium and the features of coronary artery lesions (CA) in patients with STEMI and different body weights; to determine the prevalence of RF for the occurrence of STEMI and to find out the disorders of lipid and carbohydrate metabolism, the activity of systemic inflammation and leptin changes in the blood in patients with different body weights; to determine the risk factors of complications in the early post-infarction period in patients with STEMI and different body weights; to determine the diagnostic value of NT-proBNP and ST2 biomarkers for the course of STEMI in patients with different body weights; to study the ultrastructural platelets changes in patients with AMI in the presence of overweight, obesity and other RF. to study the ultrastructural changes of platelets in patients with AMI in the presence of various IHD risk factors, as well as the transferred coronavirus disease.

The object of the study was ST-elevation myocardial infarction in the presence of overweight and obesity. The subject of the study were general clinical examination data, risk factors, changes in EchoCG indicators, the nature of the CA lesions, NT-proBNP, ST2, C-reactive protein (CRP) and leptin levels in the blood, and also ultrastructural blood cells changes.

According to the objectives set, the study prospectively included 158 patients with STEMI, who gave voluntary consent to participate in the study. All patients were divided into 3 groups depending on body weight: group I included 52 patients with normal body weight (mean age – 60.83 ± 11.94 years); group II – 51 patients with excess body weight (mean age – 62.04 ± 8.55 years); group III – 55 patients with obesity I–III degree (mean age 60.96 ± 11.31 years).

General clinical study methods, laboratory (state of lipid and carbohydrate metabolism), including enzyme-linked immunosorbent assay (NT-proBNP, ST2, SRP, leptin), instrumental (electrocardiography (ECG), EchoCG, CAG, electron microscopy (ultrastructural blood cells test), statistical analysis using Microsoft Excel 2016 and the Statistica 10 program were used in the course of the dissertation. Additionally, 54 electron microscopic studies of patients were used to investigate the ultrastructural blood cells changes.

According to the study results, the impact of various RF (hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, smoking, occupational hazards, excessive alcohol consumption), as well as overweight and obesity on the occurrence and clinical course of STEMI was clarified.

It was found that overweight and obese patients are admitted to the hospital significantly later due to STEMI compared with normal weight patients, which is due to a significantly higher proportion of people with atypical pain syndrome at the onset of MI and, accordingly, the patient seeks medical help late and the timely diagnostics is difficult.

According to the CAG results, multivascular CA lesions were significantly more often detected among obese and overweight patients, with frequent localization of hemodynamically significant changes in the medial segment of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (LCA). Along with this, among obese patients there was a significantly higher ratio of subjects with a balanced type of myocardial blood supply ($p < 0.05$).

It was found that obesity and overweight are important factors in the deterioration of the quality of life in patients with STEMI. It was established that in the presence of obesity, the course of AMI is accompanied by more pronounced depression ($p < 0.05$).

It was found that the most common IHD RF was hypertension, although no significant difference between the studied groups was recorded (88.46 ± 4.43 % (I), 92.16 ± 3.76 % (II), 94.55 ± 3.06 % (III), $p > 0.05$). The ratio of subjects with dyslipidemia was significantly higher among patients of group III compared with the subjects of group I (76.36 ± 5.79 % versus 50.00 ± 6.93 %) ($p_{1-3} = 0.005$). The ratio of patients with type 2 diabetes was also significantly higher in patients of group III compared with subjects of group I (47.27 ± 6.73 % vs. 17.31 ± 5.25 %) ($p_{1-3} = 0.001$). Regarding smoking, no significant difference was found between the specified groups of patients (69.23 ± 6.40 % (I), 56.86 ± 6.94 % (II) and 69.09 ± 6.23 % (III) ($p > 0.05$). Similar results were observed with regard to excessive alcohol consumption (40.38 ± 6.80 % of patients in group I, 43.14 ± 6.94 % of patients in group II and 32.73 ± 6.33 % of patients in group III, $p > 0.05$). Positive family history in the IHD development was significantly more often observed in obese patients (III), compared with normal weight subjects (I) (36.36 ± 6.49 % (III) versus 19.23 ± 5.47 % (I)) ($p_{1-3} = 0.004$).

At admission to the hospital, the plasma levels of leptin in STEMI patients in the presence of normal body weight were 6.65 ± 0.55 ng/ml, in STEMI subjects in the presence of overweight – 16.01 ± 1.73 ng /ml, and STEMI patients with obesity of the I-III degree – 38.64 ± 3.1 ng/ml. It should be noted that in patients with overweight and obesity, the values of this indicator significantly exceeded the normal parameters and were significantly higher than the leptin levels in normal weight subjects.

There were no significant differences with reference to the ratio of subjects with a statistically significant excess of the reference values of CRP among the patients with different body weights. However, CRP levels were significantly higher in patients with complications compared with subjects without complications, both during hospitalization (15.12 ± 1.12 mg/L vs. 5.17 ± 0.45 mg/L, $p < 0.001$) and on the 30th day of observation (5.63 ± 0.71 mg/l vs. 2.6 ± 0.36 mg/l, $p < 0.001$).

The acute left ventricle (LV) aneurysm, the development of acute heart failure (HF) (Killip class III-IV) and rhythm and conduction disturbances were the most frequent complications of the early postinfarction period in STEMI patients. It has been proven that smoking significantly increases the relative risk of an acute LV aneurysm: in normal weight patients (group I) by 1.25 times, in subjects with overweight (group II) – by 1.33 times, and in obese patients (group III) – by up to 6.56 times. It was found that late hospitalization (after 12 hours from the beginning of the disease) increases the most (by 3.33 times) the relative risk of an acute LV aneurysm in normal weight patients, compared with subjects with overweight (by 1.73 times) and obese patients (by 1.52 times).

The relative risk of developing Killip class III-IV acute HF in the presence of the positive family history in the IHD development increases the most in the patients with overweight (by 53%), compared with normal weight subjects (by 22%) and obese patients (by 33%).

A history of long-term exposure to occupational hazards increases the relative risk of rhythm and conductivity disorders. Such events occur 2.93 times more often in the presence of overweight ($p = 0.021$) and only 1.33 times more often in normal weight subjects ($p = 0.045$). Smoking has been found to increase the risk of rhythm and conductivity disorders

in patients of group III (by 3.08 times), compared with patients of group I (by 1.42 times) and group II (by 1.52 times).

It has been proven that smoking increases the relative risk of occurrence of 2 or more complications. This RF is more significant in obese patients (4.29-fold increased risk; $p=0.001$) compared with overweight (1.92-fold increased risk; $p=0.006$) and normal weight (1.42-fold increased risk times; $p=0.038$) subjects.

It was established that the occurrence of 2 or more cardiovascular complications in the early postinfarction period in STEMI patients is directly correlated with age, BMI, presence of abdominal obesity, concomitant type 2 diabetes, elevated levels of glucose, HbA1c and CRP, as well as with late hospitalization ($p<0.05$). An inverse correlation was found between the occurrence of 2 or more complications and the glomerular filtration rate (GFR) ($p<0.05$).

Significant direct correlation of moderate strength was found between ST2 and NT-proBNP levels in STEMI patients upon admission to the hospital ($r=0.325$; $p=0.011$). Significant direct correlation of moderate strength was also found between these indicators when they were re-determined on the 10th day of hospital stay ($r=0.454$; $p<0.001$).

It was found that patients with cardiovascular complications (group A), compared with patients without cardiovascular complications (group B) were younger (up to 50 years old) ($p=0.04$), were significantly more likely to have lesions of the proximal segment of the anterior interventricular branch of the LCA and presented reduced LV ejection fraction ($p<0.05$). Obese subjects significantly predominated among patients with complications ($p=0.02$).

It was found that the risk of complications increases by 92 % in patients of group I when the NT-proBNP level exceeds the normal value during hospitalization (RR=1.92 [1.32; 2.80], $p=0.035$). It was also found that the risk of complications increases by 50% (RR=1.50 [1.08; 2.15], $p=0.02$) in patients of group III, when the NT-proBNP level exceeds the normal value on the 10th day of inpatient treatment.

It was found that in patients of group III, when the ST2 indicator exceeds the normal value during hospitalization, the risk of acute HF (Killip class III-IV) increases by 21% (RR=1.21 [1.10; 1.51], $p=0,04$), and when the standard value of ST2 indicator exceeds on

the 10th day of inpatient treatment, this risk increases by 88 % (RR=1.88 [1.07; 5.05], p=0.02).

Added scientific data that hospitalization due to STEMI after 12 hours from the onset of the disease is an unfavorable prognostic factor for the occurrence of complications in the early post-infarction period. For the first time, it was found that the prognostic value of this factor is statistically significant for patients with overweight and obesity, increases with increasing body weight and is characterized by high specificity for obese patients (AUC index equal to 0.925 (95% CI: 0.850-1.000; p<0.001) (sensitivity - 68, 97%, specificity – 96.15%).

The scientific data about overweight and obesity as factors of the adverse course of AMI in the early post-infarction period was supplemented. For the first time, it was established that atypical clinical manifestations of MI are characteristic of overweight and obese patients, which makes it difficult to timely hospitalization of such persons, contributes to the more frequent occurrence of complications; they have significantly worse quality of life and significantly more anxiety/depression symptoms.

The scientific data was supplemented that, according to the results of the Echocardiogram study, in STEMI patients in the presence of overweight and obesity, the signs of remodeling of the heart cavities are significantly more pronounced, which is accompanied by an increase in the degree of acute HF (p<0.05). It was established for the first time that changes in the level of NT-proBNP in STEMI patients in the early post-infarction period can diagnose a hidden variant of acute HF, and the levels of ST2 indicate the activity of myocardial remodeling and fibrosis processes.

For the first time, independent predictors of the occurrence of complications in the early post-infarction period were established and a model was formed to predict the number of complications in patients with STEMI depending on risk factors, such as BMI, glucose, hospitalization after 12 hours from the onset of the disease, CRP and leptin.

Scientific data on the prognostic value of NT-proBNP and ST2 indicators in patients with STEMI and abdominal obesity in the early post-infarction period was supplemented. Elevated levels of NT-proBNP and ST2 during hospitalization indicate a high risk of

developing such complications as acute LV aneurysm, acute HF, heart rhythm and conduction disturbances, and MI recurrence.

Scientific data on smoking as a universal RF for complications in patients with STEMI was supplemented. For the first time, it was established that it is the most important for obese people ($p < 0.05$).

According to the results of electron-microscopic studies of blood cells, it was found for the first time that in patients with AMI in the presence of obesity, type 2 diabetes and coronavirus disease, in addition to changes on the part of platelets, there are deformed, hemolyzed erythrocytes with signs of acanthosis.

The results of the dissertation study are of practical importance, as they indicate the importance of actively identifying and correcting all the RF in order to prevent the appearance of cardiovascular complications in the early postinfarction period, as well as primary and secondary prevention of MI.

It is reasonable to conduct additional laboratory tests, namely the determination of ST2 and NT-proBNP biomarkers, which contributes to faster and more accurate diagnostic of AMI and HF and allows predicting the course of the disease at the hospital stage. These changes should be taken into account when determining long-term treatment tactics - with the aim of improving the long-term prognosis, namely preventing the progression of pathological remodeling of the myocardium.

It is necessary to survey patients for depressive and anxiety disorders, since the course of MI in the presence of overweight and obesity is accompanied by more pronounced manifestations of anxiety/depression, therefore it is advisable to use psychocorrection methods in such patients in order to increase the efficiency of treatment and improve the quality of life.

The results of the study were implemented in the diagnostic and treatment practice of a number of health care institutions, as well as in the educational process of training students of Lviv, Kharkiv and Ternopil medical universities.

Key words: acute myocardial infarction, overweight, obesity, risk factors, coronarangiography, biomarkers NT-proBNP and ST2, ultrastructure of blood cells.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Гострий коронарний синдром, зумовлений м'язовим містком: електрокардіографічні та коронароангіографічні ознаки. Український кардіологічний журнал. 2018;2:66-9. *(Здобувач здійснила огляд літератури та підготувала роботу до опублікування).*

2. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ. Гострий тромбоз стента при інфаркті міокарда, ускладненому кардіогенним шоком, за наявності цукрового діабету 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):71-7. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів і підготувала роботу до опублікування).*

3. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Рідкісний випадок спонтанного тромболізису у пацієнтки з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Acta medica Leopoliensia. 2018;24(4):52-8. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

4. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Вплив факторів ризику ішемічної хвороби серця на розвиток гострого коронарного синдрому. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(1)(153):94-7. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

5. Kyuak YH, Barnett OY, Halkevych MP, Labinska OY, Kyuak HY, Kysil OY. Impact of risk factors of ischemic heart disease on the development of acute coronary syndrome, platelet ultrastructure, and aspirin resistance. Wiadomosci lekarskie. 2019; 72(11):2099-103. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

6. Лабінська О. Є., Кияк Ю. Г., Галькевич М. П., Барнетт О. Ю. Вплив надмірної маси тіла та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого

інфаркту міокарда. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):100-4. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

7. Barnett O, Halkevych M, Labinska O, Lutsiv N, Kyuyak Y. The role of nt-probnp and st2 biomarkers in patients with acute coronary syndrome. Wiad Lek. 2022;75(1):34-38. PMID: 35092243. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

8. Лабінська ОЄ., Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Кияк ЮГ. Роль біомаркерів NT-PROBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням. Український кардіологічний журнал. 2022;1-2:9-23. doi:10.31928/1608-635X-2022.1-2.2232. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Важливість аналізу тривалості інтервалу QT у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. В: Андрейчина СМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2018, с.23-4. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).* *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

10. Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Оброцька ХМ. Вплив професійних шкідливостей на особливості перебігу гострого коронарного синдрому. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. Актуальні

питання клінічної медицини; 2018 жовт. 26; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2018, с.48-9. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

11. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Роль біомаркера ремоделювання міокарда ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини; 2019 бер. 21-22; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2019, с.7-8. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

12. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Діагностичне значення стимулюючого фактора росту ST2 у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда. Матеріали наук-практ. конф. з міжнародною участю. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2019 квіт. 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с.45-6. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

13. Кууак ҮН, Labinska OY, Halkevych MP, Кууак НҮ, Barnett OY. The link between ischemic heart disease risk factors, platelet dysfunction and aspirin resistance. В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 вер. 25-27; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2019, с.61. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження частини пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

14. Галькевич МП., Лабінська ОЄ. Поширеність основних факторів ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Матер. XIV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч. Актуальні питання клінічної медицини; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с.42-3. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

15. Лабінська ОЄ., Галькевич МП. Вплив ожиріння та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Матер. XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч. «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с.138-39. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

16. Barnett O, Halkevych M, Kyuyak Y, Labinska O. Diagnostic values of NT-proBNP and sST2 in patients with acute coronary syndrome and heart failure. European Journal of Heart Failure. 2021; 23:106. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

17. Kyuyak Y, Barnett O, Halkevych M, Labinska O. Red blood cell colour variation as a marker of calcium distribution: what role does it have in heart failure patients with hypertension and long covid? Journal of Hypertension. 2022; 40:180. doi: 10.1097/01.hjh.0000837240.96681.96. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження частини пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

18. Barnett O, Kyuyak Y, Halkevych M, Labinska O. Multimarker testing with NT-proBNP and sST2 in predicting of cardiovascular complications in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. European journal of heart failure. 2022; 40:93. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

19. Барнетт ОЮ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Кияк ЮГ. Біомаркери NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності надмірної маси тіла та ожиріння В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XXIII Національного конгресу кардіологів України; 2022 вер. 21-23; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2022, с.61. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу,*

аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

20. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Кияк ЮГ. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ліки України. 2020;4(240):47-51. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

21. Лабінська О.Є. Вплив реперфузійної терапії на якість життя пацієнтів із гострим інфарктом міокарда за наявності ожиріння. Практикуючий лікар. 2022;11(2-3):29-34.

22. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб діагностики резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Патент України №u201907683. 2020 бер. 10. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження частини пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала роботу до опублікування).*

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НМТ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1 Епідеміологічні дані та особливості перебігу гострого інфаркту міокарда за наявності НМТ та ожиріння.....	33
1.2 Фактори ризику виникнення гострого інфаркту міокарда.....	37
1.3 Ефективність черезшкірної ангіопластики у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.....	43
1.4 Значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 у діагностиці гострого інфаркту міокарда та оцінці його перебігу.....	46
1.5 Ультроструктурні зміни клітин крові при ГІМ за наявності ожиріння та інших факторів ризику, зокрема COVID-19.....	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	62
2.2 Лабораторні методи обстеження.....	69
2.3 Інструментальні методи обстеження.....	73
2.4 Додаткові методи дослідження.....	75
2.5 Статистичні методи дослідження.....	75
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА, СТАН КОРОНАРНОГО РУСЛА ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАНЬОГО ПІСЛЯІНФАРКТНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА	
3.1 Характеристика клінічних проявів STEMI.....	79
3.2 Своєчасність госпіталізації пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла.....	82
3.3 Ехокардіографічні показники в пацієнтів зі STEMI	83

3.4 Загальна характеристика стану коронарного русла у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла	85
3.5 Особливості перебігу раннього післяінфарктного періоду в пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла	91
3.6 Оцінка якості життя пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла.....	95
РОЗДІЛ 4. ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА	
4.1 Поширеність основних факторів ризику виникнення STEMI.....	98
4.2 Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла.....	104
4.3 Активність системного запалення та рівень лептину у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла.....	107
4.4 Ризик виникнення серцево-судинних ускладнень.....	111
4.5 Прогностичне значення термінів госпіталізації пацієнтів зі STEMI щодо виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень.....	121
4.6 Кореляційні зв'язки та мультифакторний регресійний аналіз чинників ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI.....	124
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ NT-proBNP ТА ST2 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА	
5.1 Середні значення показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI за наявності чи відсутності надмірної маси тіла та ожиріння.....	136
5.2 Кореляційні зв'язки та регресійна взаємозалежність між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI.....	138
5.3 Аналіз показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI залежно від перебігу захворювання.....	141
5.4 Роль показників ST2 і NT-proBNP у виникненні ранніх серцево-судинних ускладнень.....	145

5.5	Діагностичн цінність показників ST2 і NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI та їх прогностичне значення у розвитку ранніх серцево-судинних ускладнень.....	149
РОЗДІЛ 6. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КЛІТИН КРОВІ ЗА НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ ТА ІНШИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА		
6.1	Ультраструктурні дослідження тромбоцитів осіб контрольної групи (практично здорових осіб) та пацієнтів з ГІМ без супутньої патології	153
6.2	Ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з ГІМ за наявності різних факторів ризику.....	155
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		171
ВИСНОВКИ.....		185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		188
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....		189
ДОДАТКИ		
ДОДАТОК А. Таблиці.....		228
ДОДАТОК Б. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....		240
ДОДАТОК В. Відомості про апробацію результатів дисертації.....		245
ДОДАТОК Д. Акти впровадженнь у лікувальний процес.....		248
ДОДАТОК Е. Акти впровадженнь у навчальний процес.....		254

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
АТ – артеріальний тиск
АКШ – аорто-коронарне шунтування
АО – абдомінальне ожиріння
ВА – вінцеві артерії
ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ГКС – гострий коронарний синдром
ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕхоКГ - ехокардіографія
ЗХС – загальний холестерин
ІВО – індекс вісцерального ожиріння
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
КАГ – коронароангіографія
КК – кліренс креатиніну
ЛВА – ліва вінцева артерія
ЛШ – лівий шлуночок
НС – нестабільна стенокардія
ОГ – огиначаюча гілка ЛВА
ОС – обвід стегон
ОТ – обвід талії
ПВА – права вінцева артерія
ПКС – післяінфарктний кардіосклероз
ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка
ПШП – професійно-шкідлива праця
ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССР – серцево-судинний ризик

СН – серцева недостатність

СРП – С-реактивний протеїн

ТГ – тригліцериди

ТЛТ – тромболітична терапія

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФР – фактори ризику

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ДІ – довірчий інтервал

HbA1c – глікований гемоглобін

NT-proBNP – мозковий фрагмент натрійуретичного пептиду

ST2 – стимулюючий фактор росту (Suppression of Tumorigenicity 2)

sST2 – секреторна розчинна форма ST2

STEMI – гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction)

RR – відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності й одним з основних факторів інвалідності в усьому світі [142]. Серед усіх ССЗ провідним чинником втрати здоров'я в Україні є ішемічна хвороба серця (ІХС) [33, 170].

Однією з основних нозологічних форм ІХС, що найчастіше призводить до інвалідизації та смерті хворих, зокрема в молодому віці, залишається інфаркт міокарда (ІМ) [33].

Останнім часом все більшу увагу вчених привертає проблема поєднаних патологій, вплив коморбідності на перебіг та подальший прогноз основного захворювання [88, 108, 93].

Ризик виникнення ускладнень та смерті при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) зростає відповідно до збільшення кількості факторів ризику (ФР) та коморбідних захворювань [164]. Вагомими ФР ССЗ є ожиріння, а також надмірна маса тіла (НМТ), які через значне збільшення рівня поширеності стали глобальною проблемою охорони здоров'я [63, 222]. За даними міжнародної статистики, кожен третій дорослий і кожна восьма дитина у світі мають надлишкову масу тіла. Не є виключенням щодо цієї проблеми й Україна. Згідно з даними Державної служби статистики за 2020 рік нормальну масу тіла мають 41 % чоловіків, надлишкову – 45 %, а понад 13 % страждають на ожиріння. Схожа ситуація і серед жінок: нормальна маса тіла наявна у 44 % осіб, надмірна – у 35%, ожиріння – у 18 % [66].

Перебіг захворювань за наявності НМТ та ожиріння має свої особливості, спричинені низкою їх патофізіологічних впливів, тому вивчення таких взаємозв'язків є об'єктом дослідницького інтересу.

Встановлено, що жирова тканина є метаболічно активним органом, який через адипокіни (біоактивні пептиди) здійснює регуляцію системного метаболізму та запалення. Надлишок жирової тканини в організмі людини призводить до дисбалансу адипокінів [147]. Цей стан сприяє виникненню гіперглікемії, інсулінорезистентності,

а також супроводжується артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією, прозапальними та протромботичними процесами [177, 205].

Отже, вивчення особливостей перебігу ГІМ за умов НМТ та ожиріння є актуальним та доцільним, оскільки багато питань щодо патогенетичних механізмів коморбідної патології на сьогоднішній день не вирішені, а результати лікування та профілактики серед таких пацієнтів залишаються недостатньо ефективними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512), та «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертант. Тема дисертації затверджена на засіданні факультетської вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10-18 від 23.10.2018).

Мета дослідження: з'ясувати особливості клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) з урахуванням факторів ризику та визначити предиктори виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді в пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу STEMI за наявності НМТ й ожиріння та оцінити якість життя пацієнтів.
2. З'ясувати структурно-функціональний стан міокарда та особливості уражень вінцевих артерій (ВА) у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла.
3. Визначити поширеність факторів ризику виникнення STEMI і з'ясувати характер порушень ліпідного та вуглеводного обміну, активність системного запалення та зміни вмісту в крові лептину в пацієнтів з різною масою тіла.

4. Визначити фактори ризику виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді в пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла.
5. З'ясувати діагностичне значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 щодо перебігу STEMI у пацієнтів з різною масою тіла.
6. Вивчити ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів із ГІМ за наявності різних факторів ризику ІХС, а також перенесеної коронавірусної хвороби.

Об'єкт дослідження – гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST за наявності НМТ та ожиріння.

Предмет дослідження – дані загальноклінічного обстеження, фактори ризику, зміни ЕхоКГ-показників, характер уражень ВА, вміст у крові NT-proBNP, ST2, С-реактивного протеїну (СРП), лептину, ультраструктурні зміни клітин крові.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (стан ліпідного і вуглеводного обмінів), в т. ч. імуноферментний аналіз (NT-proBNP, ST2, СРП, лептин), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), коронароангіографія (КАГ), електронно-мікроскопічні), анкетно-опитувальні (тривожність, депресія), статистичний аналіз із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2016 і Statistica 10).

Дослідження проводилось на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького упродовж 2018-2022 рр., клінічною базою якої є відділення кардіології та реперфузійної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги».

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі розширені наукові уявлення щодо НМТ й ожиріння як факторів несприятливого перебігу ГІМ у ранньому післяінфарктному періоді. Вперше встановлено, що для пацієнтів із НМТ й ожирінням є характерними атипові клінічні прояви ІМ, що затруднює вчасну госпіталізацію таких осіб, сприяє частішому виникненню ускладнень; в них значно погіршується якість життя та достовірно значніші прояви тривоги/депресії.

Доповнені наукові дані щодо госпіталізації з приводу STEMI після 12 год від початку захворювання як несприятливого прогностичного ФР виникнення

ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді. Вперше з'ясовано, що прогностична цінність цього чинника є статистично значимою для пацієнтів з НМТ та ожирінням, зростає із збільшенням маси тіла і характеризується високою специфічністю щодо пацієнтів з ожирінням (показник AUC рівний 0,925 (95 % ДІ: 0,850-1,000; $p < 0,001$) (чутливість – 68,97 %, специфічність – 96,15 %).

Доповнено наукові дані щодо змін EchoКГ-показників у пацієнтів зі STEMI: за наявності НМТ й ожиріння достовірно значніші прояви ремоделювання порожнин серця, що супроводжується зростанням ступеня гострої СН ($p < 0,05$). Вперше встановлено, що за змінами рівня NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI в ранньому післяінфарктному періоді можна діагностувати прихований варіант ГЛШН, а за змінами рівня ST2 – вираженість процесів ремоделювання та фіброзування міокарда.

Вперше встановлено незалежні предиктори виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді та сформовано модель для прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI залежно від чинників ризику, таких як ІМТ, госпіталізація після 12 годин від початку захворювання, вміст у крові глюкози, СРП та лептину.

Доповнено наукові дані щодо прогностичного значення показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI на тлі абдомінального ожиріння у ранньому післяінфарктному періоді. Підвищені рівні показників NT-proBNP та ST2 при госпіталізації свідчать про високий ризик розвитку таких ускладнень, як гостра аневризма ЛШ, ГЛШН, порушення ритму та провідності серця, рецидив ІМ.

У роботі отримало подальшого розвитку вивчення куріння як універсального фактора ризику виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI. Вперше встановлено, що найвагомим він є для осіб з ожирінням ($p < 0,05$).

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові вперше з'ясовано, що у пацієнтів з ГІМ на тлі ожиріння, ЦД 2 типу та коронавірусної хвороби, окрім змін з боку тромбоцитів, наявні деформовані, гемолізовані еритроцити, з ознаками їх акантозу.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, оскільки вказують на важливість активного

виявлення та корекції усіх наявних у пацієнта ФР – з метою попередження появи серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді, а також первинної та вторинної профілактики ІМ.

Обґрунтована доцільність проведення додаткових лабораторних досліджень, а саме визначення біомаркерів ST2 та NT-proBNP, що сприяє швидшій і більш точній діагностиці ГІМ та СН і прогнозуванню перебігу захворювання на госпітальному етапі. Зміни цих біомаркерів слід враховувати при визначенні довготривалої лікувальної тактики – з метою покращення віддаленого прогнозу, а саме попередження прогресування патологічного ремоделювання міокарда.

Доцільним є анкетування пацієнтів на предмет виявлення депресивних та тривожних розладів, оскільки за наявності НМТ й ожиріння ці клінічні прояви є достовірно значнішими, що є підставою для застосування в таких пацієнтів методів психокорекції з метою підвищення ефективності лікування та покращення якості життя.

Впровадження результатів дослідження. Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу клінік кафедри терапії і сімейної медицини Івано-Франківського національного медичного університету; кардіологічного, 2-го терапевтичного відділень та відділення кардіології та реперфузійної терапії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова»; терапевтичних відділень КНП «Буська ЦРЛ» і КНП «Городоцька ЦРЛ» Львівської області.

Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах клінічної лабораторної діагностики ФПДО, терапії №1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету, кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником визначені основні напрямки, мета і завдання дослідження, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури і патентно-

інформаційний пошук за темою дисертації. Виконано підбір тематичних пацієнтів, їх клінічне обстеження та спостереження за ними упродовж стаціонарного етапу лікування. Дисертант особисто брала участь в ультраструктурному дослідженні клітин крові пацієнтів. Електронно-мікроскопічні дослідження, а також інтерпретацію ультраструктурних змін тромбоцитів проведено за консультативної допомоги доктора медичних наук, професора Ю. Г. Кияка та кандидата фармацевтичних наук, старшого наукового співробітника центральної науково-дослідної лабораторії ЛНМУ імені Данила Галицького В. І. Ковалишина, що відображено у спільних публікаціях.

Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції «Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря» (Львів, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Організаційні та клінічні питання сімейної медицини в Україні» (Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів» (Київ, 2019); науково-практичній конференції «Міжнародні Різдвяні читання у Львові. Виклики сьогодення: COVID 19 та імунокомпроментовані пацієнти» (Львів, 2020); World congress on acute heart failure (Online, 2021); всеукраїнській конференції наукових дослідників (Львів, 2021); 31 st Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on “Hypertension and Cardiovascular Protection”; (Online, 2022); World Congress on Acute Heart Failure (Online, 2022); XIII конгресі кардіологів України (Online, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, з них 6 статей – у фахових наукових виданнях України, 2 статті – в інших періодичних виданнях України, 2 статті – у закордонному періодичному виданні, яке входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 11 тез – у матеріалах конференцій, а також отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 257 сторінках друкованого тексту, основний текст займає 160 сторінок, ілюстрований 51 таблицею та 33 рисунками. Список використаних джерел налічує 322 посилання, з них 71 кирилицею та 251 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологічні дані та особливості перебігу гострого інфаркту міокарда за наявності надмірної маси тіла та ожиріння

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ССЗ є основною причиною смертності у всьому світі [276]. У Європі від них щороку помирає більше 4 млн людей [291, 300]. Згідно даних ВООЗ, 23,3 млн осіб помруть від ССЗ у 2030 році [264, 320]. Серед усіх ССЗ найбільшу увагу вчених та клініцистів привертає гострий коронарний синдром (ГКС), а саме ГІМ, та СН [158, 259]. ГІМ є найважчим проявом ІХС, що спричиняє більше третини смертей у розвинених країнах світу щороку [250, 273, 309]. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні ССЗ, здобуті впродовж останніх десятиліть, ГІМ досі залишається однією з найважливіших проблем сучасної кардіології. Варто зазначити, що після перенесеного ГІМ кожен п'ятий пацієнт помирає упродовж першого року [33].

Упродовж останніх десятиліть, завдяки первинній профілактиці та вдосконаленню діагностики і лікування, смертність від ІХС у Західних країнах зменшилася. Однак у країнах, що розвиваються, виникають нові виклики для громадського здоров'я, що може призвести до зростання серцево-судинних факторів ризику, зокрема гіпертонічної хвороби та ожиріння [226].

Поширеність ожиріння зростає у всьому світі, що несе загрозу здоров'ю суспільства і тривалості життя громадян. Воно стоїть на другому місці після куріння поміж причин передчасної смерті за даними міжнародної колаборації (The Global BMI Mortality Collaboration). У чоловіків з НМТ ризик передчасної смерті втричі більший, ніж у жінок [145].

Згідно з даними ВООЗ поширеність надваги та ожиріння зростає щороку; вони діагностовані у понад 25 % населення працездатного віку. Від ожиріння страждає

також 15-25 % дорослого населення у багатьох розвинених країнах Європи, в т. ч. і в Україні [104,18,55]. У світі поширеність ожиріння домінує серед жінок, у порівнянні з чоловіками, і це не залежить від їх соціально-економічного статусу. В Україні кожен шостий чоловік і кожна четверта жінка мають НМТ, а у США, за даними Американської медичної асоціації, кожен третій [66, 133].

Необхідно зазначити, що зростає поширеність ожиріння і серед хворих на ГІМ молодого віку [213]. Сьогодні епідемія ожиріння є одним із провідних факторів ризику значнішого поширення ІХС у майбутньому [203, 223, 156]. Вплив ожиріння на виникнення ІХС в осіб молодого віку при довготривалому спостереженні вивчали в рамках дослідження MELANY; згідно отриманих результатів ожиріння сприяє підвищенню ризику появи цього захворювання, навіть за наявності нормальних показників метаболічного профілю [293]. Літературні дані свідчать про те, що у пацієнтів молодого віку з ГІМ наявний вищий індекс маси тіла (ІМТ) та більш виражене абдомінальне ожиріння (АО) у порівнянні з групою контролю того ж віку і статі [146, 76]. ІМТ – уніфікований ВООЗ показник, який використовується для діагностики надмірної маси тіла та ожиріння [104, 18, 160].

За результатами Фремінгемського дослідження, яке тривало 26 років і включало 5209 учасників, було встановлено чіткий зв'язок між ожирінням та виникненням ССЗ. Дослідники зазначають, що ожиріння є незалежним фактором ризику виникнення кардіоваскулярних подій, особливо в осіб жіночої статі [208].

Ожиріння є предиктором ІХС та передчасної смерті. Відомо, що особи з незначним ожирінням, порівняно із людьми з нормальною масою тіла, живуть на 3-5 років менше, а виражене ожиріння призводить до скорочення тривалості життя аж до 15 років. Згідно з даними літератури, причиною смерті двох із трьох пацієнтів з ожирінням є захворювання, пов'язані з розладами обміну ліпідів. Ліквідація ожиріння дала б змогу збільшити тривалість життя людей на 4 роки [18, 160]. Відносно недавно опубліковане дослідження LEGASY демонструє, що в пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням стійке зниження ваги, особливо із уникненням коливань, виявилось особливо ефективним антиаритмічним засобом при фібриляції передсердь [238].

Ще у 1996 році, згідно результатів дослідження, яке включало 3571 пацієнта з ІХС після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), вперше був описаний так званий «парадокс ожиріння». Серед пацієнтів із надмірною масою та ожирінням відмічали меншу смертність під час госпітального періоду лікування, ніж серед пацієнтів із нормальною масою тіла [129, 174]. Відтоді було проведено декілька масштабних сучасних досліджень для того, щоб роз'яснити цей феномен, однак їх результати були неоднозначними.

Das разом із колегами провели широкомасштабне дослідження, що включало 50 149 пацієнтів з ожирінням, які були внесені до Реєстру «Результати гострих коронарних процедур та інтервенцій» та бази Національного серцево-судинного реєстру (NCDR). Отримані результати свідчили про те, що хворі з ГІМ були молодшого віку, мали легший перебіг ІХС, а також кращі показники систолічної функції лівого ЛШ. Однак, попри вищевказане, ожиріння III ступеня незалежно було пов'язано з вищою летальністю під час госпітального періоду лікування ІМ [119].

Деякі дослідження надають вагомі докази, що підтверджують «парадокс ожиріння» у сучасній широкомасштабній когорті пацієнтів з ГІМ і показують, що збільшення ІМТ незалежно пов'язане з меншою летальністю у стаціонарі [279]. У Німецькому реєстрі MITRA PLUS, в якому взяли участь 10 534 пацієнти з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), Wienbergen з колегами оцінювали зв'язок між ІМТ пацієнтів та виникненням і наслідками ГІМ. У хворих з ожирінням та першим ІМ відмічали молодший вік (62,5 проти 65,7 років $p < 0,0001$), меншу як госпітальну (6,0 %) так і позагоспітальну (4,8 %) летальність у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла. У пацієнтів, що мали ожиріння, також виявляли менший розмір ІМ, що, ймовірно, слугувало причиною кращої виживаності [304].

Парадокс щодо незалежної кореляції підвищеного ІМТ із зниженою смертністю після ЧКВ все ще є очевидним у сучасній практиці Великобританії. Це спостерігалось як у стабільних, так і в більш гострих клінічних ситуаціях [163].

Згідно нових літературних даних, представлених в американському дослідженні, результати якого були оприлюднені у лютому 2018 року в журналі The JAMA Cardiology, вчені заперечують існування «парадоксу ожиріння» [177]. Було

проаналізовано результати 10 досліджень з 1964 по 2015 роки, в яких брали участь 190 тисяч осіб, і зроблено висновок, що вірогідність ССЗ у чоловіків з НМТ більша на 21%, а у жінок – на 32%; серед осіб з ожирінням цей ризик зростав до 67% у чоловіків та до 85% у жінок. Проте автори зазначають, що ІМТ впливає не на тривалість життя, а лише на ризики виникнення небезпечних захворювань.

Yusuf та співавтори провели дослідження «INTERHEART study» (випадок – контроль), що включало 27 098 учасників із 52 країн світу, в якому запропонували для визначення ожиріння використовувати не ІМТ, а співвідношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС). Класифікація ожиріння на основі цього співвідношення, з виділенням АО, значно покращує оцінку впливу ожиріння на виникнення ІМ у багатьох етнічних групах. Вказане співвідношення ОТ до ОС відображає градуйовану і значну асоціацію з ризиком розвитку ГІМ у цілому світі [312]. З'ясувалося, що саме АО значно підвищує ризик виникнення ускладнень з боку ССЗ, а також смерті [136, 242].

Існує багато доказів того, що жирова тканина у ділянці тулуба при абдомінальному типі ожиріння (андроїдний, верхній тип ожиріння, тулубний) є вагомим предиктором метаболічних порушень (зокрема інсулінорезистентності), що збільшують ризик виникнення ССЗ, тоді як надмірна кількість жирової тканини у нижній частині тіла, при сіднично-стеговому ожирінні (гіноїдний, нижній тип), не зумовлює появи метаболічних розладів [114, 257, 315]. Біологічна функція жирової тканини залежать від місця її розташування в організмі, що проявляється протилежними впливами на різні обмінні процеси, включаючи регуляцію вуглеводного та ліпідного обміну [175, 280].

Результати багатьох досліджень підкреслюють важливість розподілу жирової тканини у виникненні кардіометаболічних захворювань. За результатами американського дослідження, що включало 2683 жінки у постменопаузі з нормальним ІМТ (від 18,5 до 25 кг/м²), які не мали ССЗ на початку дослідження, з'ясовано, що в жінок у постменопаузі з нормальним ІМТ, які мають більшу кількість жирової тканини в абдомінальній зоні та меншу в ділянці стегон, наявний підвищений ризик розвитку ССЗ [114]. Вказані висновки підкреслюють вплив локалізації жирової

тканини у певних ділянках людського організму на розвиток ССЗ. У чоловіків середнього віку АО є незалежним фактором ризику виникнення ГКС, а у поєднанні з курінням цей ризик збільшується у 5,5 разів [195].

Дослідження MESA виявило тісний взаємозв'язок між АО та гіпертрофією ЛШ [74]. Безпосередній зв'язок між вісцеральною жировою тканиною та серцевою недостатністю, незалежно від ІМТ, ОТ та співвідношення ОТ/ОС продемонструвало дослідження Health ABC та Cardiovascular Health [124].

Жирова тканина виробляє понад 100 адипокінів, до яких належать інтерлейкіни, простагландини, ФНП- α , лептин, адипонектин, ангіотензиноген, резистин [205, 116]. Ці речовини впливають на процеси згортання крові, ангіогенез, імунну реакцію, пухлинний ріст, метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, а також беруть участь у регуляції АТ [116, 189]. Окрім адипоцитів, жирова тканина містить ендотеліальні клітини, преадипоцити, фібробласти та різні види лейкоцитів (Т-лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги). Експресовані жировою тканиною певні хемокіни, зокрема C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), мають важливе значення у процесі притягнення до жирової тканини запальних лейкоцитів. Лейкоцитарна інфільтрація жирової тканини є ключовою ланкою в розвитку асоційованого з ожирінням запального процесу [189].

Літературні дані свідчать про доведену роль ожиріння у розладах адаптації організму до змін навколишнього середовища, до появи та поглиблення вегетативних і тривожно-депресивних порушень, що стають все більше поширеними в сучасному світі [173].

Слід зазначити, що прогноз пацієнтів з ожирінням у віддалений період після перенесеного ГІМ вивчений недостатньо та ґрунтується перш за все на врахуванні усіх ФР та аналізі клінічно-лабораторних показників у гострому періоді ІМ [51].

1.2 Фактори ризику виникнення гострого інфаркту міокарда

За результатами INTERHEART STUDY провідними модифікованими ФР виникнення ГІМ є АГ, ЦД, АО, гіподинамія, куріння, дисліпідемія, психосоціальні

фактори, нераціональне харчування та надмірне вживання алкоголю [312]. Також важливе місце серед етіологічних факторів виникнення ІМ та СН на його ґрунті належить ксенобіотикам (свинець, мідь, кобальт, залізо) [243]. Одне із провідних місць поміж модифікованих факторів ризику ГІМ займає НМТ. У більшості випадків спостерігається комбінація кількох ФР [64]. Доведено, що при ефективному контролі цих ФР ризик виникнення ІМ знижується на 90 % [81].

Частота виявлення АГ у пацієнтів із гострим ІМ варіює від 31 до 59% [86]. Літературні джерела свідчать, що пацієнтами зі STEMI та супутньою АГ переважно є жінки, не європейської раси, старшого віку, які мають ЦД 2 типу, хронічну ниркову недостатність, дисліпідемію, післяінфарктний кардіосклероз (ПІКС), а також яким проведено стентування або аорто-коронарне шунтування (АКШ) [120]. У дослідженні Lazzeri et al., яке включало 856 пацієнтів зі STEMI та первинним ЧКВ, АГ було виявлено в 50,6% випадків [197].

Згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH, 2018) та Європейського товариства кардіологів (ESC) у пацієнтів з ІХС необхідно починати лікування АГ при офісному АТ \geq 140/90 мм рт. ст., окрім осіб старше 80 років [73]. При підвищенні систолічного АТ на кожні 20 мм рт. ст. і діастолічного – на кожні 10 мм рт. ст. ризик фатальної коронарної події зростає удвічі [19]. Відомо, що у пацієнтів з ожирінням зниження маси тіла на 10 % сприяє зменшенню систолічного та діастолічного АТ на 10 мм рт. ст [280].

Сьогодні ожиріння вважають основним обтяжувальним фактором АГ. Зростання маси тіла тільки на 1 кг зумовлює підвищення ризику виникнення ССЗ на 3,1 %, а збільшення маси тіла на 10 % - підвищення рівня САТ на 6,5 мм рт. ст [57]. Доведено, що взаємозв'язок між АТ та ІМТ майже лінійний. Крім того, відомо про стійкість АГ до медикаментозного лікування у пацієнтів з НМТ та ожирінням [58, 125].

Понад 50 % пацієнтів з АГ мають коморбідне ожиріння, яке є ФР виникнення важких ускладнень, зокрема інфарктів та інсультів [57].

Деякі автори повідомляють, що незалежно від віку, статі чи раси високий рівень АТ асоціюється із вісцеральним ожирінням. Вісцеральна жирова тканина є місцем

синтезу великої кількості адипокінів, таких як СРП, фактор некрозу пухлин- α , простагландини, інтерлейкін-6, ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену-1, адипонектин, резистин, лептин, ретинолзв'язувальний протеїн, інсуліноподібний фактор росту, оментин та інші хемокіни (RANTES, MCP-1), що прямо чи опосередковано беруть участь у регуляції АТ [13, 14, 140]. При вісцеральному ожирінні пропорційно до обводу талії (ОТ) підвищується внутрішньочеревний тиск, досягаючи рівнів 35-40 мм рт. ст. Це спричинює стискання лімфатичних судин, ниркових вен та сечоводів, призводить до гіперфільтрації клубочків, підвищення внутрішньониркового тиску, збільшення реабсорбції натрію та зростання секреції реніну, що зумовлює підвищення АТ [69, 269].

У регуляції АТ при ожирінні особливо важливу роль відіграє лептин – гормон, який продукується жировою тканиною [133]. Він пришвидшує метаболізм та термоутворення, таким чином впливаючи на апетит, і відіграє чималу роль у стимуляції судинного тонуусу та симпатичної нервової системи, що асоціюється із недостатнім контролем АТ [97, 130]. Описано, що переважання вісцерального жиру у жінок поєднується із надмірним синтезом лептину адипоцитами; зі зростанням ІМТ концентрація цього гормону підвищується більше у жінок, ніж у чоловіків [102]. Високий рівень лептину у хворих з АГ та ожирінням асоціюється з розвитком серцево-судинних подій. Лептин зумовлює прогресування гіпертрофії ЛШ, нефро- та ретинопатії [131]. Літературні дані свідчать, що при ожирінні активація лептинових рецепторів у різних відділах центральної нервової системи може впливати на діяльність серцево-судинної системи та метаболізм у цілому [126, 228].

Дедалі більше уваги приділяється питанням профілактики ЦД, пов'язаної з корекцією маси тіла. Відомо, що зростання поширеності ожиріння в усьому світі досить швидко зумовлює збільшення захворюваності на ЦД 2 типу. За даними деяких авторів у 2015 р. було зареєстровано близько 260 млн чоловіків і понад 350 млн жінок з ІМТ ≥ 30 кг/м², тобто з ожирінням різного ступеня вираженості [45].

Давно відомо про патогенетичний зв'язок між ССЗ та ЦД [36, 169]. Глобальне проспективне дослідження Framingham Heart Study виявило, що у пацієнтів з ЦД 2 типу є підвищений ризик виникнення ІХС, СН та коронарної смерті [137]. ССЗ є

причиною летальності пацієнтів з ЦД 2 типу у 75 % випадків, половина з яких припадає на ІМ [56]. За результатами шведського національного діабетичного реєстру, у пацієнтів, в яких діагностований ЦД 2 типу у віці ≥ 40 років, ризик виникнення ІХС зростає у 4,33 раза (95 % ДІ 3,82-4,91), а ризик розвитку СН – в 4,7 раза (95 % ДІ 3,86-5,89) [262]. За наявності ЦД відносний ризик кардіоваскулярних подій у 3,57 раза вищий у жінок та у 1,93 раза - в чоловіків [7]. У 7-річному дослідженні, в якому пацієнтів було розділено на 2 групи залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу, було виявлено, що ІМ чи коронарна смерть зустрічалися у 20 % осіб з ЦД і тільки у 3,5 % осіб без цього захворювання [55]. У групі хворих з ЦД, які перенесли ІМ, повторний ІМ та коронарна смерть спостерігалися у 45 % випадків, а у групі осіб без ЦД – лише у 18,8 % випадків [44].

Для осіб з ЦД характерна наявність діабетичної автономної кардіальної нейропатії та відсутність класичних ознак стенокардії [181, 245, 279]. Саме тому при виникненні ГКС ці хворі є асимптомними [22]. Згідно результатів дослідження DCST встановлено, що при досягненні показників нормоглікемії у пацієнтів з ЦД 2 типу є можливість попередити виникнення діабетичної автономної кардіальної нейропатії у 50 % випадків [285].

Ряд дослідників повідомляють, що у хворих на ГІМ, які не мали ЦД, відмічали схильність до інсулінорезистентності та підвищення рівня глюкози в крові [282]. У пацієнтів зі STEMI без наявності ЦД як підвищений рівень глюкози при госпіталізації, так і рівень HbA1c корелювали з розвитком небажаних коронарних подій. Визначення обох цих показників дозволяє ідентифікувати групи осіб високого ризику для проведення більш інтенсивної вторинної профілактики [290].

Глікований гемоглобін (HbA1c) – біохімічний показник, який є індикатором тривалої гіперглікемії. Відомо, що рівень HbA1c корелює з виникненням коронарних подій та прогнозом пацієнтів [290].

В осіб з ожирінням зниження маси тіла на 10 % сприяє зменшенню рівня глюкози натще на 50 %, HbA1c на 15 %, систолічного та діастолічного АТ на 10 мм рт. ст., холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 15 %,

тригліцеридів (ТГ) на 30 %, а також збільшенню холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 8 % [8, 17].

Традиційним фактором ризику ІХС є дисліпідемія [113]. Гіперхолестеринемію виявляли у 69 % осіб з діагностованою ІХС, а гіпертригліцеридемію – у 21 % цієї категорії пацієнтів [185]. Відомо, що існує прямий зв'язок між частотою виникнення ІХС та рівнем загального холестерину (ЗХС) і ХС ЛПНЩ у плазмі крові як чоловіків, так і жінок [69, 70, 94]. При підвищеному рівні ТГ у крові летальність від ССЗ серед жінок в 3,5, а чоловіків – в 1,6 рази вища, ніж при значенні $ТГ < 1,7$ ммоль/л [15].

Згідно з результатами дослідження ACCORD підвищений ризик виникнення серцево-судинних подій та високий рівень кардіоваскулярної летальності спостерігається при поєднанні високих рівнів ТГ з низькими рівнями ХС ЛПВЩ [214]. Значну роль низьких показників неатерогенної фракції ліпідів у збільшенні серцево-судинного ризику відображають результати дослідження TNT, які доводять, що навіть в осіб з досягнутими цільовими рівнями ХС ЛПНЩ дуже низьке значення ХС ЛПВЩ є предиктором високого 5-річного ризику виникнення основних кардіоваскулярних захворювань [94]. Найвищий ризик ускладнень відмічається при поєднаному підвищенні ХС ЛПНЩ та ТГ (PROVE IT-TIMI 22) [214].

Порушення ліпідного обміну в пацієнтів з ожирінням зумовлює появу атерогенної дисліпідемії та зростання концентрації в плазмі крові вільних жирних кислот і ХС ЛПНЩ. Ці розлади є причиною прогресування атеросклерозу та підвищують ризик виникнення ІМ [113, 110].

Одним з найагресивніших факторів ризику виникнення ГІМ є куріння [100]. Особливо загрозливим є поєднання його з ожирінням та АГ. Відомо, що при поєднанні куріння з АО серцево-судинний ризик зростає у 5,5 рази [99].

Ціла низка досліджень доводять причинно-наслідковий зв'язок куріння з виникненням ССЗ. Доведено, що кожна викурена цигарка збільшує ризик нефатального ІМ на 5,6 % [246]. При викурюванні однієї пачки цигарок на добу впродовж 20 років в організм потрапляє близько 2 кг різноманітних хімічних речовин (сірка, хлор, кальцій, калій) та важких металів (кадмій, свинець, хром, залізо,

марганець, стронцій, нікель, цинк) [252]. Не менш небезпечним є вплив на організм людини пасивного куріння [61].

В одному з досліджень, в якому вивчали довготривалі наслідки перенесеного STEMI, було доведено, що куріння є найсильнішим предиктором вторинних кардіоваскулярних подій в осіб віком до 35 років [248].

Токсичні ушкодження міокарда, зокрема вплив важких металів (мідь, залізо, свинець, кобальт) займають провідне місце серед етіологічних чинників виникнення серцевої недостатності [72, 227, 321].

У пацієнтів із професійно-шкідливою працею (ПШП) ГІМ виникає на фоні попередньо існуючих змін у кардіоміоцитах (КМЦ), зумовлених тривалим впливом ксенобіотиків (чужорідних для живих організмів хімічних речовин – діоксинів, поліароматичних вуглеводнів, хлоровмісних пестицидів, дибензолфуранів, сполук важких металів, нітрозамінів та ін.), що, звичайно, впливає і на післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка [21, 24, 59, 60, 180].

Встановлено, що техногенні ксенобіотики сприяють дестабілізації атеросклеротичної бляшки, гібернації й апоптозу КМЦ [24]. Згідно заключення ВООЗ, забруднення ксенобіотиками виробничого походження повітря є причиною до 2,4 млн передчасних смертей у світі щороку; цей чинник складає четверту частину серед усіх причин смертності в країнах, що розвиваються.

Все більшу увагу фахівців провідних наукових шкіл світу привертає проблема екологічного стресу. Зокрема, метааналіз, проведений науковцями Бельгії із залученням майже 20 тис. осіб, показав, що навіть короткотривалий контакт із забрудненим техногенними ксенобіотиками атмосферним повітрям суттєво підвищує кардіоваскулярний ризик [241]. У ряді великомасштабних епідеміологічних досліджень, проведених у США, продемонстровано тісний зв'язок між забрудненим повітрям і серцево-судинною смертністю [227].

З кінця 2019 року людство зустрілося зі ще однією проблемою – пандемією COVID-19, яка стала причиною масштабного поширення та погіршення ситуації з ожирінням у цілому світі. Карантинні заходи, тобто необхідність тривалого перебування вдома, зумовили надмірне споживання їжі (стресове переїдання) та різке

зменшення фізичної активності. Згідно результатів опитування пацієнтів, які перебували на самоізоляції, понад 70% осіб зазначили, що у зв'язку з необхідністю тривалого перебування в замкнутих приміщеннях вони не мали можливості активно знижувати масу тіла, приблизно 60% визнали, що «заїдають» стрес, пов'язаний зі страхом перед коронавірусною хворобою, а близько 50 % зробили великі запаси продуктів харчування [78].

При потраплянні в організм людини вірус SARS-CoV-2, етіологічний чинник COVID-19, стимулює процеси локального запалення. Внаслідок цього цитокіни, що чинять негативний вплив на ендотелій, починають продукуватися дуже інтенсивно. Під впливом «цитокінового шторму» відбувається активація шляхів комплементу, що призводить до ще більшої продукції цитокінів, а також посиленого утворення молекул адгезії [217, 244]. Процес запалення, що поширився на ендотеліальні клітини, стимулює протромботичні, антифібринолітичні та прокоагулянтні фактори, які, в свою чергу, порушують процес зсідання крові. Крім того, ендотелій активує підвищений синтез вазоконстрикторних чинників, які сприяють гіперкоагуляції.

На сьогодні існує кілька загальноприйнятих теорій, що пояснюють важкість перебігу COVID-19 у пацієнтів із ожирінням. Відомо, що жирова тканина містить багато рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту, через які вірус потрапляє до клітин організму. Збільшений вміст жирової тканини зумовлює зростання здатності вірусу до інвазії в клітини, що в свою чергу сприяє одночасному потраплянню в організм більшої кількості вірусних часток. Це збільшує вірусне навантаження та обтяжує перебіг інфекційного захворювання. Крім цього, адипоцити здатні виробляти прозапальні медіатори – цитокіни, тому в пацієнтів з ожирінням ризик швидкого розвитку «цитокінового шторму» значно зростає [45].

Розділ 1.3 Ефективність черезшкірної ангіопластики у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

ГІМ, незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні кардіоваскулярних захворювань, залишається однією із найважливіших проблем

кардіології. Щороку в Україні реєструють майже 50 тисяч випадків ІМ, смертність від якого залишається дуже високою [33]. Основна роль у патогенезі ГІМ належить атеросклерозу та тромбозу ВА [10, 75]. Часткова або повна оклюзія ВА виникає при ушкодженні ендотелію судинної стінки, а також активації згортальної та пригніченні фібринолітичної системи зсідання крові [10, 20, 24].

Tatti та співавт. дослідили, що згідно рівня фібриногену можна спрогнозувати ступінь звуження вінцевих артерій у пацієнтів з ГІМ [284]. Фібриноген – це розчинний білок плазми крові, що бере безпосередню участь у тромбоутворенні після пошкодження ендотелію судинної стінки. Також він сприяє гіперкоагуляції тромбоцитів та підвищує в'язкість крові, що збільшує ймовірність тромбозу. Рівень фібриногену в крові асоціюється із атеросклерозом та кальцифікацією артерій. Також він є вищим у пацієнтів, які помирають від ІХС, порівняно із тими, що вижили [101]. Фібриноген, як і HbA1c, є незалежними чинниками ризику розвитку ГІМ.

Сьогодні проблема вдосконалення надання медичної допомоги пацієнтам з ГІМ набула особливої актуальності. Міжнародні тенденції свідчать про ширше застосування тромболізу, кардіохірургічного та інтервенційного лікування. На жаль, у зв'язку з високим ризиком ретромбозів та недостатньою реперфузією, сподівання, покладені на тромболізис, не виправдали себе у повній мірі. Найефективнішим методом лікування хворих із ГІМ є ЧКВ, яке на сьогоднішній день ще недостатньо широко використовується в Україні. При цьому успіх первинного ЧКВ не досягається у 25-30% випадків через пізню діагностику, технічні порушення та наявність супутньої патології (ожиріння, ЦД 2 типу, АГ) [75, 273].

У пацієнтів з ІХС вибір лікувальної тактики значною мірою залежить від типу кровопостачання серця, кількості уражених судин, локалізації та ступеня стенозів чи наявності оклюзій, а також стану колатерального кровообігу [48].

Значна частина госпітальної смертності пацієнтів з ГІМ припадає на перші 48 годин після надходження у стаціонар, тому саме в цей час проводяться основні лікувальні заходи [87, 144]. Багато міжнародних досліджень доводять, що відновлення перфузії впродовж 4-6 год від початку симптомів ГІМ уможливує обмеження розмірів інфаркту, сприяє покращенню скоротливості ЛШ, знижує

частоту ускладнень та зменшує летальність [87, 85]. Хоча проблема поліпшення прогнозу у пацієнтів із ГКС не вирішена цілковито, застосування методів відновлення коронарного кровотоку дозволило знизити кількість ускладнень та значно підвищити виживаність пацієнтів.

У пацієнтів із гострим STEMI своєчасність проведення ЧКВ відіграє особливо важливу роль у подальшому перебігу захворювання. Згідно з Європейськими рекомендаціями щодо ведення хворих на STEMI (2017 р.), їм показана якомога швидша реваскуляризація міокарда шляхом ЧКВ: оптимально – до 12 годин від початку симптомів ГІМ чи появи елевації сегмента ST на ЕКГ (I A), або ж проведення ЧКВ необхідно обдумати в пацієнтів, що госпіталізовані в проміжку 12-48 годин від початку симптомів ГІМ чи виявлення елевації сегмента ST (IIa B) [103].

Відновлення коронарного кровотоку зменшує зону ІМ, покращуючи прогноз життя пацієнта [221]. Літературні джерела не містять однозначних доказів того, що ЧКВ ефективніше, ніж тромболітична терапія (ТЛТ), запобігає виникненню дисфункції ЛШ [194]. Однак, існують дані, що позитивне ремоделювання ЛШ у пацієнтів після STEMI, яким проводився тромболізис, сягає 35 %, а при ЧКВ – 50-60 % випадків [266]. Згідно з теорією «відкритої артерії» у пацієнтів зі STEMI важливу роль у ремоделюванні ЛШ відіграє прохідність інфаркт-залежної артерії [221].

На етапі госпіталізації надзвичайно важливо ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком виникнення гострої СН. У випадку правильної ідентифікації можна попередити розвиток СН та покращити прогноз пацієнтів шляхом застосування оптимального лікування в перші години від початку ГІМ. Відомо, що як фармакологічна (тромболізис), так і механічна (КАГ з проведенням ангіопластики та стентування) рання реперфузія міокарда є найбільш ефективною лікувальною тактикою з метою покращення клінічних симптомів у пацієнтів з ГІМ [71].

Згідно з результатами дослідження PRAGUE-2 не було виявлено різниці в частоті летальності після ІМ при застосуванні ТЛТ (стрептокіназа) або проведенні ЧКВ, якщо хворим була надана допомога впродовж 3 годин від початку симптомів [107]. Відомо, що близький та віддалений прогноз у пацієнтів, які перенесли гострий ІМ, пов'язаний із розвитком гострої СН, що у переважній більшості випадків

зумовлено зменшенням скоротливості ЛШ. Це ускладнення виникає у 30 % осіб з ІМ. Прогноз у цієї категорії хворих є несприятливим, а смертність упродовж першого року сягає 50% [215, 179]. У пацієнтів зі STEMI дослідження DANAMI-2 відобразило перевагу ЧКВ при їх транспортуванні в інший медичний заклад для проведення цієї процедури до 2 годин від початку симптомів захворювання, порівняно з ТЛТ тканинним активатором плазміногену в центрі звернення за медичною допомогою [286].

Сьогодні у лікуванні пацієнтів зі STEMI «золотим» стандартом є ЧКВ [62]. Цей метод поліпшує прогноз вказаної категорії хворих, впливаючи на ремоделювання ЛШ і покращуючи при цьому діастолічну функцію ЛШ, що в свою чергу запобігає виникненню хронічної СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ [260].

Прогноз пацієнтів у значній мірі залежить від відновлення кровотоку впродовж перших двох годин від початку ІМ [87, 85]. Деяко відтермінована реперфузія міокарда теж поліпшує виживання пацієнтів, проте не за рахунок обмеження розмірів інфаркту, а шляхом покращення репараційних процесів та зменшення загрози виникнення аритмій [159, 317]. Дослідження BRAVE-2 показало, що відтерміноване ЧКВ у пацієнтів зі STEMI, які були госпіталізовані пізніше 12 годин від початку захворювання, зумовлювало збільшення розмірів ІМ [95].

Необхідно зазначити, що у пацієнтів, яким було проведено догоспітальний тромболізис та ранню коронарну реперфузію, концентрація біомаркера NT-proBNP в плазмі крові була достовірно нижчою впродовж усього періоду стаціонарного лікування, порівняно з групою пацієнтів, яким тромболізис не проводився [117]. Це пояснюється тим, що рання реперфузійна терапія зменшує зону ураження міокарда. Найвищі рівні NT-proBNP виявляли у пацієнтів з «рятивним» ЧКВ після неефективної ТЛТ та відтермінованим проведенням коронарної реперфузії [138]. Описано, що при ІМ передньої стінки ЛШ концентрація NT-proBNP значно вища, порівняно з ІМ нижньої стінки ЛШ, що, очевидно, пов'язано із більшою площею ураження [182].

1.4 Значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 у діагностиці гострого інфаркту міокарда

З метою діагностики та прогнозування перебігу ССЗ, окрім визначення серцевих тропонінів, у клінічній практиці все частіше використовують нові біомаркери ураження міокарда, які виявляють наявність ішемії, активність запалення, міокардіальне розтягнення та ремоделювання інтерстицію [50, 263, 300].

Загально визнаним на сьогодні маркером СН є мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide (BNP)), який синтезується в шлуночках серця при розтягненні КМЦ. Відомі й інші представники цієї групи гормонів - передсердний натрійуретичний пептид, що відображає секреторну активність передсердь у відповідь на розтягнення їх стінок, а також натрійуретичний пептид С-типу, який синтезується в ендотелії судин [50, 117].

У людини ген BNP розміщений на 1 хромосомі і кодує прогормон із 108 амінокислот. Після вивільнення цей попередник ферментативно розщеплюється у крові на метаболічно неактивний фрагмент, що складається із 76 амінокислот, та біологічно активний гормон BNP, сформований 32 амінокислотами [198].

Механізм зростання вмісту у крові мозкового натрійуретичного пептиду остаточно не з'ясований, однак вважають, що основним стимулятором синтезу та секреції BNP є стрес КМЦ, зумовлений ішемією міокарда, навіть за відсутності некрозу чи дисфункції ЛШ. Утворенню BNP сприяє дилатація шлуночків, зумовлена підвищенням тиску в камерах серця [310]. Збільшення систолічної напруги стінок ЛШ та його діастолічне перерозтягнення розглядаються на сьогоднішній день домінуючою причиною підвищення концентрації BNP в плазмі крові [157].

BNP належить до фізіологічних антагоністів ангіотензину II. Відтак, вивільнення його в кров призводить до посилення діурезу, натрійурезу, а також – вазодилатації (як наслідок пригнічення секреції реніну та продукції альдостерону) [35].

Попередником BNP є пептид pro-BNP, який секретується (як зазначено вище) міоцитами та розщеплюється на біологічно активний гормон – натрійуретичний пептид (BNP) та N-кінцевий неактивний пептид – NT-proBNP [204, 302]. Перевага надається визначенню в крові NT-proBNP, оскільки для нього характерна більша

стабільність *in vitro*, менша біологічна варіабельність, триваліший період напіввиведення та вища концентрація у крові, порівняно з BNP [1]. У плазмі дорослої людини в нормі концентрація BNP становить близько 25 пг/мл, тоді як вміст NT-proBNP може наблизитись до 200 пг/мл [204, 302].

Рівень NT-proBNP в крові підвищується впродовж перших 24 годин з моменту виникнення ІМ. У випадку трансмурального ураження міокарда на 5-ту добу захворювання концентрація NT-proBNP в крові може повторно зростати, що пов'язується із подальшим постінфарктним ремоделюванням ЛШ [219].

Згідно з результатами дослідження А. Ogawa та співавт., в якому порівнювали рівень NT-proBNP у пацієнтів із ГКС, через 3 години після появи симптомів у пацієнтів з ГІМбелST концентрація досліджуваного біомаркера була вища, ніж у групі осіб зі STEMI [231].

Відомо, що підвищення рівня NT-proBNP в крові прямо пропорційне важкості ГІМ та розміру ділянки некрозу [268, 289]. Концентрація цього показника в плазмі крові корелює також із кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх стенозу [258]. А. Sahinarislan та співавт. досліджували ці зв'язки у пацієнтів із стабільною стенокардією. Рівень NT-proBNP у пацієнтів із гемодинамічно значним звуженням ВА був істотно вищим, порівняно з пацієнтами зі стенозом <50 %. Виявлено, що концентрація NT-proBNP у групі осіб з гемодинамічно значними звуженнями залежить від кількості уражених артерій ($p=0,02$) та відображає площу ішемії. Так, у пацієнтів із ураженням однієї судини концентрація NT-proBNP складала $77,9 \pm 34,9$ пг/мл, а при ураженні 2 і 3 артерій – $109,3 \pm 67,9$ і $113,3 \pm 48,1$ пг/мл відповідно [258]. На моделі трансмурального ГІМ у експериментальних тварин було показано, що через 4 години після лігування ВА рівень експресії гена NT-proBNP зростав у 3 рази, а концентрація NT-proBNP у тканинах з ознаками, які відповідають ІМ, була підвищена [233].

Визначення рівня BNP у крові сприяє ранньому виявленню осіб, у яких наявна загроза виникнення гострої СН. Цей біомаркер може характеризувати і віддалений прогноз пацієнтів, зокрема за наявності безсимптомного перебігу СН [292]. Відтак

його показники можуть мати прогностичне значення щодо виникнення як гострої, так і хронічної СН [292].

Т. Wang та співавт. визначили прогностичне значення показників BNP у 3346 учасників Фремінгемського дослідження, період спостереження якого був у середньому 5,2 роки. Рівень BNP виявився незалежним ФР виникнення фібриляції передсердь, інсультів, СН та смерті [299].

Концентрацію NT-proBNP визначають також з метою оцінки ефективності лікування. Зниження рівня цього показника в плазмі крові свідчить про сприятливий перебіг і кращий прогноз захворювання, із зменшенням ризику ускладнень і повторних госпіталізацій. Відомо, що на рівень NT-proBNP впливають такі фактори як вік, стать, ІМТ, функціональний стан нирок, добовий дисбаланс гормонів та наявність інфекційних захворювань [1, 127]. Встановлено, що рівень NT-proBNP у крові вищий за наявності ожиріння, відтак визначення цього показника є доцільним для оцінки прогнозу у пацієнтів з ГІМ та ожирінням [283].

Т. Jernberg із співавт. у дослідженні FRISC II, у якому взяли участь 2019 осіб, порівнювали неінвазивну й інвазивну тактику ведення пацієнтів з ГКС. Дослідники оцінювали такі прогностичні фактори як кліренс креатиніну, підвищення концентрації в крові тропоніну I, СРП, інтерлейкіну-6, а також ФВ ЛШ. Згідно з результатами дослідження було доведено, що NT-proBNP – незалежний предиктор летальності як у короткому, так і в довгостроковому спостереженні, а також виникло припущення, що підвищення цього маркера в крові пацієнтів з ГКС із збереженою ФВ ЛШ пов'язане з наявністю діастолічної дисфункції ЛШ. Крім того, деяким дослідникам вдалося виявити переваги інвазивної тактики лікування у порівнянні з медикаментозною терапією, а також перевагу вчасної антитромбоцитарної терапії (GUSTO IV) [171, 194].

Згідно з результатами дослідження Val-HeFT встановлено, що при рівнях BNP понад 238 пг/мл смертність пацієнтів складала 32,4 %, а при його концентрації 41 пг/мл – лише 9,7 % випадків. При оцінці цього біомаркера через 4 місяці після ІМ було виявлено, що у пацієнтів із підвищенням значень BNP на 30 %, порівняно із

початковим рівнем, летальність становила 19,1 %, а при зниженні рівня BNP на ≥ 45 % – 13,6 % [80].

У дослідженні M. Galvani (при багатофакторному аналізі) виявлено, що підвищення рівня NT-proBNP при госпіталізації впливає на збільшення відносного ризику смерті (впродовж 30 днів спостереження) від 2 до 7 разів, залежно від концентрації цього показника [141]. Підвищений рівень NT-proBNP виявився предиктором високої летальності та появою симптомів СН при спостереженні впродовж року, а також асоціювався з повторними проявами ГКС впродовж найближчих 30 днів, згідно з результатами дослідження GUSTO-IV [171].

За результатами цілого ряду досліджень вчені змогли підтвердити початкові припущення щодо значення NT-proBNP як незалежного фактора прогнозу стосовно виживаності пацієнтів, а також ймовірності виникнення СН у хворих з ГКС [209, 165].

У проспективному дослідженні, яке включало пацієнтів з хронічним коронарним синдромом та збереженою ФВ ЛШ, вивчали роль NT-proBNP для стратифікації ризику у цій популяції, залежно від глікемічного статусу. Показано, що високий рівень NT-proBNP може передувати гіршим наслідкам у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які мають гіперглікемію [199].

У дослідженні Lupon J. та співавт. оцінювали значення NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т (hs-TnT), галектину-3, а також стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (ST2) щодо виникнення патологічного ремоделювання міокарда у пацієнтів із систолічною СН. Єдиним біомаркером, що був незалежно пов'язаний з появою такого ремоделювання, виявився ST2 [187, 206].

ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Він має дві основні ізоформи: трансмембранну форму – ST2 ліганд (ST2L) та секреторну розчинну форму – sST2 (ST2). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (IL-33), який виробляється у відповідь на механічний стрес або пошкодження міокарда. ST2L запускає кардіопротекторний каскад, що сприяє попередженню фіброзу, ремоделювання серця та виникнення СН, у той час як sST2 навпаки блокує цей кардіопротекторний ефект [267]. При пошкодженні КМЦ виділяються обидві

ізоформи ST2, однак переважає розчинна [99]. В умовах норми середня концентрація ST2 становить 18 нг/мл, а концентрація цього біомаркера понад 35 нг/мл вказує на підвищений ризик виникнення СН. Зростання концентрації ST2 в циркулюючій крові свідчить про високий ризик виникнення небажаних подій - повторних госпіталізацій та навіть смерті пацієнтів, не лише за наявності кардіоваскулярних захворювань та СН, але й у широкій популяції осіб загалом.

ST2 – один із основних біомаркерів ремоделювання серця та фіброзування міокарда на ґрунті ГКС, зокрема ІМ, який є свідченням прогресування СН [92, 210, 296].

У пацієнтів із хронічною СН оцінка рівня ST2 дозволяє прогнозувати динаміку процесів ремоделювання міокарда [96, 139, 167, 271]. Ряд дослідників виявили кореляцію sST2 з показниками як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ІМ на етапі стаціонарного лікування [220, 251]. Це єдиний сучасний біомаркер, що має важливе значення у діагностиці як хронічної, так і гострої СН.

Wang Y. та співавт. дослідили, що визначення рівнів ST2, IL-33 та BNP у сироватці крові може мати велике значення для прогнозування основних небажаних кардіоваскулярних подій після ЧКВ у пацієнтів з ГІМ [301].

Відомо, що вищі рівні sST2 в крові пацієнтів зі STEMI мали статистично вищий ризик летальності або прогресування застійної СН упродовж 30 днів; при цьому додаткове визначення cTnI та BNP призводило до втрати статистичної значимості [239]. Проте Sabatine і співавт. у своїй роботі показали прогностичну значимість як ST2, так і NT-proBNP. Ба більше того, дослідники продемонстрували, що включення обох цих біомаркерів у шкалу TIMI Risk Score підвищувало прогностичну точність моделі з 0,73 (95 % ДІ, 0,68 до 0,78) до 0,78 (95 % ДІ, 0,74-0,83), $p=0,0025$ [254, 313].

Нещодавно оприлюднено результати дослідження, в якому проводили пряме порівняння значення ST2 та галектину-3 для довгострокового прогнозу в осіб із стабільним перебігом СН. ST2 продемонстрував незалежний зв'язок із кардіоваскулярною летальністю та значно перевищив діагностичну цінність галектину-3 при прогнозуванні небажаних подій [295].

Роль ST2 як предиктора функціонального відновлення та ремоделювання ЛШ у пацієнтів після перенесеного ІМ у своїй роботі досліджували Weir R. A. і співавт. Вони обстежили 100 пацієнтів з ІМ і довели, що концентрація sST2 у крові позитивно корелює зі ступенем звуження ВА. Зниження значення цього біомаркера до базального рівня відбувалося до 24-го тижня і було предиктором небажаних наслідків, які виникали через патологічне ремоделювання та погіршення функціонального стану ЛШ [254].

У дослідженні ENTIRE-TIMI 23 встановлено, що рівень ST2 корелює з ризиком смерті від хронічної СН у майбутньому [272]. За результатами дослідження CLARITY-TIMI 28 було доведено, що підвищення рівня ST2 є предиктором смерті від СН упродовж 30 днів, незалежно від показників NT-proBNP. Також відомо, що ST2 є незалежним предиктором загальної смертності пацієнтів [123]. За результатами дослідження PRAISE-2, що включало 161 пацієнта з СН неішемічного генезу III або IV ФК за NYHA, було виявлено, що чим вищі показники ST2 в динаміці, тим вищий ризик смерті [303].

За результатами дослідження PRIDE [172], що включало 593 учасники, рівень ST2 у крові був значно вищий у хворих із хронічною СН, порівняно з пацієнтами із некардіальними захворюваннями. Висока концентрація ST2 корелює з функціональним класом (ФК) СН за класифікацією NYHA, зниженою ФВ ЛШ та кліренсом креатиніну. Подібно як і з NT-proBNP, при зниженні ФВ ЛШ спостерігається підвищення концентрації ST2, порівняно з пацієнтами зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Доцільно зауважити, що в діагностиці хронічної СН показник ST2 вважається менш інформативним біомаркером, ніж NT-proBNP [172]. Однак, у дослідженні PRIDE рівень ST2 слугував важливим предиктором летальності від хронічної СН упродовж року. Було виявлено кореляцію між концентрацією ST2 та важкістю симптомів СН, незалежно від етіології захворювання.

Сукупне підвищення концентрації NT-proBNP та ST2 допомагає найточніше спрогнозувати загрозу скорочення тривалості життя пацієнтів [35, 252]. Важливе прогностичне значення показників sST2 при хронічній СН було підтверджене і в таких дослідженнях як HF-ACTION [134] та CORONA [106]. Вчені встановили, що

рівень sST2 в плазмі крові не залежить від причини хронічної СН, а також з'ясували, що стать, вік, ІМТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень гемоглобіну та наявність фібриляції передсердь не мають значного впливу на ступінь активності цього біомаркера [152, 200].

У дослідженні MUSIC з'ясовано, що перевищення рівнів порогових значень NT-проBNP та ST2 пов'язано з високою загрозою раптової смерті (71 %) [237]. Це має надзвичайно важливе значення, зважаючи на те, що на сьогоднішній день жодні інші біомаркери не корелюють з ризиком раптової смерті у хворих із СН.

Важливо зазначити, що показники NT-проBNP та sST2 допомагають прогнозувати ризик смерті пацієнта без урахування таких ФР як ЦД, АГ, НМТ, тютюнопаління та ін. У дослідженні Barcelona study рівень sST2 не залежав від функції нирок, на відміну від показника NT-проBNP [96]. Однак корекція рівня sST2, поряд з іншими біомаркерами ушкодження міокарда, значно сприяла покращенню прогнозу життя пацієнтів із нирковою недостатністю.

Zhang K. із співдослідниками виявили, що одночасне визначення IL-33 та sST2 не має кращого прогностичного значення, порівняно із визначенням тільки sST2 [316].

У багатоцентровому дослідженні PHFS, що включало 1141 пацієнта, sST2 мав не менш важливе значення для оцінки індивідуального ризику ускладнень, ніж NT-проBNP, окремо взятий. Однак одночасне врахування значень обох біомаркерів значно покращувало прогнозування перебігу СН [190].

Отже, sST2 – сучасний біомаркер, що відіграє важливу роль в діагностиці та прогнозуванні перебігу як хронічної, так і гострої СН. Згідно даних літературних джерел, циркулюючий у крові ST2 асоціюється із підвищеним ризиком смерті від СН у пацієнтів із «недиференційованим» болем за грудиною; цей ризик особливо високий серед осіб з ІХС, зокрема за наявності ГІМ, як з елевацією сегмента ST, так і без елевації. Визначення цього біомаркера дає можливість покращити тактику ведення пацієнтів з ІМ, як в ранній, так і віддалений післяінфарктний періоди, що є особливо важливим за наявності коморбідної патології, в т. ч. ожиріння або НМТ [152, 270].

Визначення концентрації ST2 включено в рекомендації Американської асоціації серця та Американської колегії кардіологів для стратифікації серцево-судинного ризику як при гострій, так і хронічній СН (клас IIb); відмічено, зокрема, що рівень ST2 при госпіталізації є маркером важкості стану пацієнта та загрози смерті [225, 306].

Аналізуючи результати вищевказаних досліджень, можна зробити висновок, що на сьогодні ST2 є інформативним біомаркером перебігу кардіоваскулярних захворювань. Зважаючи на це, його визначення доцільно рекомендувати для широкого застосування у клінічно-лабораторній практиці [224, 247].

Комплексна оцінка вмісту sST2 та NT-proBNP в плазмі крові дозволить удосконалити стратифікацію ризику пацієнтів із ССЗ, з високим ступенем значущості прогнозувати виникнення серцево-судинних ускладнень та, відповідно, оптимізувати лікувальну стратегію з метою зниження летальності та покращення якості життя пацієнтів.

1.5 Ультраструктурні зміни клітин крові при ішемічній хворобі серця за наявності ожиріння та інших факторів ризику, зокрема COVID-19

Розрізняють наступні 4 форми загибелі клітин організму людини (в тому числі КМЦ): важка дегенерація, апоптоз без дегенерації, некроз, а також апоптоз із дегенерацією та вторинним некрозом [24, 98, 322]. До типових ультраструктурних змін, характерних для апоптозу, належать: вакуолізація цитоплазми, зморщення клітин, поява дрібних мітохондрій, фрагментація дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з депозитами ядерного гетерохроматину, каріорексис ядер, поява апоптичних кілець та їх фагоцитоз макрофагами [98, 235, 322]. Відомо, що на інтенсивність апоптозу впливає багато ендогенних факторів, зокрема: активні форми кисню, оксид азоту, підвищений вміст аденінових нуклеотидів, а також іонів Mg^{2+} та Ca^{2+} [98, 322].

Встановлено, що при ІХС іони Ca^{2+} безпосередньо впливають на процеси апоптозу КМЦ [322]. Вони можуть потрапляти в цитозоль клітин двома шляхами: у результаті значного проникнення іонів Ca^{2+} через плазматичну мембрану із

міжклітинного простору, а також внаслідок розладів внутрішньоклітинного гомеостазу, зумовленого дисфункцією ендоплазматичного ретикулуму й мітохондрій. За цих обставин збільшення вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} призводить до запуску апоптичних процесів. Відтак, підвищена концентрація внутрішньоклітинного Ca^{2+} вважається не лише важливим маркером апоптозу, але й одним із ініціаторів цього процесу [256, 322].

Тромбоцити є найменшими за розмірами без'ядерними клітинами крові, діаметром 1,5-3,0 мкм. Згідно даних електронної мікроскопії їх внутрішня структура складається із 4 зон: мембранної, зони органел, золево-гелевої та периферійної [166, 150, 287]. У нормі цитоплазма тромбоцитів містить α -гранули, щільні β -гранули та лізосоми. До складу α -гранул входять V, VIII, XIII фактори зсідання крові, фібриноген та фактор Віллебранда. β -гранули містять АТФ, ФДФ, серотонін та Ca^{2+} , а лізосоми містять пероксисоми та гідролітичні ферменти [143, 151, 287].

За фізіологічних умов тромбоцити вільно циркулюють у крові поміж інших клітин та не прилипають один до одного чи до неушкодженого ендотелію судинної стінки. При пошкодженні судинного русла вони першими реагують, беручи участь в утворенні «тромбоцитарних агрегатів» (первинний гемостаз) [10, 50]. Лейкоцити також відіграють важливу роль у формуванні гемостатичного агрегату. Нейтрофіли здатні викликати перекисне окиснення ліпідів еритроцитарних мембран, що сприяє гемолізу еритроцитів і, в такий спосіб, запускає агрегацію тромбоцитів [52-53].

За даними епідеміологічних досліджень, існує кореляційний зв'язок між лейкоцитозом крові та виникненням ГІМ, важкістю його перебігу, рецидивом ІМ, а також ризиком виникнення раптової коронарної смерті [54, 218, 249]. З іншого боку, лейкоцити виконують функцію фізіологічного регулятора тромбоутворення, завдяки своїй здатності запобігати агрегації тромбоцитів і надмірному розповсюдженню тромбоцитарного згустка по просвіту ураженої судини [43, 54].

Тромбоцити стають адгезивними під впливом різних ФР ІХС: ожиріння, ЦД 2 типу, куріння, професійні шкідливості, надмірне вживання алкоголю. Вони агрегують між собою та прилипають до ушкодженої поверхні ендотелію, що в подальшому призводить до розладів кровообігу.

При контакті тромбоцитів з ушкодженими ендотеліоцитами, лейкоцитами та колагеновими фібрилами субендотеліального шару відбувається їх активація і агрегація. При цьому у центрі клітин концентруються тромбоцитарні гранули, а пізніше настає їх дегрануляція [143, 150, 259], зумовлюючи вивільнення хемотаксичних субстанцій та вазоконстрикторів, що, у свою чергу, сприяє тромбоутворенню [143, 298]. Відомо, що агрегації тромбоцитів у найбільшій мірі сприяють жирні кислоти, тромбін, АДФ, імунні комплекси, адреналін, а також тромбоксан А₂ [143, 157].

Дегрануляція поодиноких тромбоцитів у більшості випадків не супроводжується тромбоутворенням. Однак дегрануляція їх значної кількості призводить до утворення тромбоцитарних агрегатів і тромбів, що супроводжується спазмом артеріол, набряком і ушкодженням ендотеліальної стінки [143].

Наявність фібрину на мембранах агрегованих клітин крові є морфологічним проявом тромбів [143]. Тропність фібрину значно вища до тромбоцитів, ніж до інших клітин крові чи ендотеліоцитів судинного русла. Фібрин утворюється з фібриногену, що міститься у плазмі крові та у тромбоцитарних α-гранулах, при наявності в плазмі тромбіну [24].

У пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ функціональні та морфологічні зміни тромбоцитів зумовлюють збільшення їх адгезивності й зростання схильності до агрегації та руйнування, що призводить до формування їх агрегатів і мікротромбів. При цьому відбувається вивільнення з тромбоцитів тромбоксану А₂ та інших вазоконстрикторів, а також пригнічується продукція простагліцину та інших вазодиліаторів [143, 298].

Відомо, що пригнічення процесів активації, адгезії та агрегації тромбоцитів здійснюється за допомогою антитромбоцитарних препаратів, які впливають на медіатори тромбоцитарної активації (зокрема тромбоксан А₂ і АДФ), блокують поверхневі рецептори GPIIb/IIIa, тим самим попереджуючи тромбоутворення [47]. Однак, встановлено, що у 5-40% осіб спостерігається резистентність тромбоцитів до аспірину, а у 20 % випадків – до клопідогрелю, хоча причини аспіринорезистентності досі остаточно не з'ясовані. Тому навіть на фоні прийому антитромбоцитарних

препаратів у певної категорії пацієнтів усе ж таки спостерігається виникнення ІМ, інсультів чи раптової коронарної смерті [114, 234].

Найточнішим методом діагностики аспіринорезистентності прийнято вважати агрегацію тромбоцитів під впливом арахідонової кислоти, яку визначають за допомогою агрегометра [3, 240]. За даними цього методу частота резистентності до аспірину не перевищує 5%, включаючи осіб з низькою прихильністю до лікування [2-3].

Справжня аспіринорезистентність зумовлена недостатнім інгібуванням тромбоцитів внаслідок генетичних причин. Клінічно аспіринорезистентність проявляється тромботичними подіями, незважаючи на регулярний прийом аспірину. Псевдорезистентність зумовлена певним клінічним станом пацієнтів (лікарські взаємодії, коморбідність), низьким комплаєнсом та іншими зовнішніми факторами (наприклад, неадекватне надходження діючої речовини в системний кровообіг при застосуванні аспірину у кишковорозчинній оболонці) [68]. Під біохімічною (лабораторною) резистентністю до аспірину розуміють недостатнє пригнічення реактивності тромбоцитів аспірином (відсутність біологічної чутливості їх до аспірину) [82].

Оскільки ми живемо в «епоху візуалізації», то нам важливо дослідити ті зміни, які відбуваються в організмі людини на ультраструктурному рівні, а не лише за показниками біохімічних чи лабораторних досліджень. Відтак, з'ясування морфофункціонального стану тромбоцитів у пацієнтів з ІХС з огляду на аспіринорезистентність є актуальним і важливим.

Актуальним є вивчення індивідуальної резистентності до антитромботичної терапії, як причини виникнення тромбозу стента. У наш час це ускладнення виникає в 1-2 % випадків і переважно призводить до розвитку STEMI [109]. Смертність при ньому сягає 20-40 %. Актуальним залишається профілактика тромбозу стента та вивчення механізмів його виникнення, зокрема провокуючих факторів [77].

Групу ризику становлять пацієнти із ожирінням та ЦД 2 типу. Ці особи мають вищий кардіоваскулярний ризик, що пов'язано з ЕД та схильністю до гіперкоагуляції і, як наслідок, тенденцією до вазоконстрикції, порушень гемостазу та запальних

реакцій. У них спостерігається, як правило, більш генералізований коронаросклероз, що призводить до важчого перебігу ГІМ і частішого виникнення тромбозу стента. Існують також відомості, що у таких пацієнтів спостерігається підвищена адгезивність тромбоцитів і збільшена концентрація тканинного активатора плазміногену [83, 111, 188]. Цій категорії пацієнтів із підвищеним ризиком тромбоутворення доцільним є додаткове призначення нових оральних антикоагулянтів [168].

Сьогодні коронавірусна хвороба (COVID-19), яка набула характеру пандемії, стала глобальною проблемою для населення усього світу [112]. Потрапляючи в організм людини, вірус SARS-CoV-2, який є причиною COVID-19, зумовлює процеси генералізованого ушкодження клітин крові та внутрішніх органів, нехарактерні для більшості відомих досі інфекційних захворювань. Спершу коронавірусні процеси стимулюють локальне запалення. Внаслідок цього різноманітні цитокіни негативно впливають на ендотелій та зумовлюють так званий «цитокіновий шторм». За цих умов відбувається активація комплементу, що призводить до ще більшої продукції цитокінів, а також посиленого утворення молекул адгезії [217, 244]. Ушкодження ендотеліальних клітин активує протромботичні, антифібринолітичні та прокоагулянтні фактори, що призводить до порушення процесу згортання крові. За цих умов активується синтез вазоконстрикторних чинників, що теж сприяє гіперкоагуляції [244].

Пацієнти, що перенесли COVID-19, мають підвищений ризик не тільки виникнення майже усіх кардіоваскулярних ускладнень, але й загострень хронічних супутніх захворювань, зокрема за наявності ожиріння та ЦД 2 типу [176, 275].

Як відомо, ожиріння, а також НМТ є важливими факторами виникнення ЕД [274], чому сприяє гормон лептин, який в цих осіб циркулює в крові у надмірній кількості. Лептин зумовлює також зниження синтезу NO та збільшення кількості моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, що, в свою чергу, сприяє вазоконстрикції, а також адгезії лейкоцитів до судинної стінки [184, 255].

Пошкодження ендотеліоцитів при COVID-19 призводить до підвищення проникності судинної стінки, збільшення адгезивних властивостей лейкоцитів

внаслідок появи E-селектину, підвищення продукції прозапальних цитокінів, а також посилення прокоагулянтних та зниження антикоагулянтних властивостей, що сприяє тромбоутворенню [232].

Як свідчать результати спостережень, для госпіталізованих пацієнтів, що хворіють на COVID-19, характерні гіперкоагуляція та висока поширеність тромбоемболічних ускладнень [118]. Імобілізація, запалення, гіперкоагуляція та пригнічений фібриноліз збільшують ризик виникнення венозного тромбоемболізму та легеневої емболії [118, 305]. Окрім цього, повідомляється про артеріальний тромбоз, а також мезентеріальні тромбози [318].

Тромбоцити відіграють важливу роль у реакції організму на запалення [135]. Поєднуючи тромботичну та імунну функції, вони можуть допомогти сфокусувати гемостаз та імунну реакцію проти потенційних збудників інфекції, щоб запобігти мікробній інвазії [162]. Тромбоцитопенія виявляється у 5-41,7 % хворих на COVID-19 (частота варіюється залежно від тяжкості захворювання), і вона, як правило, є помірною [153, 202, 319].

Активація тромбоцитів відіграє ключову роль у тромбоутворенні при COVID-19. При пошкодженні судинної стінки тканинний фактор стимулює утворення колагену та тромбіну, які, в свою чергу, впливаючи на ділянки, що містяться у субендотелії, запускають процес тромбоутворення. У місці ураження відбувається адгезія тромбоцитів внаслідок взаємодії колагену пошкодженої стінки з глікотротеїном IV та з тромбоцитарним глікопротеїном Ib-V-IX, що зв'язується з vWF. Після цієї взаємодії виникає активація тромбоцитів. Активовані тромбоцити можуть вивільняти хемокіни, які збільшують активацію лейкоцитів. Існує ще один спосіб взаємодії тромбоцитів з лейкоцитами шляхом зв'язування P-селектину з рецептором PSGL-1 на лейкоцитах [212]. Під впливом вже активованих тромбоцитів виділяються іони кальцію та АДФ. За допомогою цих речовин, які вивільняються зі щільних гранул та діють через рецептори P2Y1 та P2Y2, відбувається додаткова активація тромбоцитів [121].

У багатьох пацієнтів із COVID-19 виявлено збільшення кількості активованих нейтрофілів, які синтезують NET з метою затримання патогенних мікроорганізмів.

NET мають важливе значення в іммобілізації та знищенні патогенних збудників, але при неналежному регулюванні вони викликають дисфункцію ендотеліальних клітин і таким чином ще більше посилюють запальний процес у судинній стінці. У випадку внутрішньосудинного утворення нейтрофільні пастки можуть сприяти тромботичним ускладненням у макро- і мікросудинах внаслідок активації тромбоцитів та інактивації ендогенних антикоагулянтів [122, 161].

Відомо, що на інтенсивність процесів апоптозу впливає безліч ендогенних фізіологічних факторів, зокрема – оксид азоту, активні форми кисню, підвищена концентрація іонів (кальцію, магнію) та аденінових нуклеотидів (АДФ, АТФ) [229]. Відомо, що безпосередній вплив на апоптоз кардіоміоцитів при ІХС належить іонам кальцію (Ca^{2+}) [183]. Підвищення їх концентрації в цитозолі клітин може бути як внаслідок надмірного проникнення Ca^{2+} з міжклітинного простору через плазматичну мембрану, так і в результаті порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, що зумовлено дисфункцією мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму. Збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} за цих обставин призводить до процесів апоптозу, що дає підстави вважати його важливим маркером та одним із ініціаторів ериптозису [148].

Відомо, що вірус SARS-CoV-2 містить так звані неструктурні білки (orf1ab, orf3a, orf8), які мають здатність уражати β_1 -ланцюги гемопротейнів, зокрема гемоглобіну, захоплюючи при цьому порфірин і пригнічуючи метаболізм гему [202, 261]. Відтак, відбувається дисоціація атомів заліза, які містяться у еритроцитах. За цих умов атоми заліза нагромаджуються у клітинах, зокрема еритроцитах, зумовлюючи токсичний окислювальний стрес і руйнуючи їх, потрапляють у тканини життєвоважливих органів [132, 288]. Ригідність еритроцитів зумовлена втратою їх еластичності через насичення Ca^{2+} та Fe^{2+} , що робить їх ще менш еластичними. Відтак, вони не можуть проникати у капіляри альвеолярних перегородок легень, обтуруючи їх, включно з руйнуванням останніх. З іншого боку, такі ригідні еритроцити не насичуються O_2 і втрачають здатність доносити його до усіх життєвоважливих органів і клітин людського організму. Крім того, порушується елімінація CO_2 з людського організму, що призводить до ацидозу крові.

Отже, при COVID-19 уражається серцево-судинна система, що пов'язано з ушкодженням ендотелію, тромбоутворенням і розладами мікроциркуляції, гіперкоагуляцією та загальною імунною відповіддю організму. У таких пацієнтів спостерігають зміни у структурі майже усіх формених елементів крові, зокрема еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, проте сьогодні патогенетичні та патофізіологічні механізми формування основних клінічних проявів і перебігу COVID-19 залишаються недостатньо вивченими, що є причиною розвитку «Long-COVID» і постковідних захворювань.

Висновки до розділу 1. ГІМ, незважаючи на значні досягнення у його діагностиці та лікуванні, залишається на сьогодні однією з провідних причин смертності у світі, чому сприяє недостатнє врахування при визначенні діагностично-лікувальної стратегії різноманітних ФР. Піддаються модифікації, в основному, загальновідомі ФР – АГ, ЦД, куріння, зловживання алкоголем. Як ФР розглядається на сьогоднішній день перенесена коронавірусна хвороба. В той же час НМТ й ожиріння нерідко залишаються поза увагою науковців та клініцистів.

Згідно ж літературних даних, НМТ та ожиріння здатні суттєво погіршувати перебіг ГІМ і прогноз пацієнтів, сприяючи частішому виникненню ускладнень. Однак дані про характер взаємозв'язків ГІМ, НМТ та ожиріння досить суперечливі й потребують подальших досліджень.

Отже, вивчення особливостей перебігу ГІМ за умов НМТ та ожиріння є актуальним та доцільним, оскільки розкриття нових граней патогенезу поєднаної патології дасть можливість оптимізувати лікування таких пацієнтів та, відповідно, покращити їх прогноз.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети визначені об'єкт дослідження, комплекс клінічних, інструментальних, лабораторних та статистичних методів дослідження.

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Клінічну частину роботи та набір матеріалу здійснювали на базі відділення кардіології та реперфузійної терапії центру серця та судин Комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» упродовж 2018-2021 років.

2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Для вирішення поставлених завдань проспективно обстежено 158 пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення кардіології та реперфузійної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» з приводу STEMI. Додатково проведено і проаналізовано ультраструктурні зміни клітин венозної крові у 54 осіб з ГІМ (проспективне та ретроспективне дослідження) (рис. 2.1).

Критеріями включення були:

- верифікований діагнозі STEMI;
- наявність у пацієнта надлишкової маси тіла або ожиріння;
- підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні;
- відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: STEMI без проведеної КАГ, гострі запальні чи інфекційні захворювання, загострення хронічних запальних процесів, анемія (вміст гемогобіну у крові <90 г/л), вірусні захворювання печінки з лабораторним підтвердженням, наявність хронічної хвороби нирок у термінальній стадії, гостре порушення

мозкового кровообігу менше ніж 3 місяці тому, захворювання сполучної тканини, клапанні вади серця, онкологічні захворювання, коматозні стани будь якої етіології, психічні захворювання, ГКС без елевації сегмента ST, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Під час клінічного дослідження пацієнтів було розподілено на 3 групи в залежності від маси тіла: I група – 52 пацієнти з нормальною масою тіла (середній вік – $60,83 \pm 11,94$ р.); II група – 51 пацієнт із НМТ (середній вік – $62,04 \pm 8,55$ р.); III група – 55 пацієнтів з ожирінням I-III ступеня (середній вік $60,96 \pm 11,31$ р.) ($p > 0,05$).

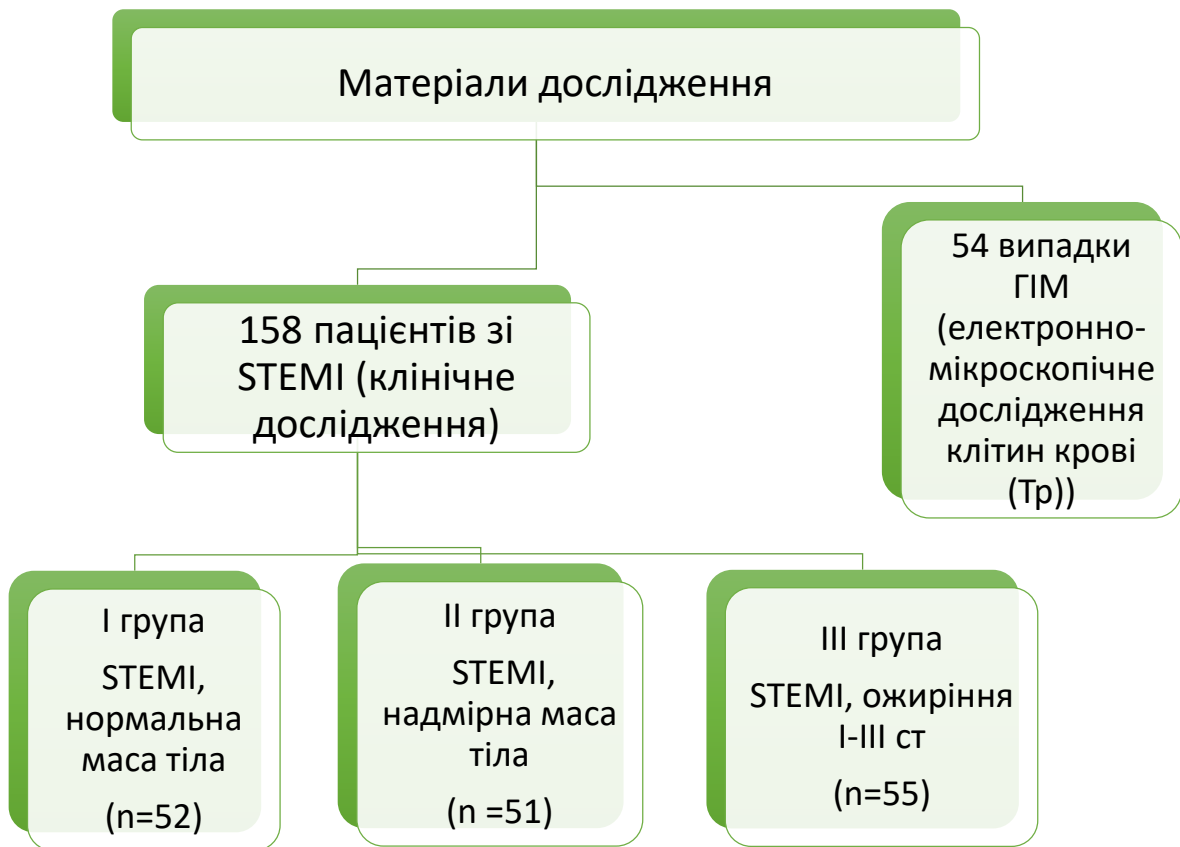


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Діагнозі STEMI верифіковано на підставі клінічно-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних (ЕКГ, ЕхоКГ, КАГ) обстежень відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної

(спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (наказ МОЗ України 02.07.2014 № 455), Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України 14.09.2021 № 1936), а також відповідно до рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів (ESC) (2021) [154] та Американської асоціації серця ACCF/AHA (2013) [230] щодо ведення пацієнтів зі STEMI.

Діагноз ожиріння встановлювався згідно рекомендацій ВООЗ за розрахунком ІМТ, а також європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ожирінням [311].

Проводили антропометричні визначення маси тіла та росту пацієнтів. Для оцінки ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла Кетле (ІМТ), який розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \quad (2.1)$$

де m – маса тіла (кг),

h – ріст (м).

За класифікацією ВООЗ (1997 р.) розрізняють:

- ІМТ: 18,4 і менше – дефіцит маси тіла;
- ІМТ: 18,5–24,9 – нормальна маса тіла;
- ІМТ: 25–29,9 – надлишок маси тіла;
- ІМТ: 30–34,9 – ожиріння I ступеня;
- ІМТ: 35–39,9 – ожиріння II ступеня;
- ІМТ: 40 і більше – ожиріння III ступеня.

Додатково сантиметровою стрічкою вимірювали ОТ та окружність стегон (ОС). Розмір талії вимірювали у найтоншому місці, а розмір стегон – у найтовстішому. Критерієм АО для чоловіків вважали $\text{ОТ} \geq 94$ см, а для жінок ≥ 80 см. Також визначали показник співвідношення ОТ до ОС (межове значення - більше 0,95 у чоловіків і більше 0,8 у жінок).

Для визначення дисфункції відсотку жирової тканини в організмі розраховували індекс вісцерального ожиріння (ІВО) за формулами М. С. Amato та співавт. (2010) [37, 79]:

$$\text{ІВО чоловіків} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 + \text{ІМТ})) \cdot (\text{ТГ}/1,03) \cdot (1,31/\text{ЛПВГ}); \quad (2.2)$$

$$\text{ІВО жінок} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,88 + \text{ІМТ})) \cdot (\text{ТГ}/0,81) \cdot (1,52/\text{ЛПВГ}), \quad (2.3)$$

де ТГ — тригліцериди (ммоль/л);

ЛПВГ — ліпопротеїди високої густини (ммоль/л).

Значення показника 1,1 та більше розцінювали як наявність дисфункції вісцеральної жирової тканини.

Проводили верифікацію класу гострої СН за Killip. Стадію хронічної СН встановлювали за класифікацією Стражеска М.Д., Василенка В.Х. (1935), тип – згідно класифікації Європейської асоціації кардіологів (2021), функціональний клас – за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) [211].

Перенесений в минулому ІМ виявили у 13 пацієнтів (25,00±6,00 %) І групи, у 8 осіб (15,69±5,09 %) ІІ групи та у 9 пацієнтів (16,36±4,99 %) ІІІ групи (p>0,05).

Розподіл пацієнтів за віком і статтю представлений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю та залежно від досліджуваних груп

Вікові групи (роки)	Показники	І група			ІІ група			ІІІ група		
		Всього (n=52)	Чол. (n=46)	Жін. (n=6)	Всього (n=51)	Чол. (n=40)	Жін. (n=11)	Всього (n=55)	Чол. (n=35)	Жін. (n=20)
до 50 років	абс.	8	8	0	0	0	0	9	6	3
	P±m _p	15,38±5,00	17,39±5,59	0,00	0,00	0,00	0,00	16,36±4,99	17,14±6,37	15,00±7,98
50-59	абс.	19	18	1	24	20	4	13	11	2
	P±m _p	36,54±6,68	39,13±7,2	16,67±7,21	47,06±6,99	50,00±7,91	36,36±14,5	23,64±5,73	31,43±7,85	10,00±4,71
60-69	абс.	15	12	3	16	14	2	23	12	11
	P±m _p	28,85±6,28	26,09±6,47	50,00±20,41	31,37±6,5	35,00±7,54	18,18±8,63	41,82±6,65	34,29±8,02	55,00±11,12
70 і старші	абс.	10	8	2	11	6	5	10	6	4
	P±m _p	19,23±5,47	17,39±5,59	33,33±12,25	21,57±5,76	15,00±5,65	45,45±15,01	18,18±5,2	17,14±6,37	20,00±8,94

Примітка. Відмінність між показниками груп (за кількістю та статтю) статистично незначима (p>0,05)

Програма обстеження включала детальний збір анамнезу щодо ФР ІХС, а саме АГ, дисліпідемії, ЦД 2-го типу, куріння, професійних шкідливостей та надмірного вживання алкоголю.

Діагноз супутньої АГ встановлювали згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ (2018), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016). Згідно Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012, вимірювання АТ здійснювалось у спокої, після 5-хвилинного відпочинку аускультативним методом ртутним тонометром у сидячому положенні пацієнта. Вимірювали АТ 2 рази на обох руках з інтервалом в 1 – 2 хвилини, враховували середнє значення. Визначення серцево-судинного ризику (ССР) проводили згідно протоколу та рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH) (2018, 2020) з урахуванням рівнів САТ та ДАТ, а також наявності ФР, ураження органів-мішеней [294]. Виділяли низький, помірний, високий та дуже високий ССР. Пацієнти отримували антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину II, діуретики, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, як у вигляді монотерапії, так і в комбінаціях.

Відповідно до наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», а також «Стандартів медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом» Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2018) критеріями діагнозу ЦД 2-го типу були рівень глюкози капілярної крові натще $>6,1$ ммоль/л та рівень $HbA1c \geq 6,5$ % або постпрандіальна глікемія $>11,1$ ммоль/л.

Згідно з Європейськими рекомендаціями із профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2019 р.) цільовий рівень ЗХС має становити $<4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $<1,4$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $>1,0$ ммоль/л у чоловіків і $>1,3$ ммоль/л у жінок, а ТГ – $<1,7$ ммоль/л [207]. При перевищенні цільових рівнів цих показників (недосягненні для ХС ЛПВЩ) встановлювали діагноз дисліпідемії.

Під надмірними дозами алкоголю вважали вживання понад 2 стандартних доз алкоголю (drink) для чоловіків та одної – для жінок більше 5 днів на тиждень, відповідно до Dietary Guidelines for Americans 2015-2020 (за даними National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism).

Згідно з критеріями американської системи BRFSS (The Behavioral Risk Factor Surveillance System) курцями вважали осіб, які курять щодня, іноді або зазнають пасивного впливу тютюнового диму. При класифікації статусу курця використовували наступні критерії:

1) курці – особи, які курять щодня або іноді, та викурили за своє життя 100 і більше сигарет;

2) колишні курці – особи, які кинули курити і тепер зовсім не курять, але викурили впродовж життя понад 100 сигарет;

3) некурці – особи, які не викурили за своє життя 100 сигарет.

Вияснили професійний маршрут пацієнтів. Контакт з виробничими шкідливостями упродовж не менше 10 років розцінювали як ПШП. Професійні шкідливості мали місце у 39 обстежених пацієнтів.

Крім АГ та ЦД 2-го типу, інші супутні хвороби зустрічались не так часто (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Супутня патологія у пацієнтів зі STEMI

Супутні захворювання	n	%
хронічне обструктивне захворювання легень	11	17,38
виразкова хвороба шлунка/12-палої кишки	7	4,4
хронічний гастрит	3	1,9
хронічний панкреатит	3	1,9
хронічний холецистит	3	1,9
хронічний пієлонефрит	2	1,26
сечокам'яна хвороба	2	1,26
гіпотиреоз	2	1,26

Продовження таблиці 2.2

варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	1	0,6
перенесений інсульт	1	0,6
хронічна ревматична хвороба серця	1	0,6
подагра	1	0,6
нейросенсорна приглухуватість	1	0,6
псоріаз, шкірна форма	1	0,6

На момент дослідження усі супутні захворювання були у стадії стійкої ремісії, не впливали на перебіг основного захворювання і на показники, які вивчалися в ході дослідження, та не вимагали додаткового лікування.

Усі пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію, яка включала антитромбоцитарну терапію, нітрати, статини, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатори рецепторів ангіотензину II, тощо.

Частина дослідження була присвячена вивченню морфо-функціональних змін клітин крові, зокрема тромбоцитів. Проаналізовано ультраструктурні зміни тромбоцитів венозної крові у 54 осіб з ГІМ та різними ФР за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження: 15 проспективно обстежених пацієнтів і у 39 випадках проаналізовано архівний матеріал кафедри сімейної медицини ФПДО, з яких 5 осіб – група морфологічного контролю. В усіх випадках групи пацієнти були співставні за віком і статтю.

Під час проведення дослідження були дотримані усі морально-етичні норми у відповідності до принципів Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP та чинних нормативно-правових актів України. Комплекс діагностичних заходів погоджений з біоетичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. Обстеження хворих проводили при госпіталізації, на 10-ту і на 30-ту добу спостереження. Основним джерелом інформації була медична

карта стаціонарного хворого (форма 003/0). Порушень під час проведення дослідження не виявлено (протокол № 2 від 26.09.2022 року).

2.2 Лабораторні методи обстеження

Усім пацієнтам були проведені стандартні лабораторні обстеження (загальні аналізи крові, сечі та біохімічні дослідження) у загальноклінічному і біохімічному відділах клінічно-діагностичної лабораторії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги». Забір крові проводили із ліктьової вени у кількості 10 мл вранці натще після 12-годинного голодування. Через 2 години після забору кров центрифугували впродовж 10 хвилин при 3000 обертів за хвилину. Сироватку відбирали в епендорфи і зберігали при температурі нижче -20°C до проведення аналізів.

Загальний аналіз крові проводили за стандартними методиками. Кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів визначали підрахунком в камері Горяєва, рівень гемоглобіну - ціанметгемоглобіновим методом, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – за Панченковим, лейкоцитарну формулу – за підрахунком 100 клітин.

Усім пацієнтам проводили якісне визначення маркерів некрозу міокарда (міоглобін, МВ-КФК, тропонін I) в крові у першу добу госпіталізації експрес-методом (Фармаско, Іспанія).

Визначення концентрації глюкози проводили в цільній капілярній крові зранку натще перед сніданком, після попереднього голодування >8 год. Глюкозу крові визначали колориметричним методом (без депротеїнізації). У процесі окислення глюкози глюкозооксидазою формувався перекис водню, який взаємодіяв із фенолом і 4-амінофеназоном (в присутності пероксидази) з утворенням червоно-фіолетового хіноніміну, за кількістю якого і визначали кількість глюкози у зразках крові. Нормальним вважали значення $<6,1$ ммоль/л (згідно ВООЗ, 1999-2013 та IDF, 2017).

Рівень HbA1c у цільній крові визначали колориметричним методом із використанням реактивів «Human» (Німеччина) на автоматичному біохімічному аналізаторі Mindray BA-88.

Стан ліпідного спектра крові оцінювали шляхом визначення рівнів ЗХС, ХС ЛПНГ, холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), ХС ЛПВГ і ТГ. Дослідження здійснювали ферментним методом на аналізаторі ФП-900 (Фінляндія) з використанням реактивів «Human» за наступною методикою [46, 308]:

- ЗХС та ХС ЛПВЩ визначали за методом А.Н. Клімова, Н.Г. Никульчева (1984); - рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ встановлювали шляхом відповідних розрахунків. Щодо вмісту ХС ЛПНЩ, то його визначали за формулою Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,2 \text{ ммоль/л}; \quad (2.4)$$

- визначення ТГ проводили методом окиснення гліцерину до формальдегіду (М.І. Fletcher, 1968 р., в модифікації фірми Lachema (Чехія)). ТГ омилюються гідроксидом калію в гліцерин, під час окиснення якого утворюється формальдегід, який визначають за реакцією з метилацетоном як жовтий 3,5-діацетил-1,4-дигідролутидин;

- КА (холестериновий коефіцієнт) розраховували за формулою А.Н. Клімова (1984):

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.5)$$

В акредитованій клінічно-біохімічній лабораторії Комунального некомерційного підприємства КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» за нормальні значення приймали наступні показники: ЗХС 3,6-5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л, ХС ЛПВЩ більше 1,0 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ 0,3-0,6 ммоль/л, ТГ 0,44-1,82 ммоль/л, β-ліпопротеїди 40-60 одиниць/л, КА для жінок 1,74-2,14, для чоловіків 2,36-2,64.

Функціональний стан нирок визначали, розраховуючи швидкість клубочкової фільтрації за допомогою онлайн калькуляторів:

- за Cockcroft-Goult (1976): ШКФ (мл/хв) = (140 – вік, роки) × маса тіла, кг × (1,23 для чоловіків або 1,05 для жінок) / креатинін сироватки крові, мкмоль/л; (2.6)

- за MDRD (1999): ШКФ (мл/хв/1,73м²) = $186 \times (\text{креатинін сироватки крові, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,208} \times 0,742$ для жінок; (2.7)

- за СКD-EPI (2009) для чоловіків:

ШКФ (мл/хв/1,73м²) = $141 \times \min(\text{креатинін сироватки крові, мг/дл} / 0,9)^{-0,411} \times \max(\text{креатинін сироватки крові, мг/дл} / 0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}}$; (2.8)

для жінок:

ШКФ (мл/хв/1,73м²) = $144 \times \min(\text{креатинін сироватки крові, мг/дл} / 0,7)^{-0,329} \times \max(\text{креатинін сироватки крові, мг/дл} / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}}$. (2.9)

Норма ШКФ за Cockcroft-Goult для жінок 90 – 130 мл/хв, для чоловіків 100 – 150 мл/хв, за MDRD та СКD-EPI – 110 – 120 мл/хв/1,73м² [115].

Згідно рекомендацій KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2021) та Асоціації кардіологів України (2017) у пацієнтів з серцево-судинними хворобами для оцінки функціонального стану нирок та встановлення можливого діагнозу хронічної хвороби нирок використовували формули MDRD та СКD-EPI [11, 281].

NT-proBNP у сироватці крові визначали за допомогою реагентів фірми «Вектор-Бест» (Росія). Метод визначення полягає у одностадійному «сендвіч»-варіанті твердофазового імуноферментного аналізу із використанням моноклональних антитіл до NT-proBNP. При додаванні досліджуваного взірця і кон'югата (під час інкубації) відбувається зв'язування сироваткового NT-proBNP з моноклональними антитілами до NT-proBNP (імобілізованими на внутрішній поверхні лунок) і моноклональними антитілами до NT-proBNP, кон'югованими з пероксидазою. Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину проходить забарвлення розчину в лунках. Ступінь забарвлення пропорційна концентрації NT-proBNP в досліджуваних пробах. Після вимірювання величини оптичної щільності розчину в лунках на основі калібрувального графіку розраховується концентрація NT-proBNP в отриманих взірцях. Референтні рівні NT-proBNP для осіб віком 45-59 років: 144 пг/мл – для жінок, 100 пг/мл – для чоловіків, а для осіб старше 60 років: 225 пг/мл – для жінок, 172 пг/мл – для чоловіків.

Лабораторне дослідження рівнів ST2 у плазмі крові пацієнтів проводилось у перший день госпіталізації перед проведенням КАГ та на 10 добу стаціонарного

лікування. Використовували імуноферментний набір для кількісного визначення ST2 Presage® ST2 Assay Кат. № BC-1065E – 96 визначень Версія: 201006 rev2, виробник Critical Diagnostics (США). Аналіз проводився у мікропланшетах, дно лунок яких покрите моноклональними антитілами. Розведені взірці сироватки крові вносили у відповідні лунки мікропланшета та інкубували упродовж відповідного часу (20-60 хв). Після етапів промивання реагенти видаляли із лунок мікропланшета, а також вносили додаткові реагенти, які згодом вимивали. Аналіт виявляли при додаванні колориметричного реагента. Результати абсорбції зчитували за допомогою спектрофотометричного методу при довжині хвилі 450 нм. За допомогою середніх значень показників оптичної щільності та їх концентрацій у стандартах будували калібрувальну криву. За середнім значенням показників абсорбції і відповідних концентрацій ST2 (нг/мл) у стандартах, визначали рівень аналіту у взірцях.

Лабораторне дослідження рівнів лептину у сироватці крові пацієнтів проводилось у перший день госпіталізації та на 30 добу спостереження. Використовували імуноферментний набір ELISA з використанням аналізатора і тест-системи DBC (Канада). Референтні значення для чоловіків були 2,0-5,6 нг/мл, для жінок – 3,7-11,1 нг/мл.

Активність системного запалення досліджували шляхом визначення рівня СРП у перший день госпіталізації та на 30 добу спостереження, використовуючи тест-систему hs СРБ AccuBind® ІФА, виробник «Monobind Inc.» (США). Значення >3,0 мкг/мл розцінювали як наявність високого ризику щодо виникнення ускладнень.

Ультраструктурні зміни клітин венозної крові пацієнтів вивчали за допомогою електронної мікроскопії. Для цього у пацієнтів натще брали з ліктьової вени 9 мл крові у силікогенізовану пробірку, яку змішували з 2 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1 і центрифугували впродовж 10 хвилин при 150 G до утворення осаду основної маси клітин крові. Надосадову частину крові переносили у чисту пробірку і центрифугували ще 10 хвилин при 300 G для отримання осаду «білих» клітин крові, у тому числі тромбоцитів. Отриманий матеріал промивали какодилатним буфером і переносили у 1 % розчин осмію на 60 хв для їх фіксації. Після цього осад із цих клітин крові промивали у какодилатному буфері, з наступним

його зневодненням у спиртових розчинах зростаючої концентрації (30, 50, 70, 90 %), а також у 100 % ацетоні по 10 хв. У подальшому отриману «плівку» із зафіксованими клітинами крові поміщали у суміш епону та аральдиту, яку полімеризували в желатинових капсулах при температурі 60 °С. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП-3 за допомогою алмазних ножів. Перед дослідженням зрізи клітин крові контрастували у цитраті свинцю за методом E. Reynolds [253]. Контрастовані зрізи досліджували та фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЭМ100-01 при збільшенні від 3000 до 12000 разів.

2.3 Інструментальні методи обстеження

Усім пацієнтам проводили стандартне ЕКГ-обстеження у стані спокою з реєстрацією 12 основних відведень за допомогою триканального електрокардіографа Fukuda Denshi «CARDIOMAX FX 326U» (Японія). Реєстрували стандартні відведення від кінцівок і грудні однополюсні відведення, при швидкості 25 або 50 мм/сек при масштабі 1 мВ=10 мм. Визначали ЧСС, зміни сегмента ST, тривалість ЕКГ-інтервалів, особливості зубців Q, R, S, T, а також порушення ритму і провідності.

Критерієм STEMI була елевація сегмента ST мінімум у двох суміжних відведеннях, що становила $\geq 0,25$ мВ у чоловіків віком до 40 років, $\geq 0,2$ мВ у чоловіків старших 40 років, або $\geq 0,15$ мВ у жінок у відведеннях V2–V3 і/або $\geq 0,1$ мВ в інших відведеннях (за відсутності блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) або гіпертрофії ЛШ). Додатково записували V3R і V4R (праві грудні відведення) для хворих з підозрою на нижній ІМ з метою виявлення одночасного інфаркту правого шлуночка.

Вимірювання АТ проводили усім пацієнтам за допомогою стандартного тонометра після 20-хвилинного відпочинку. Пульсовий АТ обчислювали як різницю між САТ і ДАТ.

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда усім пацієнтам зі STEMI проводили ЕхоКГ у стані спокою у першу добу госпіталізації на ультразвуковому діагностичному апараті Mindray DC – T6 у М-, В-, Д- і Т-режимах згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики асоціації

кардіологів України та американської асоціації фахівців з ехокардіографії [216]. Визначали наступні параметри: розмір висхідної аорти (норма – 2,0-3,6 см (жінки), 2,0-4,0 см (чоловіки)), товщину задньої стінки ЛШ (норма – 0,6-1,1 см) та міжшлуночкової перегородки (МШП) (норма 0,6-1,1 см), розміри лівого передсердя (ЛП) (норма – 1,9-3,6 см (жінки), 1,9-4,0 см (чоловіки)), ЛШ (норма – 3,5-5,3 см (жінки), 3,5-5,7 см (чоловіки) і правого шлуночка (ПШ) (норма – 0,9-2,6 см).

ФВ ЛШ розраховували за методом Сімпсона за формулою:

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

Згідно загальноприйнятих критеріїв, визначали варіант дисфункції міокарда [196]. ФВ > 50 % оцінювали як СН зі збереженою ФВ. Випадки з ФВ в межах 50-40 % вважали середнім рівнем, ФВ < 40 % – вираженою систолічною дисфункцією.

УЗД органів черевної порожнини та нирок проводили пацієнтам за показаннями за допомогою апарату Siemens Acuson 128 XP/10 (Німеччина).

Усім пацієнтам проводили селективну коронарографію (КАГ) за допомогою ангиокомплексу Siemens Axiom Artis (Model No 10144179) (2007) за методикою Джадкінса [265].

Використовували контраст Ультравіст («Шеренг», Німеччина).

Визначали тип коронарного кровообігу, локалізацію, характер і ступінь ураження ВА, особливості колатерального та мікроvasкулярного кровотоку. Стеноз < 50 % вважали гемодинамічно незначним, стеноз 50-90 % пр – гемодинамічно значним, > 90 % – критичним. Гемодинамічно значимі стенози ≥ 3 ВА розцінювали як багатосудинне ураження.

Стентування ВА – ефективний метод лікування ГІМ шляхом встановлення металевого каркаса – стента в ураженому сегменті артерії [277]. Спочатку устя ВА катетеризували провідниковим катетером, через який проводили провідник в уражену судину дистальніше місця ураження. Тоді по цьому провіднику доставляли балон-катетер і здійснювали попереднє розширення атеросклеротичної бляшки. Згодом балон-катетер змінювали на балон із стентом, який підводили до місця передбачуваної імплантації під рентгеноскопічним контролем. Наступним кроком було роздування балона зі стентом під тиском 1-15 атмосфер. Далі балон здували та

втягували з артерії. Для визначення правильності постановки стента проводили контрольну КАГ.

2.4 Додаткові методи діагностики

Для визначення якості життя та вираженості тривоги та депресії у пацієнтів проводили анкетування за допомогою європейського опитувальника від EuroQol Group - EuroQol-5D-5L. Пацієнту було проведено інструктаж щодо його заповнення. Були дотримані всі процедури заповнення анкети: пацієнт заповнював опитувальник власноруч, у тихому спокійному місці, без впливу родичів, друзів чи медичних працівників. Він оцінював свій стан на момент заповнення за такими 5 пунктами: рухливість, догляд за собою, звичайна повсякденна діяльність, біль/дискомфорт, занепокоєння/депресія. Кожен з цих пунктів був поділений на 5 рівнів (залежно від ступеня вираженості показника): відсутність проблеми, незначна проблема, помірна проблема, сильна проблема чи значна проблема. Анкетування проводили двічі: при поступленні в стаціонар і на 10 день спостереження. Після заповнення опитувальника ретельно перевірялась відсутність в ньому пропусків.

2.5 Статистичні методи дослідження

Репрезентативність вибіркової сукупності дослідження забезпечена розрахунком необхідної кількості спостережень. Розмір необхідної вибіркової сукупності був розрахований, враховуючи кількість осіб у генеральній сукупності (пролікованих пацієнтів з ГІМ у відділенні кардіології та реперфузійної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги») та вірогідність отримання 95 % безпомилкового прогнозу ($p < 0,05$ або $< 5\%$).

Медико-статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою методів описової та аналітичної статистики. Спочатку, згідно тесту Шапіро-Уїлка, визначали вид статистичного розподілу кількісних даних – у частині груп

встановлено гаусівський тип розподілу, що дозволило для кожного з досліджуваних середніх показників (Mean) визначити стандартне відхилення у вибірці (standards deviation, SD) та похибку ($M \pm m$). Порівняння 2-х груп середніх величин проводили за допомогою непарного критерію Стьюдента (t). Для опису відносних величин розраховували відсоток та його похибку ($P \pm m_p$, %). Для порівняння двох досліджуваних груп за категоріальними змінними та частотами використовували критерій χ^2 Пірсона. Порівняння динаміки в 2-х зв'язаних групах (на 1-й і на 10-й день) – за допомогою критерію Мак-Немара.

У групах, де розподіл різнився від нормального за Гаусом, а, отже, статистична вибірка була неоднорідною, відтак використовували методи непараметричної статистики. Середні показники були подані як медіана [перший; третій] квантилі. Показники у незалежних групах порівнювали між собою за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Непараметричний Z-критерій Уїлкоксона використовували для порівняння двох залежних груп.

Розрахунок кореляційної взаємозалежності між досліджуваними показниками проводили методом Спірмена. Всі результати вважали достовірними при мінімальному рівні значущості $p < 0,05$.

Для порівняння величини впливу чинників ризику у досліджуваних групах обчислювали показник відносного ризику (Relative Risk, RR), який використовується при когортних дослідженнях (2.11)

$$RR = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}, \quad (2.11)$$

де А – число осіб експонованої групи із наявним наслідком, В – число осіб експонованої групи із відсутнім наслідком, С – число осіб неекспонованої групи із наявним наслідком, D – число осіб неекспонованої групи із відсутнім наслідком.

При проектуванні результатів на генеральну сукупність також розраховували 95 % довірчий інтервал (CI) (2.12):

$$CI = \pm \text{Exp} \left(\text{Ln} \frac{AR_e}{AR_n} \times t \times S \right), \quad (2.12)$$

де AR – абсолютний ризик експонованої (е) та неекспонованої групи (n); t – критичне значення для певного рівня статистичної значимості (для 95 % CI $t = 1,96$, для 99 % CI $t = 2,58$); S – стандартна похибка RR (2.13).

$$S_{RR} = \sqrt{\frac{1 - AR_e}{A} + \frac{1 - AR_n}{C}}, \quad (2.13)$$

Для визначення багатофакторного впливу на виникнення ускладнень застосовували багатофакторний кореляційно-регресійний аналіз за формулою множинної регресії (2.14):

$$\hat{Y} = a_0 + a_1A_1 + a_2A_2 + \dots + a_nA_n, \quad (2.14)$$

де \hat{Y} – результативна ознака-функція; $A_1, A_2, A_3, \dots, A_n$ – факторні ознаки; a_0, a_1, \dots, a_n – параметри рівняння, які підлягають визначенню методом найменших квадратів.

Вираховували коефіцієнт множинної кореляції (R) за формулою (2.15):

$$R = \sqrt{1 - \frac{\sum_{i=1}^m (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^m (y_i - \bar{y})^2}} \quad (2.15)$$

Чим ближче було значення R до 1, тим взаємозв'язок між результативним показником і факторами був щільнішим.

Перевірку статистичної значущості отриманих результатів здійснювали за допомогою критерію Фішера (F) з n та $(m-n-1)$ ступенями вільності (2.16):

$$F = \frac{\frac{\sum_{i=1}^m (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{n}}{\frac{\sum_{i=1}^m (y_i - \hat{y}_i)^2}{m - n - 1}}, \quad (2.16)$$

де n – кількість факторів, що увійшли в модель; m – загальна кількість спостережень; \hat{y}_i – розрахункове значення залежної змінної при i -му спостереженні; \bar{y} – середнє значення залежної змінної; y_i – значення залежної змінної при i -му спостереженні.

Згідно даних наших обрахунків F звіряли за таблицями Фішера: $F_{кр}=3,23$, і $F > F_{кр}$ свідчило про адекватність побудованої моделі.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА, СТАН КОРОНАРНОГО РУСЛА ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАНЬОГО ПІСЛЯІНФАРКТНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

У розділі представлено характер клінічної картини STEMI у пацієнтів із різною масою тіла при поступленні у стаціонар, проаналізовано вчасність госпіталізації, охарактеризовано зміни ехокардіографічних показників, стан коронарного русла та особливості перебігу раннього післяінфарктного періоду.

Середні показники (Mean) подано як середнє арифметичне та його похибку ($M \pm m$).

3.1 Характеристика клінічних проявів STEMI

Згідно результатів нашого дослідження, між середніми значеннями антропометричних показників (ІМТ, маса тіла, ОТ, ОС, ОТ/ОС) пацієнтів усіх досліджуваних груп була наявна достовірна відмінність (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Антропометричні показники обстежених пацієнтів зі STEMI ($M \pm m$)

Показники	I група (n=52)	II група (n=51)	III група (n=55)
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Маса тіла, кг	71,68±0,84	83,74±1,13*	98,92±1,22 ^{#^}
Зріст, см	172,97±0,87	173,02±1,08	169,91±1,06 ^{#^}
ІМТ, кг/м ²	23,92±0,13	28,02±0,22*	34,37±0,5 ^{#^}
ОТ, см	86,83±0,63	97,18±0,92*	109,61±1,2 ^{#^}
ОС, см	95,83±0,67	101,8±0,74*	110,93±1,17 ^{#^}
ОТ/ОС	0,9±0	0,95±0,01*	0,99±0,01 ^{#^}
ІВО	2,39±0,2	2,65±0,25	3,69±0,37 ^{#^^}

Примітки: * – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та II груп;

– $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та III груп;

^ – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками II та III груп.

АО виявлено в усіх 55 осіб (100 %) зі STEMI та ожирінням I-III ступеня (III група), у 42 пацієнтів (82,35 %) – зі STEMI та НМТ (II група), а також у 5 осіб (9,62 %) – зі STEMI і нормальною масою тіла (I група).

Серед осіб I групи (STEMI, нормальна маса тіла) типовий больовий синдром при поступленні у стаціонар був наявний у $90,38 \pm 4,09$ % пацієнтів, у осіб II групи (STEMI, НМТ) – у $82,35 \pm 5,34$ % випадків, а у хворих III групи (STEMI, ожиріння) – у $70,91 \pm 6,12$ % ($p_{1-3}=0,011$) (табл. 3.2).

В усіх досліджуваних групах були виявлені скарги, які проявлялися відчуттям задишки при фізичному навантаженні – у 20 пацієнтів ($38,46 \pm 6,75$ %) зі STEMI та нормальною масою тіла (I група), у 30 пацієнтів ($58,82 \pm 6,89$ %) зі STEMI та НМТ (II група) і у 33 пацієнтів ($60,00 \pm 6,61$ %) зі STEMI та ожирінням (III група) ($p_{1-2}=0,039$, $p_{1-3}=0,026$). Атиповий больовий перебіг (відсутність болю, переважання задишки, відчуття «нестачі повітря», біль у лівій руці, між лопатками, в шії) виявлено у $7,69 \pm 3,70$ % пацієнтів I групи, у $21,57 \pm 3,76$ % - II групи та у $29,09 \pm 6,12$ % – III групи ($p_{1-2}=0,046$, $p_{1-3}=0,005$).

Відчуття серцебиття було наявне у 10 пацієнтів I групи ($19,23 \pm 5,47$ %), 19 осіб II групи ($37,25 \pm 6,77$ %) та 21 хворого III групи ($38,18 \pm 6,55$ %) ($p_{1-2}=0,042$, $p_{1-3}=0,031$). Цей симптом спостерігався достовірно частіше у міру збільшення маси тіла.

Часто пацієнти скаржилися на загальну слабкість. Цю скаргу відмічали 32 хворі I групи ($61,54 \pm 6,75$ %), 25 осіб II групи ($49,02 \pm 7,00$ %) та 36 пацієнтів III групи ($65,45 \pm 6,41$ %) ($p > 0,05$). Також в обстежених пацієнтів спостерігались інші скарги, зокрема біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, а також дискомфорт у ділянці серця – у $55,77 \pm 6,89$ % пацієнтів I групи, $56,86 \pm 6,94$ % хворих II групи та $54,55 \pm 6,71$ % осіб III групи. Достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Згідно наших спостережень, наявність коморбідного ожиріння нерідко видозмінювала клінічну картину STEMI. У цих пацієнтів типовий для ІМ больовий синдром був менш вираженим, натомість вони, зокрема, досить часто відмічали відчуття «нестачі повітря» (як еквівалент ангінозного болю). Відтак, атиповий перебіг

STEMI за наявності ожиріння (табл. 3.2) може затруднювати своєчасну діагностику цього захворювання і негативно впливати на подальший його перебіг.

Таблиця 3.2

Особливості клінічних проявів STEMI у пацієнтів трьох груп спостереження

Показники	I група (n=52)		II група (n=51)		III група (n=55)	
	↪АО (n=5)		↪АО (n=42)		↪АО (n=55)	
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %
Загрудинний біль	47	90,38±4,09	42	82,35±5,34	39	70,91±6,12 ^{###}
↪АО	5	100±0	37	88,1±5	39	70,91±6,12 [^]
Задишка	20	38,46±6,75	30	58,82±6,89*	33	60±6,6 [#]
↪АО	4	80±17,89	25	59,52±7,57	33	60±6,61
Серцебиття	10	19,23±5,47	19	23,53±5,94*	21	38,18±6,55 [#]
↪АО	2	40±21,91	18	42,86±7,64	21	38,18±6,55
Холодний піт	14	26,92±6,15	6	11,76±4,51	8	14,55±4,75
↪АО	2	40±21,91	5	11,9±5	8	14,55±4,75
Загальна слабкість	32	61,54±6,75	25	49,02±7,00	36	65,45±6,41
↪АО	5	100±0	24	57,14±7,64	36	65,45±6,41
Атиповий перебіг	4	7,69±3,70	11	21,57±5,76*	16	29,09±6,12 ^{###}
↪АО	0	0±0	8	19,05±6,06	16	29,09±6,12
Інші скарги	29	55,77±6,89		56,86±6,94	30	54,55±6,71
↪АО	4	80±17,89	23	54,76±7,68	30	54,55±6,71

Примітки: * – p<0,05, достовірність різниці між показниками I та II груп;

– p<0,05, ^{###} – p<0,01, достовірність різниці між показниками I та III груп;

[^] – p<0,05, достовірність різниці між показниками II та III груп.

При аналізі особливостей клінічних проявів STEMI за наявності АО виявлено, що серед пацієнтів з АО II групи достовірно частіше ($88,1 \pm 5\%$), порівняно з особами з АО III групи ($70,91 \pm 6,12\%$), спостерігалися скарги на за груди́нний біль ($p_{2-3}=0,042$). При порівнянні решти клінічних проявів серед пацієнтів з АО різних груп достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

3.2 Своєчасність госпіталізації пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Проаналізовано час від початку виникнення симптомів ГІМ до моменту госпіталізації хворих (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Своєчасність госпіталізації пацієнтів зі STEMI

Час від початку симптомів	I група (n=52)		II група (n=51)		III група (n=55)	
	↪АО (n=5)		↪АО (n=42)		↪АО (n=55)	
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %
до 6 год	29	55,77±6,89	17	33,33±6,6*	17	30,91±6,23 ^{##}
↪АО	0	0±0,00	14	33,33±7,27	17	30,91±6,23
через 6-12 год	11	21,15±5,66	13	21,57±5,76	16	29,09±6,12
↪АО	3	60±21,91	9	21,43±6,33	16	29,09±6,12
через 12-24 год	7	13,54±4,73	15	29,41±6,38*	17	30,91±6,23 [#]
↪АО	0	0±0,00	12	28,57±6,97	17	30,91±6,23
понад 24 год	5	9,62±4,09	8	15,69±5,09	5	9,09±3,88
↪АО	2	40±21,91	7	16,67±5,75	5	9,09±3,88 [#]

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками I та II груп;

[#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та III груп

Упродовж перших 24 годин від початку захворювання 47 пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (I група) були госпіталізовані у стаціонар; з них 29 осіб

(55,77±6,89 %) – до 6 годин, 11 пацієнтів (21,15±5,66 %) – через 6-12 годин, а також 7 осіб (13,54±4,73 %) – через 12-24 години. Серед осіб II групи (зі STEMI та НМТ) 43 пацієнти поступили у стаціонар упродовж першої доби від моменту захворювання; з них 17 осіб (33,33±6,6 %) – до 6 годин, 13 пацієнтів (21,57±5,76 %) – через 6-12 годин а також 17 осіб (30,91±6,23 %) – через 12-24 години.

Щодо пацієнтів III групи (STEMI з ожирінням I-III ступеня), то впродовж перших 24 годин від початку захворювання були госпіталізовані у стаціонар 50 осіб, з них 17 хворих (30,91±6,23 %) – до 6 годин, 16 пацієнтів (29,09±6,12 %) – через 6-12 годин, а також 17 осіб (30,91±6,23 %) – через 12-24 години.

Отже, пацієнти зі STEMI за наявності НМТ та ожиріння, у порівнянні з хворими на STEMI з нормальною масою тіла, достовірно рідше потрапляли у стаціонар до 6 год з моменту виникнення клінічних проявів ГІМ та достовірно частіше – в межах 12-24 год.

Пізня госпіталізація (понад 24 год) спостерігалась у 5 пацієнтів (9,62±4,09 %) I групи, 8 осіб (15,69±5,09 %) II групи та 5 хворих (9,09±3,88 %) III групи ($p>0,05$). Серед пацієнтів з АО пізня госпіталізація достовірно частіше спостерігалася в осіб III групи порівняно з хворими I групи ($p_{1-3}=0,039$). Слід зазначити, що всі пацієнти III групи, госпіталізовані пізніше 24 год, мали АО.

3.3 Ехокардіографічні показники в пацієнтів зі STEMI

Проаналізовано ехокардіографічні показники у пацієнтів трьох груп (табл. 3.4). Отримані результати цих параметрів у пацієнтів з нормальною масою тіла (I): ПШ – 2,15±0,04 см; ЛШ – 5,54±1,07 см; ЛП – 3,64±0,05 см; МШП – 1,11±0,01 см; задня стінка ЛШ – 1,00±0,01 см; ФВ ЛШ – 53,94±11,31%, висхідна Ао – 3,23±0,06 см. У хворих II групи (з НМТ) спостерігали такі розміри: ПШ – 2,27±0,04 см; ЛШ – 4,54±0,07 см; ЛП – 3,84±0,08 см; МШП – 1,14±0,02 см; задня стінка ЛШ – 0,99±0,02 см; ФВ ЛШ – 53,02±11,94%, висхідна Ао – 3,24±0,05 см.

Таблиця 3.4

Ехокардіографічні показники в пацієнтів зі STEMI на момент госпіталізації

Показники	I група (n=52)	II група (n=51)	III група (n=55)
	↪АО (n=5)	↪АО (n=47)	↪АО (n=55)
	M±m	M±m	M±m
ПШ, см	2,15±0,04	2,27±0,04*	2,31±0,05 [#]
↪АО	2,14±0,14	2,31±0,04	2,31±0,05
МШП, см	1,11±0,01	1,14±0,02	1,15±0,02 [#]
↪АО	1,12±0,07	1,15±0,02	1,15±0,02
ЛШ, см	5,54±1,07	4,54±0,07	4,51±0,07
↪АО	4,34±0,07	4,57±0,08*	4,51±0,07
Задня стінка ЛШ, см	1,00±0,01	0,99±0,02	1,02±0,02
↪АО	0,98±0,04	0,99±0,02	1,02±0,02
ФВ, %	53,94±1,57	53,02±1,67	51,71±1,59
↪АО	55±2,24	52,36±1,98	51,71±1,59
Висхідна Ао, см	3,23±0,06	3,24±0,05	3,26±0,05
↪АО	3,04±0,05	3,24±0,05**	3,26±0,05 ^{##}
ЛП, см	3,64±0,05	3,84±0,08*	3,84±0,06 [#]
↪АО	3,7±0,16	3,9±0,09	3,84±0,06

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та II груп;

[#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та III груп.

У пацієнтів з ожирінням I-III ступеня (III) виявили наступні ехокардіографічні показники: ПШ – $2,31 \pm 0,05$ см; ЛШ – $4,51 \pm 0,07$ см; ЛП – $3,80 \pm 0,43$ см; МШП – $1,15 \pm 0,02$ см; задня стінка ЛШ – $1,02 \pm 0,02$ см; ФВ ЛШ – $51,71 \pm 11,76$ %, висхідна Ао – $3,26 \pm 0,05$ см.

При порівнянні пацієнтів I та II груп виявлено достовірні відмінності між показниками ПШ ($p_{1-2} < 0,037$) та ЛП ($p_{1-2} < 0,048$). При порівнянні пацієнтів I та III груп виявлено достовірні відмінності між показниками ПШ ($p_{1-3} < 0,016$), МШП ($p_{1-3} < 0,025$), а також ЛП ($p_{1-3} < 0,015$). Слід відмітити, що значення вказаних показників зростали поряд із збільшенням маси тіла.

Щодо інших параметрів, достовірних відмінностей не спостерігалось. Однак, в міру зростання маси тіла, спостерігалась незначна тенденція до зменшення ФВ ЛШ у пацієнтів з ожирінням (ІІІ група), порівняно з хворими з нормальною та НМТ ($p_{1-2}=0,69$, $p_{1-3}=0,32$, $p_{2-3}=0,57$). Серед пацієнтів з АО ІІ групи розміри ЛШ були достовірно більші порівняно з таким ж особами І групи ($p_{1-2}<0,05$). Достовірні відмінності за наявності АО також відмічено між параметрами висхідної Ао ($p_{1-2}<0,01$, $p_{1-3}<0,01$). При порівнянні решти ехокардіографічних показників пацієнтів з АО достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p>0,05$).

3.4 Загальна характеристика стану коронарного русла у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Виявлено, що поширеність лівого типу коронарного кровопостачання серця реєструвалася у $48,08\pm 6,93$ % пацієнтів зі STEMI, які мали нормальну масою тіла (І група), у $41,18\pm 6,89$ % пацієнтів зі STEMI, в яких була НМТ (ІІ група) та у $41,82\pm 6,65$ % хворих зі STEMI та ожирінням (ІІІ група) ($p>0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Типи коронарного кровообігу у пацієнтів зі STEMI

Характеристика	І група (n=52)		ІІ група (n=51)		ІІІ група (n=55)	
	↪АО (n=5)		↪АО (n=42)		↪АО (n=55)	
	n	$P\pm m_p, \%$	n	$P\pm m_p, \%$	n	$P\pm m_p, \%$
Лівий тип	25	$48,08\pm 6,93$	22	$41,18\pm 6,89$	23	$41,82\pm 6,65$
↪АО	1	$20\pm 17,89$	18	$42,86\pm 7,64$	23	$41,82\pm 6,65$
Правий тип	25	$48,08\pm 6,93$	22	$43,14\pm 6,94$	21	$38,18\pm 6,55$
↪АО	4	$80\pm 17,89$	18	$42,86\pm 7,64$	21	$38,18\pm 6,55$
Збалансований	2	$3,85\pm 1,67$	8	$15,69\pm 5,09^*$	11	$20\pm 5,39^\#$
↪АО	0	0 ± 0	6	$14,29\pm 5,4$	11	$20\pm 5,39$

Примітки: * – $p<0,05$, достовірність різниці між показниками І та ІІ груп;

^\# – $p<0,05$, достовірність різниці між показниками І та ІІІ груп.

Правий тип кровопостачання виявляли у $48,08 \pm 6,93$ % пацієнтів I групи, $43,14 \pm 6,94$ % пацієнтів II групи і у $38,18 \pm 6,55$ % осіб III групи ($p > 0,05$). Збалансований тип коронарного кровообігу спостерігався лише у $3,85 \pm 1,67$ % пацієнтів I групи, $15,69 \pm 5,09$ % пацієнтів II групи, а в осіб III групи – у $20 \pm 5,39$ % випадків ($p_{1-2} = 0,042$, $p_{1-3} = 0,011$).

У пацієнтів з АО щодо типу коронарного кровообігу достовірних відмінностей між групами не виявлено.

У пацієнтів I групи у $46,15 \pm 6,91$ % випадків спостерігали ІМ передньої стінки ЛШ, у $51,92 \pm 6,93$ % – нижній ІМ, у $13,46 \pm 4,73$ % – ІМ бокової стінки (табл. 3.6). У осіб II групи передній ІМ відмічали у $58,82 \pm 6,89$ % випадків, нижній ІМ – у $41,18 \pm 6,89$ % пацієнтів, ІМ бокової стінки – у $11,76 \pm 4,5$ % осіб. Серед пацієнтів III групи у $67,27 \pm 6,33$ % осіб було діагностовано ІМ передньої стінки ЛШ, у $32,73 \pm 6,33$ % – ІМ задньої стінки ЛШ та у $9,09 \pm 3,88$ % – ІМ бокової стінки. Слід відмітити, що у пацієнтів III групи, порівняно з хворими I групи, достовірно частіше виявляли ІМ передньої стінки ($p_{1-3} = 0,027$), а в пацієнтів з нормальною масою тіла, у порівнянні з особами з ожирінням, достовірно частіше виникав ІМ задньої стінки ($p_{1-3} = 0,044$). Тенденція до такого розподілу локалізації ІМ була наявна і серед пацієнтів з АО, в той же час в осіб з АО II та III груп, порівняно з I групою, достовірно частіше виявляли ІМ бокової стінки ($p_{1-2} = 0,007$, $p_{1-3} = 0,001$).

Таблиця 3.6

Локалізація інфаркту міокарда та стан коронарного русла у пацієнтів зі STEMI

Локалізація ІМ (ЕКГ)	I група (n=52)		II група (n=51)		III група (n=55)	
	↪АО (n=5)		↪АО (n=42)		↪АО (n=55)	
	n	P±m _p ,%	n	P±m _p ,%	n	P±m _p ,%
1	2	3	4	5	6	7
Передній ІМ	24	$46,15 \pm 6,91$	30	$58,82 \pm 6,89$	37	$67,27 \pm 6,33^{\#}$
↪АО	2	$40 \pm 21,91$	25	$59,52 \pm 7,57$	37	$67,27 \pm 6,33$
Задній ІМ	27	$60 \pm 21,91$	21	$41,18 \pm 6,89$	18	$32,73 \pm 6,33^{\#}$
↪АО	3	$60 \pm 21,91$	17	$40,48 \pm 7,57$	18	$32,73 \pm 6,33$

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6	7
Боковий ІМ	7	13,46±4,73	6	11,76±4,51	5	9,09±3,88
↗АО	3	60±21,91	5	11,9±5**	5	9,09±3,88##
Інфаркт-пов'язана ВА (КАГ)						
ПМШГ	24	46,15±6,91	28	54,90±6,97	36	65,45±6,41 [#]
↗АО	2	40±11,18	24	57,14±7,64	36	65,45±6,41
ПКА	19	36,54±6,68	19	37,25±6,77	13	23,64±5,73
↗АО	1	20±17,89	14	33,33±7,27	13	23,64±5,73
ОГ	7	13,46±4,73	5	9,80±4,16	6	10,91±4,20
↗АО	2	40±11,18	5	11,9±5	6	10,91±4,20
Діагональна гілка	2	3,85±1,67	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00
↗АО	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00
Стан епікардіального кровотоку						
Односудинне ураження	26	50±6,93	17	33,33±6,60	15	27,27±6,01 [#]
↗АО	2	40±11,18	15	35,71±7,39	15	27,27±6,01
Двосудинне ураження	14	26,92±6,15	14	27,45±6,25	17	30,91±6,23
↗АО	0	0,00±0,00	10	23,81±6,57	17	30,91±6,23
Багатосудинне ураження	11	21,15±5,66	20	39,22±6,84*	23	41,82±6,65 [#]
↗АО	3	60±21,91	17	40,48±7,57	23	41,82±6,65
Немає	1	1,92±0,90	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00
↗АО	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та II груп;

[#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та III груп.

Повторний ІМ було виявлено у 25,00±6,00 % обстежених із нормальною масою тіла, у 15,69±5,09 % – з НМТ та у 16,36±4,99 % – з ожирінням I-III ступеня ($p > 0,05$).

При аналізі результатів КАГ визначали інфаркт-пов'язану ВА (табл. 3.6). У трьох групах пацієнтів найчастіше було наявне ураження ЛВА, зокрема її ПМШГ (46,15±6,91 % (I група), 54,90±6,97 % (II група) і 65,45±6,41 % (III група)); достовірно частіше така локалізація ураження спостерігалась у пацієнтів III групи, у порівнянні I групою ($p_{1-3}=0,044$). Ураження ОГ ЛВА спостерігали у 13,46±4,73 % пацієнтів I групи, у 9,80±4,16 % осіб II групи та у 10,91±4,20 % хворих III групи ($p>0,05$). У 3,85±1,67 % пацієнтів зі STEMI з нормальною масою тіла (група I) виявили ураження діагональної гілки. Ураження ПВА спостерігали у 36,54±6,68 % пацієнтів I групи, у 37,25±6,77 % осіб II групи та у 23,64±5,73 % хворих III групи ($p>0,05$).

Проведена оцінка стану епікардіального кровотоку за даними КАГ у пацієнтів зі STEMI в залежності від маси тіла. У 42,31±6,85 % пацієнтів I групи домінували односудинні ураження ВА, тоді як у пацієнтів II групи їх було виявлено у 33,33±6,60 %, а III групи – у 27,27±6,01 % осіб, ($p_{1-3}=0,016$).

Багатосудинні ураження ВА у I групі виявили у 28,85±6,28 % осіб, а серед осіб з НМТ та ожирінням таких випадків було достовірно більше – 39,22±6,84 % (II група) ($p_{1-2}=0,046$) і 41,82±6,65 % (III група) ($p_{1-3}=0,022$) відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо двосудинних уражень коронарного русла, хоча достовірної різниці між досліджуваними групами не виявлено.

При аналізі КАГ визначали ступінь ураження ВА. Гемодинамічно значимим вважали стеноз >50 %. Поширеність атеросклеротичних уражень визначали шляхом оцінки гемодинамічно значимих стенозів у проксимальних, медіальних і дистальних сегментах ВА (табл. 3.7). Слід зазначити, що серед пацієнтів із ожирінням достовірно частіше спостерігалися гемодинамічно значимі стенози медіального сегмента ПМШГ ($p_{1-3}=0,021$, в цих хворих також спостерігалась тенденція до частішої наявності хронічних оклюзій ($p_{1-3}=0,08$).

Характерним для пацієнтів з АО було гемодинамічно значиме ураження медіального сегмента Сх ($p_{1-2}=0,02$, $p_{1-3}=0,02$).

Таблиця 3.7

Посегментарна поширеність уражень ВА у пацієнтів зі STEMI

Ураження	І група (n=52)		II група (n=51)		III група (n=55)	
	↪АО (n=5)		↪АО (n=42)		↪АО (n=55)	
	n	P±m _p ,%	n	P±m _p ,%	n	P±m _p ,%
1	2	3	4	5	6	7
стовбур ЛКА	2	3,85±1,36	2	3,92±1,39	1	1,81±0,92
↪АО	0	0±0	1	2,38±0,69	1	1,82±0,92
проксимальний сегмент ПМШГ	26	50,00±6,93	23	45,10±6,97	28	50,91±6,74
↪АО	3	60±21,91	20	47,62±7,71	28	50,91±6,74
медіальний сегмент ПМШГ	16	30,77±6,4	21	41,18±6,89	29	52,73±6,73 [#]
↪АО	2	40±11,18	18	42,86±7,64	29	52,73±6,73
дистальний сегмент ПМШГ	3	5,77±1,65	3	5,88±1,68	3	5,45±1,56
↪АО	1	20±9,13	2	4,76±1,68	3	5,45±1,56
проксимальний сегмент С _x	13	25,00±6,00	15	29,41±6,38	13	23,64±5,73
↪АО	1	20±9,13	13	30,95±7,13	13	23,64±5,73
медіальний сегмент С _x	14	26,92±6,15	7	13,73±4,82 [*]	9	16,36±4,99 [#]
↪АО	3	60±21,91	7	16,67±5,75	9	16,36±4,99
дистальний сегмент С _x	2	3,85±1,67	5	9,80±4,16	3	5,45±1,56
↪АО	0	0±0	9	9,52±4,53	3	5,45±1,56
проксимальний сегмент ПКА	16	30,77±6,40	16	31,37±6,50	17	30,91±6,23
↪АО	2	40±11,18	15	35,71±7,39	17	30,91±6,23

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7
медіальний сегмент ПКА	16	30,77±6,40	15	29,41±6,38	16	29,09±6,12
↪АО	1	20±9,13	11	26,19±6,78	16	29,09±6,12
дистальний сегмент ПКА	4	7,69±3,70	8	15,69±5,09	5	9,09±3,88
↪АО	0	0±0	5	11,9±5	5	9,09±3,88
діагональна гілка	12	23,08±5,84	7	13,73±4,82	11	20,00±5,39
↪АО	2	40±11,18	5	11,9±5	11	20,00±5,39
хронічні оклюзії	11	21,15±5,66	13	25,49±6,10	20	36,36±6,49
↪АО	2	40±11,18	10	23,81±6,57	20	36,36±6,49

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками I та II груп;

– $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками I та III груп.

Стентування інфаркт-пов'язаної ВА було проведено у 46 пацієнтів I групи (88,46±4,43 %), у 44 пацієнтів II групи (86,27±4,82 %) та у 51 пацієнта III групи (92,73±3,50 %). Однак в одного пацієнта III групи було зроблено спробу ургентного стентування ПКА, але стент поставити не вдалося, бо він не розкрився. При спробі завести постділятаційний балон стент змістився дистально. Цьому пацієнту заплановано повторне стентування ПКА.

Серед пацієнтів з АО стентування було проведено у 60±21,91 % осіб I групи, 85,71±5,4 % хворих II групи та 92,73±3,5 % осіб III групи ($p_{1-3}=0,02$).

Було заплановано проведення АКШ 2 хворим I групи (3,85±1,67 %), 6 особам II (11,76±4,51 %) та 6 пацієнтам III групи (10,91±4,20 %). У 3 випадках реваскуляризація міокарда не проводилась у зв'язку з виявленням м'язового мостика (1 пацієнт) та відмовою пацієнтів (2 особи). Серед пацієнтів з АО АКШ було заплановано 1 особі (20±9,13 %) I групи, 2 хворим (9,52±4,53 %) II групи та 6 пацієнтам III групи (10,91±4,20 %).

3.5 Особливості перебігу раннього післяінфарктного періоду у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Ускладнення упродовж госпітального періоду ГІМ частіше спостерігалися серед осіб з ожирінням (III група - $52,73 \pm 6,73$ %) порівняно з пацієнтами з нормальною ($19,23 \pm 5,47$ %) та надмірною ($39,22 \pm 6,84$ %) масою тіла ($p_{1-2}=0,026$, $p_{1-3}<0,001$) (табл. 3.8). Так, зокрема, достовірно частіше перебіг ГІМ у пацієнтів III групи ускладнювався формуванням гострої аневризми ЛШ ($p_{1-3}=0,005$, $p_{2-3}=0,028$), а також виникненням гострої СН (III-IV ФК за Killip) ($p_{1-3}=0,049$).

Таблиця 3.8

Ускладнення впродовж госпітального періоду STEMI

Ускладнення	I група (n=52)		II група (n=51)		III група (n=55)	
	n	$P \pm m_p, \%$	n	$P \pm m_p, \%$	n	$P \pm m_p, \%$
1	2	3	4	5	6	7
Гостра аневризма ЛШ	4	$7,69 \pm 3,7$	6	$11,76 \pm 4,51$	16	$29,09 \pm 6,12^{###*}$
↪АО	1	$20 \pm 17,89$	5	$11,9 \pm 5,00$	16	$29,09 \pm 6,12^{\#}$
ГСН (III-IV клас за Killip)	3	$5,77 \pm 2,23$	4	$7,84 \pm 3,76$	10	$18,18 \pm 5,2^{\#}$
↪АО	1	$20 \pm 17,89$	2	$4,76 \pm 3,29$	10	$18,18 \pm 5,2^{\#}$
Порушення провідності	2	$3,85 \pm 1,67$	5	$9,8 \pm 4,16$	7	$12,73 \pm 4,49$
↪АО	0	$0,00 \pm 0,00$	5	$11,9 \pm 5$	7	$12,73 \pm 4,49$
ФШ	1	$1,92 \pm 0,9$	1	$1,96 \pm 1,94$	3	$5,45 \pm 2,06$
↪АО	0	$0,00 \pm 0,00$	1	$2,38 \pm 2,35$	3	$5,45 \pm 2,06$
Інші порушення ритму	1	$1,92 \pm 0,9$	4	$7,84 \pm 3,76$	6	$10,91 \pm 4,2$
↪АО	0	$0,00 \pm 0,00$	4	$9,52 \pm 4,53$	6	$10,91 \pm 4,2$
Усі порушення ритму і провідності	4	$7,69 \pm 3,7$	10	$19,61 \pm 5,56$	16	$29,09 \pm 6,12^{###}$
↪АО	0	$0,00 \pm 0,00$	10	$23,81 \pm 6,57$	16	$29,09 \pm 6,12$

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
Рецидив ГІМ	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	2	3,64±1,52
↪АО	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	2	3,64±1,52
Тромбоз стента	0	0,00±0,00	1	1,96±0,94	2	3,64±1,52
↪АО	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	2	3,64±1,52
Рання постінфарктна стенокардія	0	0,00±0,00	2	3,92±1,72	0	0,00±0,00
↪АО	0	0,00±0,00	2	4,76±3,29	0	0,00±0,00
Інші (ГПМК, гострий перикардит)	0	0,00±0,00	1	1,96±0,94	2	3,64±1,52
↪АО	0	0,00±0,00	1	2,38±1,2	2	3,64±1,52

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками II та III груп;

– $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та III

груп.

В усіх групах були зареєстровані порушення ритму і провідності, зокрема фібриляція шлуночків (ФШ) з успішною дефібриляцією діагностувалася у $1,92 \pm 0,9$ % осіб I групи, $1,96 \pm 0,9$ % осіб II групи та у $5,45 \pm 2,06$ % осіб III групи. Інші порушення ритму (фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія) спостерігались у 6 осіб ($10,91 \pm 4,2$ %) III групи, 4 пацієнтів ($7,84 \pm 3,76$ %) II групи та у 1 хворого ($1,92 \pm 0,9$ %) I групи ($p > 0,05$). Порушення провідності спостерігалися у $3,85 \pm 1,67$ % пацієнтів I групи, $9,8 \pm 4,16$ % осіб II групи, а серед осіб III групи – у $12,73 \pm 4,49$ % хворих.

Слід відмітити, що загальна кількість випадків порушень ритму і провідності була достовірно більшою серед пацієнтів III групи, у порівнянні з особами I групи ($p_{1-3} = 0,005$).

Гострий тромбоз стента був діагностований у 2 осіб ($3,64 \pm 1,52$ %) III групи та в 1 пацієнта II групи ($1,96 \pm 0,94$ %). Необхідно зазначити, що у всіх 3 випадках пацієнти мали супутній ЦД 2 го типу.

Загалом госпітальні ускладнення достовірно частіше виявляли серед пацієнтів III групи ($52,73 \pm 6,73$ %) порівняно з особами I ($19,23 \pm 5,47$ %) та II ($39,22 \pm 6,84$ %) груп, ($p_{1-2}=0,026$, $p_{1-3}<0,001$).

Госпітальна летальність дещо переважала серед пацієнтів із НМТ та ожирінням, порівняно з групою пацієнтів із нормальною масою тіла ($3,92 \pm 1,72$ % (II) та $5,45 \pm 2,06$ % (III) проти $1,92 \pm 0,9$ % (I), $p>0,05$).

Середня тривалість госпітального лікування у пацієнтів III ($16,42 \pm 0,69$ дні) та II груп ($16,25 \pm 0,79$ дні) була достовірно вищою порівняно з особами I групи ($14,12 \pm 0,62$ дні) ($p_{1-2}=0,035$, $p_{1-3}=0,015$), що було зумовлено частішими рецидивами ангінозних приступів та виникненням серцево-судинних ускладнень. Серед пацієнтів з АО достовірних відмінностей між групами щодо частоти появи ускладнень не виявлено.

Залежно від перебігу захворювання впродовж стаціонарного етапу лікування усіх обстежених пацієнтів ($n = 158$) було розподілено на 2 групи: А ($n=59$) – особи, в яких перебіг захворювання ускладнився появою серцево-судинних подій, та Б ($n=99$) – пацієнти, у яких STEMI перебігав без ускладнень. Порівняльна характеристика основних клінічно-анамнестичних показників в досліджених групах наведена в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Порівняльна характеристика клінічно-анамнестичних показників у пацієнтів з ускладненнями (група А) та без ускладнень (група Б) (%)

Показники	Група А (n=59)		Група Б (n=99)		P
	n	%	n	%	
1	2	3	4	5	6
Вік					
До 50 р.	5	8,47	12	12,12	0,47
50-59 р.	20	33,9	36	36,36	0,75
60-69 р.	20	33,9	34	34,34	0,95
70 р. і більше	14	23,73	17	17,17	0,32
Стать					
Чоловіки	42	71,19	79	79,8	0,22
Жінки	17	28,81	20	20,2	0,22
Скарги					
Загрудинний біль	45	76,27	83	83,84	0,24
Задишка	40	67,8	43	43,43*	0,003

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5	6
Серцебиття	25	42,37	25	25,25*	0,025
Холодний піт	15	25,42	13	13,13*	0,050
Атиповий перебіг	17	28,81	14	14,14*	0,025
Час поступлення					
До 6 год	13	22,03	50	50,51*	<0,001
6-12 год	16	27,12	23	23,23	0,58
12-24 год	22	37,29	17	17,17*	0,005
Понад 24 год	8	18,64	9	9,09	0,38
Локалізація ІМ (ЕКГ)					
Передній ІМ	43	72,88	48	48,48*	0,003
Задній ІМ	16	27,12	50	50,51*	0,004
Боковий ІМ	9	15,25	9	9,09	0,24
Інфаркт-пов'язана ВА (КАГ)					
ПМШГ	42	71,19	46	46,46*	0,002
ПКА	15	25,42	36	36,36	0,15
ОГ	2	3,39	16	16,16*	0,015
Діагональна гілка	0	0	2	2,02	0,27
Стан епікардіального кровотоку					
Односудинне Ураження	20	33,9	38	38,38	0,57
Двосудинне Ураження	11	18,64	34	34,34*	0,034
Багатосудинне Ураження	28	47,46	26	26,26*	0,007
Посегментарна поширеність уражень ВА					
ЛКА, стовбур	2	3,39	3	3,03	0,90
ПМШГ, проксимальний сегмент	34	57,63	43	43,43	0,08
ПМШГ, медіальний сегмент	31	52,54	35	35,35*	0,034
ПМШГ, дистальний сегмент	5	8,47	4	4,04	0,24
ОГ, проксимальний сегмент	13	22,03	28	28,28	0,39
ОГ, медіальний сегмент	12	20,34	18	18,18	0,74
ОГ, дистальний сегмент	3	5,08	7	7,07	0,62
ПКА, проксимальний сегмент	15	25,42	34	34,34	0,24
ПКА, медіальний сегмент	17	28,81	30	30,3	0,84
ПКА, дистальний сегмент	5	8,47	12	12,12	0,47
Хронічні оклюзії	22	37,29	22	22,22*	0,041
Дані ЕхоКГ					
ФВ≤50 %	41	69,49	22	22,22*	<0,001
Знижена сегментарна скоротливість міокарда ЛШ	53	89,83	75	75,76*	0,029

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками груп А та Б.

Встановлено, що у пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями (група А), порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б), достовірно частіше спостерігалися скарги на задишку, серцебиття, холодний піт, виявлялись ураження медіального сегмента ПМШГ ЛКА, хронічні оклюзії, а також менша ФВ ЛШ та знижена сегментарна скоротливість міокарда ЛШ ($p < 0,05$). Також варто відзначити, що пацієнти групи Б достовірно частіше поступали у стаціонар до 6 годин з моменту виникнення клінічних проявів ІМ ($p < 0,001$), а пацієнти групи А - упродовж 12-24 годин ($p = 0,005$).

3.6 Оцінка якості життя пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Згідно результатів опитування (за опитувальником EuroQol-5D-5L), досліджувані пацієнти при госпіталізації вказали наявність проблем практично за всіма компонентами опитувальника. Після проведеного лікування (на 10-ту добу спостереження) відмічено покращення якості життя (табл. А.3.1).

Порівняння результатів опитування за окремими показниками показало, що при госпіталізації суб'єктивні показники усіх компонентів опитувальника були достовірно гірші у пацієнтів II і III груп порівняно з особами I групи ($p < 0,05$).

Через 10 днів після початку лікування суб'єктивні показники складової опитувальника «Догляд за собою» достовірно не відрізнялися між групами ($p > 0,05$). В той же час компоненти таких складових опитувальника як «Рухливість», «Звичайна повсякденна діяльність», «Біль/дискомфорт» та «Занепокоєння, депресія» достовірно частіше були присутніми в пацієнтів III групи, порівняно з хворими I групи ($p_{1-3} < 0,05$), при цьому достовірної різниці між цими показниками при порівнянні осіб II і III груп не виявлено ($p_{2-3} > 0,05$).

Слід зазначити, що при госпіталізації наявність помірної тривоги або депресії відмічала достовірно більша кількість пацієнтів II (з НМТ) та III (з ожирінням) груп, порівняно з особами I групи (з нормальною масою тіла) ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$).

На 10-ту добу спостереження достовірно більше пацієнтів з нормальною масою тіла (78,85 % - I група) відзначили, що не відчувають тривоги або депресії, порівняно

з особами з НМТ (50,93 % - II група) та ожирінням (46,94 % - III група) ($p_{1-2}<0,01$, $p_{1-3}<0,01$). При цьому достовірно більше пацієнтів з ожирінням та НМТ, порівняно з особами з нормальною масою, відмітили, що відчувають сильну тривогу або депресію ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,01$) (табл. А.3.1).

Отже, за наявності НМТ та ожиріння якість життя пацієнтів була достовірно гіршою – як при госпіталізації, так і після проведеного лікування; статистично значима відмінність на 10-й день лікування була відсутня лише за показниками складової опитувальника «Догляд за собою».

Висновки до розділу 3. Серед пацієнтів зі STEMІ та ожирінням достовірно більша частка осіб має атипові клінічні прояви у дебюті ІМ (менш виражений больовий синдром і/або відчуття задишки як еквівалент ангінозного болю), що може затруднювати своєчасну діагностику.

Пацієнти з НМТ (II група) та ожирінням (III група) достовірно частіше потрапляли у стаціонар в межах 12-24 год, у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла (I група), в той же час, пацієнти I групи достовірно частіше, у порівнянні з хворими II та III груп, госпіталізувались до 6 год з моменту виникнення клінічних проявів ІМ.

У пацієнтів зі STEMІ, згідно результатів ЕхоКГ дослідження, за наявності ожиріння достовірно більші, у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла, товщина МШП та розміри ПШ і ЛП, ($p<0,05$). Достовірно зростають параметри ПШ та ЛП і в пацієнтів з НМТ, у порівнянні з особами з нормальною масою ($p<0,05$).

Серед осіб з АО II і III груп достовірно більший діаметр висхідної аорти, у порівнянні з такими ж особами I групи ($p_{1-2}<0,01$, $p_{1-3}<0,01$), а за наявності АО та НМТ розміри ЛШ переважають відповідні пацієнтів з АО та нормальною масою тіла ($p_{1-2}<0,05$).

За наявності ожиріння частіше виникає ІМ передньої стінки ($p_{1-3}=0,027$), а в пацієнтів з АО зона ураження достовірно частіше поширюється на бокову стінку ЛШ ($p_{1-2}=0,007$, $p_{1-3}=0,001$).

Найчастішою локалізацією гострої оклюзії серед пацієнтів з ожирінням, згідно результатів КАГ, була ПМШГ ЛВА ($p_{1-3}=0,044$). За наявності ожиріння та НМТ

достовірно частіше виявляли багатосудинні ураження ВА, з частою локалізацією гемодинамічно значимих змін у медіальному сегменті ПМШГ, а в пацієнтів з АО – в медіальному сегменті Сх ($p_{1-2}=0,02$, $p_{1-3}=0,02$). Серед пацієнтів з ожирінням достовірно вищою була частка осіб із збалансованим типом кровопостачання міокарда.

Серед ускладнень, які виникали в пацієнтів зі STEMI в ранній післяінфарктний період, більш частими за наявності ожиріння були гостра аневризма ЛШ, гостра СН (III-IV ФК за Killip), а також порушення ритму та провідності серця ($p<0,05$).

Середня тривалість стаціонарного лікування пацієнтів з ожирінням та НМТ достовірно перевищувала таку осіб з нормальною масою тіла ($p_{1-2}=0,035$, $p_{1-3}=0,015$).

Пацієнти, у яких на стаціонарному етапі лікування виникали серцево-судинні ускладнення, достовірно пізніше поступали у стаціонар ($p=0,005$). В них статистично значимо частіше виявлялись ураження медіального сегмента ПМШГ ЛКА, хронічні оклюзії, а також менша ФВ ЛШ та знижена сегментарна скоротливість міокарда ЛШ ($p<0,05$).

Ожиріння і НМТ є важливими чинниками погіршення якості життя пацієнтів зі STEMI, навіть після ефективно проведеної реперфузійної терапії. Встановлено, що такі пацієнти мають достовірно значніші прояви тривоги/депресії, відповідно, у таких осіб є доцільним застосування психокоригуючих методик з метою підвищення ефективності лікування та покращення якості життя.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [27, 28, 30, 42] та апробовані на наукових форумах [26].

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

У розділі проаналізовано поширеність у досліджуваних пацієнтів ФР виникнення STEMI. Брались до уваги як класичні ФР ІХС (АГ, ЦД 2 типу, дисліпідемія, куріння, надмірне вживання алкоголю), так і інші чинники, (професійні шкідливості, перенесена коронавірусна хвороба, активність системного запалення та ін.), здатні вплинути на виникнення ІМ. Також встановлено поширеність окремих чинників ризику STEMI у пацієнтів із різною масою тіла та визначено предиктори виникнення серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді в цих осіб.

4.1 Поширеність основних факторів ризику STEMI

Проведено аналіз поширеності ФР виникнення STEMI у трьох досліджуваних групах пацієнтів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Поширеність основних факторів ризику в пацієнтів зі STEMI залежно від ІМТ ($P \pm m_p$, %)

Показники	І група (n=52)		ІІ група (n=51)		ІІІ група (n=55)	
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %
1	2	3	4	5	6	7
АГ	46	88,46±4,43	47	92,16±3,76	52	94,55±3,06
Дисліпідемія	26	50,00±6,93	32	62,75±6,77	42	76,36±5,73 ^{##}
ЦД 2-го типу	9	17,31±5,25	16	31,37±6,5	26	47,27±6,73 ^{##}
Куріння	36	69,23±6,40	29	56,86±6,94	38	69,09±6,23
Надмірне вживання алкоголю	21	40,38±6,80	22	43,14±6,94	18	32,73±6,33
Обтяжена спадковість	10	19,23±5,47	13	25,49±6,10	20	36,36±6,49 [#]
Професійна шкідливість	17	32,69±6,51 [#]	13	25,49±6,10	9	16,36±4,99
ІХС в анамнезі	27	51,92±6,93	24	47,06±6,99	32	58,18±6,65

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
ПКС	13	25,00±6,00	8	15,69±5,09	9	16,36±4,99
COVID-19 в анамнезі	2	3,85±2,67	7	13,73±4,82	5	9,09±3,88

Примітка: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та III груп.

Виявлено, що АГ була найбільш поширеним ФР в обстежених хворих, хоча достовірної різниці між досліджуваними групами не відмічено (88,46±4,43 % (I), 92,16±3,76 % (II), 94,55±3,06 % (III), $p > 0,05$). Перебіг АГ був тривалішим у осіб III групи (10,37±0,83 років) порівняно з особами I та II груп (8,96±0,89 років (I), 8,32±0,85 років (II) відповідно, $p > 0,05$).

Середні рівні САТ у пацієнтів всіх досліджуваних груп достовірно не відрізнялися (136,25±3,18 мм рт. ст. (I), 139,31±3,33 мм рт. ст. (II), 144,18±3,08 мм рт. ст. (III), $p > 0,05$) (табл. 4.2). Частка осіб із САТ > 140 мм рт. ст. серед пацієнтів I групи складала 55,77±6,89 %, II групи – 58,82±6,89 %, III групи – 70,91±6,12 % ($p > 0,05$). Середні рівні ДАТ у III групі (89,82±1,72 мм рт. ст.) були достовірно вищими, ніж у I (84,52±1,93 мм рт. ст., $p_{1-3} = 0,043$), та достовірно не відрізнялися від середніх рівнів ДАТ у II групі (85,49±1,85 мм рт. ст., $p > 0,05$). Частка осіб із ДАТ > 85 мм рт. ст. серед пацієнтів I групи складала 50,00±6,93 %, II групи – 47,06±6,99 %, III групи – 72,73±6,01 % ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} = 0,016$, $p_{2-3} = 0,007$).

Таблиця 4.2

Показники гемодинаміки у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Показники	I група (n=52)	II група (n=51)	III група (n=55)
САТ, мм рт. ст.	136,25±3,18	139,31±3,33	144,18±3,08
ДАТ, мм рт. ст.	84,52±1,93	85,49±1,85	89,82±1,72*
ЧСС, уд/хв	75,42±2,78	83,08±2,39#	83,60±2,7*

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками I та III груп;

– $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками I та II груп.

Середня ЧСС виявилась достовірно вищою у хворих з НМТ (II група) та ожирінням (III група), порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (I група) ($p_{1-2}=0,039$, $p_{1-3}=0,038$). Частка осіб із ЧСС >90 уд/хв була достовірно вищою серед пацієнтів II ($33,33\pm 6,6$ %) та III груп ($34,73\pm 6,01$ %) порівняно з особами I групи ($15,38\pm 5,0$ %) ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$). Частка осіб із ЧСС <60 уд/хв серед пацієнтів I групи складала $9,62\pm 4,09$ %, II групи – $3,92\pm 2,72$ %, III групи – $3,92\pm 2,72$ % ($p>0,05$).

Частка осіб із дисліпідемією (табл. 4.1) була достовірно вища серед пацієнтів III групи порівняно з особами I групи ($76,36\pm 5,79$ % проти $50,00\pm 6,93$ %) ($p_{1-3}=0,005$). Перебіг дисліпідемії був дещо тривалішим у осіб III групи ($7,64\pm 0,64$ років) порівняно з особами I та II груп ($6,27\pm 0,72$ років (I), $6,88\pm 0,64$ років (II) відповідно, $p>0,05$).

Частка осіб із ЦД 2-го типу (табл. 4.1) також була достовірно вища серед пацієнтів III групи порівняно з особами I групи ($47,27\pm 6,73$ % проти $17,31\pm 5,25$ %) ($p_{1-3}=0,001$). Перебіг ЦД 2-го типу був тривалішим у осіб II групи ($8,88\pm 0,82$ років) порівняно з особами I та III груп ($3,5\pm 0,55$ років (I), $7,02\pm 0,86$ років (III) відповідно, $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}>0,05$). Вперше виявлений ЦД 2-го типу був відмічений у 3 пацієнтів I групи ($5,77\pm 1,66$ %), 3 осіб II групи ($5,88\pm 1,68$ %) та 5 хворих III групи ($9,09\pm 3,88$ %) $p>0,05$).

Щоденне активне чи пасивне куріння (табл. 4.1) спостерігалось у $69,23\pm 6,40$ % пацієнтів I групи, $56,86\pm 6,94$ % осіб II групи та у $69,09\pm 6,23$ % хворих III групи ($p>0,05$). Проаналізовано тривалість куріння, достовірної різниці між досліджуваними групами не виявлено ($22,42\pm 0,9$ років (I), $23,86\pm 1,29$ років (II), $23,26\pm 1,34$ років (III), $p>0,05$). Виявлено, що пацієнти I групи викурювали найбільшу кількість сигарет на добу ($21,33\pm 0,96$ шт.), порівняно з особами II і III груп ($18,45\pm 0,94$ шт. (II), $20,00\pm 0,63$ шт. (III), $p_{1-2}=0,034$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$). Також виявлено, що лише 2 особи II групи піддавалися шкідливому впливу пасивного куріння, у решти обстежених пацієнтів спостерігалось активне куріння.

Серед пацієнтів з АО виявлено, що куріння достовірно частіше спостерігалось в осіб III групи ($69,09\pm 6,23$ %) порівняно з I ($20\pm 17,89$ %) ($p_{1-3}=0,028$).

Вживання надмірних доз алкоголю (табл. 4.1) виявили у $40,38\pm 6,80$ % пацієнтів I групи, $43,14\pm 6,94$ % осіб II групи та $32,73\pm 6,33$ % хворих III групи ($p>0,05$).

Встановлено, що пацієнти II групи вживали більшу кількість алкоголю на тиждень ($215,91 \pm 11,71$ мл), порівняно з особами I і III груп ($188,1 \pm 12,95$ мл (I), $175 \pm 9,03$ мл (III) відповідно, $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} = 0,007$). При цьому тривалість вживання надмірних доз алкоголю у трьох досліджуваних групах пацієнтів достовірно не відрізнялася ($18,57 \pm 0,88$ років (I), $18,64 \pm 1,24$ років (II), $19,72 \pm 1,11$ років (III), $p > 0,05$).

З'ясовано, що обтяжена спадковість (табл. 4.1) достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів із ожирінням (III), порівняно з особами з нормальною масою тіла (I) ($36,36 \pm 6,49$ % (III) проти $19,23 \pm 5,47$ % (I), $p_{1-3} = 0,049$).

Серед усіх обстежених пацієнтів професійні шкідливості (контакт з ксенобіотиками) мали місце у 25 % випадків (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота виявлення професійно-шкідливої праці у пацієнтів зі STEMI

	n	%
Професійно-шкідлива праця	39	24,68
водії транспортних засобів	9	5,69
видобування вугілля	6	3,79
лакофарбове виробництво	5	3,16
хімічна промисловість	5	3,16
будівельні роботи	4	2,53
взуттєве виробництво	4	2,53
металообробка	2	1,26
машинобудування	2	1,26
силікатне виробництво	1	0,63
пожежогасіння	1	0,63

Більшість пацієнтів (9 осіб) були водіями транспортних засобів та працювали у вугільній промисловості (6 осіб), з однаковою частотою хворі мали досвід тривалої роботи у хімічній промисловості та на лакофарбовому виробництві (по 5 осіб), найрідше спостерігали ППП, пов'язану з силікатним виробництвом і

пожежогасінням (по 1 особі). До ПШП ми віднесли також будівельні роботи, взуттєве виробництво, металообробку та машинобудування.

Частка осіб, які мали професійно-шкідливі умови праці (табл. 4.1), була достовірно вища у хворих I групи, порівняно з пацієнтами III групи ($16,36 \pm 4,99$ % проти $32,69 \pm 6,51$ %) ($p_{1-3}=0,004$). При цьому пацієнти III групи піддавалися більш тривалому впливу професійно-шкідливих умов праці ($18,33 \pm 1,09$ років), ніж особи I та II груп ($12,38 \pm 0,93$ років (I), $16,44 \pm 1,05$ років (II) відповідно, $p_{1-2}=0,004$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}>0,05$).

Серед пацієнтів з АО ПШП спостерігалась у 3 осіб I групи ($60 \pm 21,91$ %), 10 хворих II групи ($23,81 \pm 6,57$ %) та 9 осіб III групи ($16,36 \pm 4,99$ %) ($p_{1-2}=0,09$, $p_{1-3}=0,020$, $p_{2-3}>0,05$).

Перенесена коронавірусна хвороба (табл. 4.1) спостерігалась у $3,85 \pm 2,67$ % пацієнтів I групи, $13,73 \pm 4,82$ % осіб II групи та у $9,09 \pm 3,88$ % хворих III групи ($p>0,05$).

Отже, в обстежених пацієнтів, незалежно від ІМТ, найбільш поширеними класичними ФР були АГ, дисліпідемія та куріння. У пацієнтів зі STEMI та ожирінням I-III ст. достовірно частіше виявляли дисліпідемію, ЦД 2 типу та обтяжену спадковість, порівняно з особами із нормальною масою тіла. Проте професійна шкідливість достовірно частіше спостерігалася серед осіб з нормальною масою тіла, порівняно з пацієнтами з ожирінням.

У результаті аналізу поширеності поєднання різних ФР встановлено, що у більшості пацієнтів були одразу три-чотири ФР (у $55,77 \pm 6,89$ % I групи, $39,22 \pm 6,84$ % II групи і $67,27 \pm 6,33$ % III групи, $p_{2-3}=0,004$, $p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$) (рис. 4.1).

Частка пацієнтів із одним-двома ФР серед осіб з нормальною масою тіла (I) становила $30,77 \pm 6,40$ %, серед пацієнтів з НМТ (II) – $37,25 \pm 6,77$ %, а серед осіб з ожирінням (III) – $14,55 \pm 4,75$ %, ($p_{1-3}=0,044$, $p_{2-3}=0,007$, $p_{1-2}>0,05$). Щодо наявності п'яти-шести ФР, то достовірної різниці між групами не виявлено ($13,46 \pm 4,73$ % (I), $19,61 \pm 5,56$ % (II), $18,18 \pm 5,20$ % (III), $p>0,05$).

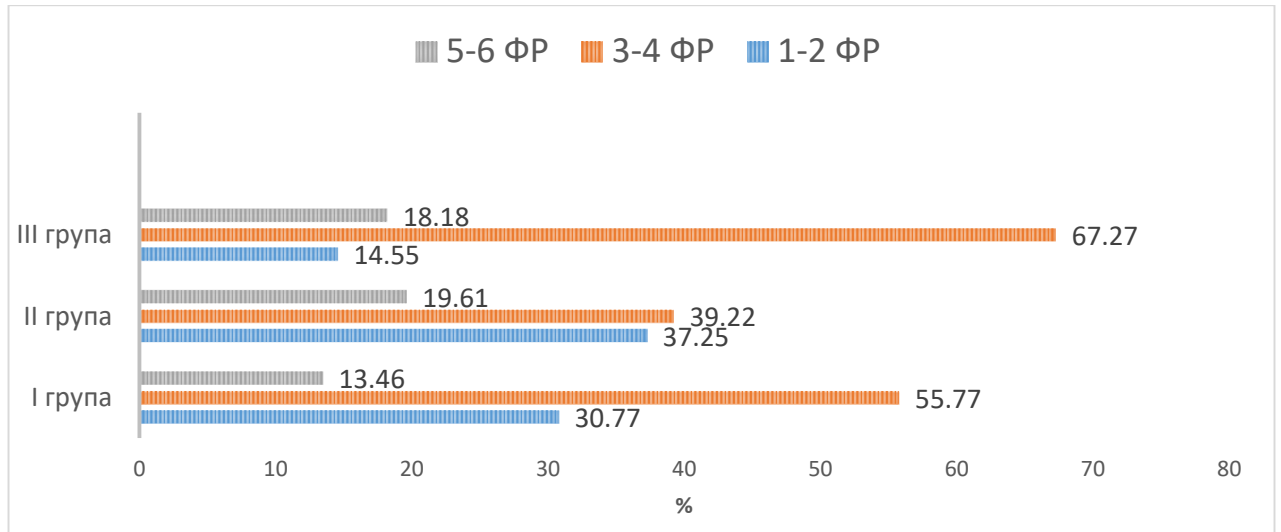


Рис. 4.1. Частота поєднання основних факторів ризику ІХС у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Проведено порівняльний аналіз основних ФР у досліджених пацієнтів у залежності від наявності серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика факторів ризику, наявних у пацієнтів із ускладненнями (група А) та без ускладнень (група Б) (%)

Показники	Група А (n=59)		Група Б (n=99)		p (χ^2)
	n	P \pm m, %	n	P \pm m, %	
артеріальна гіпертензія	53	89,83 \pm 3,93	92	92,93 \pm 2,58	0,49
➤ тривалість		9,85 \pm 0,91		8,91 \pm 0,58	0,39
цукровий діабет 2 типу	25	42,37 \pm 6,43	26	26,26 \pm 4,42*	0,036
➤ вперше виявлений	4	6,78 \pm 3,27	6	6,06 \pm 2,4	0,86
➤ тривалість		8,06 \pm 0,81		5,94 \pm 0,58*	0,035
дисліпідемія	35	59,32 \pm 6,4	65	65,66 \pm 4,77	0,42
➤ тривалість		7,71 \pm 0,62		6,68 \pm 0,48	0,19
куріння	42	71,19 \pm 5,9	61	61,62 \pm 4,89	0,22
➤ тривалість		23,14 \pm 1,17		23,13 \pm 0,85	0,99
спадковість	18	30,51 \pm 5,99	25	25,25 \pm 4,37	0,47
проф. шкідливість	13	22,03 \pm 5,4	26	26,26 \pm 4,42	0,55
➤ тривалість		18,5 \pm 1,08		13,42 \pm 0,67*	<0,001
надмірне вживання алкоголю	22	37,29 \pm 6,3	39	39,39 \pm 4,91	0,79
➤ тривалість		19,09 \pm 1,04		18,85 \pm 0,78	0,85
➤ мл/тиждень		205,13 \pm 8,76		175 \pm 9,58*	0,022
абдомінальне ожиріння	49	83,05 \pm 4,88	53	53,54 \pm 5,01*	<0,001

4.2 Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

При аналізі показників ліпідного профілю (табл. 4.5) виявлено, що вміст у крові ЗХС у пацієнтів I групи становив $4,73 \pm 1,21$ ммоль/л, у осіб II групи – $5,19 \pm 1,39$ ммоль/л, а у III групи – $5,17 \pm 1,38$ ммоль/л, проте достовірної різниці між ними не було виявлено ($p > 0,05$). У пацієнтів I групи рівень ХС ЛПВЩ становив $1,09 \pm 0,26$ ммоль/л, вміст ХС ЛПНЩ – $2,80 \pm 1,16$ ммоль/л, а рівень ХС ЛПДНЩ – $0,82 \pm 0,33$ ммоль/л. В осіб II групи показник ХС ЛПВЩ становив $1,18 \pm 0,29$ ммоль/л, ЛПНЩ – $3,06 \pm 1,15$ ммоль/л, а ХС ЛПДНЩ – $0,90 \pm 0,40$ ммоль/л. У пацієнтів III групи рівень ХС ЛПВЩ становив $1,11 \pm 0,26$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $3,03 \pm 1,23$ ммоль/л, а ХС ЛПДНЩ – $1,05 \pm 0,41$ ммоль/л. Достовірна різниця щодо перевищення цільових значень була виявлена лише для показника ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з ожирінням (III) порівняно з особами з нормальною масою тіла (I) ($p_{1-3} = 0,027$).

Таблиця 4.5

Середні значення показників ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів зі STEMI залежно від ІМТ ($M \pm m$)

Показники	I група	II група	III група
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
ЗХС, ммоль/л	$4,73 \pm 0,17$	$5,19 \pm 0,19$	$5,17 \pm 0,19$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,09 \pm 0,26$	$1,18 \pm 0,29$	$1,11 \pm 0,26$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,80 \pm 1,16$	$3,06 \pm 1,15$	$3,03 \pm 1,23$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,82 \pm 0,33$	$0,90 \pm 0,40$	$1,05 \pm 0,41^{##}$
ТГ, ммоль/л	$1,73 \pm 0,73$	$1,97 \pm 1,09$	$2,39 \pm 1,47^{\#}$
β -ЛП, одSH	$57,00 \pm 16,57$	$63,08 \pm 17,13$	$63,69 \pm 20,76$
КА	$3,57 \pm 1,69$	$3,62 \pm 1,71$	$3,88 \pm 1,66$
Глюкоза, ммоль/л	$6,29 \pm 0,37$	$7,23 \pm 0,59$	$9,17 \pm 0,68^{\wedge}$
HbA1c, %	$7,06 \pm 0,24$	$8,66 \pm 0,25^*$	$9,29 \pm 0,38^{\#}$

Примітки: * – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками I та II груп;

– $p < 0,01$, ## – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками I та III груп;

^ – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками II та III груп.

Вміст у крові тригліцеридів був достовірно вищим у групі пацієнтів з ожирінням (III) порівняно з групою пацієнтів із нормальною масою тіла (I) ($2,39 \pm 1,47$ ммоль/л (III) і $1,73 \pm 0,73$ ммоль/л (I) відповідно, $p_{1-3} = 0,003$). Вміст тригліцеридів у крові пацієнтів з НМТ (II) становив $1,97 \pm 1,09$ ммоль/л. КА у пацієнтів I групи становив $3,57 \pm 1,69$, у осіб II групи – $3,62 \pm 1,71$, а у III групі – $3,88 \pm 1,66$, проте достовірної різниці між ними не було виявлено ($p > 0,05$). Аналогічна ситуація прослідковувалася щодо β -ЛП ($57,00 \pm 16,57$ одSH (I), $63,08 \pm 17,13$ одSH (II), $63,69 \pm 20,76$ одSH (III), $p > 0,05$).

Аналізуючи показники ліпідограми пацієнтів зі STEMI, виявили, що перевищення цільових рівнів ЗХС найчастіше (табл. 4.6) зустрічали у пацієнтів з НМТ ($52,94 \pm 6,99$ %) та ожирінням I-III ст. ($60,00 \pm 6,61$ %). При цьому у хворих III групи ці показники реєстрували достовірно частіше порівняно з особами I групи ($60,00 \pm 6,61$ % (III) проти $40,38 \pm 6,80$ % (I), $p_{1-3} < 0,05$).

Таблиця 4.6

Частка осіб із відхиленнями від норми показників ліпідного та вуглеводного обмінів ($P \pm m_p$, %)

Показники	I група (n=52)		II група (n=51)		III група (n=55)	
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %
ЗХС $\geq 4,5$ ммоль/л	23	$44,23 \pm 6,89$	27	$52,94 \pm 6,99$	37	$67,27 \pm 6,33^{\#}$
ХС ЛПВЩ $\leq 1,0$ ммоль/л	21	$40,38 \pm 6,8$	20	$39,22 \pm 6,84$	31	$56,36 \pm 6,69$
ХС ЛПНЩ $\geq 1,4$ ммоль/л	48	$92,31 \pm 3,7$	47	$92,16 \pm 3,76$	47	$85,45 \pm 4,75$
ХС ЛПДНЩ $\geq 0,6$ ммоль/л	33	$63,46 \pm 6,68$	34	$66,6 \pm 6,60$	38	$69,09 \pm 6,23$
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	24	$46,15 \pm 6,91$	24	$47,06 \pm 6,99$	30	$54,55 \pm 6,71$
β -ЛП ≥ 60 одSH	26	$50,00 \pm 6,93$	25	$49,02 \pm 7,00$	31	$56,36 \pm 6,69$
КА $\geq 2,6$	38	$73,08 \pm 6,15$	40	$78,43 \pm 5,76$	41	$74,55 \pm 5,87$
Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л	25	$48,08 \pm 6,93$	27	$52,94 \pm 6,99^*$	40	$72,73 \pm 6,01^{\#\#}$
HbA1c $\geq 6,5$ %	4	$7,69 \pm 3,70$	6	$11,76 \pm 4,51$	10	$18,18 \pm 5,20$

Примітки: * – $p < 0,05$ різниця між показниками I та II груп;

– $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ різниця між показниками I та III груп.

Згідно з результатами нашого дослідження, перевищення цільових показників ХС ЛПНЩ виявлено у кожній із досліджуваних нами груп, незалежно від ІМТ, проте достовірної різниці щодо частоти перевищення цільових рівнів ХС ЛПНЩ між обстеженими групами пацієнтів встановлено не було.

Відомо, що низькі показники ХС ЛПВЩ є одним із незалежних факторів ризику ССЗ. За нашими спостереженнями частка пацієнтів зі STEMI із значеннями ХС ЛПВЩ, що не досягають цільових рівнів, становила 39-56 % випадків, однак достовірної різниці між досліджуваними групами не відмічено ($40,38 \pm 6,8$ % (I), $39,22 \pm 6,84$ % (II), $56,36 \pm 6,69$ % (III), $p > 0,05$). В той же час, серед осіб жіночої статі виявлено достовірну різницю між групами I і II (100 ± 0 % і $54,55 \pm 15,01$ % відповідно, $p_{1-2} = 0,049$), що, на нашу думку, заслуговує певної уваги.

Перевищення цільових рівнів ХС ЛПДНЩ виявляли у всіх досліджуваних групах ($63,46 \pm 6,68$ % (I), $66,6 \pm 6,60$ % (II), $69,09 \pm 6,23$ % (III), $p > 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалася щодо β -ЛП ($50,00 \pm 6,93$ % (I), $49,02 \pm 7,00$ % (II), $56,36 \pm 6,69$ % (III), $p > 0,05$) та КА ($73,08 \pm 6,15$ % (I), $78,43 \pm 5,76$ % (II), $74,55 \pm 5,87$ % (III), $p > 0,05$). Достовірної різниці щодо частоти перевищення цільових рівнів ТГ між обстеженими групами пацієнтів теж не виявлено ($46,15 \pm 6,91$ % (I), $47,06 \pm 6,99$ % (II), $54,55 \pm 6,71$ % (III), $p > 0,05$).

Проведено порівняльний аналіз скринінгових показників вуглеводного обміну, а саме глюкози крові натще та HbA1c (табл. 4.5, 4.6). Результати показали, що рівні глікемії натще та частота перевищення їх понад припустимі значення у пацієнтів із ожирінням (III) були достовірно вищими у порівнянні з хворими з нормальною та надмірною масою тіла (I, II) ($9,17 \pm 0,68$ ммоль/л (III) проти $6,29 \pm 0,37$ ммоль/л (I), $7,23 \pm 0,59$ ммоль/л (II) ($p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} = 0,034$); $72,73 \pm 6,01$ % (III) проти $48,08 \pm 6,93$ % (I), $52,94 \pm 6,99$ % (II) ($p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,035$).

Середні рівні HbA1c були достовірно вищі у III групі порівняно з I групою ($9,29 \pm 0,38$ % (III) проти $7,06 \pm 0,24$ % (I) відповідно, $p_{1-3} < 0,001$). Середні рівні HbA1c також були достовірно вищі у II групі порівняно з I групою ($8,66 \pm 0,25$ % (II) проти $7,06 \pm 0,24$ % (I) відповідно, $p_{1-2} < 0,001$). При розрахунку відсотка випадків підвищення

рівнів $HbA1c > 6,5$ % виявлено: $7,69 \pm 3,70$ % (I), $11,76 \pm 4,51$ % (II), $18,18 \pm 5,20$ % (III), $p > 0,05$.

У пацієнтів із ожирінням (група III) наявний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та товщиною стінки ЛШ ($\tau = 0,29$; $p = 0,03$) і ШКФ ($\tau = -0,27$; $p = 0,04$).

4.3 Активність системного запалення та рівень лептину у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла

Для детальнішого дослідження було відібрано 44 пацієнти, у яких додатково визначали концентрацію лептину та СРП у сироватці при поступленні в стаціонар і на 30-ту добу захворювання. Відповідна кількість пацієнтів груп I, II та III у цій вибірці складала 13 (підгрупа Ia), 15 (підгрупа IIa) та 16 (підгрупа IIIa) пацієнтів. Ці підгрупи (п. Ia, п. IIa, п. IIIa) були реперезентативними по відношенню до основних груп (I, II, III) за клінічно-анамнестичними характеристиками.

При поступленні у стаціонар вміст основного адипоцитокіну лептину у сироватці крові пацієнтів зі STEMI за наявності нормальної маси тіла становив $6,65 \pm 0,55$ нг/мл (п. Ia), в осіб зі STEMI за наявності НМТ – $16,01 \pm 1,73$ нг/мл (п. IIa), а в пацієнтів зі STEMI та ожирінням I-III ст. – $38,64 \pm 3,1$ нг/мл (п. IIIa) (табл. 4.7). Слід зауважити, що в пацієнтів з НМТ та ожирінням значення цього показника достовірно перевищували параметри норми і були достовірно вищими від рівня лептину в осіб з нормальною масою тіла.

При повторному визначенні середній рівень лептину в пацієнтів Ia підгрупи становив $5,22 \pm 0,41$ нг/мл, у осіб IIa підгрупи – $14,86 \pm 1,65$ нг/мл, а у пацієнтів IIIa підгрупи – $35,97 \pm 3,02$ нг/мл, залишаючись у хворих з НМТ й ожирінням достовірно вищим щодо референтних рівнів та значень осіб з нормальною масою тіла ($p < 0,001$).

В процесі лікування спостерігали зниження концентрації лептину порівняно з вихідними значеннями, статистично значиме лише у пацієнтів з нормальною масою тіла (п. Ia) ($p = 0,048$).

Таблиця 4.7

Рівні лептину та СРП у пацієнтів зі STEMI та різною масою тіла при поступленні у стаціонар і на 30-у добу спостереження (M±m)

Показники	п. Ia (n = 13)	п. IIa (n = 15)	п. IIIa (n = 16)
Лептин нг/мл			
При поступленні	6,65±0,55	16,01±1,73 ^{#z}	38,64±3,1 ^{*^z}
На 30-й день Спостереження	5,22±0,41	14,86±1,65 ^{#z}	35,97±3,02 ^{*^z}
СРП, мг/л			
При поступленні	11,53±1,23	10,35±1,31	9,44±1,06
На 30-й день Спостереження	5,15±0,82	2,63±0,34 [#]	4,61±0,72 [*]

Примітки: # - $p < 0,01$, достовірність різниці між підгрупами Ia і IIa;

^ - $p < 0,001$, достовірність різниці між підгрупами Ia і IIIa;

* - $p < 0,05$, достовірність різниці між підгрупами IIa і IIIa;

^z - $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками лептину та його референтними значеннями.

Середній рівень СРП у сироватці крові пацієнтів Ia підгрупи при госпіталізації становив 11,53±1,23 мг/л, осіб IIa підгрупи - 10,35±1,31 мг/л, а пацієнтів IIIa підгрупи - 9,44±1,06 мг/л, без достовірних відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$). На 30-й день спостереження спостерігали зниження середніх значень показника у всіх трьох підгрупах пацієнтів (достовірне лише у пацієнтів IIa підгрупи, $p = 0,034$), при цьому у пацієнтів з НМТ (п. IIa) цей показник був достовірно нижчим, порівняно з хворими з нормальною масою тіла (п. Ia) та пацієнтами з ожирінням (п. IIIa) ($p_{1-2} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,015$).

Виявлено, що при госпіталізації перевищення верхньої межі референтних значень лептину (табл. 4.8) зустрічали у всіх пацієнтів із ожирінням (100±0 %), у 93,33±6,44 % осіб із НМТ та у 69,23±12,8 % пацієнтів із нормальною масою тіла. При цьому у хворих IIIa підгрупи гіперлептинемію реєстрували достовірно частіше порівняно з особами Ia підгрупи (100±0 % (п. IIIa) проти 69,23±12,8 % (п. Ia), $p_{1-3} = 0,017$).

Таблиця 4.8

Частка осіб із відхиленнями від норми показників лептину та СРП ($P \pm m_p$, %)

Показники	п. Ia (n=13)		п. IIa (n=15)		п. IIIa (n=16)	
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %
Лептин ^o > референтної норми	9	69,23±12,8	14	93,33±6,44	16	100±0 [#]
Лептин ^{oo} > референтної норми	5	38,46±13,49	13	92,86±6,88**	15	100±0 ^{##}
СРП ^o >3 мг/л	10	76,92±11,69	10	66,67±12,17	10	62,5±12,1
СРП ^{oo} >3 мг/л	6	46,15±13,83	4	28,57±12,07	7	46,67±12,88

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками підгруп Ia та IIa;

– $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, достовірність різниці між показниками підгруп Ia та IIIa;

^o – $p < 0,05$ достовірність різниці між показниками СРП при поступленні та на 30-й день спостереження;

^{oo} – при поступленні, ^{oo} – на 30-й день спостереження.

При повторному визначенні перевищення референтних значень лептину спостерігали теж у всіх пацієнтів IIIa підгрупи, у 13 осіб IIa підгрупи (92,86±6,88 %) та лише у 5 пацієнтів Ia підгрупи (38,46±13,49 %), ($p_{1-2}=0,003$, $p_{1-3}<0,001$). Щодо рівнів СРП, то достовірних відмінностей між підгрупами за частотою перевищення референтних значень виявлено не було.

Відомо, що зростання рівня лептину крові переважно зумовлено лептинорезистентністю, яка діагностується за збільшенням відношення лептину до тригліцеридів (Л/ТГ) понад 2,7 [65, 67]. У пацієнтів із ожирінням показник лептинорезистентності (Л/ТГ) достовірно, майже у 9 разів, перевищував верхню межу норми і становив 23,93±4,03. При цьому він був достовірно вищим, ніж в осіб з НМТ (10,9±1,32, $p_{2-3}=0,003$) та у хворих із нормальною масою тіла (4,88±0,42, $p_{1-3}<0,001$).

З метою визначення секреторної активності адипоцитів ми розраховали відношення лептину до ІМТ (Л/ІМТ). Цілком очікувано ми виявили, що при госпіталізації у пацієнтів із ожирінням (п. IIIa) воно було істотно вищим, ніж у осіб із надмірною (п. IIa) та нормальною масою тіла (1,1±0,08 проти 0,57±0,06 та 0,28±0,02,

$p < 0,001$). Отже, зі збільшенням маси тіла секреторна активність адипоцитів (за ЛІМТ) збільшується.

Проведено порівняльний аналіз показників лептину та СРП серед груп пацієнтів із ранніми серцево-судинними ускладненнями та без них (табл. 4.9). Виявлено, що рівні СРП були достовірно вищими у групі пацієнтів із ускладненнями порівняно з групою без ускладнень – як при госпіталізації ($15,12 \pm 1,12$ мг/л проти $5,17 \pm 0,45$ мг/л, $p < 0,001$), так і на 30-ту добу спостереження ($5,63 \pm 0,71$ мг/л проти $2,6 \pm 0,36$ мг/л, $p < 0,001$). Варто зазначити, що при порівнянні СРП в динаміці виявлено його зниження на 30-ту добу спостереження, достовірне в осіб, в яких виникали ускладнення ($p < 0,001$). Щодо показників лептину, то достовірних відмінностей між групами щодо середніх значень цього показника не виявлено, хоча у пацієнтів групи з ускладненнями спостерігалася тенденція до вищих рівнів лептину як при госпіталізації ($p = 0,09$), так і на 30-й день спостереження ($p = 0,07$), у порівнянні з пацієнтами, у яких ускладнення не виникали.

Таблиця 4.9

Середні рівні лептину і СРП у групах пацієнтів із ускладненнями та без ускладнень (М \pm m, %)

Показники	Група з ускладненнями	Група без ускладнень	Р
	М \pm m	М \pm m	
Лептин [°] , нг/мл	24,26 \pm 2,81	18,42 \pm 1,97	0,09
Лептин ^{°°} , нг/мл	22,42 \pm 2,78	16,41 \pm 1,81	0,07
СРП [°] , мг/л	15,12 \pm 1,12	5,17 \pm 0,45*	<0,001
СРП ^{°°} , мг/л	5,63 \pm 0,7 [#]	2,6 \pm 0,36*	<0,001

Примітки: * – $p < 0,001$, достовірність різниці між показниками груп з ускладненнями та без ускладнень;

[#] – $p < 0,001$, достовірність різниці між показниками СРП при поступленні та на 30-ту добу спостереження;

[°] – при поступленні, ^{°°} – на 30-ту добу спостереження.

Згідно з результатами нашого дослідження, перевищення верхньої межі референтних значень основного показника системного запалення (СРП) виявлено у достовірно більшої частки осіб, як при госпіталізації, так і на 30-ту добу

спостереження, у групі пацієнтів, що мали серцево-судинні ускладнення у ранньому післяінфарктному періоді, порівняно із групою без ускладнень, $p < 0,05$ (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Частка осіб із відхиленням від норми показників лептину та СРП досліджуваних пацієнтів груп з ускладненнями та без ускладнень (%)

Показники	Група з ускладненнями			Група без ускладнень			P (χ^2)
	n (визначень)	n (відхил. від норми)	%	n (визначень)	n (відхил. від норми)	%	
Лептин [°]	23	21	91,3±5,88	21	18	85,71±7,64	0,56
Лептин ^{°°}	21	16	76,19±9,29	21	17	80,95±8,57	0,71
СРП [°]	23	20	86,96±7,02	21	10	47,62±10,9*	0,005
СРП ^{°°}	21	12	57,14±10,8	21	5	23,81±9,29*	0,028

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці між показниками груп з ускладненнями та без ускладнень; ° – при поступленні, °° – на 30-ту добу спостереження.

4.4 Ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI

Нами проаналізовано вплив окремих чинників на ризик виникнення несприятливих подій у ранньому післяінфарктному періоді в пацієнтів з різною масою тіла (табл. 3.9, табл. 4.11). Встановлено ($p=0,014$), що відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (I група), які курять, є у 1,48 раза більшим, ніж у пацієнтів без цієї шкідливої звички ($RR=1,48$, при 95 % довірчому інтервалі (ДІ) від 0,77 до 2,82), а в осіб, що мають ІХС в анамнезі, цей ризик є більшим на 25 % ($RR=1,25$, при 95 % ДІ від 0,55 до 2,83, $p=0,050$) (табл. 4.11).

З'ясовано, що у I групі пацієнтів при наявності 5-6 ФР ризик виникнення ускладнень зростає на 43 % ($RR=1,43$ [0,19; 10,57], $p=0,021$). Встановлено ($p=0,021$), госпіталізація після 12 год від початку ГІМ збільшує цей ризик у пацієнтів із нормальною масою тіла на 43 % ($RR=1,43$ [0,19; 10,57]). Також виявлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПНЩ $> 1,4$ ммоль/л, ризик ускладнень зростає на 22 % ($RR=1,22$ [0,80; 1,87], $p=0,048$), при значенні показника ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л

– на 61 % (RR=1,61 [0,73; 3,55], p=0,016), а при ШКФ<60 мл/хв – на 43 % (RR=1,43 [0,38; 5,39], p=0,035).

Таблиця 4.11

Відносний ризик (RR) виникнення ускладнень у пацієнтів І групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	1,02	0,65	1,60	0,929
≥70 років	0,87	0,67	1,13	0,410
чоловіки	0,48	0,10	2,25	0,351
АО	1,16	0,84	1,60	0,215
ІВО>1,1	0,91	0,82	1,00	0,310
АГ	1,19	0,16	9,09	0,865
дисліпідемія	1,00	0,50	1,99	1,000
ЦД 2 типу	1,04	0,74	1,46	0,802
HbA1c>6,5 %	1,19	0,87	1,64	0,104
куріння	1,48	0,77	2,82	0,014
алкоголь	1,01	0,44	2,35	0,978
спадковість	1,01	0,72	1,43	0,945
ПШП	1,15	0,67	1,99	0,584
ІХС в анамнезі	1,25	0,55	2,83	0,050
ПКС	1,09	0,70	1,69	0,685
1-2 ФР	1,19	0,69	2,05	0,482
3-4 ФР	0,86	0,42	1,75	0,683
5-6 ФР	1,43	0,19	10,57	0,021
госпіталізація в межах 12-24 год	1,43	0,19	10,57	0,021
госпіталізація після 12 год	1,16	0,75	1,78	0,446
ХС ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,61	0,73	3,55	0,016
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,22	0,80	1,87	0,048
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	1,43	0,38	5,39	0,035

Встановлено (p=0,038), що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMІ та нормальною масою тіла (І група), що мають АО є в 1,22 раза більшим, ніж у пацієнтів без АО (RR=1,22, при 95 % ДІ від 0,69 до 2,17), а в осіб з дисліпідемією ризик виникнення цього ускладнення є у 2,08 раза більшим (RR=2,08, при 95 % ДІ від 0,37 до 11,62, p=0,029) (табл. А.4.1).

З'ясовано, що у пацієнтів із нормальною масою тіла (І група), які курять, ризик виникнення гострої аневризми ЛШ зростає на 25 % (RR=1,25 [0,22; 7,18], p=0,049), в

осіб, які мають ПШП – на 38 % (RR=1,38 [0,51; 3,73], p=0,044), а в осіб, які зловживають алкоголем – на 67 % (RR=1,67 [0,30; 9,4], p=0,014). Наявність у цих пацієнтів 1-2 ФР збільшує ризик виникнення гострої аневризми ЛШ на 42 % (RR=1,42 [0,52; 3,84], p=0,038), а при пізній госпіталізації цей ризик зростає у 3,33 рази (RR=3,33 [0,61; 18,29], p=0,006). Також доведено, що у пацієнтів I групи при $HbA1c > 6,5$ % відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ зростає на 25 % (RR=1,25 [0,71; 2,21], p=0,047), а при ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л ризик цього ускладнення є більшим у 2,5 раза (RR=2,50 [0,45; 13,84], p=0,042).

Встановлено (p=0,043), що відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (I група) віком 60-69 років є у 1,25 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку (RR=1,25, при 95 % ДІ від 0,11 до 14,91) (табл. А.4.2), а в осіб із АО ризик цього ускладнення зростає на 38 % (RR=1,38 [0,62; 3,08], p=0,015).

У пацієнтів I групи наявність ЦД 2 типу збільшує ризик виникнення ГЛШН на 26 % (RR=1,26 [0,56; 2,82], p=0,045), а наявність обтяженої спадковості – на 22 % (RR=1,22 [0,54; 2,76], p=0,049). Встановлено, що відносний ризик виникнення ГЛШН у пацієнтів I групи є в 1,41 рази більшим при $HbA1c > 6,55$ % (RR=1,41 [0,63; 3,14], p=0,026) та у 1,84 раза більшим при ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л (RR=1,84 [0,37; 9,24], p=0,003).

Доведено (p=0,038), що відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (I група), які курять, є у 1,42 раза більшим, ніж у пацієнтів, які не курять (RR=1,42 [0,52; 3,84]), а в осіб, що мають ПШП цей ризик зростає на 33 % (RR=1,33 [0,23; 7,63], p=0,045) (табл. А.4.3). Також встановлено, що у цій групі пацієнтів при $HbA1c > 6,5$ % ризик порушень ритму і провідності зростає на 25 % (RR=1,25 [0,71; 2,21], p=0,047). Доведено (p=0,038), що при наявності у пацієнтів I групи 1-2 ФР, відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності зростає на 42 % (RR=1,42 [0,52; 3,84]). Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л, ризик порушень ритму і провідності зростає у 1,67 раза (RR=1,67 [0,30; 9,40], p=0,014), при значенні показника ХС ЛПВЩ > 1,8 ммоль/л – у 1,71 раза (RR=1,71 [0,64; 4,58], p=0,002).

Встановлено ($p=0,025$), що відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI та НМТ (II група), які мають АО, є у 2,26 раза більшим, ніж у пацієнтів без АО ($RR=2,26 [0,52; 9,80]$), а в осіб, що мають дисліпідемію, цей ризик є більшим на 42 % ($RR=1,42 [0,87; 2,32]$, $p=0,031$) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Відносний ризик (RR) виникнення ускладнень у пацієнтів II групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	1,09	0,74	1,62	0,654
≥ 70 років	1,08	0,79	1,46	0,632
чоловіки	1,20	0,87	1,66	0,240
АО	2,26	0,52	9,80	0,025
ІВО>1,1	0,86	0,22	3,45	0,832
АГ	1,14	0,94	1,38	0,127
дисліпідемія	1,42	0,87	2,32	0,031
ЦД 2 типу	1,09	0,74	1,62	0,654
HbA1c>6,5 %	3,23	0,41	25,62	0,022
куріння	1,23	0,73	2,06	0,057
алкоголь	1,13	0,58	2,19	0,716
спадковість	0,99	0,71	1,37	0,949
ПШП	2,15	0,67	6,87	0,016
ІХС в анамнезі	0,94	0,56	1,58	0,813
ПКС	0,99	0,78	1,26	0,914
1-2 ФР	1,23	0,77	1,96	0,358
3-4 ФР	1,02	0,65	1,61	0,927
5-6 ФР	2,58	0,61	10,94	0,016
госпіталізація в межах 12-24 год	1,47	0,95	2,26	0,050
госпіталізація після 12 год	1,61	0,89	2,93	0,046
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,51	0,69	3,26	0,047
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,42	0,87	2,32	0,031
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	1,42	0,87	2,32	0,031

Встановлено, що у цій групі пацієнтів при HbA1c>6,5 % ризик виникнення ускладнень є більшим у 3,23 раза ($RR=3,23 [0,41; 25,65]$, $p=0,022$), а за наявності ПШП – у 2,15 раза ($RR=2,15 [0,67; 6,87]$, $p=0,016$). Доведено ($p=0,016$), що при наявності у пацієнтів II групи 5-6 ФР, відносний ризик виникнення ускладнень є більшим у 2,58 раза ($RR=2,58 [0,61; 10,94]$), а при госпіталізації після 12 годин – у 1,61 раза ($RR=1,61$

[0,89; 2,93], $p=0,046$). Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПВЩ $<1,0$ ммоль/л, ризик виникнення ускладнень зростає на 51 % (RR=1,51 [0,69; 3,26], $p=0,047$), при значенні показника ХС ЛПНЩ $>1,4$ ммоль/л – на 42 % (RR=1,42 [0,87; 2,32], $p=0,031$), при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² – теж на 42 % (RR=1,42 [0,87; 2,32], $p=0,031$).

З'ясовано ($p=0,025$), що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMI та НМТ (II група) віком 60-69 років є у 1,42 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку (RR=1,42 [0,63; 3,23]), а в осіб чоловічої статі цей ризик є більшим на 33 % (RR=1,33 [0,21; 8,66], $p=0,047$) (табл. А.4.4). Також доведено ($p=0,047$), що у цій групі пацієнтів при ІВО $\geq 1,1$ ризик виникнення гострої аневризми ЛШ зростає на 33 % (RR=1,33 [0,75; 2,37]), при госпіталізації після 12 годин – на 73 % (RR=1,73 [0,54; 5,52], $p=0,025$), а за наявності обтяженої спадковості – на 60 % (RR=1,60 [0,25; 10,21], $p=0,038$). Встановлено, що у пацієнтів II групи за наявності ЦД 2 типу, відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ є більшим у 2,00 рази (RR=2,00 [0,32; 12,55], $p=0,040$), аналогічна тенденція спостерігається при дисліпідемії – RR=2,00 [0,63; 6,32], $p=0,011$). Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПВЩ $<1,0$ ммоль/л ризик виникнення гострої аневризми ЛШ є більшим у 2,53 раза (RR=2,53 [0,41; 15,66], $p=0,022$), а при значенні показника ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² – у 2,40 раза (RR=2,40 [0,39; 14,88], $p=0,026$).

З'ясовано ($p=0,043$), що відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів зі STEMI та НМТ (II група) віком 60-69 років є у 1,40 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку (RR=1,40, [0,52; 3,81], $p=0,040$) (табл. А.4.5), а в осіб чоловічої статі ризик цього ускладнення є більшим у 3,32 раза % (RR=3,32 [0,61; 18,21], $p=0,007$).

Встановлено, що відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів зі STEMI та НМТ (II група) при наявності АО зростає на 70 % (RR=1,70 [0,63; 4,57], $p=0,037$), за наявності обтяженої спадковості – на 53 % (RR=1,53 [0,57; 4,13], $p=0,024$), а за наявності ІХС в анамнезі – аж на 96 % (RR=1,96 [0,35; 10,96], $p=0,035$). Встановлено, що у пацієнтів II групи за наявності дисліпідемії, відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) є більшим у 2,64 раза (RR=2,64 [0,48;

14,58], $p=0,010$). З'ясовано, що відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у II групі пацієнтів, які курять, є у 2,38 раза більшим, ніж у пацієнтів, які не курять ($RR=2,38$ [0,43; 13,22], $p=0,018$), а в осіб, що вживають надмірні дози алкоголю, цей ризик зростає на 79 % ($RR=1,79$ [0,32; 10,05], $p=0,044$) порівняно з особами, що алкоголем не зловживають. Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПНЩ $<1,4$ ммоль/л ризик виникнення цього ускладнення є більшим у 2,64 раза ($RR=2,64$ [0,48; 14,58], $p=0,040$), аналогічно при значенні показника ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² – $RR=2,64$ [0,48; 14,58], $p=0,040$). Наявність у цих пацієнтів 3-4 ФР збільшує ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) на 62 % ($RR=1,62$ [0,29; 9,14], $p=0,044$), а при госпіталізації після 12 год від початку захворювання цей ризик зростає у 2,3 раза ($RR=2,3$ [0,41; 12,77], $p=0,021$).

Встановлено, що відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів зі STEMI та НМТ (II група) віком 60-69 років є в 1,71 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку ($RR=1,95$, [0,79 до 4,83], $p=0,038$), а в осіб старше 70 років цей ризик є більшим на 38 % ($RR=1,38$, [0,82 до 2,34, $p=0,014$) (табл. А.4.6).

Також виявлено, що у цій групі пацієнтів ризик порушень ритму і провідності в осіб чоловічої статі зростає на 38 % ($RR=1,38$ [0,82; 2,34], $p=0,014$), при $IBO \geq 1,1$ – на 46 % ($RR=1,46$ [0,20; 10,82], $p=0,047$), у пацієнтів, які курять, - на 52 % ($RR=1,52$ [0,69; 3,38], $p=0,023$), в осіб, що зловживають алкоголем – на 55 % ($RR=1,55$ [0,57; 4,21], $p=0,032$), а при госпіталізації через 12-24 год від початку захворювання – на 51 % ($RR=1,51$ [0,79; 2,88], $p=0,011$). Доведено ($p=0,014$), що відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності за наявності дисліпідемії є в 2,06 раза більшим, ніж у пацієнтів без дисліпідемії ($RR=2,07$, [0,57; 7,55], $p=0,020$). Встановлено, що при наявності у пацієнтів II групи більше 5 ФР, відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності зростає у 2,20 раза ($RR=2,20$ [0,31; 15,38], $p=0,039$). Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ШКФ <60 мл/хв ризик цих ускладнень зростає у 2,36 раза ($RR=2,36$ [0,90; 6,20], $p=0,017$).

З'ясовано, що відносний ризик виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії у пацієнтів зі STEMI та НМТ (II група) віком 60-69 років є у 1,39 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку ($RR=1,39$ [0,34; 5,62], $p=0,046$) (табл. А.4.7), в осіб, що

госпіталізовані через 12-24 год від початку захворювання цей ризик зростає на 43 % (RR=1,43 [0,35; 5,78], p=0,045), за наявності ЦД 2 типу – на 39 % (RR=1,39 [0,34; 5,62], p=0,046), а при ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л – на 76 % (RR=1,76 [0,44; 7,05], p=0,038).

У пацієнтів II групи відносний ризик виникнення 2-х і більше ускладнень у осіб віком 60-69 років зростає на 33 % (RR=1,33 [0,46; 3,91], p=0,048) (табл. А.4.8), а в осіб чоловічої статі – на 45 % (RR=0,88 [0,35; 2,38], p=0,043). Доведено (p=0,006), що відносний ризик виникнення 2-х і більше ускладнень у пацієнтів II групи, що курять є в 1,92 раза більшим, ніж у пацієнтів, що не курять (RR=1,92 [0,84; 4,43]). Щодо пацієнтів цієї групи, що зловживають алкоголем, ризик виникнення 2-х і більше ускладнень зростає на 39 % (RR=1,39 [0,58; 3,30], p=0,043). Виявилось, що за наявності АО цей ризик зростає у 2,46 раза (RR=2,46 [0,34; 17,75], p=0,033), а за наявності ПШП – у 3,69 раза (RR=3,69 [0,53; 25,56], p=0,011).

Встановлено, що при госпіталізації через 12-24 год від початку захворювання ризик виникнення 2-х і більше ускладнень у пацієнтів II групи є в 1,54 раза більшим, ніж в осіб, що поступили раніше (RR=1,54 [0,85; 2,78], p=0,007), а при ШКФ<60 мл/хв цей ризик є більшим у 2,97 раза (RR=2,97 [1,10; 8,06], p=0,002). Також встановлено, що при наявності у пацієнтів II групи більше 5 ФР, відносний ризик виникнення 2-х і більше ускладнень зростає у 2,77 раза (RR=2,77 [0,39; 19,70], p=0,026).

З'ясовано (p=0,024), що відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група) віком 60-69 років є в 1,45 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку (RR=1,45 [0,77; 2,73]), а в осіб старше 70 років цей ризик є більшим на 28% (RR=1,28 [0,07; 1,20], p=0,46) (табл.4.13). Також встановлено, що у цій групі пацієнтів при ІВО≥1,1 ризик ускладнень зростає на 12 % (RR=1,12 [0,99; 1,26], p=0,042). Доведено (p=0,017), що відносний ризик виникнення ускладнень за наявності дисліпідемії є в 1,23 раза більшим, ніж у пацієнтів без дисліпідемії (RR=1,23, при 95 % ДІ від 0,91 до 1,65). В той же час наявність ЦД 2 типу збільшує цей ризик на 37 % (RR=1,37 [0,83; 2,28], p=0,021), а куріння – аж у 8,37 раза RR=8,37 [2,11; 33,16], p<0,001).

Таблиця 4.13

Відносний ризик (RR) виникнення ускладнень у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	1,45	0,77	2,73	0,024
≥70 років	1,28	0,07	1,20	0,046
чоловіки	1,36	0,67	2,76	0,386
ІВО≥1,1	1,12	0,99	1,26	0,042
АГ	0,56	0,05	5,80	0,619
дисліпідемія	1,23	0,91	1,65	0,017
ЦД 2 типу	1,37	0,83	2,28	0,021
HbA1c>6,5 %	0,98	0,76	1,25	0,849
куріння	8,37	2,11	33,16	<0,001
алкоголь	1,06	0,73	1,53	0,769
спадковість	1,05	0,71	1,57	0,799
ПШП	1,12	0,88	1,41	0,360
ІХС в анамнезі	0,86	0,46	1,61	0,633
ПКС	1,02	0,81	1,29	0,853
1-2 ФР	0,90	0,72	1,13	0,351
3-4 ФР	0,56	0,24	1,27	0,149
5-6 ФР	1,39	1,08	1,80	0,009
госпіталізація в межах 12-24 год	1,38	0,96	1,97	0,036
госпіталізація після 12 год	1,51	0,97	2,36	0,021
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,54	0,96	2,49	0,048
ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,43	0,91	2,26	0,012
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	1,56	0,84	2,89	0,015

Встановлено, що при наявності у пацієнтів III групи більше 5 ФР, відносний ризик виникнення ускладнень зростає на 39 % (RR=1,39 [1,08; 1,80], p=0,021). Доведено (p=0,024), що пізня госпіталізація (після 12 год від початку ГІМ) збільшує відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів із ожирінням на 51 % (RR=1,51 [0,97; 2,36]). Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л, ризик ускладнень зростає на 43 % (RR=1,43 [0,91; 2,26], p=0,012), при значенні показника ХС ЛПВЩ<1,0 ммоль/л – на 54 % (RR=1,43 [0,96; 2,49], p=0,012), а при ШКФ<60 мл/хв – на 56 % (RR=1,56 [0,84; 2,89], p=0,015).

З'ясовано (p=0,040), що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група) віком більше 70 років є в 1,19 раза

більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку ($RR=1,19$ [0,83; 1,54]), а в осіб чоловічої статі ризик виникнення цього ускладнення збільшується на 23 % ($RR=1,23$, при 95 % ДІ від 0,54 до 2,83, $p=0,034$) (табл. А.4.9).

Встановлено, що у пацієнтів із ожирінням (III група), які курять, ризик виникнення гострої аневризми ЛШ є більшим у 6,56 рази ($RR=6,56$ [0,95; 45,44], $p=0,011$), а в осіб, які мають ПШП - у 1,23 рази ($RR=1,23$ [0,91; 1,65], $p=0,037$). Наявність у цих пацієнтів більше 5 ФР збільшує ризик виникнення гострої аневризми ЛШ на 13 % ($RR=1,13$ [0,83; 1,54], $p=0,048$), а пізня госпіталізація – на 52 % ($RR=1,52$ [0,84; 2,77], $p=0,012$). Також виявлено ($p=0,026$), що у пацієнтів III групи при ШКФ<60 мл/хв відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ зростає на 23 % ($RR=1,23$ [0,60; 2,52]).

З'ясовано ($p=0,045$), що відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група) віком 60-69 років є в 1,20 рази більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку ($RR=1,20$ [0,62; 2,33]) (табл. А.4.10), а в осіб чоловічої статі ризик цього ускладнення є більшим у 2,00 рази ($RR=2,00$ [0,55; 7,27], $p=0,023$).

Також встановлено, що при ІВО>1,1 ризик виникнення ГЛШН зростає на 22 % ($RR=1,22$ [0,89; 1,67], $p=0,023$), а при $HbA1c>6,5$ % - на 21 % ($RR=1,21$ [0,79; 1,85], $p=0,048$). У пацієнтів III групи наявність ЦД 2 типу збільшує ризик виникнення ГЛШН на 39 % ($RR=1,39$ [0,62; 3,10], $p=0,037$), наявність обтяженої спадковості – на 33 % ($RR=1,33$ [0,69; 2,56], $p=0,032$), ПКС – на 24 % ($RR=1,24$ [0,81; 1,89], $p=0,039$), а поєднання 5-6 ФР – на 44 % ($RR=1,44$ [0,86; 2,43], $p=0,028$). Встановлено, що у пацієнтів із ожирінням (III група), які курять, ризик виникнення ГЛШН є більшим у 3,56 рази ($RR=3,56$ [0,53; 23,79], $p=0,011$), а в осіб, які зловживають алкоголем – у 1,42 рази ($RR=1,42$ [0,75; 2,72], $p=0,019$). Доведено ($p=0,047$), що відносний ризик виникнення ГЛШН у пацієнтів зі STEMI III групи при госпіталізації пізніше 12 год від початку ГІМ є в 1,24 рази більшим, ніж у пацієнтів, що поступили в стаціонар раніше ($RR=1,24$, [0,64; 2,41], також доведено ($p=0,033$), зростання ризику цього ускладнення у 1,56 рази при ШКФ<60 мл/хв ($RR=1,56$, [0,57; 4,22], порівняно з пацієнтами з більшою ШКФ).

Встановлено ($p=0,010$), що відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група) віком 60-69 років є в 1,95 раза більшим, ніж у пацієнтів молодшого віку ($RR=1,95$, при 95 % ДІ від 0,79 до 4,83), а в осіб старше 70 років цей ризик є більшим на 64 % ($RR=1,64$, при 95% ДІ від 1,06 до 2,55, $p=0,002$) (табл. А.4.11). Також встановлено, що у цій групі пацієнтів при $IBO \geq 1,1$ ризик порушень ритму і провідності зростає на 23 % ($RR=1,23$ [0,97; 1,56], $p=0,005$). З'ясовано ($p=0,014$), що відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності за наявності ЦД 2 типу є в 1,57 раза більшим, ніж у пацієнтів без ЦД ($RR=1,57$ [0,79; 3,12]). В той же час наявність обтяженої спадковості збільшує цей ризик на 39 % ($RR=1,39$ [0,81; 2,36], $p=0,017$), а куріння – аж у 3,08 раза ($RR=3,08$ [0,79; 11,94], $p=0,002$). Встановлено, що при наявності у пацієнтів III групи більше 5 ФР, відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності зростає на 44 % ($RR=1,44$ [0,97; 2,13], $p=0,017$). Доведено ($p=0,011$), що госпіталізація після 12 год від початку ГІМ збільшує відносний ризик виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів із ожирінням на 52 % ($RR=1,52$ [0,84; 2,77]). Також встановлено, що у цій групі при значенні показника ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л, ризик порушень ритму і провідності зростає у 1,71 раза ($RR=1,71$ [0,87; 3,36], $p=0,031$), при значенні показника ШКФ < 60 мл/хв – у 2,87 раза ($RR=2,87$ [0,99; 8,29], $p=0,017$).

Встановлено ($p=0,048$), що відносний ризик виникнення рецидиву ІМ за наявності обтяженої спадковості є в 1,28 раза більшим, ніж у пацієнтів без обтяженої спадковості ($RR=1,28$ [0,32; 5,21]) (табл. А.4.12). В той же час наявність ПКС збільшує цей ризик на 70 % ($RR=1,70$ [0,42; 6,82], $p=0,019$). Виявлено, що при наявності у пацієнтів III групи більше 5 ФР, відносний ризик виникнення рецидиву ІМ зростає на 66 % ($RR=1,66$ [0,41; 6,67], $p=0,023$). Доведено ($p=0,046$), що госпіталізація після 12 год від початку ГІМ збільшує відносний ризик виникнення рецидиву ІМ на 21 % ($RR=1,21$ [0,30; 4,91]).

З'ясовано ($p=0,049$), що відносний ризик виникнення тромбозу стента у пацієнтів III групи, що зловживають алкоголем є в 1,36 раза більшим, ніж у пацієнтів, що не вживають надмірних доз алкоголю ($RR=1,36$ [0,34; 5,50]) (табл. А.4.13). Наявність ПШП збільшує цей ризик на 70 % ($RR=1,70$ [0,42; 6,82], $p=0,019$). Доведено

($p=0,048$), що госпіталізація після 12 год від початку ГІМ збільшує відносний ризик виникнення тромбозу стента на 21 % ($RR=1,21 [0,30; 4,91]$).

У пацієнтів III групи відносний ризик виникнення 2-х і більше ускладнень зростає на 41 % у осіб віком понад 70 років ($RR=1,41 [1,00; 1,97]$, $p=0,015$), на 18 % при $IBO \geq 1,1$ ($RR=1,18 [0,98; 1,41]$, $p=0,018$), на 50 % за наявності ЦД 2 типу ($RR=1,50 [0,82; 2,74]$, $p=0,015$), на 31 % за наявності ІХС в анамнезі 1,31 [$0,65; 2,63$], $p=0,043$) (табл. А.4.14).

Встановлено ($p=0,001$), що відносний ризик виникнення 2-х і більше ускладнень у пацієнтів III групи, що курять є в 4,29 раза більшим, ніж у пацієнтів, що не курять ($RR=4,29 [1,09; 16,85]$). Виявилося, що наявність 3-4 ФР збільшує цей ризик на 35 % ($RR=1,35 [0,87; 2,10]$, $p=0,043$), а 5-6 ФР – на 41 % ($RR=1,41 [1,00; 1,97]$, $p=0,015$). Виявлено, що при пізній госпіталізації (після 12 год) ризик виникнення 2-х і більше ускладнень у пацієнтів III групи є в 1,52 раза більшим, ніж у осіб, що поступили раніше ($RR=1,52 [0,89; 2,60]$, $p=0,009$), а при $ШКФ < 60$ мл/хв цей ризик є більшим аж у 4,00 рази ($RR=4,00 [1,36; 11,75]$, $p=0,001$).

4.5 Прогностичне значення термінів госпіталізації пацієнтів зі STEMI щодо виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень

Згідно результатів ROC-аналізу, за наявності госпіталізації пацієнтів зі STEMI після 12 годин від початку захворювання показник AUC рівний 0,808 (95 % ДІ: 0,731-0,885; $p < 0,001$) (рис. 4.2). Отримані дані є свідченням того, що пізню госпіталізацію можна розглядати як фактор ризику виникнення серцево-судинних ускладнень (таких як гостра СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ІМ, порушення ритму і провідності) у ранньому післяінфарктному періоді (чутливість – 72,41 %, специфічність – 85,00 %).

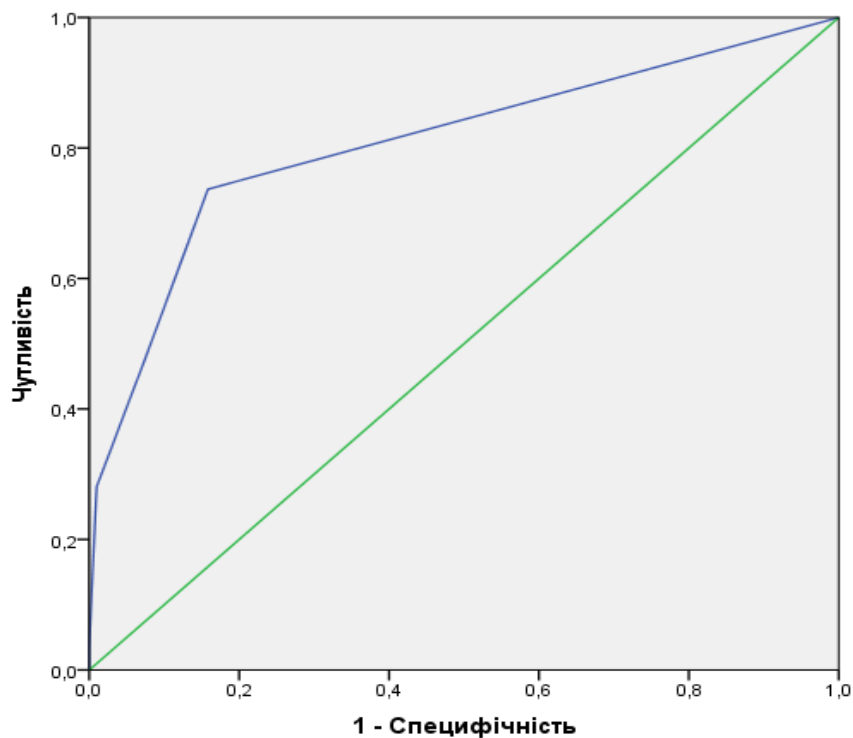


Рисунок 4.2 – ROC-крива предикторної цінності госпіталізації пізніше 12 годин від початку захворювання щодо стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI

При проведенні ROC-аналізу в межах кожної групи встановлено, що у пацієнтів I групи (зі STEMI та нормальною масою тіла) за наявності госпіталізації після 12 годин від початку захворювання (рис. 4.3) показник AUC рівний 0,658 (95 % ДІ: 0,443-0,873; $p > 0,05$) (чутливість – 44,44 %, специфічність – 88,37 %).

У пацієнтів II групи (зі STEMI та надмірною масою тіла) встановлено, що при госпіталізації після 12 годин від початку захворювання (чутливість – 90,00 %, специфічність – 70,97 %) показник AUC рівний 0,796 (95 % ДІ: 0,670-0,923; $p < 0,001$) (рис. 4.3).

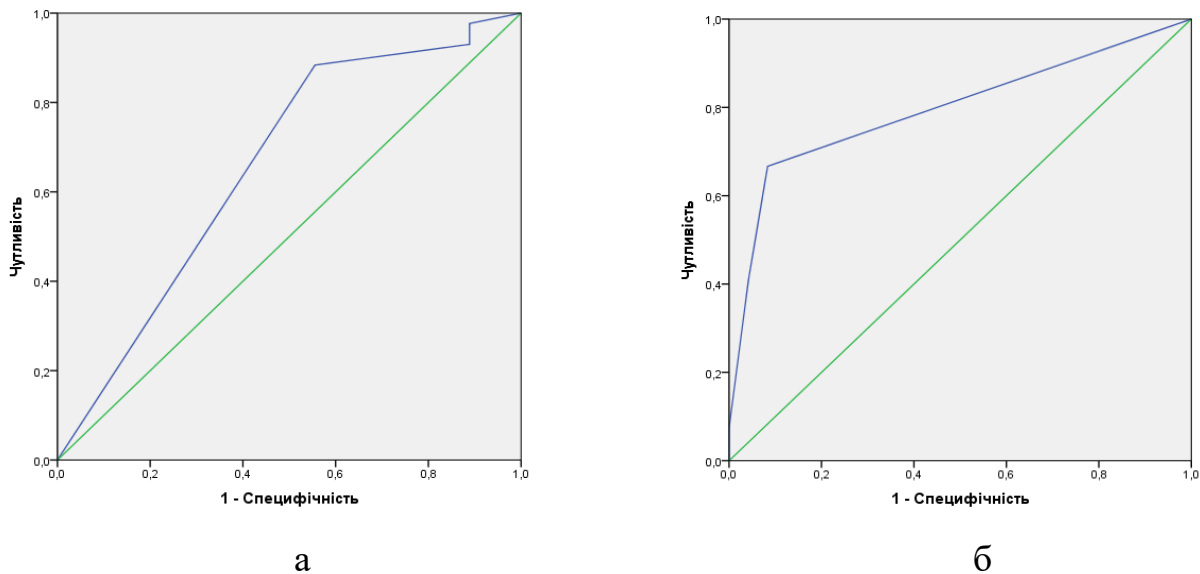


Рисунок 4.3 – ROC-крива предикторної цінності госпіталізації пізніше 12 годин від початку захворювання щодо стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI за наявності нормальної маси тіла (а) та надмірної маси тіла (б)

Щодо пацієнтів III групи (зі STEMI та ожирінням) (рис. 4.4), встановлено, що при госпіталізації після 12 годин від початку захворювання показник AUC рівний 0,925 (95 % ДІ: 0,850-1,000; $p < 0,001$) (чутливість – 68,97 %, специфічність – 96,15 %).

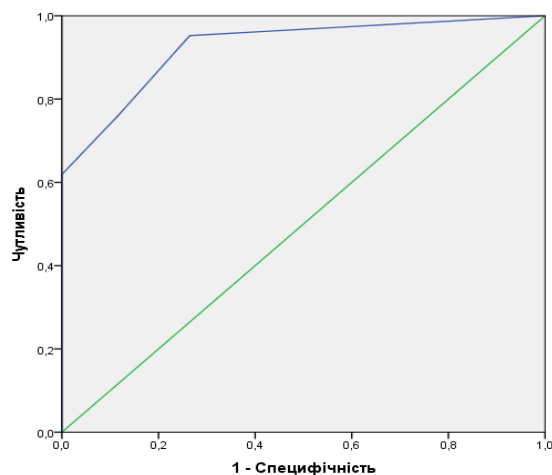


Рисунок 4.4 – ROC-крива предикторної цінності госпіталізації пізніше 12 годин від початку захворювання щодо стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI за наявності ожиріння

Отже, отримані результати свідчать, що у пацієнтів зі STEMI госпіталізація після 12 год від початку захворювання є несприятливим прогностичним фактором ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді. Прогностична цінність цього чинника є статистично значимою для пацієнтів з НМТ та ожирінням, зростає із збільшенням маси тіла і характеризується високою специфічністю щодо пацієнтів з ожирінням. В той же час для пацієнтів з нормальною масою тіла госпіталізація після 12 год від початку захворювання статистично значимо не впливає на ризик виникнення таких ускладнень.

4.6 Кореляційні зв'язки та мультифакторний регресійний аналіз чинників ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI

Встановлено, що у пацієнтів зі STEMI виникнення 2-х і більше серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді прямо корелює з віком, ІМТ, наявністю АО, супутнім ЦД 2 типу, підвищеними рівнями глюкози, HbA1c та СРП, а також пізньою госпіталізацією ($p < 0,05$). Навпаки, зворотний кореляційний зв'язок виявлено між виникненням 2-х і більше ускладнень та ШКФ ($p < 0,05$) (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Кореляційні зв'язки між виникненням 2-х і більше ускладнень із основними досліджуваними показниками у пацієнтів зі STEMI

Показники	R	p
Вік	0,17	0,026
ІМТ	0,26	0,001
АО	0,30	0,001
ЦД 2 типу	0,19	0,014
Глюкоза	0,24	0,002
HbA1c	0,50	0,012
СРП	0,43	0,003
Госпіталізація після 12 год	0,21	0,009
ШКФ	-0,20	0,010

Для кращої наочності поєднаної дії кількох чинників на появу серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI представляємо 3D діаграми. На рисунку 4.5 показано пряму залежність зростання числа ускладнень при збільшенні кількості викурених сигарет на добу і зростанні ІВО.

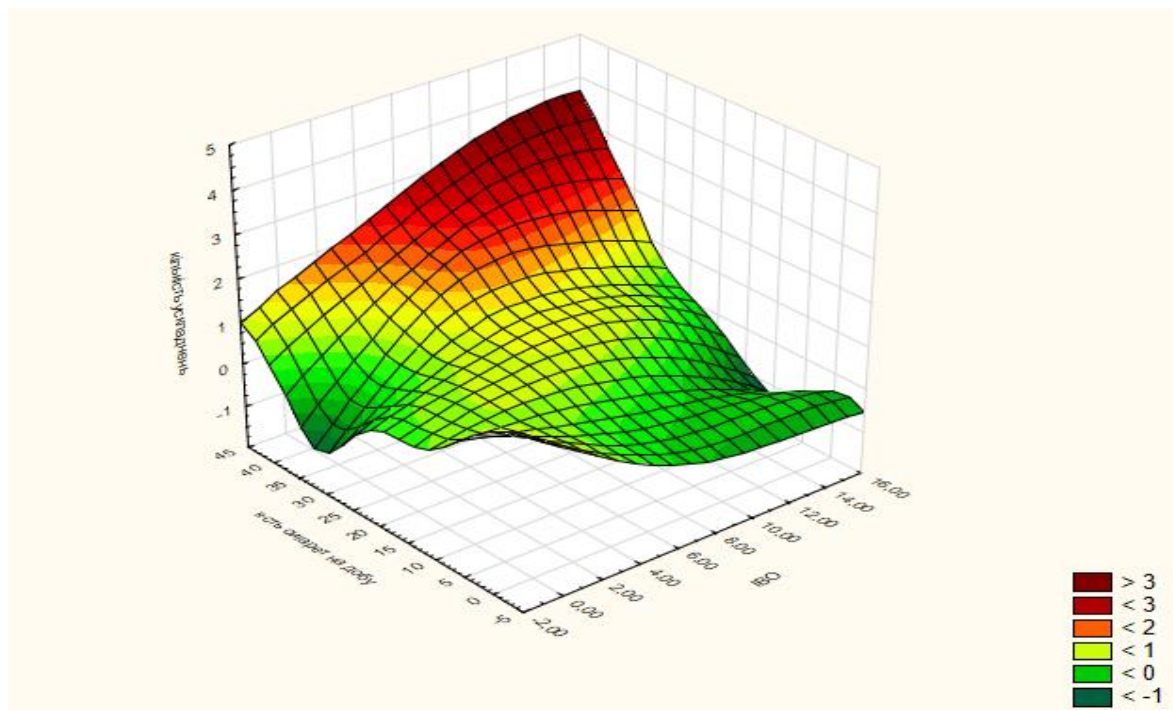


Рисунок 4.5 – Залежність кількості ранніх серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI від кількості викурених упродовж доби сигарет та ІВО

На рисунку 4.6 представлено ще одну комбіновану залежність: при зростанні рівня глюкози та зниженні ШКФ кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI буде зростати.

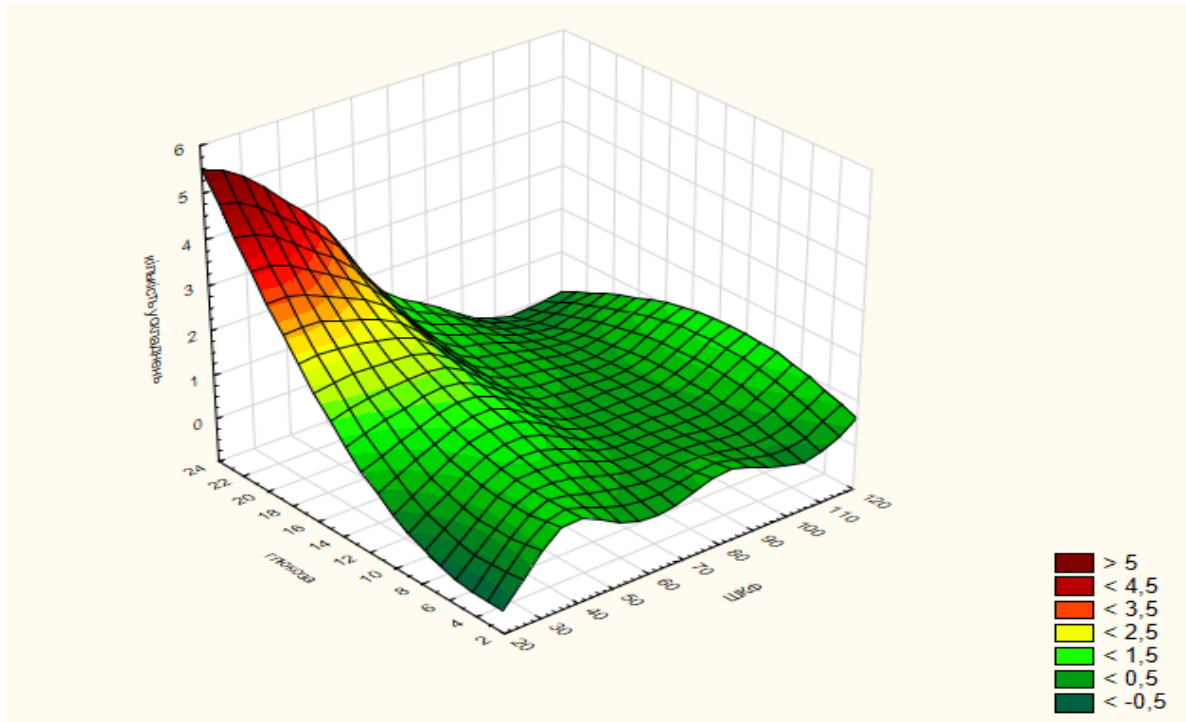


Рисунок 4.6 – Взаємозв'язок між показниками глюкози, ІВО та кількістю серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI

Рисунок 4.7 доводить збільшення числа серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI при зростанні показника ІМТ та кількості вичурених упродовж доби сигарет.

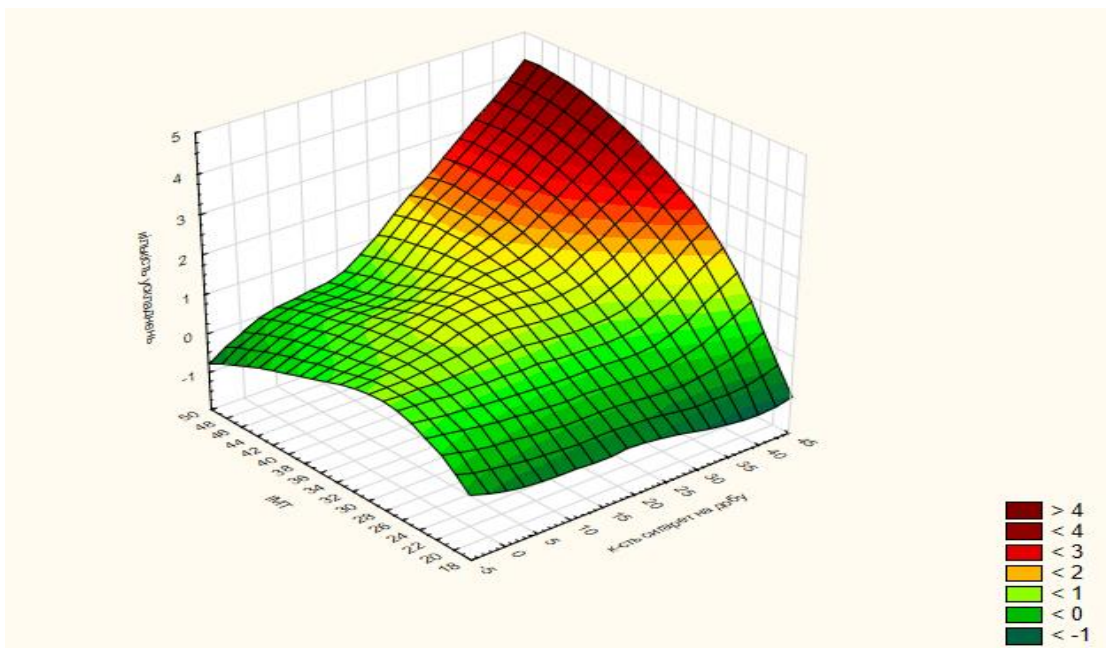


Рисунок 4.7 – Взаємозв'язок між кількістю вичурених упродовж доби сигарет, ІМТ та кількістю серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI

При аналізі кореляційних зв'язків у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група) ми встановили, що виникнення 2-х і більше серцево-судинних ускладнень прямо корелює з підвищеним рівнем HbA1c, курінням, його тривалістю та кількістю викурених сигарет на добу, а також з пізньою госпіталізацією ($p < 0,05$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Кореляційні зв'язки між виникненням 2-х і більше ускладнень та основними досліджуваними показниками у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група)

Показники	R	p
HbA1c	0,74	0,009
Куріння	0,39	0,004
Тривалість куріння	0,19	0,014
Викурені сигарети/добу	0,24	0,002
Госпіталізація після 12 год	0,27	0,048
ХС ЛПВЩ	-0,26	0,050

Навпаки, зворотний кореляційний зв'язок встановлено між виникненням 2-х і більше ускладнень та рівнем ХС ЛПВЩ ($p = 0,05$).

Для кращої наочності поєднаної дії кількох чинників на появу двох і більше серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI та ожирінням представляємо 3D діаграми. Так, на рисунку 4.8 показано пряму залежність зростання числа ускладнень від збільшення кількості викурених сигарет на добу і зростання показника ІВО.

На рисунку 4.9 представлено наступну комбіновану залежність: при збільшенні кількості викурених сигарет на добу та зниженні рівня ХС ЛПВЩ кількість серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI та ожирінням буде зростати.

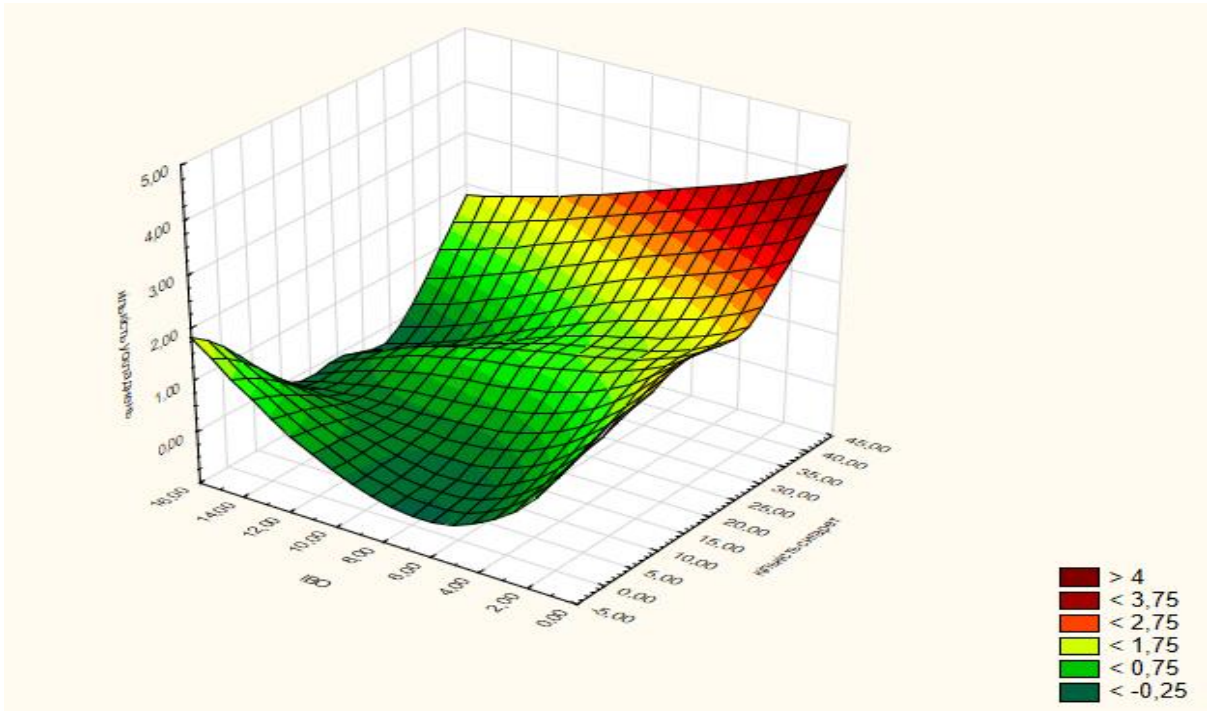


Рисунок 4.8 – Залежність виникнення 2-х і більше серцево-судинних ускладнень від значення ІВО та кількості викурених сигарет на добу у пацієнтів III групи

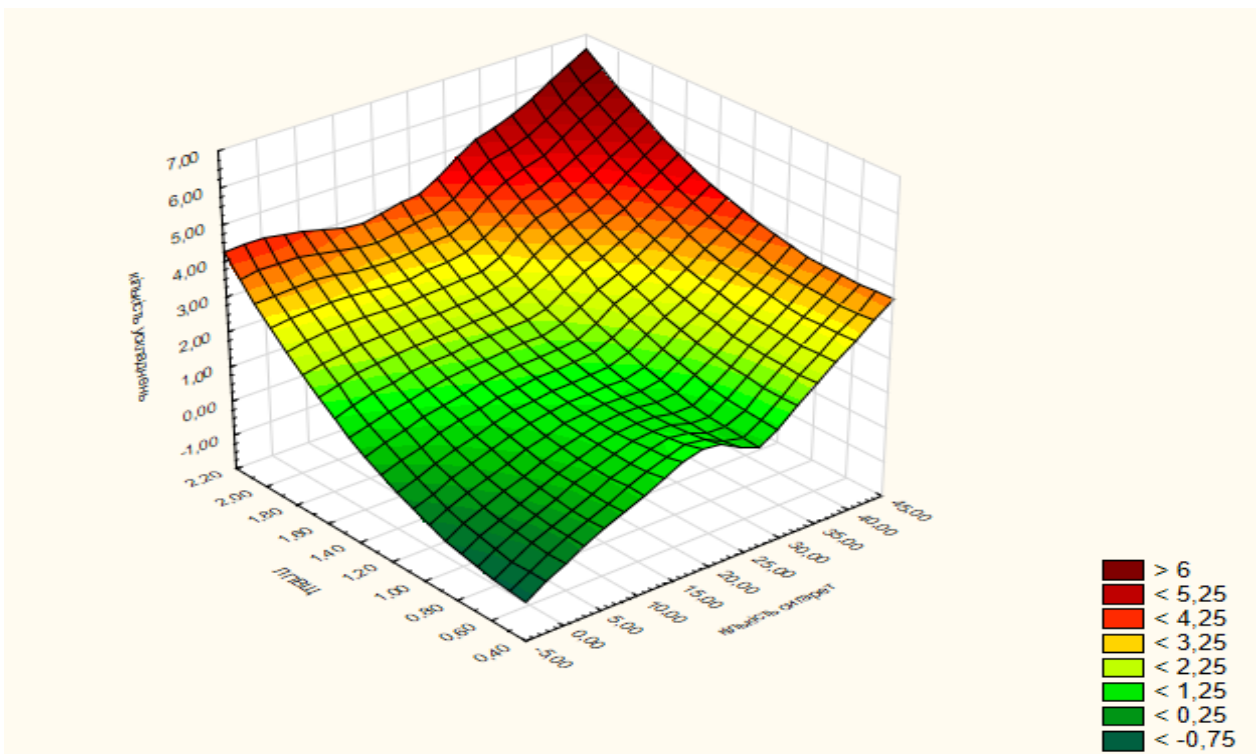


Рисунок 4.9 – залежність виникнення 2-х і більше серцево-судинних ускладнень від рівня ЛПВЩ та кількості викурених сигарет на добу у пацієнтів III групи

У результаті проведеного мультифакторного регресійного аналізу між незалежними (чинниками ризику) та залежними (наявністю ускладнень) предикторами у 158 пацієнтів зі STEMI було встановлено доведений сильний вплив чинників ризику на наявність ускладнень у цих пацієнтів: коефіцієнт множинної кореляції $R=+0,58$, при $p=0,006$ (за Фішером $F=3,85$) та стандартній похибці оцінки (SEE – standard error of estimate) 0,960.

Для формування моделі прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI залежно від чинників ризику було виведено β -коефіцієнти, які наведено в таблиці 4.16. Достовірними в цій моделі є значення показників СРП ($p=0,003$), які мають прямий вплив на кількість ускладнень. Для підтвердження правильності побудованої моделі обраховували критерій автокореляції Дурбіна-Уотсона, який становив 2,38. Це значення не виходить за межі норми 1,5-2,5, і підтверджує достовірність сформованої моделі.

Таблиця 4.16

Результати розрахунків логістичної регресії щодо прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI

Показники	Умовне позначення	β -коефіцієнти	p
Константа		-2,57701	0,047
ІМТ	A1	0,10677	0,061
Глюкоза	A2	0,02888	0,411
Госпіталізація після 12 год (1-так, 0-ні)	A3	-0,17083	0,585
СРП	A4	0,05735	0,003
Лептин	A5	-0,01548	0,233

Таким чином, лінійне рівняння логістичної регресії щодо прогнозованої кількості ускладнень STEMI буде мати такий вигляд:

$$\text{Кількість ускладнень} = 0,10677 \times A1 + 0,02888 \times A2 - 0,17083 \times A3 + 0,05735 \times A4 - 0,01548 \times A5 - 2,57701$$

За підрахунками середня кількість прогнозованого виникнення ускладнень на 1 людину складає $0,93 \pm 0,64$ (мінімальне значення 0,28, максимальне 2,13), що є дуже

близьким до фактичного середнього значення $0,72 \pm 1,08$.

Графічне зображення нормальної ймовірності впливу незалежних предикторів на прогнозоване значення кількості ускладнень показано на рисунку 4.10.

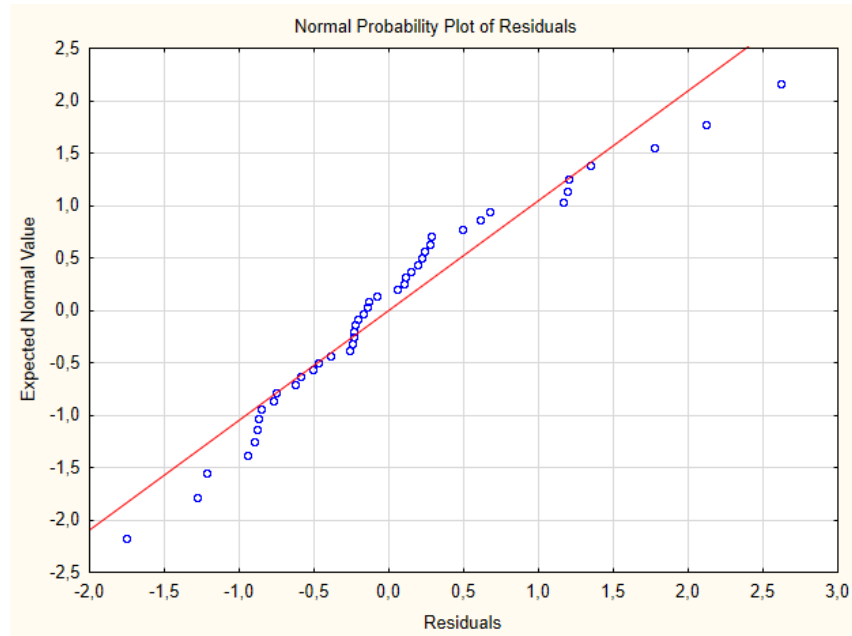


Рисунок 4.10 - Нормальна ймовірність впливу предикторів на прогнозоване значення кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI

Приклад №1. Пацієнт № 1 в загальній базі даних: чоловік, 68 років, ІМТ – 24,03, госпіталізований до 6 год. Мав наступні значення лабораторних показників: глюкоза 4,6 ммоль/л, СРП – 0,9 мг/л, лептин – 5,8 нг/мл. Даний пацієнт не мав ускладнень, виписаний з покращенням.

Підставивши дані пацієнта, отримуємо лінійне рівняння:

$$\begin{aligned} \text{Кількість ускладнень} = & 0,10677 \times 24,03 + 0,02888 \times 4,6 - 0,17083 \times 0 + 0,05735 \times 0,9 - \\ & 0,01548 \times 5,8 - 2,57701 = 0,083 \end{aligned}$$

Заокругливши отримане прогнозоване значення 0,083 до цілого числа, отримуємо 0 ускладнень, що збігається з фактичними даними цього пацієнта.

Приклад №2. Пацієнт № 66 в загальній базі даних: чоловік, 59 років, ІМТ – 29,65, госпіталізований в проміжку від 6 до 12 год. Мав такі значення лабораторних показників: глюкоза 6,5 ммоль/л, СРП – 26,6 мг/л, лептин – 10,9 нг/мл. Цей пацієнт

мав 2 ускладнення (ранню післяінфарктну стенокардію і часту політопну екстрасистолію), виписаний з покращенням.

Підставивши дані пацієнта, отримуємо лінійне рівняння:

$$\text{Кількість ускладнень} = 0,10677 \times 29,65 + 0,02888 \times 6,5 - 0,17083 \times 0 + 0,05735 \times 26,6 - 0,01548 \times 10,9 - 2,57701 = 2,133 \sim 2$$

Отримане прогнозоване значення кількості ускладнень таке ж, як і фактичне значення. Таким чином, наведені приклади доводять ефективність даної моделі для прогнозування появи ускладнень, що є важливим в перші дні після госпіталізації пацієнта зі STEMI, оскільки дозволить скоригувати лікування та попередити виникнення ускладнень або полегшити їх перебіг.

У результаті проведеного мультифакторного регресійного аналізу між незалежними (чинниками ризику) та залежними (наявністю ускладнень) предикторами у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (III група), було встановлено доведений сильний вплив чинників ризику на наявність ускладнень: коефіцієнт множинної кореляції $R=+0,62$, при $p<0,001$ ($F=5,04$) та SEE 1,093.

Для формування моделі прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI та ожирінням залежно від чинників ризику було виведено β -коефіцієнти, які наведено в таблиці 4.17.

Таблиця 4.17

Результати розрахунків логістичної регресії щодо прогнозування кількості ускладнень у пацієнтів III групи

Показники	Умовне позначення	β -коефіцієнти	p
Константа		-1,986	0,048
Вік	A1	0,037	0,012
Глюкоза	A2	0,051	0,112
Куріння (1 – так, 0 – ні)	A3	1,020	0,003
Госпіталізація після 12 год (1 – так, 0 - ні)	A4	0,271	0,417
ІВО	A5	-0,115	0,092
ХС ЛПВЩ<1,0 (1 – так, 0 – ні)	A6	0,074	0,848

Значимими в цій моделі є вік пацієнтів ($p=0,012$) та куріння ($p=0,003$), які мають прямий вплив на кількість ускладнень. Для підтвердження правильності побудованої моделі обраховували критерій автокореляції Дурбіна-Уотсона, який становив 2,29. Це значення не виходить за межі норми і підтверджує достовірність сформованої моделі.

Таким чином, лінійне рівняння логістичної регресії щодо прогнозованої кількості ускладнень у пацієнтів зі STEMI та ожирінням буде мати такий вигляд:

$$\text{Кількість ускладнень} = 0,037 \times A1 + 0,051 \times A2 + 1,020 \times A3 + 0,271 \times A4 - 0,115 \times A5 + 0,074 \times A6 - 1,986$$

За підрахунками середня кількість прогнозованого виникнення ускладнень на 1 людину складає $1,16 \pm 0,82$ (мінімальне значення 0,32, максимальне 2,93), що є дуже близьким до фактичного середнього значення $0,72 \pm 1,08$.

Графічне зображення нормальної ймовірності впливу незалежних предикторів на прогнозоване значення кількості ускладнень показано на рисунку 4.11.

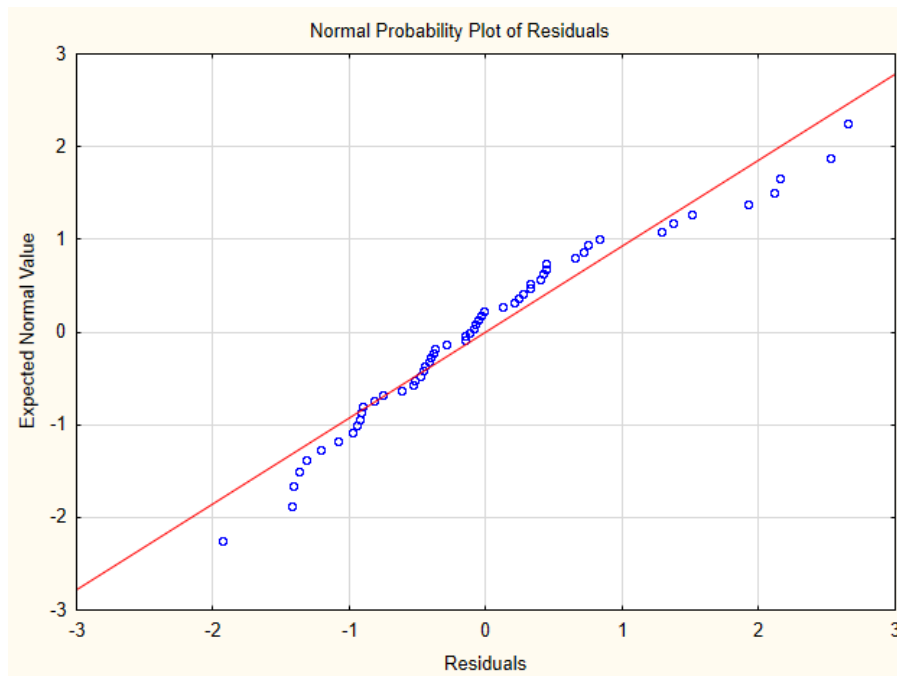


Рисунок 4.11 - Нормальна ймовірність впливу предикторів на прогнозоване значення кількості ускладнень у пацієнтів III групи

Для підтвердження роботи даної логістичної моделі нижче наведено

розрахунки для двох досліджуваних пацієнтів із різною кількістю ускладнень та відмінними показниками чинників ризику.

Приклад №1. Пацієнт № 124 в загальній базі даних: жінка, 82 роки, курила 10 років, госпіталізована після 12 год від початку захворювання. Мала наступні значення лабораторних показників: глюкоза 11,2 ммоль/л, ІВО–1,48, ХС ЛПВЩ–1,38 ммоль/л. Ця пацієнтка мала 3 ускладнення (гостру аневризму ЛШ, часту шлуночкову екстрасистолю і ранню післяінфарктну стенокардію).

Підставивши дані пацієнтки, отримуємо лінійне рівняння:

$$\begin{aligned} \text{Кількість ускладнень} = & 0,037 \times 82 + 0,051 \times 11,2 + 1,020 \times 1 + 0,271 \times 1 - 0,115 \times 1,48 + 0,074 \\ & \times 0 - 1,986 = 2,735 \sim 3 \end{aligned}$$

Заокругливши отримане прогнозоване значення 2,735 до цілого числа, отримуємо 3 ускладнення, що збігається з фактичними даними цієї пацієнтки.

Приклад №2. Пацієнт № 144 в загальній базі даних: чоловік, 64 роки, курил, госпіталізований після 12 год від початку захворювання. Мав наступні значення лабораторних показників: глюкоза 12,2 ммоль/л, ІВО–2,4, ХС ЛПВЩ–1,16 ммоль/л. Цей пацієнт мав 2 ускладнення (гостру аневризму ЛШ та рецидив ІМ).

Підставивши дані пацієнта, отримуємо лінійне рівняння:

$$\begin{aligned} \text{Кількість ускладнень} = & 0,037 \times 64 + 0,051 \times 12,2 + 1,020 \times 1 + 0,271 \times 1 - 0,115 \times 2,4 + 0,074 \\ & \times 1 - 1,986 = 2,1790 \sim 2 \end{aligned}$$

Отже, наведені приклади доводять ефективність даної моделі для прогнозування появи ускладнень у пацієнтів з ожирінням, що є важливим у ранньому післяінфарктному періоді, оскільки дозволить скоригувати лікування та попередити виникнення ускладнень або полегшити їх перебіг.

Висновки до розділу 4. Найбільш поширеним ФР у пацієнтів із ГІМелST є АГ. За частотою її наявності серед хворих досліджуваних груп достовірних відмінностей не відмічено. Однак середня ЧСС виявилась достовірно вищою в осіб з НМТ та ожирінням, порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла.

Серед пацієнтів з ожирінням достовірно вища, порівняно з особами з нормальною масою тіла, частка осіб з дисліпідемією, ЦД 2-го типу та обтяженою спадковістю. В той же час серед пацієнтів з нормальною масою тіла, у порівнянні з

хворими з ожирінням, достовірно переважали особи, які мали професійно-шкідливі умови праці. Досить поширеним серед пацієнтів із ГІМелСТ виявилось щоденне (активне чи пасивне) куріння: цей ФР був наявний більш ніж у половини осіб кожної з досліджуваних груп, без достовірних переваг. У більшості досліджуваних пацієнтів були наявні одночасно 3-4 ФР.

У пацієнтів з ожирінням достовірно вищі значення ТГ, у порівнянні з особами з нормальною масою тіла, а також глюкози крові натще, у порівнянні з особами з нормальною та НМТ. Рівень HbA1c у пацієнтів з ожирінням та НМТ достовірно перевищує відповідний в осіб з нормальною масою тіла. Глікемія натще є достовірно частішою серед пацієнтів з ожирінням, у порівнянні з особами з нормальною та НМТ.

Збільшення маси тіла пацієнтів асоціюється з достовірно вищими значеннями лептину, а серед осіб з ожирінням показник лептинорезистентності (Л/ТГ) достовірно вищий, ніж у хворих з нормальною та надмірною масою тіла. Статистично значиме зниження рівня лептину в процесі лікування спостерігали лише в пацієнтів з нормальною масою тіла.

Щодо СРП – достовірних відмінностей стосовно частки осіб із статистично значимим перевищенням референтних значень цього показника серед пацієнтів з різною масою тіла виявлено не було. Однак рівні СРП були достовірно вищими у пацієнтів з ускладненнями порівняно з хворими без ускладнень. Одночасно у пацієнтів з ускладненнями було відмічено тенденцію до вищих рівнів лептину. Також серед цих осіб достовірно частіше виявляли ЦД 2 типу та його триваліший перебіг, більшу тривалість ПШП та більшу кількість вживання алкоголю. З'ясовано, що серед пацієнтів з ускладненнями достовірно переважали особи з АО.

У пацієнтів з нормальною масою тіла ризик виникнення ускладнень в ранній післяінфарктний період достовірно зростає за наявності ІХС в анамнезі, куріння, підвищеного ХС ЛПНЩ, зниженого ХС ЛПВЩ, зниженої ШКФ, а також поєднання 5-6 ФР. В осіб з НМТ цей ризик достовірно зростає за наявності АО, госпіталізації після 12 год від початку захворювання, ПШП, дисліпідемії, підвищеного ХС ЛПНЩ, зниженого ХС ЛПВЩ, зниженої ШКФ, підвищеного HbA1c, а також поєднання 5-6 ФР.

Ризик виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді в осіб з ожирінням достовірно зростає за наявності старшого віку пацієнта, чоловічої статі, пізньої госпіталізації, $IBO \geq 1,1$, куріння, ЦД 2 типу, обтяженої спадковості, зниженого ХС ЛПВЩ, зниженої ШКФ, а також поєднання кількох ФР.

Встановлено, що при значеннях показника ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів із нормальною масою тіла зростає на 43 %, в осіб із НМТ – на 47 %, а у хворих з ожирінням – на 54 %; при ШКФ < 60 мл/хв цей ризик зростає на 43 %, 42 % і 56 % відповідно. Відносний ризик виникнення ГЛШН (III-IV клас за Killip) за наявності обтяженої спадковості найбільше зростає у пацієнтів з НМТ (на 53 %), порівняно з особами з нормальною масою тіла (на 22 %) та ожирінням (на 33 %).

Куріння достовірно збільшує відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ: у пацієнтів з нормальною масою тіла (I група) в 1,25 раза, в осіб з НМТ (II група) – у 1,33 раза, а в пацієнтів з ожирінням (III група) – аж у 6,56 раза. Виявлено, що при госпіталізації після 12 год від початку захворювання відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів із нормальною масою тіла зростає найбільше (у 3,33 раза), порівняно з особами з НМТ (у 1,73 раза) та ожирінням (у 1,52 раза).

У пацієнтів, що курять, відносний ризик виникнення порушень ритму та провідності найбільше зростає серед осіб III групи (у 3,08 раза), порівняно з пацієнтами I (у 1,42 раза) та II групи (у 1,52 раза). Доведено, що ПШП у більшій мірі підвищує ризик виникнення порушень ритму та провідності у пацієнтів із НМТ (у 2,93 раза) порівняно з особами з нормальною масою тіла (у 1,33 раза). Доведено, що відносний ризик виникнення 2-х і більше ускладнень у пацієнтів, які курять, зростає із збільшенням маси тіла: у хворих з нормальною масою тіла (I група) у 1,42 раза, в осіб з НМТ (II група) – у 1,92 раза, а в пацієнтів з ожирінням (III група) – аж у 4,29 раза.

Незалежними предикторами виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI у ранньому післяінфарктному періоді є госпіталізація після 12 год з моменту виникнення клінічних проявів хвороби, ІМТ, вміст у крові СРП, лептину та глюкози.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [29, 41] та апробовані на наукових форумах [12, 39, 40].

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ NT-proBNP ТА ST2 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

У розділі представлено результати вивчення показників біомаркерів NT-proBNP та ST2 залежно від перебігу госпітального періоду STEMI та їх прогностичне значення у розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як гостра СН (III-IV клас за Killip), гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, рання післяінфарктна стенокардія, порушення ритму та провідності.

5.1 Середні значення показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI за наявності різної маси тіла

Для детальнішого дослідження було відібрано 60 пацієнтів (які були репрезентативними щодо основної групи за клінічно-анамнестичними ознаками), у яких додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові при госпіталізації і на 10-ту добу захворювання. Повернення до референтних значень на 10-ту добу вважали сприятливим для подальшого прогнозу пацієнта. Також у цих хворих оцінювали клінічний перебіг захворювання із врахуванням серцево-судинних ускладнень, зокрема гострої СН (III-IV клас за Кілліпом), гострої аневризми ЛШ, ранньої післяінфарктної стенокардії, рецидиву ІМ, порушень ритму та провідності (пароксизму фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II і III ступеня), а також інших порушень ритму (парних екстрасистол, синусових тахікардій та брадикардій). Відповідна кількість хворих I, II та III груп у цій вибірці становила 24 (підгрупа Iб), 17 (підгрупа IIб) та 19 (підгрупа IIIб) пацієнтів. Ці підгрупи (Iб, IIб, IIIб) були репрезентативними щодо основних груп (I, II, III) за клінічно-анамнестичними характеристиками.

При поступленні у стаціонар середні рівні NT-proBNP достовірно перевищували референтні значення в усіх трьох підгрупах пацієнтів ($p < 0,01$).

Виявлено, що середні рівні NT-proBNP при поступленні у стаціонар у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (п. Іб) становили 452,6 [258,7; 860,4] пг/мл, в осіб зі STEMI та надмірною масою тіла (п. ІІб) – 774,1 [481,4; 1099,0] пг/мл, а у хворих зі STEMI та ожирінням I-III ст. (п. ІІІб) – 625,5 [539,0; 857,9] пг/мл (табл. 5.1). Слід зазначити, що середні значення NT-proBNP у пацієнтів з НМТ значно переважали відповідні в осіб з нормальною масою тіла ($p_{I-II} < 0,01$).

При повторному визначенні NT-proBNP на 10-ту добу перебування у стаціонарі середні рівні показників у пацієнтів усіх груп були достовірно нижчими, у порівнянні з такими при поступленні, і становили 187,6 [112,0; 380,0] пг/мл (п. Іб), 301,5 [163,2; 566,7] пг/мл (п. ІІб), 276,5 [163,2; 376,0] пг/мл (п. ІІІб) відповідно. При цьому показники NT-proBNP у II і III підгрупах обстежених пацієнтів залишались достовірно вищими за їх референтні значення ($p < 0,01$), а значення NT-proBNP у пацієнтів з НМТ продовжували переважати відповідні в осіб з нормальною масою ($p_{I-II} < 0,01$).

Таблиця 5.1

Рівні NT-proBNP і ST2 у пацієнтів зі STEMI при госпіталізації і на 10-ту добу лікування (Me [Q1; Q3])

Показники	П. Іб (n = 24)	П. ІІб (n = 17)	П. ІІІб (n = 19)
NT-proBNP, пг/мл			
При поступленні	452,6 [258,7; 860,4] *	774,1 [481,4; 1099,0] * [^]	625,5 [539,0; 857,9] *
На 10-й день стаціонарного лікування	187,6 [112,0; 380,0] [#]	301,5 [163,2; 566,7] ^{#*[^]}	276,5 [163,2; 376,0] ^{#*[^]}
ST2, нг/мл			
При поступленні	38,6 [33,4; 101,5] *	53,6 [40,4; 116,2]*	46,6 [39,3; 61,2] *
На 10-й день стаціонарного лікування	23,5 [19,1; 29,8] [#]	24,0 [20,5; 27,6] [#]	21,3 [17,3; 28,3] [#]

Примітки:[#]- $p < 0,001$, достовірність різниці у підгрупах на 10-й день стаціонарного лікування;

*- $p < 0,01$, достовірність різниці у підгрупах – між показниками та їх референтними значеннями;

[^]- $p_{I-II} < 0,01$, $p_{II-III} < 0,01$, достовірність різниці між підгрупами – I і II, II і III.

При поступленні у стаціонар концентрація ST2 у сироватці крові в пацієнтів зі STEMI за наявності нормальної маси тіла становила 38,6 [33,4; 101,5] нг/мл (п. Іб), в осіб зі STEMI за наявності НМТ – 53,6 [40,4; 116,2] нг/мл (п. Пб), а в пацієнтів зі STEMI та ожирінням I-III ст. – 46,6 [39,3; 61,2] нг/мл (п. Шб), достовірно перевищуючи референтні значення в усіх підгрупах ($p < 0,05$).

При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів Іб підгрупи становив 23,5 [19,1; 29,8] нг/мл, у осіб Пб підгрупи – 24,0 [20,5; 27,6] нг/мл, а у пацієнтів Шб підгрупи – 21,3 [17,3; 28,3] і не перевищував порогових значень цього кардіомаркера (35 нг/мл) у всіх трьох підгрупах. Слід зазначити, що на 10-ту добу госпіталізації ми спостерігали достовірне зниження концентрації ST2 в усіх обстежених підгрупах пацієнтів, порівняно з вихідними значеннями цих показників ($p < 0,001$), без достовірної різниці між окремими підгрупами.

5.2 Кореляційні зв'язки та регресійна взаємозалежність між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI

Аналізуючи кореляційні зв'язки та дані регресійної взаємозалежності, ми встановили, що у пацієнтів зі STEMI при поступленні у стаціонар спостерігався достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP ($r=0,325$; $p=0,011$) (рис. 5.1).

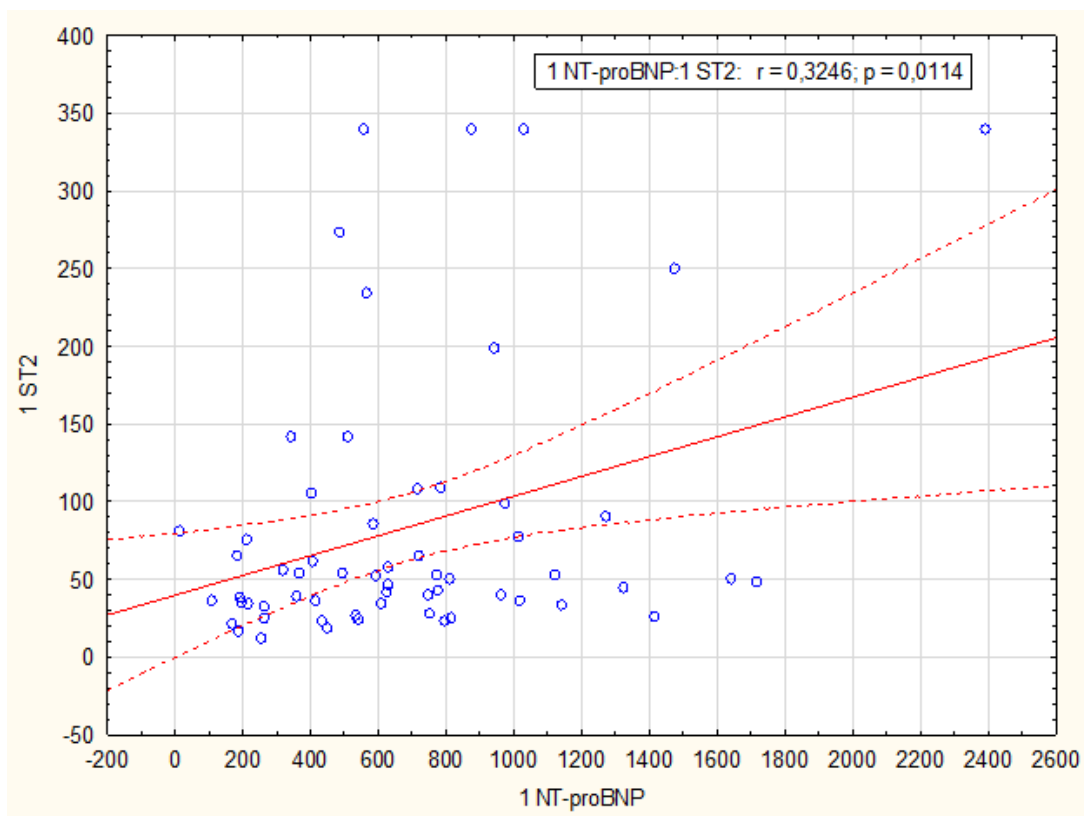


Рисунок 5.1 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI при госпіталізації.

При повторному визначенні вказаних біомаркерів на 10-ту добу лікування було встановлено теж достовірний прямий середньої сили зв'язок між цими показниками ($r=0,454$; $p<0,001$) (рис. 5.2).

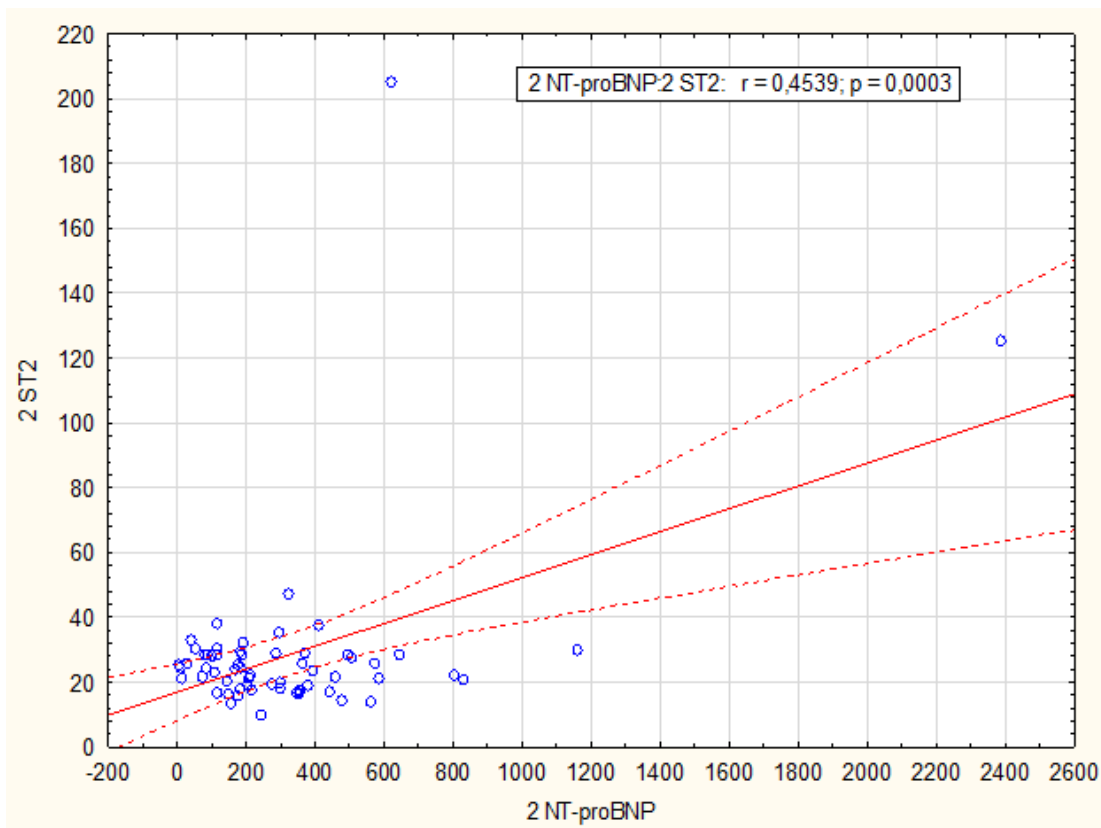


Рисунок 5.2 – Кореляційний зв'язок і дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI на 10-ту добу стаціонарного лікування

Аналізуючи кореляційні зв'язки, нами встановлено зворотну кореляційну залежність середньої сили між рівнями NT-proBNP на 10-й добу лікування та кліренсом креатиніну в пацієнтів зі STEMI за наявності ожиріння (п. ШБ) ($r=0,3504$, $p<0,05$) (рис. 5.3).

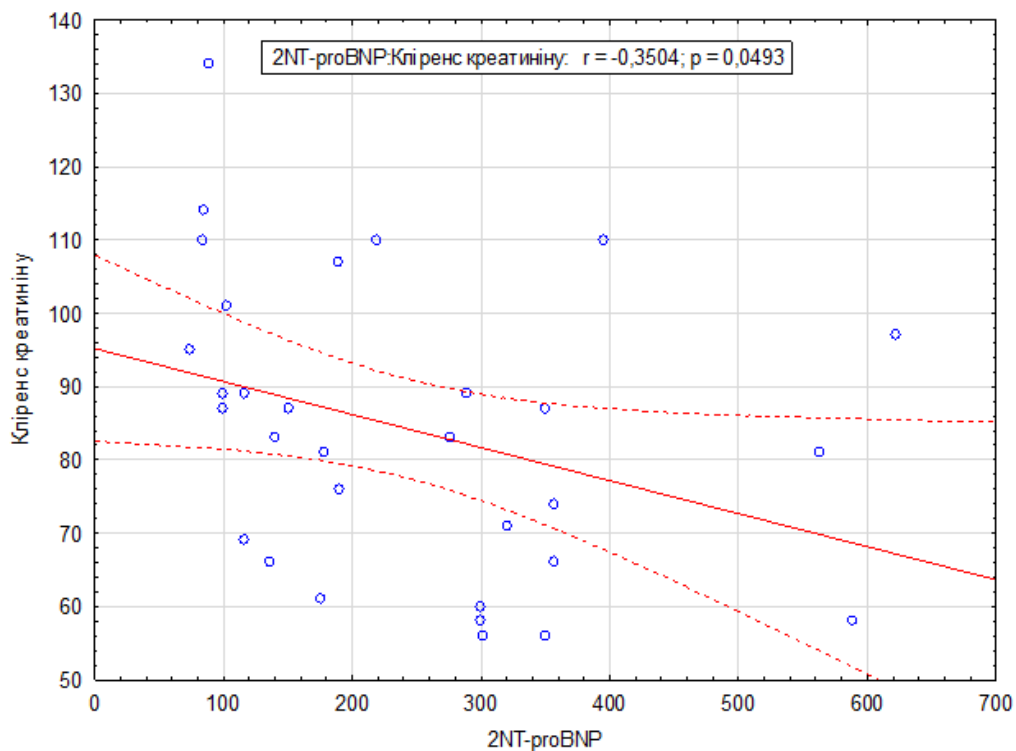


Рисунок 5.3 – Парна кореляція між показниками 2NT-pro BNP та кліренсом креатиніну у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (п.ШБ)

5.3 Аналіз показників NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI залежно від перебігу захворювання

Залежно від перебігу захворювання впродовж стаціонарного лікування вибірку із загальної групи ретельно обстежених пацієнтів (n=60) було розподілено на дві групи: А (n=22) – особи, в яких перебіг захворювання ускладнився появою серцево-судинних подій, та Б (n=38) – пацієнти, у яких ГІМ перебігав без ускладнень. Метою такого розподілу була комплексна оцінка вагомості окремих факторів ризику щодо виникнення ускладнень, з порівняльною оцінкою предикторної цінності показників NT-proBNP та ST2.

Розподіл пацієнтів за госпітальними ускладненнями наведений на рисунку 5.4.

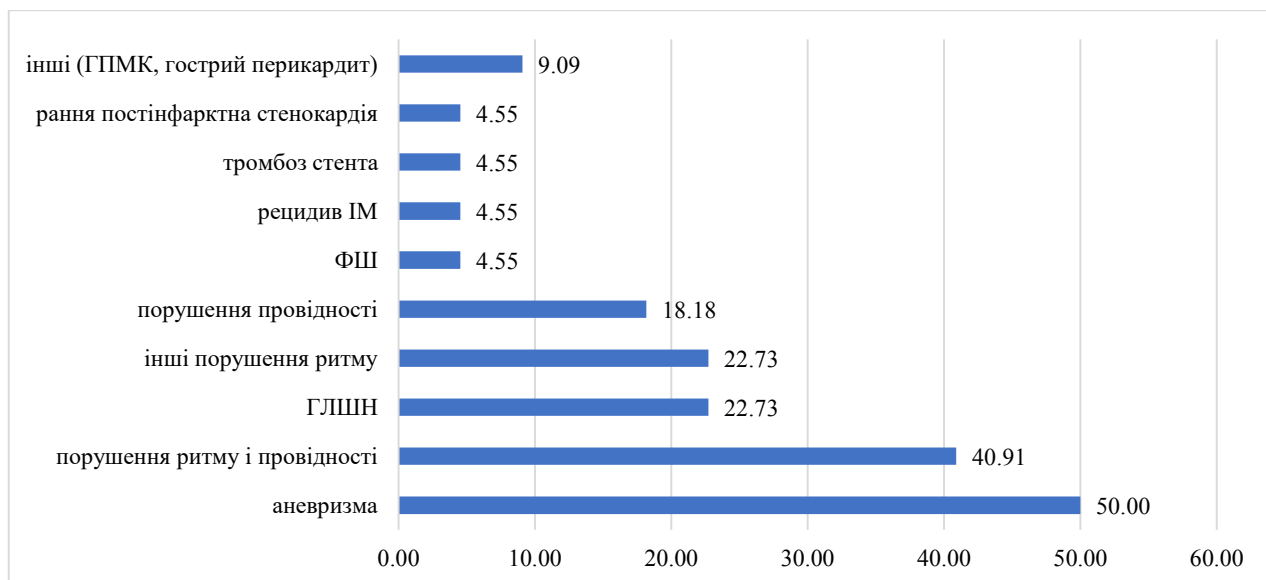


Рисунок 5.4 – Розподіл пацієнтів за госпітальними ускладненнями (%).
Примітки: ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ФШ – фібриляція шлуночків; ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність

Порівняльна характеристика клінічно-анамнестичних показників в досліджених підгрупах наведена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Порівняльна характеристика клінічно-анамнестичних показників пацієнтів у групах із серцево-судинними ускладненнями і без ускладнень

Показники	Група А (n=22)		Група Б (n=38)		P
	n	%	n	%	
Вік					
до 50 р.	6	27,27	3	7,89*	0,04
50-59 р.	9	40,91	13	34,21	0,60
60-69 р.	5	22,73	16	42,11	0,13
≥70 р.	2	9,09	6	15,79	0,46
Стать					
чоловіки	18	81,82	32	84,21	0,81
жінки	4	18,18	6	15,79	0,81
Скарги					
задишка	13	59,09	16	42,11	0,20
серцебиття	8	36,36	9	23,68	0,29
холодний піт	9	40,91	1	2,63*	<0,001
атиповий перебіг	3	13,64	2	5,26	0,26

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6
Чинники ризику					
артеріальна гіпертензія	20	90,91	37	97,37	0,27
ЦД 2 типу	6	27,27	8	21,05	0,58
куріння	15	68,18	22	57,89	0,43
спадковість	4	18,18	11	28,95	0,35
проф. шкідливість	7	31,82	16	42,11	0,43
надмірне вживання алкоголю	9	40,91	17	44,74	0,77
АО	11	50,00	9	23,68*	0,02
ІВО \geq 1,1	13	59,09	21	55,26	0,77
Дані КАГ					
ЛКА стовбур	1	4,55	0	0	0,19
ПМШГ проксимальний сегмент	14	63,64	14	36,84*	<0,05
ПМШГ медіальний сегмент	8	36,36	14	36,84	0,97
ПМШГ дистальний сегмент	1	4,55	1	2,63	0,69
ОГ проксимальний сегмент	4	18,18	10	26,32	0,47
ОГ медіальний сегмент	3	13,64	6	15,79	0,82
ОГ дистальний сегмент	1	4,55	1	2,63	0,69
ПКА проксимальний сегмент	6	27,27	11	28,95	0,89
ПКА медіальний сегмент	3	13,64	11	28,95	0,18
ПКА дистальний сегмент	1	4,55	5	13,16	0,28
діагональна гілка	5	22,73	8	21,05	0,88
хронічні оклюзії	7	31,82	7	18,42	0,24
проведено стентування	19	86,36	33	86,84	0,96
рекомендовано АКШ	1	4,55	2	5,26	0,90
Дані ЕхоКГ					
ФВ \leq 50 %	16	72,73	10	26,32*	<0,001
знижена сегментарна скоротливість міокарда ЛШ	20	90,91	27	71,05	0,07

Примітка: * - $p < 0,05$ – статистично значима різниця між показниками груп А і Б.

Встановлено, що пацієнти із серцево-судинними ускладненнями (група А) порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б) були молодшого віку (до 50 років) ($p=0,04$), у них достовірно частіше виявлялись ураження проксимального сегмента ПМШГ ЛКА та знижена ФВ ЛШ ($p < 0,05$). Серед цих пацієнтів достовірно переважали особи з АО ($p=0,02$).

При поступленні у стаціонар середні показники NT-proBNP були незначно вищими у пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями (група А) (612,8 [489,5;

860,4] пг/мл), порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б) (598,6 [326,6; 913,1] пг/мл, $p > 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Значення показників NT-proBNP (пг/мл) і ST2 (нг/мл) у пацієнтів зі STEMI залежно від перебігу захворювання (при поступленні у стаціонар і на 10-ту добу лікування) (Me[Q1;Q3])

Показники	Група А (ранні ускладнення)		Група Б (без ускладнень)	
	Початковий рівень	На 10-й день лікування	Початковий рівень	На 10-й день лікування
NT-proBNP, пг/мл	612,8 [489,5; 860,4]	340 [188; 434,5] [#]	598,6 [326,6; 913,1]	190,1 [113,3; 355,3] ^{* #}
ST2, нг/мл	61,1 [44,8; 133,6]	23,7 [18,8; 28,3] [#]	40,8 [33,1; 64,3] [*]	24,0 [19,7; 28,7] [#]

Примітки: * - статистично значима ($p < 0,05$) різниця між показниками груп А та Б;

- статистично значима ($p < 0,01$) різниця в динаміці лікування.

При повторному визначенні біомаркера NT-proBNP в обох групах пацієнтів спостерігалось суттєве його зниження ($p < 0,01$), незалежно від перебігу ГІМ: на 44,52 % - у групі А та 68,24 % - у групі Б. Однак, слід відмітити, значення NT-proBNP пацієнтів групи А на 10-й день спостереження достовірно переважали відповідні показники осіб групи Б ($p < 0,05$).

При госпіталізації середні показники ST2 були достовірно вищими у пацієнтів із виявленими серцево-судинними ускладненнями (61,1 [44,8; 133,6] нг/мл – група А) порівняно з пацієнтами без ускладнень (40,8 [33,1; 64,3] нг/мл – група Б, $p < 0,05$). При повторному визначенні маркера ремоделювання міокарда ST2 в обох групах пацієнтів спостерігалось значне ($p < 0,001$) його зниження: до 23,7 [18,8; 28,3] нг/мл (А) і 24 [19,7; 28,7] нг/мл (Б), відповідно, без достовірної різниці між групами. Оскільки в усіх пацієнтів показники ST2 на 10-у добу стаціонарного лікування повернулись до норми, то ми розцінили це як сприятливий подальший прогноз захворювання, очевидно зумовлений стентуванням інфаркт-пов'язаної коронарної артерії.

5.4 Роль показників ST2 і NT-proBNP у виникненні ранніх серцево-судинних ускладнень

Проведено порівняльний аналіз ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI (n=60) залежно від показників, що відрізняються від норми. Доведено (p=0,004), що відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів із нормальною масою тіла (п. Іб) при ФВ менше 50 % є в 2,43 раза більшим, ніж у пацієнтів із збереженою ФВ (RR=2,43, при 95 % ДІ від 1,13 до 5,22) (табл. 5.4). Також встановлено, що у цих пацієнтів при перевищенні референтних значень показника NT-proBNP при госпіталізації ризик ускладнень зростає на 92 % (RR=1,92 [1,32; 2,80], p=0,035). Доведено (p=0,017), що відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів Іб підгрупи при рівні глюкози більше 6,1 ммоль/л є в 1,39 раза більшим, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем глюкози (RR=1,39, при 95 % ДІ від 1,09 до 2,26). В той же час вплив інших наведених показників на виникнення ускладнень у пацієнтів п. Іб є не доведеним (p>0,05).

Таблиця 5.4

Значення відносного ризику (RR) виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (п. І) залежно від наявності показників, відмінних від норми

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		Критерій умовної незалежності Кокрена (p)
		Нижня межа	Верхня межа	
ФВ<50 %	2,43	1,13	5,22	0,004
Глюкоза>6,1 ммоль/л	1,39	1,09	2,26	0,017
NT-proBNP>125 пг/мл	1,92	1,32	2,80	0,035
NT-proBNP*>125 пг/мл	1,50	0,76	2,95	0,25
ST2>35нг/мл	1,49	0,78	2,84	0,25
ST2*>35нг/мл	1,83	0,36	9,35	0,36

Примітки: *– повторне визначення на 10-ту добу спостереження.

Найчастіше спостерігали таке серцево-судинне ускладнення як гостра аневризма ЛШ. Доведено (p=0,001), що відносний ризик виникнення гострої

аневризми ЛШ у пацієнтів п. Іб зі зниженою ФВ ЛШ є в 1,84 раза вищим, ніж у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ (RR=1,84 при 95 % ДІ від 1,17 до 2,88) (табл. 5.5). У 2,61 раза зростав ризик виникнення гострої аневризми ЛШ при перевищенні референтних значень показника ST2 (p=0,03). Вплив інших наведених показників на виникнення аневризми є не доведеним (p>0,05).

Таблиця 5.5

Значення відносного ризику (RR) виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (п. Іб) залежно від наявності показників, відмінних від норми

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		Критерій умовної незалежності Кокрена (p)
		Нижня межа	Верхня межа	
ФВ<50 %	1,84	1,17	2,88	<0,001
Глюкоза>6,1 ммоль/л	0,97	0,76	1,24	0,81
NT-proBNP>125 пг/мл	1,25	1,03	1,52	0,62
NT-proBNP*>125 пг/мл	1,23	0,85	1,77	0,31
ST2>35нг/мл	0,97	0,66	1,42	0,88
ST2*>35нг/мл	2,61	0,52	13,03	0,03

Примітки: *– повторне визначення на 10-ту добу спостереження.

Доведено (p=0,049), що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів Пб підгрупи зі зниженою ФВ ЛШ є в 1,21 раза більшим, ніж у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ (RR=1,21 [1,10; 1,52]) (табл.5.6). Вплив інших наведених показників на виникнення гострої аневризми ЛШ є статистично незначимим (p>0,05).

Щодо пацієнтів зі STEMI та ожирінням(п. ІІб), то доведено (p=0,001), що відносний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень в осіб зі зниженою ФВ ЛШ є в 2,29 раза більшим, ніж у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ при 95 % ДІ від 1,31 до 4,01 (табл. 5.7). Вплив інших наведених показників на виникнення ускладнень є не доведеним (p>0,05).

Таблиця 5.6

Відносний ризик (RR) виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMI та надмірною масою тіла (п. Пб) залежно від наявності показників, відмінних від норми

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		Критерій умовної незалежності Кокрена (p)
		Нижня межа	Верхня межа	
ФВ<50 %	1,21	1,10	1,52	0,049
Глюкоза>6,1 ммоль/л	1,03	0,86	1,23	0,74
NT-proBNP>125 пг/мл	1,06	0,95	1,18	0,81
NT-proBNP*>125 пг/мл	1,07	0,94	1,21	0,66
ST2>35нг/мл	1,13	0,95	1,35	0,53
ST2*>35нг/мл	1,08	0,77	1,51	0,64

Примітки: * – повторне визначення на 10-ту добу спостереження.

Таблиця 5.7

Відносний ризик (RR) виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI та ожирінням (п. Пб) залежно від наявності показників, відмінних від норми

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		Критерій умовної незалежності Кокрена (p)
		Нижня межа	Верхня межа	
ФВ<50 %	2,29	1,31	4,01	0,001
Глюкоза>6,1 ммоль/л	1,04	0,64	1,71	0,87
NT-proBNP>125 пг/мл	-			
NT-proBNP*>125 пг/мл	1,41	0,67	2,94	0,44
ST2>35нг/мл	1,59	0,75	3,40	0,31
ST2*>35нг/мл	-			

Примітки: * – повторне визначення на 10-ту добу спостереження.

Доведено ($p < 0,001$), що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів із ожирінням (п. Пб) зі зниженою ФВ ЛШ є в 1,67 раза більшим, ніж у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ при 95 % ДІ від 1,20 до 2,34. Також встановлено, що у цих пацієнтів при перевищенні значення норми показника NT-proBNP на 10-й день стаціонарного лікування ризик ускладнень зростає на 50 % (RR=1,50 [1,08; 2,15],

$p=0,02$) (табл. 5.8). Вплив інших наведених показників на виникнення гострої аневризми ЛШ є статистично незначимим ($p>0,05$).

Таблиця 5.8

Значення відносного ризику (RR) виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMІ та ожирінням (п.ІІІб) залежно від наявності показників, відмінних від норми

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		Критерій умовної незалежності Кокрена (p)
		Нижня межа	Верхня межа	
ФВ<50 %	1,67	1,20	2,34	<0,001
Глюкоза>6,1 ммоль/л	0,92	0,65	1,29	0,59
NT-proBNP>125 пг/мл	-			
NT-proBNP*>125 пг/мл	1,50	1,08	2,15	0,02
ST2>35нг/мл	0,98	0,53	1,83	0,95
ST2*>35нг/мл	1,02	0,55	1,90	0,95

Примітки: * – повторне визначення на 10-ту добу спостереження.

Доведено ($p=0,049$), що відносний ризик виникнення ГЛШН у пацієнтів ІІІб підгрупи при ФВ менше 50 % є в 1,21 раза більшим, ніж у пацієнтів з нормальною ФВ (RR=1,21, при 95% ДІ від 1,10 до 1,53) (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Відносний ризик (RR) виникнення ГЛШН у пацієнтів зі STEMІ та ожирінням (п. ІІІб) залежно від наявності показників, відмінних від норми

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		Критерій умовної незалежності Кокрена (p)
		Нижня межа	Верхня межа	
ФВ<50 %	1,21	1,10	1,53	0,049
Глюкоза>6,1 ммоль/л	0,91	0,69	1,21	0,48
NT-proBNP>125 пг/мл	-			
NT-proBNP*>125 пг/мл	1,07	0,94	1,23	0,60
ST2>35нг/мл	1,21	1,10	1,51	0,04
ST2*>35нг/мл	1,88	1,07	5,05	0,02

Примітки: 1 – при поступленні; 2 – на 10-ту добу спостереження.

Встановлено, що у пацієнтів із ожирінням (п. IIIб) при перевищенні значення норми показника ST2 при госпіталізації ризик виникнення ГЛШН зростає на 21 % (RR=1,21 [1,10; 1,51], p=0,04), а при перевищенні значення норми показника ST2 на 10 добу стаціонарного лікування цей ризик зростає на 88 % (RR=1,88 [1,07; 5,05], p=0,02).

5.5 Діагностична цінність показників ST2 і NT-proBNP у пацієнтів зі STEMI та їх прогностичне значення у виникненні ранніх серцево-судинних ускладнень

При проведенні ROC-аналізу у пацієнтів зі STEMI встановлено, що за наявності концентрації NTproBNP \geq 264,2 пг/мл при госпіталізації AUC рівна 0,804 (95 % ДІ: 0,691-0,917; p<0,001), а за наявності рівня ST2 \geq 35,4 нг/мл – 0,843 (95 % ДІ: 0,740-0,947; p<0,001) (рис. 5.5). Ці показники можна розглядати як маркери виникнення серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді, а саме таких як гостра СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, порушення ритму і провідності (чутливість – 95,5 %, специфічність – 68,4 % для NTproBNP; чутливість – 90,9 %, специфічність – 60,5 % для ST2).

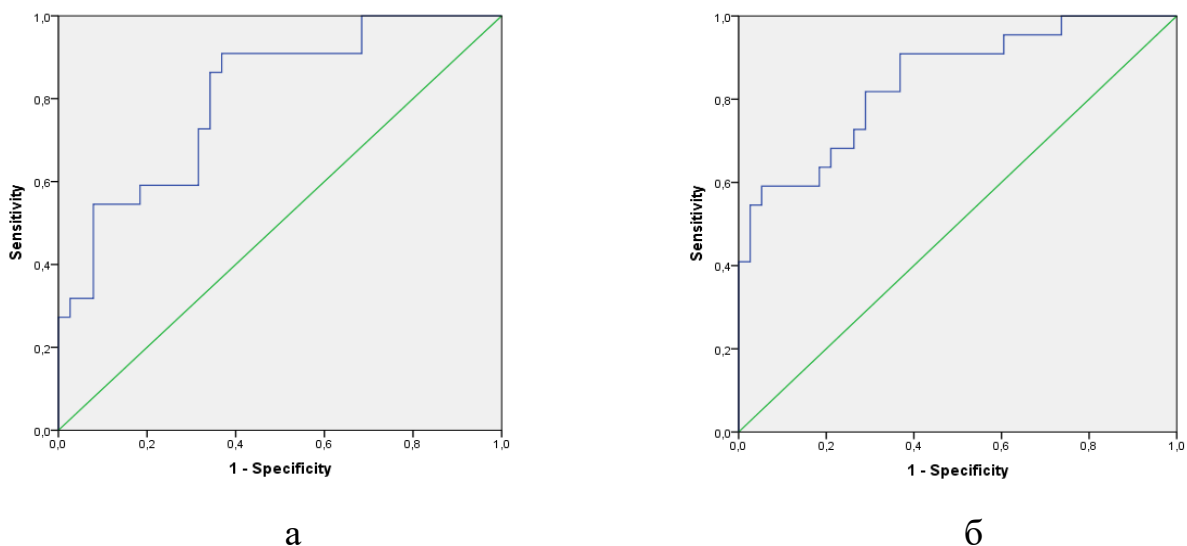


Рисунок 5.5 – ROC-крива значень показників NT-proBNP (а) та ST2 (б) при госпіталізації у стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень

Визначення при госпіталізації двох зазначених біомаркерів одночасно збільшує їх прогностичну цінність у пацієнтів зі STEMI (AUC рівна 0,849 (95% ДІ: 0,752-0,947; $p < 0,001$); чутливість – 100,0 %, специфічність – 78,9 %), що розширює можливості прогнозування важчого перебігу захворювання та загрози появи серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді (рис. 5.6).

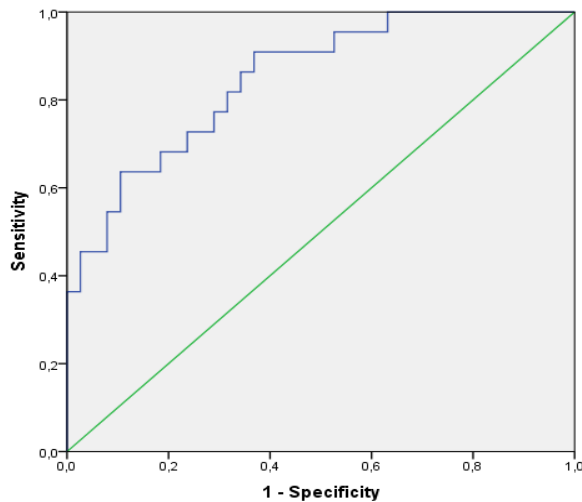
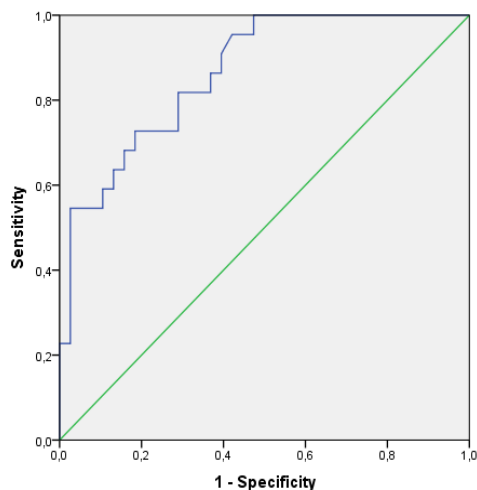


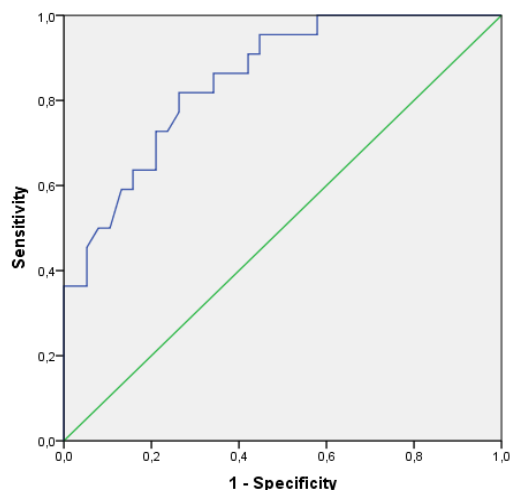
Рисунок 5.6 – ROC-крива комбінації значень показників NTproBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI при госпіталізації у стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень

При проведенні ROC-аналізу у пацієнтів зі STEMI на 10-ту добу лікування встановлено, що за наявності концентрації NT-proBNP $\geq 141,5$ нг/мл AUC була рівною 0,864 (95% ДІ: 0,774-0,954; $p < 0,001$), а за наявності рівня ST2 $\geq 28,4$ пг/мл – 0,850 (95% ДІ: 0,755-0,945; $p < 0,001$) (для NT-proBNP чутливість – 100 %, специфічність – 60,5 %; для ST2 чутливість – 95,5 %, специфічність – 57,9 %) (рис. 5.7).

При визначенні у пацієнтів зі STEMI на 10-ту добу спостереження комбінації обидвох біомаркерів одночасно AUC складала 0,870 (95% ДІ: 0,782-0,957; $p < 0,001$) (чутливість – 100,0 %, специфічність – 81,6 %) (рис. 5.8).



а



б

Рисунок 5.7 – ROC-крива значень показників NTproBNP (а) та ST2 (б) у пацієнтів зі STEMI на 10-ту добу спостереження у стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень

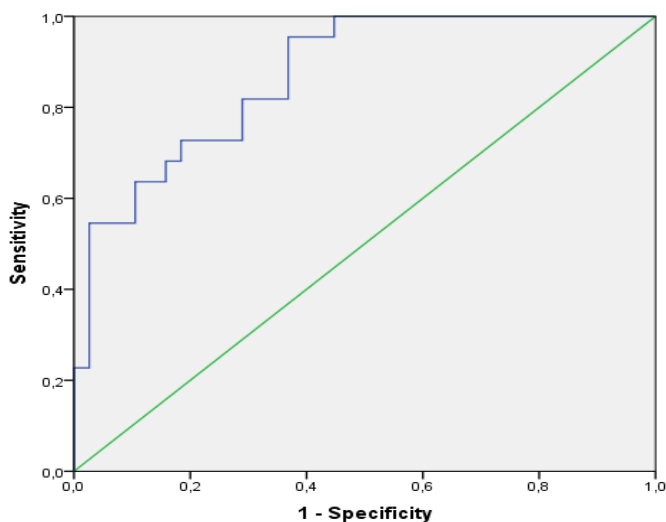


Рисунок 5.8 – ROC-крива комбінації значень показників NTproBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI на 10-ту добу спостереження у стратифікації ризику виникнення ранніх серцево-судинних ускладнень

Висновки до розділу 5. Біомаркер ST2 можна розглядати як предиктор виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів зі STEMI в ранній післяінфарктний період. Наявність прямого, середньої сили кореляційного зв'язку

між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI, як при поступленні у стаціонар, так і через 10 днів спостереження, вказує на можливість комплексної оцінки стану ремоделювання міокарда при застосуванні цих біомаркерів, з врахуванням як дилатації стінок ЛШ, так і їх фіброзування.

Значення NT-proBNP у пацієнтів, в яких виникали ускладнення в ранній післяінфарктний період, залишаються на 10-й день спостереження достовірно вищими у порівнянні з відповідними у пацієнтів, в яких небажані події не виникали. Ці зміни слід враховувати при визначенні довготривалої лікувальної тактики – з метою покращення віддаленого прогнозу, а саме попередження прогресування патологічного ремоделювання міокарда.

Наявність АО погіршує перебіг STEMI: у таких пацієнтів вищі значення біомаркерів ремоделювання міокарда NT-proBNP та ST2 і достовірно частіше виникають ускладнення в ранній післяінфарктний період.

Одночасне підвищення рівнів NT-proBNP та ST2 дозволяє прогнозувати (з більшою чутливістю та специфічністю) важчий перебіг захворювання та загрозу виникнення серцево-судинних ускладнень упродовж госпітального періоду лікування.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [38, 90] та апробовані на наукових форумах [4-6, 89, 91].

РОЗДІЛ 6

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КЛІТИН КРОВІ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

За допомогою електронно-мікроскопічного дослідження проаналізовані ультраструктурні зміни клітин крові у пацієнтів з ГІМ за наявності надмірної маси тіла та ожиріння, а також інших ФР ІХС (АГ, ЦД, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, професійні шкідливості, а також COVID-19).

6.1 Ультраструктурні дослідження тромбоцитів осіб контрольної групи (практично здорових осіб) та пацієнтів з ГІМ без супутньої патології

У практично здорових осіб (група контролю) тромбоцити мали здебільшого дископодібну форму і були подібними між собою за конфігурацією, розмірами та електронно-оптичною щільністю цитоплазми (рис. 6.1).

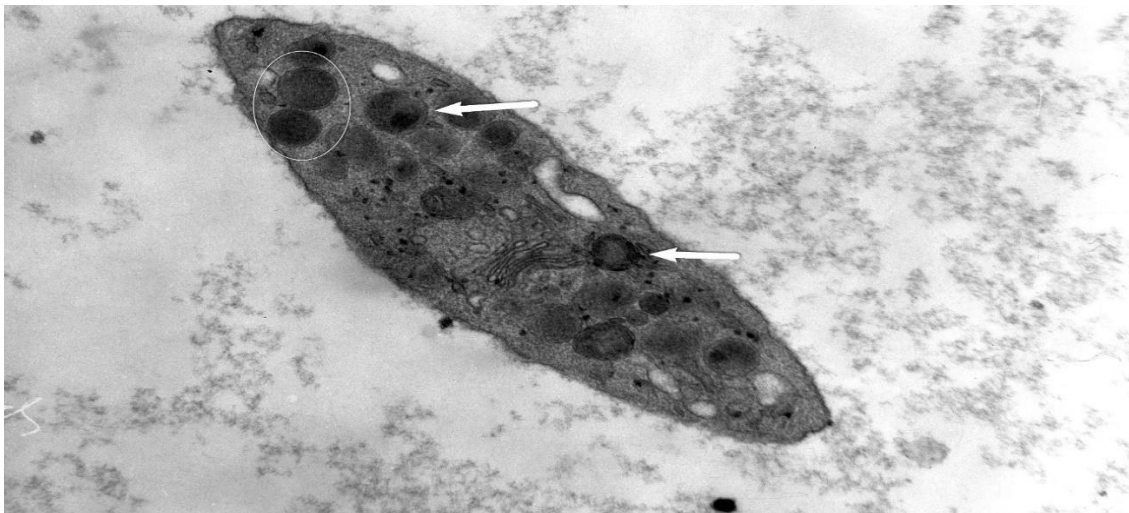


Рис. 6.1 – Ультраструктура тромбоцита дископодібної форми, який містить значну кількість α -гранул (\rightarrow) та щільних гранул (O). Венозна кров. Контрольне дослідження. Пацієнт Р., 35 р. Збільш. x 12000 [24].

Вони були обмежені цитоплазматичною мембраною та містили звичний набір органел, зокрема тромбоцитарні та щільні гранули, поодинокі мітохондрії, мікротрубочки і мікрофіламенти. У практично здорових осіб переважали «класичні» тромбоцити: середніх розмірів, овальної форми, з помірною кількістю органел (1-3 мітохондрії, 2-3 щільні гранули, 10-15 α -гранул); без псевдоподій. «Молоді» тромбоцити становили приблизно 15 % серед усіх кров'яних пластинок. Вони були овальної форми, середніх розмірів, із великою кількістю органел, натомість «старі» тромбоцити склали лише 10 % і містили мало органел.

При ультраструктурному дослідженні клітин крові пацієнтів з ГІМ ми виявили, що тромбоцити здебільшого мали класичні ознаки активації: набряк цитоплазми, скупчення тромбоцитарних гранул у центральній частині тромбоцитів та наявність цитоплазматичних виступів і мікроворсинок (рис 6.2).

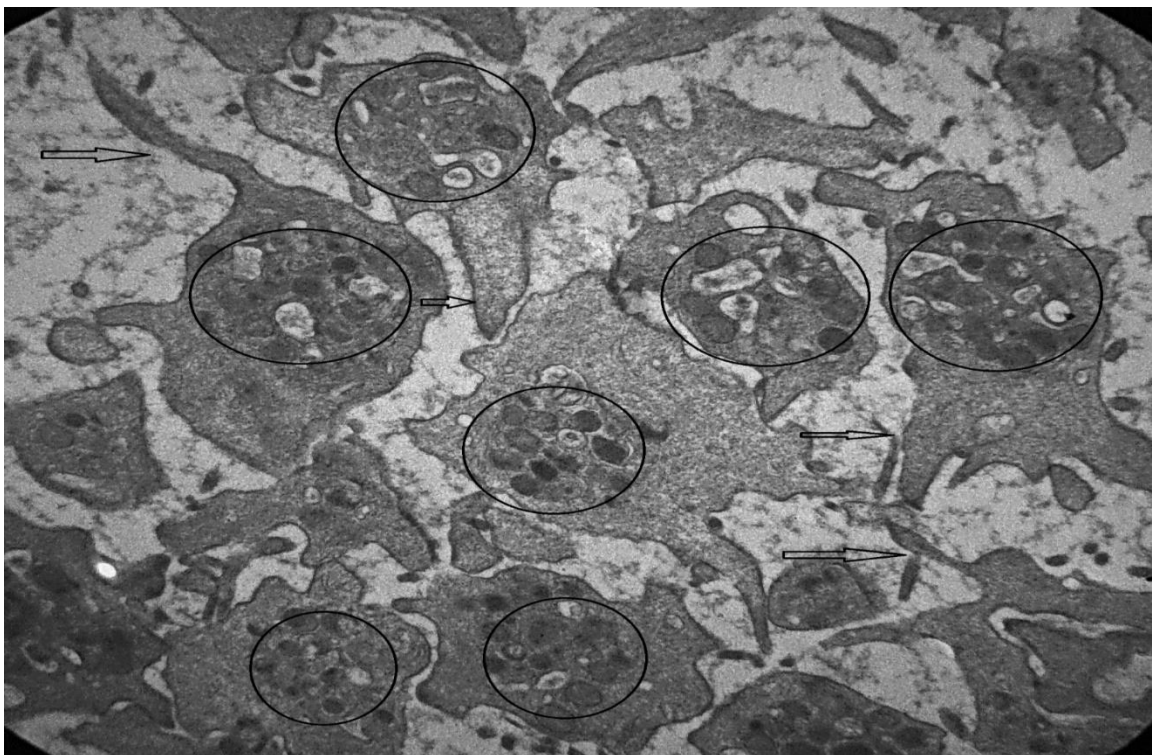


Рис. 6.2 – Ультраструктура активованих тромбоцитів. Венозна кров. Пацієнтка Ф., 79 р. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, ускладнений кардіогенним шоком і повною АВ-блокадою. (O) - тромбоцитарні гранули, (\rightarrow) – псевдоподії. Збільш. x 7000.

Також тромбоцити набували значної деформації та дезорганізації і внутрішню структуру, що не спостерігалось в контрольній групі. Деякі з пластинок були повністю або частково дегранульовані, що відоюражало тяжкість фонових станів. Також спостерігали численні псевдоподії (вирости цитоплазми), за допомогою яких тромбоцити контактували між собою, а також з іншими клітинами, утворюючи конгломерати чи клітинні асоціації.

6.2 Ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з ГІМ за наявності різних факторів ризику

Доцільно зазначити, що різні фактори ризику ІХС суттєво впливають на ультраструктуру та функціональний стан клітин крові, зокрема тромбоцитів. Відтак, від морфо-функціонального стану кров'яних пластинок залежить їх здатність до агрегації та утворення тромбів.

З метою вивчення функціональної активності тромбоцитів ми досліджували співвідношення різних за формою кров'яних пластинок, щільність гранул, їх кількість, а також форму псевдоподій, що може зумовити резистентність до антитромбоцитарних препаратів, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком коронаротромбозу.

При ультраструктурному дослідженні клітин крові пацієнтів з ожирінням за наявності ГІМ спостерігали активацію тромбоцитів, що проявлялося концентрацією тромбоцитарних гранул у їх центральній частині (рис. 6.3).

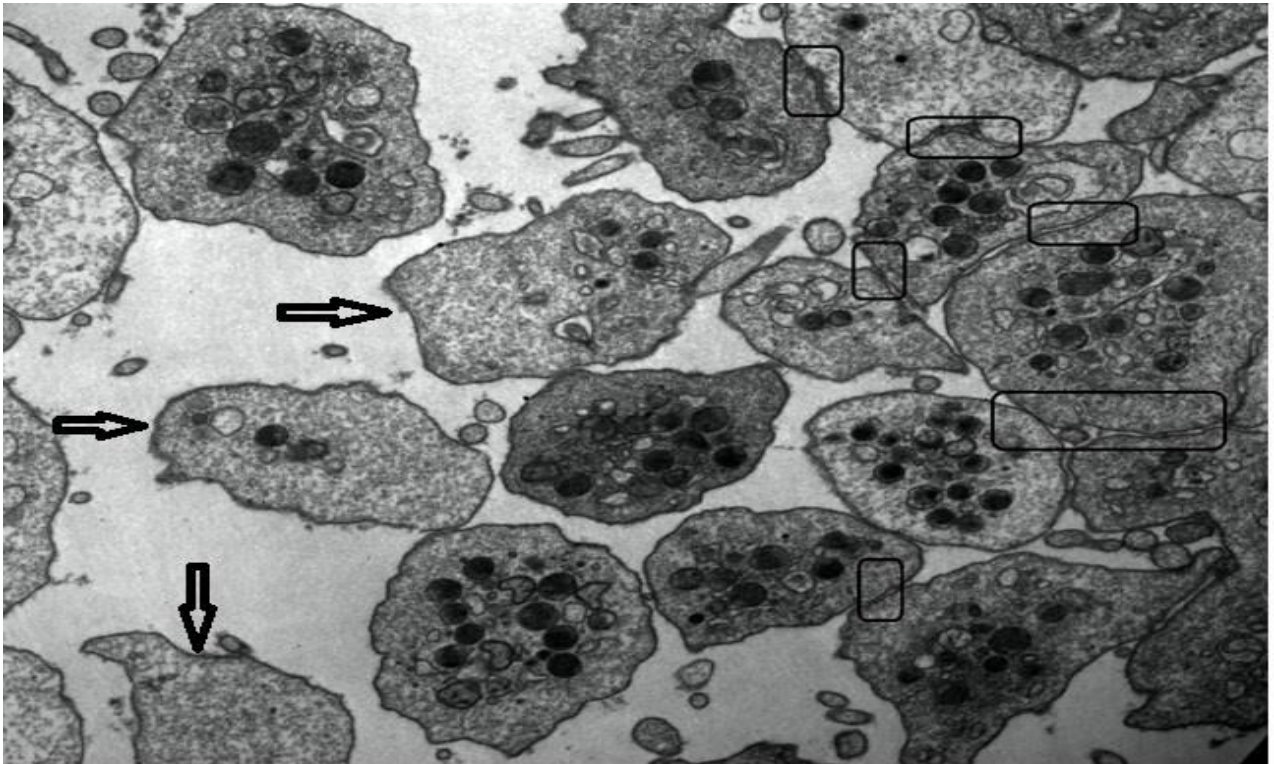


Рис. 6.3 – Ультраструктура переважно набряклих, дегранульованих (→) і дегенеративно змінених пластинок, які мають ознаки підвищеної адгезивності (□). Пацієнтка Р., 75 р. Гострий повторний ІМ без елевації сегмента ST. Післяінфарктний кардіосклероз. набряк легень. Ожиріння II ст. Збільш. x 6000.

Активовані пластинки контактували між собою та з іншими клітинами крові за допомогою численних цитоплазматичних виступів і псевдоподій. Деякі тромбоцити були повністю або частково дегранульовані, про що свідчила відсутність тромбоцитарних гранул в цитоплазмі кров'яних пластинок.

Виражені зміни тромбоцитів ми спостерігали у пацієнтів з ГІМ за наявності АГ (рис. 6.4).

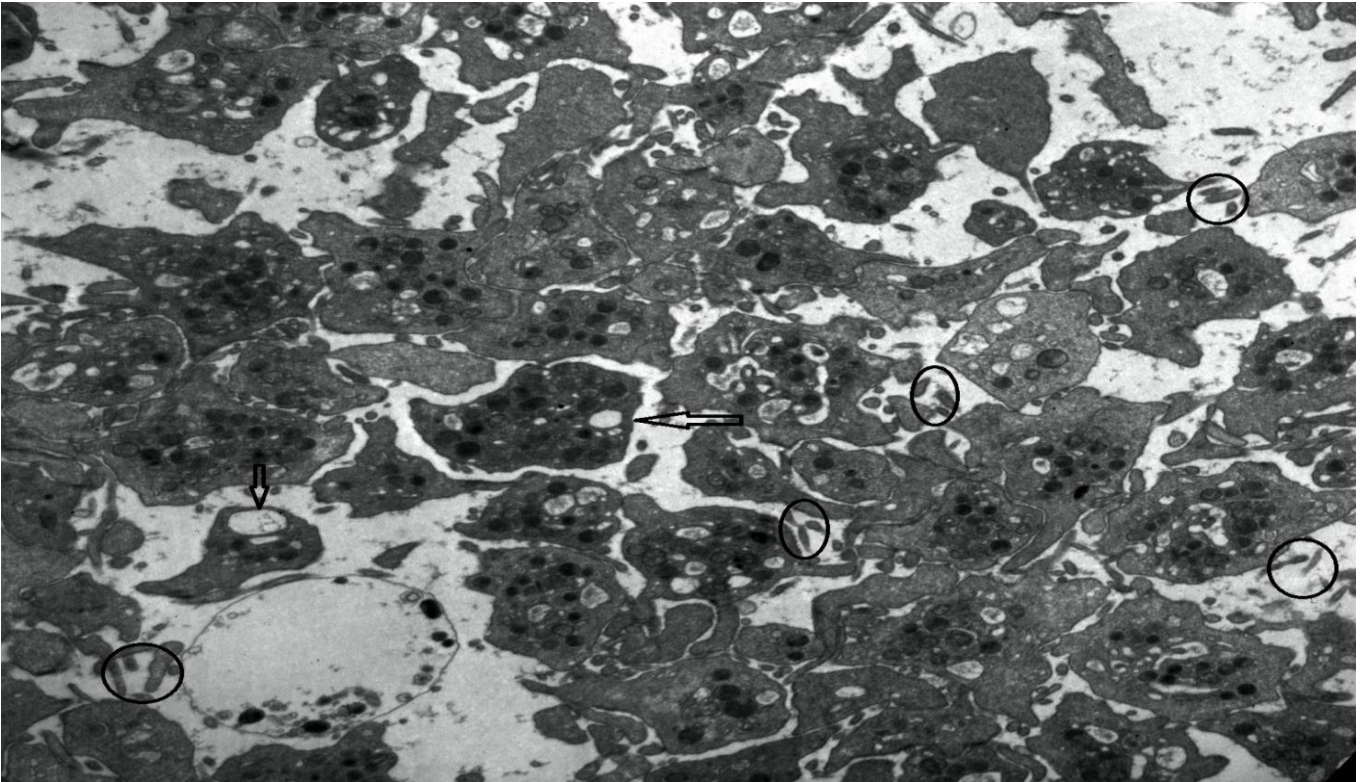


Рис. 6.4 – Електронна мікрофотографія темних і дегенеративно змінених тромбоцитів з ознаками їх кальцифікації. Про апоптоз тромбоцитів свідчить мікроклазматоз псевдоподій (O) і вакуолізація цитоплазми (→), а також їх надмірна осміюфілія. Пацієнт Т., 61 р. Гострий ІМ з елевацією сегмента ST. АГ III ст. Збільш. x 5000.

При цьому звертала на себе увагу виражена вакуолізація цитоплазми тромбоцитів та їх значна деформація, а також відщеплення (мікроклазматоз) псевдоподій та цитоплазматичних виступів, що відноситься до класичних ознак руйнування і загибелі їх шляхом апоптозу. При таких змінах тромбоцити стають резистентними до антитромбоцитарних препаратів. Також вони мають підвищену адгезивність і здатність до агрегації між собою, що, в свою чергу, призводить до порушень кровообігу.

При ультраструктурному дослідженні клітин крові у пацієнтів з ГІМ за наявності супутнього ЦД 2 типу, ми виявили виражений поліморфізм тромбоцитів та підвищену електронно-оптичну щільність їх цитоплазми, імовірною причиною була їх кальцифікація (рис. 6.5). Переважали дегенеративно змінені кров'яні пластинки. Також спостерігали зруйновані і осміюфільні (кальцифіковані) пластинки. Усі ці

зміни свідчили про знижену функціональну здатність тромбоцитів. Крім кальцифікації і вторинного некрозу тромбоцитів, звертали на себе увагу ознаки зниженої реактивності тромбоцитів, що проявлялися заокругленням їх форми та зменшеною кількістю тромбоцитарних гранул.

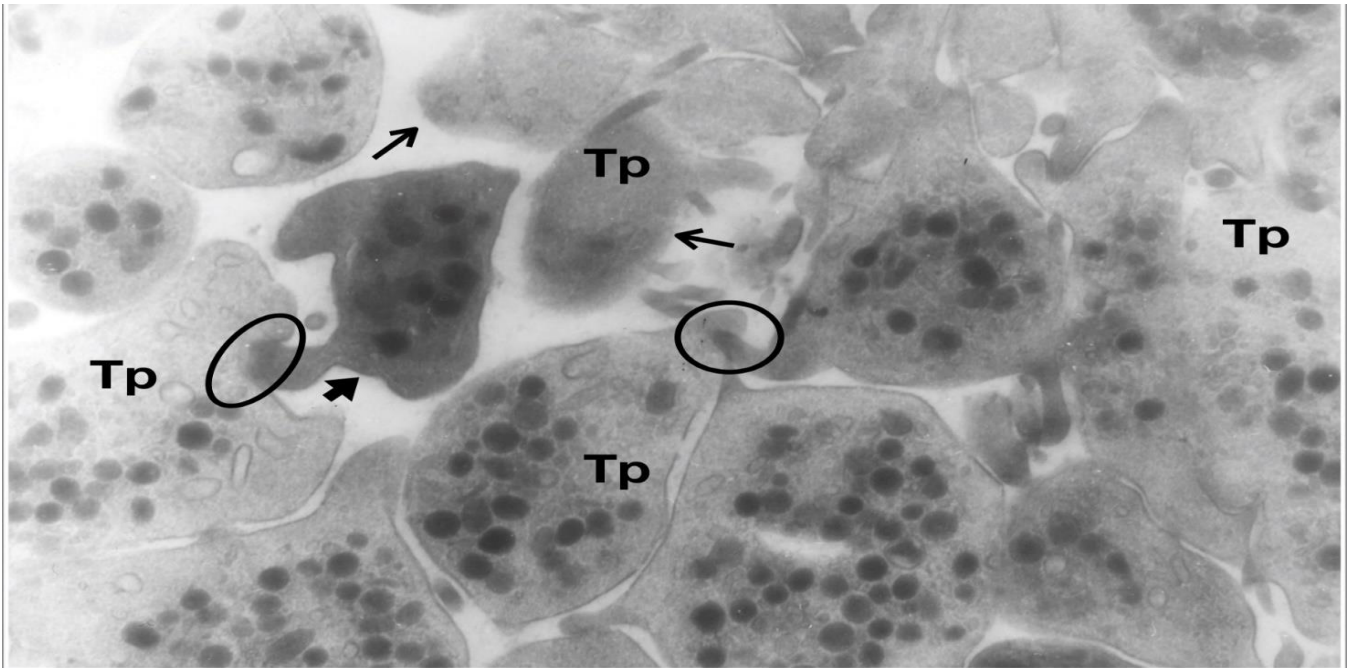


Рис. 6.5 – Електронна мікрофотографія. Більшість тромбоцитів значно набрякли (свідчить про їх знижену реактивність), заокругленої форми і без псевдоподій, але підвищеної адгезивності (O). Деякі пластинки повністю дегранульовані (→), а також значно кальцифіковані (►). Пацієнтка Л., 75 р. Гострий ІМ з елевацією скгмента ST. ЦД 2 типу, середньої важкості. Набряк легень. Збільш. x 9000 [30-31].

Дегранульовані пластинки переважно схильні до набряку і загибелі шляхом некрозу. Набряк і деструктивні зміни тромбоцитів сприяють їх «злипання» між собою. Зменшення осміофільних (кальцифікованих) пластинок в розмірах та відщеплення їх псевдоподій характерні для їх апоптозу. Ми спостерігали злиття цитоплазматичних мембран поряд розташованих тромбоцитів та їх псевдоподій, що свідчило про збільшену адгезивність набряклих, апоптично та некротично змінених тромбоцитів. Також виявляли взаємодію пластинок з поруч розташованими

лейкоцитами. Добре відомо про здатність останніх активувати тромбоцити та сприяти тромбоутворенню.

Ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів на тлі поєднання кількох факторів ризику, в тому числі тривалого впливу професійних шкідливостей, представлено на рис. 6.6.

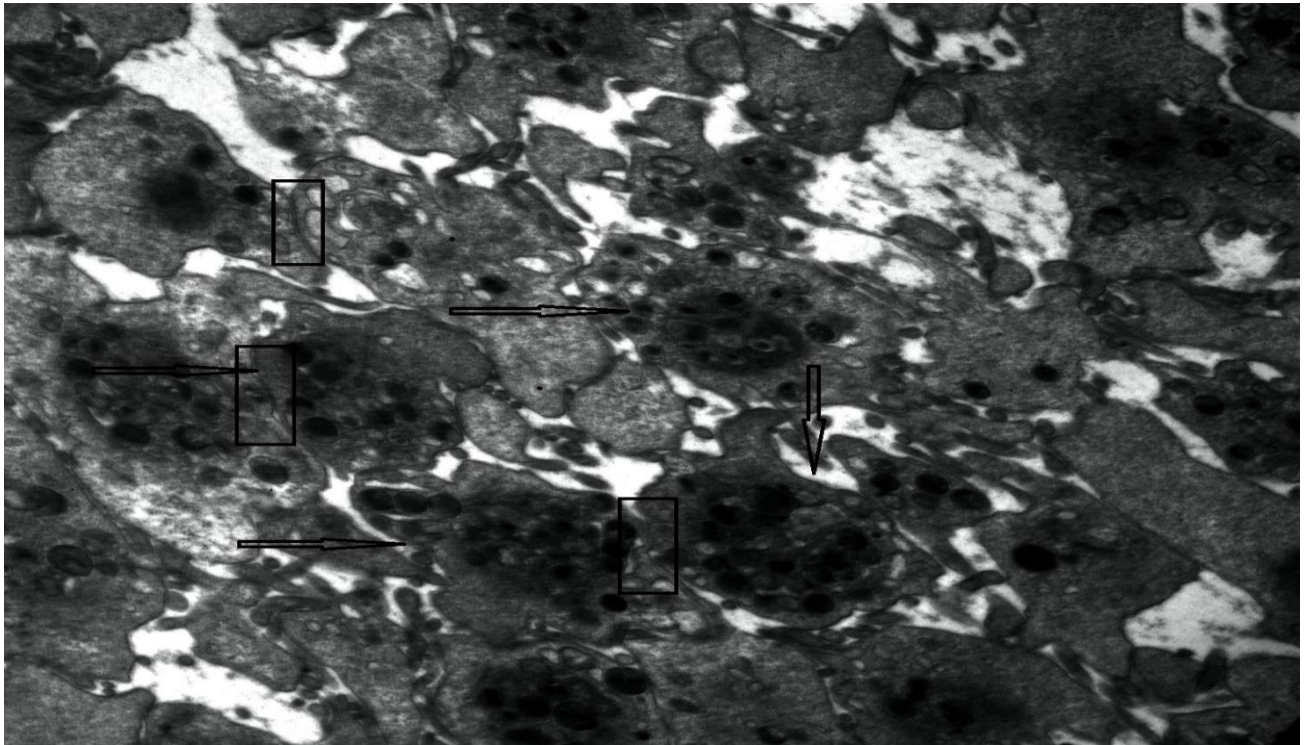


Рис. 6.6 – Електронна мікрофотографія. Ультраструктурні ознаки підвищеної адгезивності (□) кальцифікованих тромбоцитів (→) (класичні ознаки їх апоптозу. Серед них знаходяться гемолізовані платинки. Пацієнтка Є., 62р. ГІМ з елевацією сегмента ST. Гіпертонічна хвороба. ЦД 2 типу. Професійна шкідливість – пайка упродовж 20 років. Збільш. x 6000.

При дослідженні клітин крові пацієнтів, що мали професійні шкідливості (робота з фарбами, лаками, кислотами і лугами, отрутохімікатами та органічними пластмасами, пайка, зварювання, а також праця в умовах пилового забруднення повітря), було виявлено, що тромбоцити були різні за розмірами та формою, з мікроклазматозом псевдоподій. Тромбоцити мали підвищену електронно-оптичну щільність, що свідчило про їх кальцифікацію.

Особливу увагу приділяли вивченню впливу COVID-19 на ультраструктурні зміни клітин крові пацієнтів, які перенесли ГІМ. У пацієнтів, які перенесли ГІМ, але не хворіли на COVID-19 спостерігалась у більшій чи меншій мірі кальцифікація еритроцитів, тромбоцитів, а іноді – лейкоцитів (рис. 6.9).

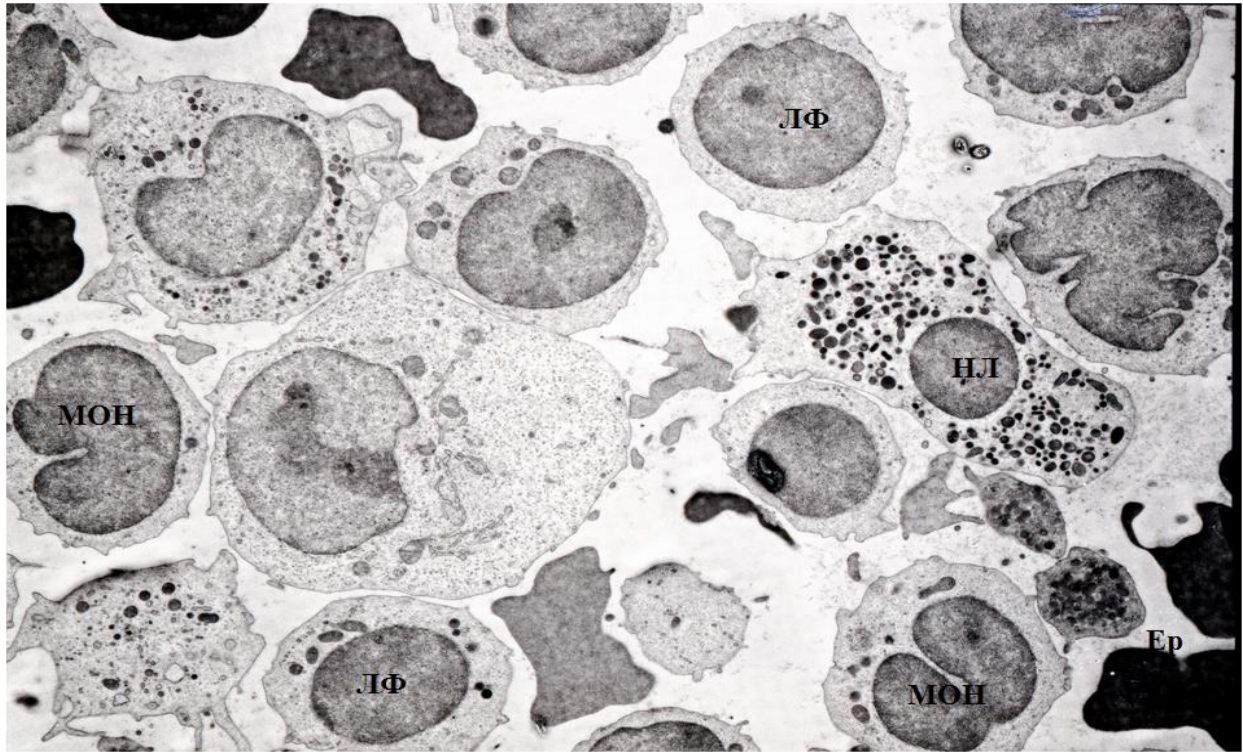


Рис. 6.7 – Електронна мікрофотографія. Ультраструктура клітин венозної крові у пацієнта з ГІМ. Серед них є нейтрофільний лейкоцит (НЛ), лімфоцит (ЛФ), моноцити (МОН), а також помірно кальцифіковані і деформовані еритроцити (Ер). Контрольне дослідження. Збільш. x 7000 [24].

За наявності перенесеного COVID-19 нами виявлено як кальцифікацію, так і руйнування еритроцитів і тромбоцитів, чого ми не спостерігали у пацієнтів, які не хворіли на COVID-19. Значно частіше у цих осіб виявляли ретикулоцити, ніж в групі порівняння (рис. 6.8).

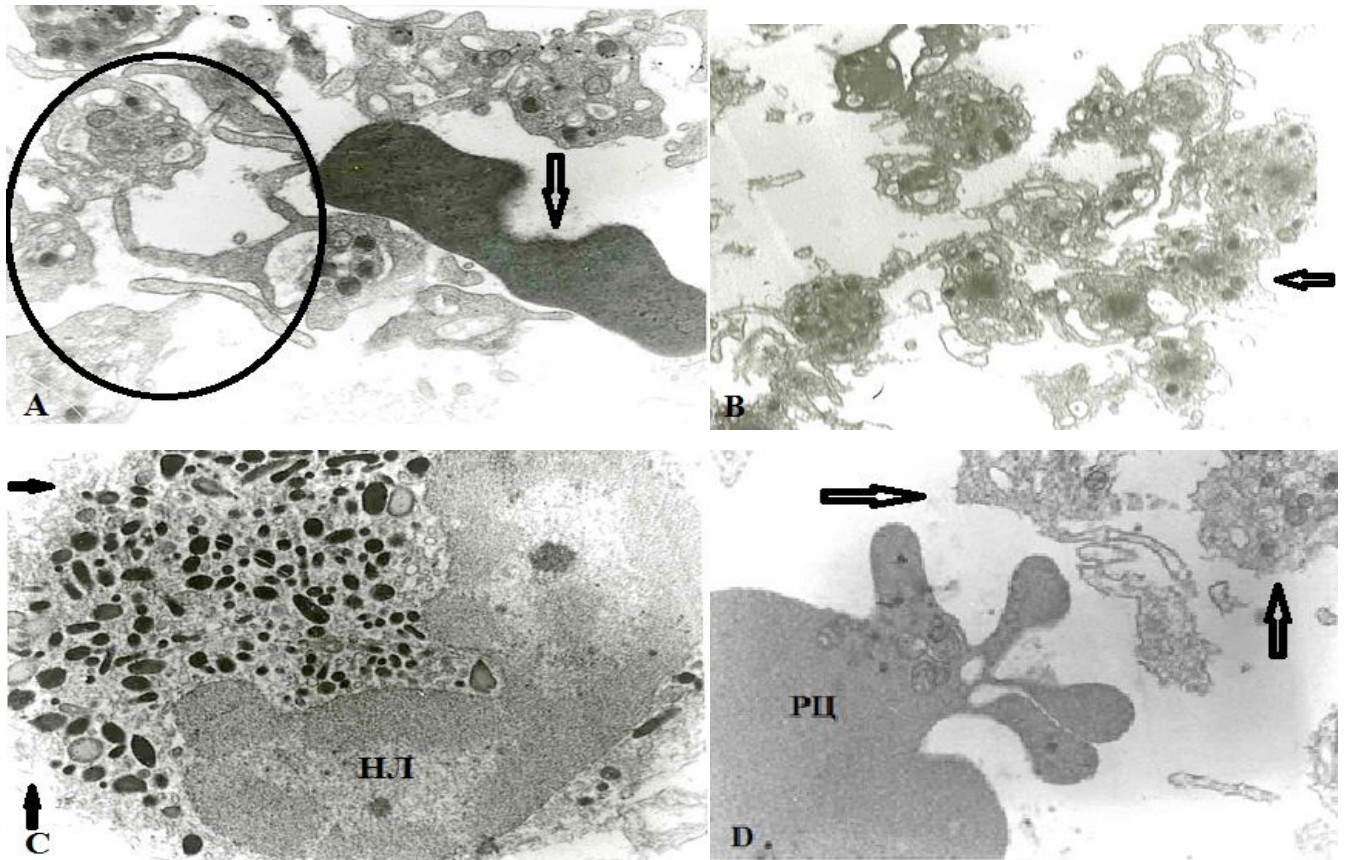


Рис. 6.8 – Електронні мікрофотографії. Пацієнт С., 40 р. COVID-19, легкий перебіг, амбулаторне лікування:

- А. «Надкучений» еритроцит (→), оточений дегранульованими, набряклими і некротично зміненими тромбоцитами (O);
- В. Дегранульовані тромбоцити (→), з ознаками їх набряку, лізису і некрозу;
- С. Нейтрофільний лейкоцит (НЛ) з ознаками лізису зовнішньої цитоплазматичної мембрани (→);
- Д. Ретикулоцит (РЦ) і некротично змінені тромбоцити (→). Збільш. x 3000-12000.

У пацієнтів з ГІМ та ЦД 2 типу за наявності COVID-19, окрім вираженої осміофілії, виявлено значну кількість значно деформованих, а також гемолізованих еритроцитів або з ознаками їх акантозу, які злипались між собою та з іншими деструктивно зміненими клітинами крові. Плазма крові, серед якої знаходились еритроцити, теж була надмірно осміофільною, що виникало у результаті гемолізу еритроцитів. Відтак, значна кількість еритроцитів була гемолізованою і за цих

обставин часто спостерігали лише їх «тіні», тобто утвори видовженої змієподібної форми зі стоншенням і гантелеподібним розширенням на кінцях (рис. 6.11).

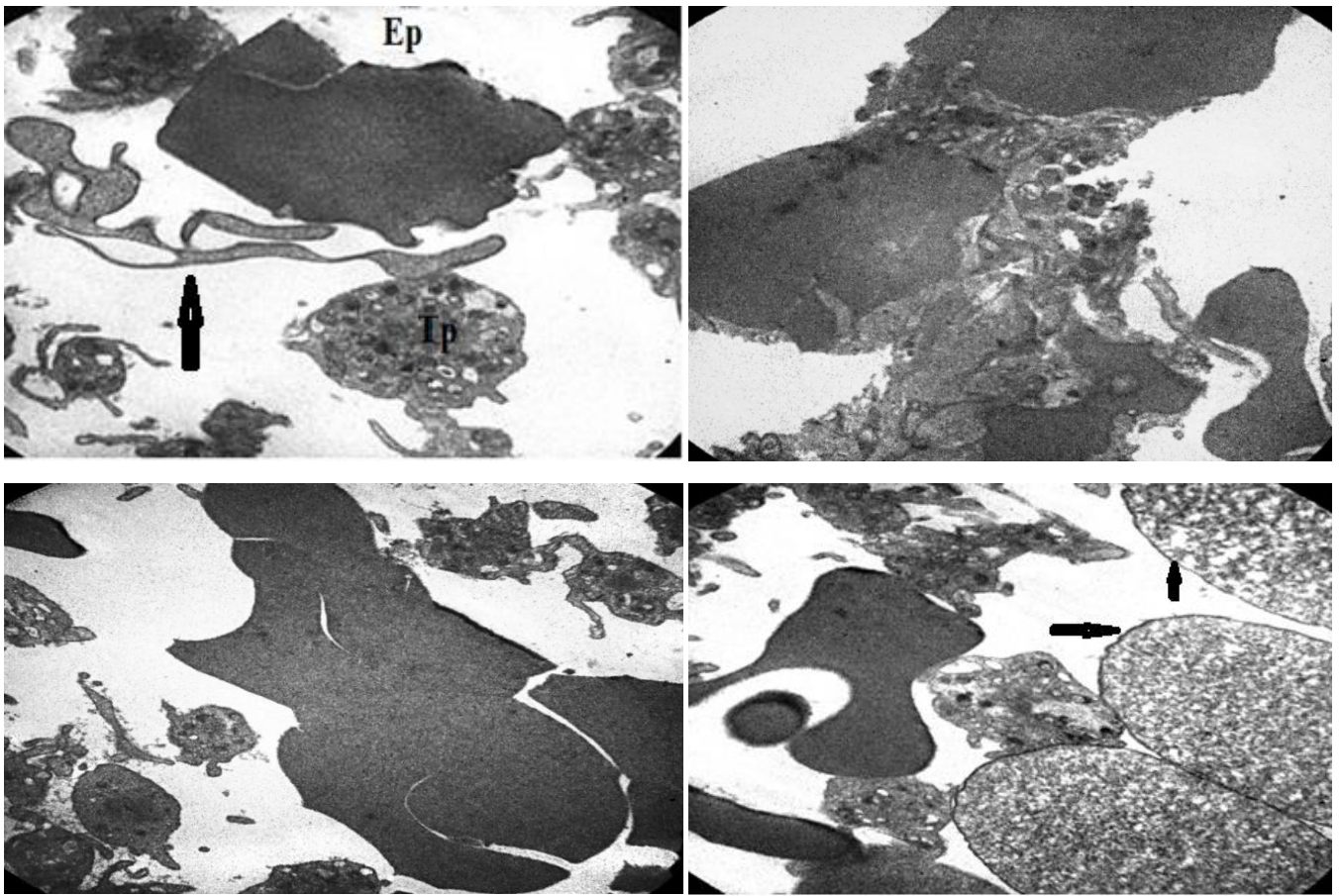


Рис. 6.9 – Електронні мікрофотографії. Деструктивні зміни клітин крові, характерні для COVID-19. Фрагментація кальцифікованих еритроцитів та їх злипання між собою (Er). Поява «тіней» гемолізованих еритроцитів (→). Кальцифікація тромбоцитів (Tr). Пацієнтка І., 58 р. ІХС. Гострий ІМ з елевацією сегмента ST. Гіпертонічна хвороба III стадія, 2 ступінь, ризик дуже високий. СН ІІА ст. Цукровий діабет 2 типу. Ожиріння. COVID-19, середньої тяжкості. Збільш. x 5000.

У випадках фрагментації деяких еритроцитів утворювались «кульки», покриті, очевидно, осміофільним фібрином. Окрім того, ми виявляли «нейтрофільні позаклітинні пастки», які можуть сприяти мікроемболізації судин більшості життєвоважливих органів людського організму (рис. 6.10). Хоча не виключається емболізація крупних судин більшості паренхіматозних органів «конгломератами» з клітинного детриту зруйнованих еритроцитів і тромбоцитів, оточених

позаклітинними нейтрофільними пастками, що призводить до виникнення інсультів та інфарктів у багатьох пацієнтів з COVID-19.

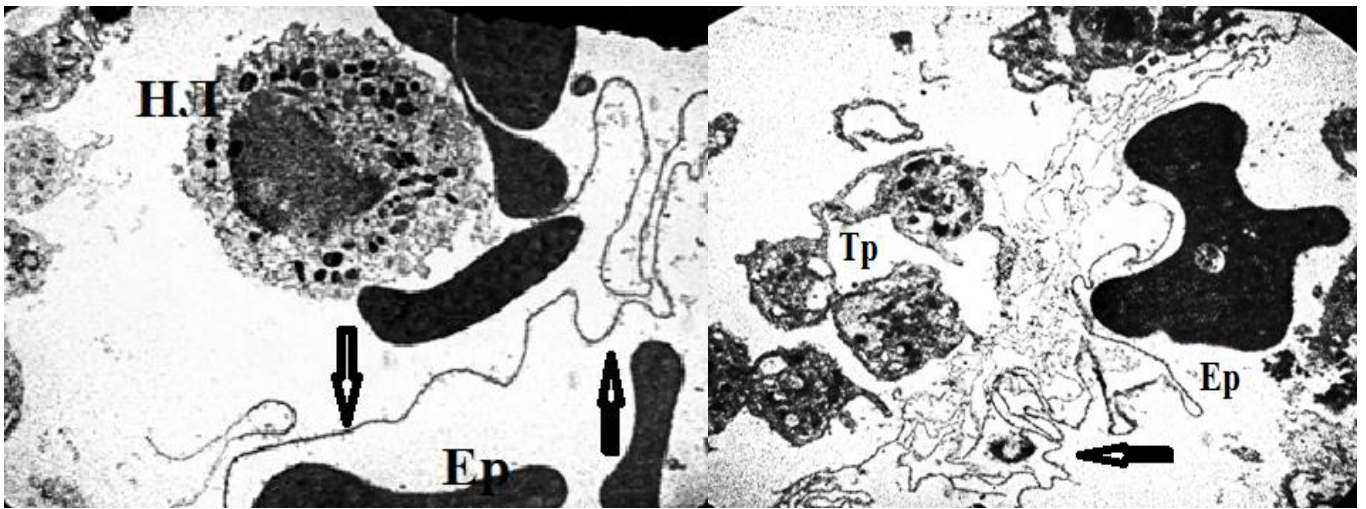


Рис. 6.10 – Електронні мікрофотографії. Дегенеративні зміни клітин крові, характерні для COVID-19. Позаклітинні «нейтрофільні пастки» (→). Тр – тромбоцит, Ер – еритроцит. НЛ – некротично змінений нейтрофільний лейкоцит. Збільш. x 5000.

Також виявляли дископодібні і грибоподібні еритроцити із загостреними краями за відсутності чи наявності локальних дефектів цитоплазми, гантелеподібні та гемолізовані клітини, а також ретикулоцити. Незвичним явищем була присутність кулястої, а іноді – видовженої форми еритроцитів, які контактували між собою і мали дещо більші розміри як звичайно за рахунок набряку цитоплазми (рис. 6.11). Але остання мала крупнозернисту структуру з просвітлінням, що було результатом нерівномірної конденсації кальцифікованого гемоглобіну. В осміюфільній цитоплазмі крові можна було спостерігати велику кількість значно ушкоджених тромбоцитів як з ознаками кальцифікації (осміюфілії), так і з проявами апоптозу, про що свідчив мікроклазматоз багаточисельних мікроросинок та цитоплазматичних виступів. Спостерігався також некроз тромбоцитів. Описані ушкодження і руйнування еритроцитів були причиною значної осміюфілії плазми крові, і, що найгірше, зруйновані еритроцити втрачали гемоглобін, а відтак здатність захоплювати O_2 у легнях і доносити його до усіх життєвоважливих органів людського організму, і, відповідно елімінувати CO_2 .

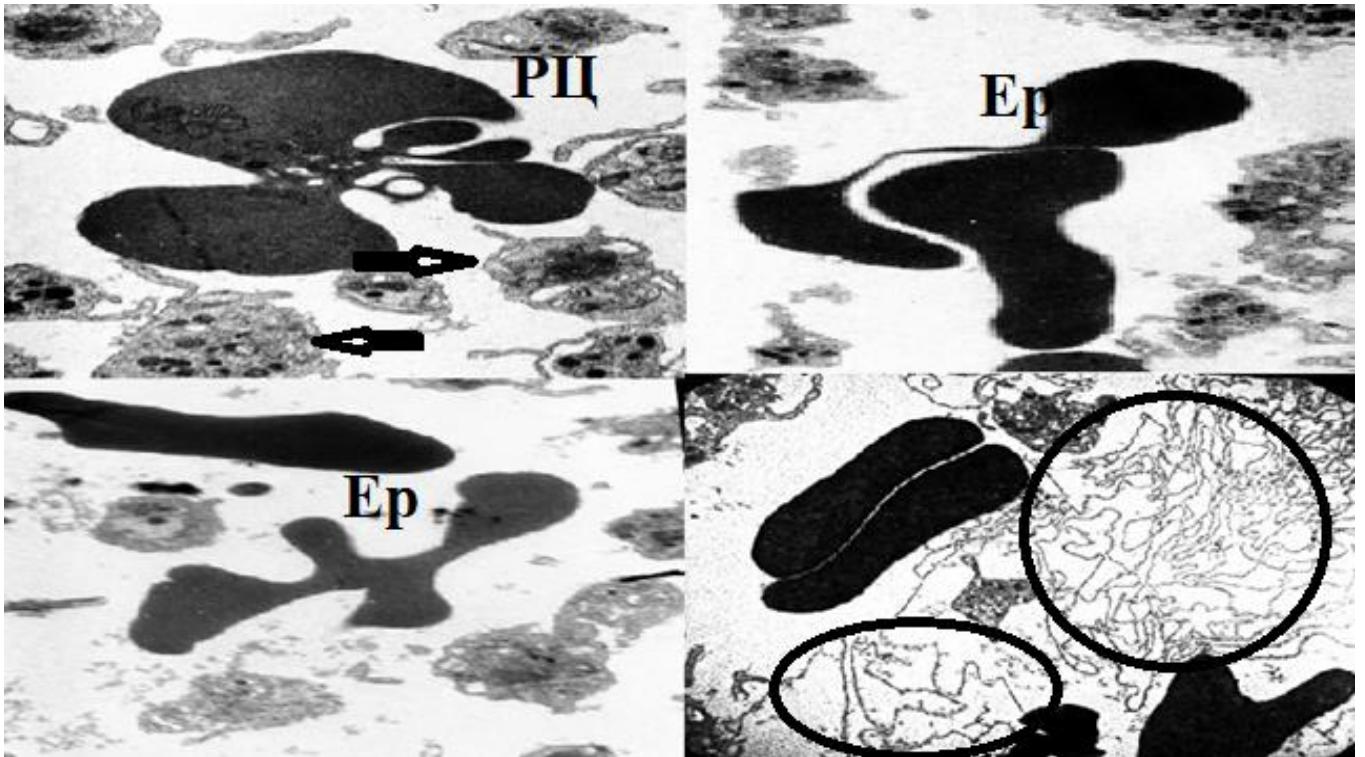


Рис. 6.11 – Електронні мікрофотографії. Дегенеративні зміни клітин крові, характерні для COVID-19. Позаклітинні «нейтрофільні пастки» (O). Ретикулоцит (РЦ), некротично змінені тромбоцити (→), деформовані еритроцити (Ер). Збільш. x 5000.

Відтак, виявлені ураження еритроцитів пояснюють причину гострої дихальної недостатності осіб хворих на COVID-19. Крім того, відомо, що гемоглобін повинен виводити CO_2 з організму через легені. Але і ця життєвоважлива функція еритроцитів значно страждає. Ще один наслідок кальцифікації плазми крові полягає у тому, що, як відомо, за цих обставин виникає гіперкоагуляція, яка спричиняє розлади кровообігу в усіх життєвоважливих органах людського організму у результаті появи «червоних» тромбів, резистентних до тромболізису. І на кінець, за вказаних обставин виникає такий класичний синдром, характерний для COVID-19, як тяжка дихальна недостатність з причини того, що кальцифіковані еритроцити обтурують капіляри альвеолярних перегородок легень. З іншого боку, капіляри легень обтуровані фрагментами інших клітин крові і нитками фібрину, що призводить до руйнування більшості клітин крові і спричиняє як гостру дихальну недостатність, цитокіновий

штурм, а також емболізацію мікроциркуляторного русла більшості паренхіматозних органів людського організму.

Для прикладу наводимо клінічний випадок.

Пацієнт У., 67 років, госпіталізований у відділення кардіології та реперфузійної терапії центру серця та судин КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова» з діагнозом: ІХС. Гострий повторний інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST по нижній стінці лівого шлуночка від 30.10.2020р. Післяінфарктний кардіосклероз (1995р.). Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, стадія декомпенсації. Гіпертонічна хвороба III стадії, 2 ступеня, ризик дуже високий. СН ІІА стадії. Ожиріння II ступеня. При госпіталізації він скаржився на задишку та загальну слабкість. Зі слів пацієнта, погіршення стану відчув за кілька годин до поступлення. Спершу пацієнта ургентно госпіталізували у реанімаційне відділення КНП «Стрийська центральна районна лікарня (ЦРЛ)», однак після виявлення елевації сегмента ST на ЕКГ, його перевели у КНП «КЛШМД м. Львова» для проведення КАГ та подальшого лікування.

З анамнезу життя відомо, що пацієнт напередодні (14.10.2020 р.-30.10.2020 р.) перебував на стаціонарному лікуванні в райлікарні за місцем проживання з діагнозом: COVID – 19 негоспітальна двобічна пневмонія середнього ступеня важкості, клінічна група III, дихальна недостатність ІІБ стадії. Він хворів на гіпертонічну хворобу впродовж 20 років, ЦД 2 типу (15 років) та мав ожиріння (10 років); у 1995 році переніс ІМ. Пацієнт курих у минулому. Професійних шкідливостей не зазначав, спадковий анамнез не обтяжений.

До поступлення в стаціонар пацієнт приймав: амарил 4 мг 1р/д per os з 2019 р., метформін 1000 мг 1р/д per os з 2019 р., леркамен (лерканідипін) 10мг 1р/д per os з 2019 р. У Стрийській ЦРЛ (з 30.10.2020 р.) пацієнт отримував: гепарин 10 000 в/в стр., пантопразол 40 мг в/в кр. в 100.0 фіз.р-ну, клопідогрель 300 мг per os, аспірин 300мг per os, ізосорбїду мононітрат 20мг per os, молсидомін 2мг per os, аторвастатин 40 мг, інсулін в/в 6+8+6+10 Од, еноксапарин 0,8 п/шк.

При госпіталізації загальний стан пацієнта був важким. Будова тіла гіперстенічна (зріст пацієнта: 188,0 см, вага: 125,5 кг), підвищеного живлення,

шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Частота дихальних рухів – 24 за 1 хв, задишка змішана. Аускультативно: дихання везикулярне, вислуховувалися вологі, дрібнопухирчасті хрипи з обох сторін. Перкуторно: ясний легеневий звук. Артеріальний тиск – 130/90 мм рт. ст., частота скорочень серця – 60 за 1 хв. Тони серця ослаблені, ритмічні. ЕКГ представлена на рис. 6.12.

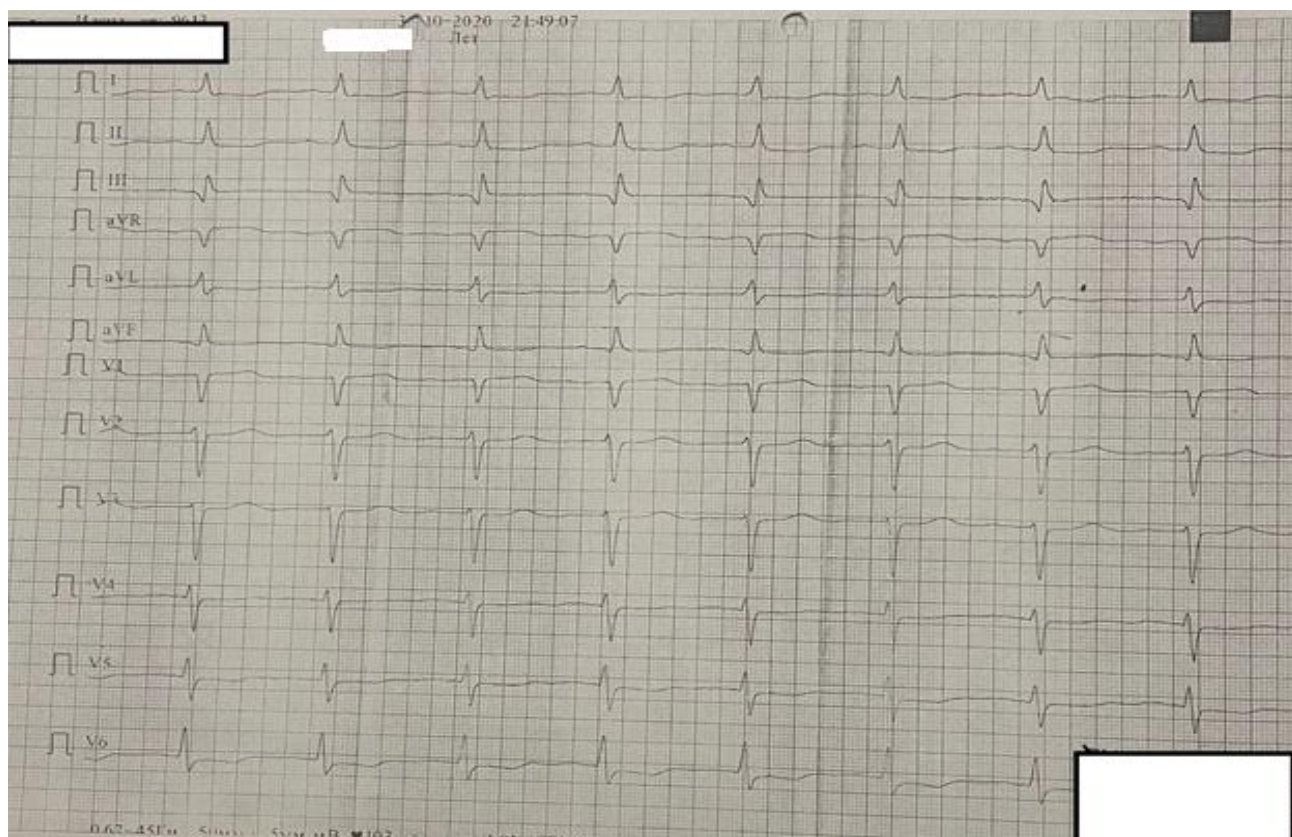


Рис. 6.12 ЕКГ при госпіталізації.

Попередній діагноз: ІХС. Гострий повторний інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST від 30.10.2020 р. Післяінфарктний кардіосклероз (1995 р.). Гіпертонічна хвороба III стадія, 2 ступінь, ризик високий. СН ІІА. Стан після перенесеної COVID-19 двобічної пневмонії.

Пацієнту було призначено потрійну антитромботичну терапію, нітрати, інгібітори АПФ і статини, а також проведено ургентну КАГ. Від початку симптомів до проведення КАГ пройшло 10 год. При цьому обстежені виявлено: збалансований тип коронарного кровообігу. Ліва КА – атеросклеротичне ураження (50%) медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки. ПКА – оклюзія медіального

сегмента в місці відходження гілки тупого краю. Пацієнту рекомендовано ендovasкулярне лікування. Було зроблено спробу ургентного стентування ПКА, однак стент поставити не вдалося, бо він не розкрився. При спробі завести постдилатаційний балон стент змістився дистально. ТІМІ-1. Було підключено в/в інфузію ептіфібатиду і заплановано повторне стентування ПКА, оскільки стент не розкрився.

За результатами ЕхоКГ (02.11.2020 р.) виявлено дилатацію лівого передсердя та гіпертрофію стінок лівого ЛШ. Аорта не розширена, ущільнена. Дегенеративні зміни клапанів серця. Скоротливість міокарда ЛШ знижена: ФВ – 50 %. Діастолічна дисфункція міокарда ЛШ – 2-го типу. Акінезія базальних сегментів нижньо-задньо-бокової стінок ЛШ та нижньої частини міжшлуночкової перегородки (МШП), гіпоакінезія інших сегментів. Неорганізований пристінковий тромб у нижній частині МШП. Рідина в плевральній частині не візуалізувалася. При повторному огляді (12.11.2020 р.) також виявлено масивний рухомий ембологенний тромб в нижній частині МШП.

Згідно із загальним та біохімічним аналізами крові при поступленні було виявлено наступні відхилення від норми: тропонін І – 5,24 нг/мл, фібриноген – 6,9 г/л, креатинін – 139,0 мкмоль/л, сечовина – 11,7 ммоль/л, ШОЕ – 40 мм/год, глюкоза крові – 22,5 ммоль/л, HgA1C – 14,9 %, NT-proBNP – 629,5 пг/мл, ST2 – 276,5 нг/мл.

Зміни клітин крові під час ультраструктурного дослідження представлені на рис. 6.13.

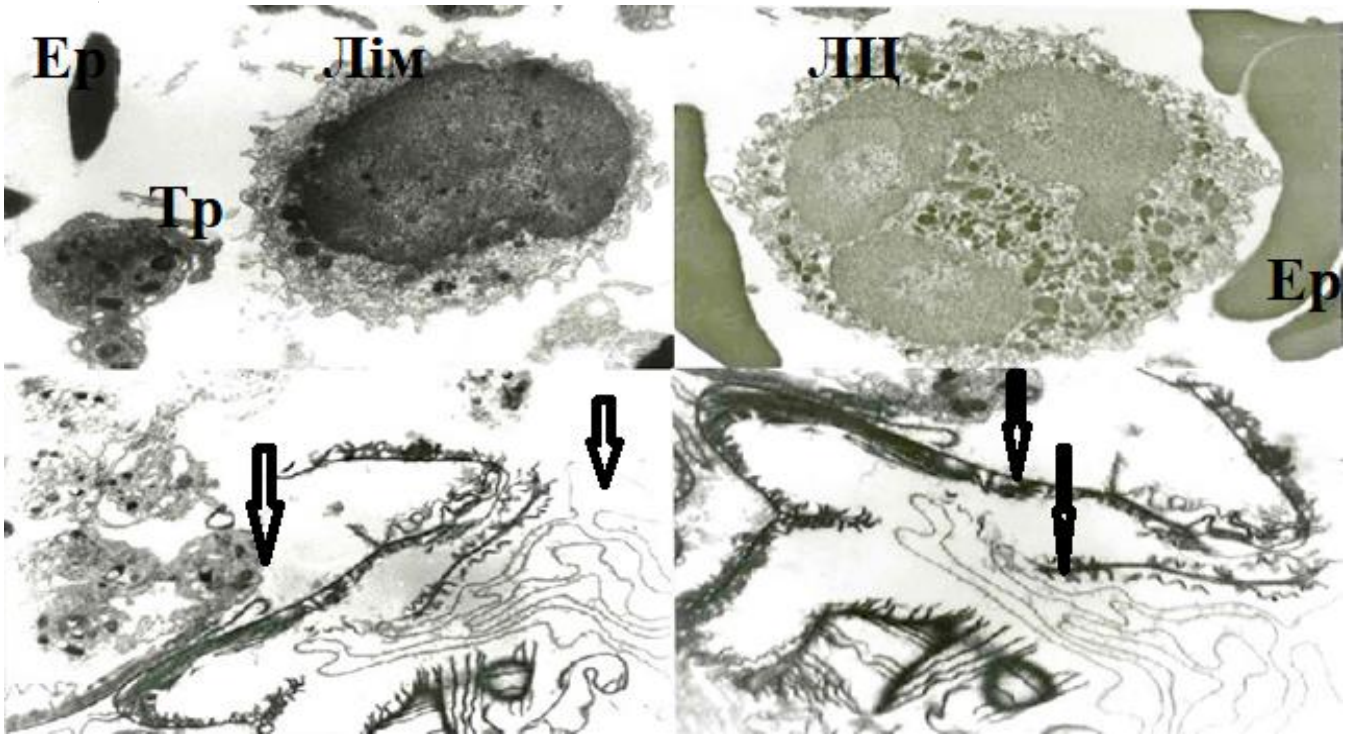


Рис. 6.13 – Електронні мікрофотографії. Дегенеративні зміни клітин крові, характерні для COVID-19. Пацієнт У., 67 р. Двобічна пневмонія. ІХС. Гострий повторний ІМ з елевацією сегмента ST. Інтрамуральний тромб у ЛШ. Гіпертонічна хвороба, III стадія. Цукровий діабет 2 типу. Фібриляція передсердь. Ожиріння. Ультраструктура «позаклітинних нейтрофільних пасток» (→), поряд з якими знаходяться кальцифікований тромбоцит (Тр), некротично змінені лімфоцит (Лім) і нейтрофільний поліморфноядерний лімфоцит (ЛЩ) та еритроцити (Ер). Збільш. x 5000.

Після в/в крапельного вливання інтегриніну пацієнту призначили фондапарінукс 2,5 мг п/шк, тікагрелор 90 мг 2 р/добу, аспірин 75 мг, розувастатин 40 мг на добу, раміприл 2,5 мг на добу, ізосорбїду динітрат 20 мг 2р/добу, еплеренон 25 мг на добу, триметазидин 20 мг 2р/добу, пантопразол 40 мг за 20 хв до сніданку, поляризуючу суміш в/в кр. а також фармасулін 6-8-4 од п/шк.

На 8 день перебування у стаціонарі у пацієнта виникла масивна носова кровотеча, яку вдалося зупинити лише проведенням тампонади носових ходів. Періодичні незначні носові кровотечі турбували пацієнта до 23.11.2020 р.

На 18 добу стаціонарного лікування перебіг захворювання ускладнився виникненням фібриляції передсердь, пароксизмальної форми, тахісistolічного варіанту. Пацієнт скаржився на відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця. Було призначено ксарелто 20 мг на добу, кордарон 200 мг 2р/добу.

Через 2 місяці після виписки із стаціонару пацієнту було проведено ЕхоКГ, тромба у нижній частині МШП вже не було виявлено. Через 3 місяці після виписки відновився синусовий ритм.

Отже, згідно результатів наших досліджень, у осіб контрольної групи більшість тромбоцитів були дископодібної форми, без псевдоподій, з рівномірно розподіленими щільними та тромбоцитарними гранулами. У пацієнтів з ГІМ тромбоцити були переважно активовані, про що свідчила наявність псевдоподій та зосередження тромбоцитарних гранул у центральній частині пластинок (із збереженою функціональною активністю). У основній групі пацієнтів за наявності таких факторів ризику ІХС як ожиріння, ЦД 2 типу, професійні шкідливості, дисліпідемія, вживання надмірних доз алкоголю, а також похилий вік, більшість тромбоцитів набували ознак підвищеної адгезивності, схильності до агрегації, дегенеративних змін, а також вакуолізації, кальцифікації та апоптозу.

Особливої уваги також заслуговують тромбоцити з ознаками кальцифікації, про що свідчить надмірна осміофільність цитоплазми (візуально підвищена її електронно-оптична щільність) як ознака їх апоптозу. Вказані ультраструктурні зміни тромбоцитів були характерні для пацієнтів з такими факторами ризику ІХС як ЦД 2-го типу, куріння, професійні шкідливості, похилий вік і зловживання алкоголем. В усіх цих випадках під впливом ушкодження мітохондрій порушувався гомеостаз Ca^{2+} і наступало перевантаження цитоплазми тромбоцитів іонами Ca^{2+} , що, очевидно, призводило до зниження їх функціональних властивостей тромбоцитів, дегенерації, кальцифікації і апоптозу.

Висновки до розділу 6. За допомогою електронно-мікроскопічних досліджень крові пацієнтів з ГІМ та різними факторами ризику ІХС нами було виявлено дегенеративні зміни тромбоцитів, їх гібернацію, дистрофію, дегенерацію і

кальцифікацію, що є причиною втрати їх функціональних властивостей й можливої появи резистентності до аспірину та інших антитромбоцитарних препаратів.

За цих ультраструктурних змін тромбоцитів зростає ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема тромбозу стента чи раптової смерті. Наявність у пацієнтів з ГІМ таких факторів ризику як ЦД 2-го типу та професійні шкідливості призводить до кальцифікації та підвищення адгезивності тромбоцитів, активації процесів апоптозу та руйнування цих клітин крові. При ГІМ за наявності ЦД виявили значний відсоток дегенеративно змінених і кальцифікованих (осміофільних) пластинок.

У пацієнтів з ожирінням та ЦД 2 типу за наявності COVID-19, окрім вираженої осміофілії, виявлено значну кількість значно деформованих, гемолізованих еритроцитів або з ознаками їх акантозу, які злипались між собою та з іншими деструктивно зміненими клітинами крові. Плазма крові, серед якої знаходились еритроцити, теж була надмірно осміофільною, що виникало у результаті гемолізу еритроцитів.

COVID-19 сприяє виникненню ІМ, а також суттєво погіршує його перебіг, зокрема за наявності ожирінням та ЦД 2 типу, що асоціюється з вираженістю виявлених нами ультраструктурних змін клітин крові.

Основні положення розділу дисертації викладені в науковій праці [30, 192], апробовані на науковому форумі [191, 193], а також отримано 1 патент на корисну модель [31].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 158 пацієнтів зі STEMI, з яких 52 особи мали нормальну масу тіла, 51 – надмірну та 55 осіб – ожиріння I-III ступенів. Метою дослідження було з'ясування особливостей клінічного перебігу STEMI у пацієнтів з НМТ та ожирінням та визначення прогностичної цінності таких факторів ризику як АГ, ЦД 2-го типу, дисліпідемії, куріння, надмірне вживання алкоголю, професійно-шкідлива праця, обтяжений спадковий анамнез та ін. для покращення діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів.

Для досягнення мети були визначені завдання дослідження, виконання яких дало можливість отримати необхідні результати, аналіз яких представлений у відповідних розділах дисертації.

Серед осіб I групи (STEMI, нормальна маса тіла) типовий больовий синдром при поступленні у стаціонар був наявний у $90,38 \pm 4,09$ % пацієнтів, у осіб II групи (STEMI, НМТ) – у $82,35 \pm 5,34$ % випадків, а у хворих III групи (STEMI, ожиріння) – у $70,91 \pm 6,12$ % ($p_{1-3}=0,011$).

Згідно наших спостережень, наявність коморбідного ожиріння нерідко видозмінювала клінічну картину STEMI. У цих пацієнтів часто був атипичний для ГІМ больовий синдром. Зокрема вони часто відмічали відчуття «нестачі повітря» (як еквівалент ангінозного болю). Згідно даних Всесвітнього реєстру GRACE, наявність атипичного больового синдрому у 25 % випадків ГКС викликає значні труднощі у своєчасній діагностиці ГІМ [105]. Досліджувані нами пацієнти за наявності ожиріння, а також НМТ достовірно пізніше доставлялись у стаціонар, у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Так, упродовж перших 24 годин від початку захворювання були госпіталізовані у стаціонар 47 пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла: з них $55,77 \pm 6,89$ % – до 6 годин, $21,15 \pm 5,66$ % – через 6-12 годин, а $13,54 \pm 4,73$ % – через 12-24 години. Серед осіб зі STEMI та НМТ 43 пацієнти поступили у стаціонар упродовж першої доби від моменту захворювання: з них $33,33 \pm 6,6$ % – до 6 годин, $21,57 \pm 5,76$ % – через 6-12 годин, $30,91 \pm 6,23$ % – через 12-24 години. Щодо пацієнтів зі STEMI та ожирінням, то

впродовж перших 24 годин від початку захворювання у стаціонар були госпіталізовані 50 осіб: з них $30,91 \pm 6,23$ % – до 6 годин, $29,09 \pm 6,12$ % – через 6-12 годин, $30,91 \pm 6,23$ % – через 12-24 години. Отже, пацієнти зі STEMI за наявності НМТ та ожиріння, у порівнянні з хворими на STEMI з нормальною масою тіла, достовірно рідше потрапляли у стаціонар до 6 год з моменту виникнення клінічних проявів ГІМ та достовірно частіше – в межах 12-24 год.

Літературні джерела свідчать про важливу роль ожиріння у розладах адаптації організму до змін навколишнього середовища, до виникнення та поглиблення вегетативних і тривожно-депресивних станів, що стають все більш поширеними у сучасному світі [173]. При госпіталізації достовірно більше пацієнтів з НМТ (II група) та з ожирінням (III група) відмічали наявність помірної тривоги або депресії порівняно з особами з нормальною масою тіла (I група) ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$). На 10-й день спостереження достовірно більше пацієнтів з нормальною масою тіла ($78,85$ % - I група) не відчували тривоги або депресії, порівняно з особами з НМТ ($50,93$ % - II група) та ожирінням ($46,94$ % - група III) ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$). При цьому достовірно більше пацієнтів з ожирінням та НМТ відчували сильну тривогу або депресію, порівняно з особами з нормальною масою тіла ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$).

Результати багатьох досліджень зазначають важливість конституційних особливостей розподілу жирової тканини у схильності до кардіометаболічних захворювань. За результатами американського дослідження, що включало 2683 жінки у постменопаузі з нормальним ІМТ (від $18,5$ до < 25 кг/м²), які не мали ССЗ на початку дослідження, з'ясовано, що жінки у постменопаузі з нормальним ІМТ, які мали більшу кількість жирової тканини в абдомінальній ділянці та меншу її кількість у ділянці стегон, мають підвищений ризик виникнення ССЗ [114].

Отримані нами результати підтверджують важливість розподілу жирової тканини у певних ділянках людського організму щодо схильності до ССЗ. У чоловіків середнього віку АО є незалежним ФР розвитку ГКС, а у поєднанні з курінням, цей ризик збільшується у 5,5 разів [99]. Нами з'ясовано ($p = 0,038$), що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (I

група), що мають АО є у 1,22 рази більшим, ніж у пацієнтів цієї групи, але без АО (RR=1,22, при 95 % ДІ від 0,69 до 2,17).

За результатами INTERHEART STUDY провідними модифікованими ФР виникнення ГІМ були: АГ, ЦД 2 типу, АО, гіподинамія, куріння, дисліпідемія, психосоціальні фактори, нераціональне харчування та надмірне вживання алкоголю [312]. В Україні АГ наявна у 73 % пацієнтів, дисліпідемія – у 88 % осіб, а ЦД 2-го типу і куріння – у 38 і 28 % громадян відповідно [34, 70]. Також важливе місце серед етіологічних факторів виникнення СН належить ксенобіотикам (свинець, мідь, кобальт, залізо) [243].

При аналізі основних ФР ІХС у обстежених пацієнтів зі STEMI нами встановлено, що найбільш поширеними класичними факторами також є АГ, дисліпідемія і куріння, незалежно від ІМТ. У пацієнтів зі STEMI за наявності ожиріння достовірно частіше виявляли дисліпідемію (76,36±5,73 %), ЦД 2-го типу (47,27±6,73 %) та обтяжену щодо спадковість (36,36±6,49 %), порівняно з особами зі STEMI та нормальною масою тіла (50,00±6,93 %, 17,31±5,25 % та 19,23±5,47 % відповідно, $p<0,05$). Частка осіб, праця яких була пов'язана зі шкідливим виробництвом (контакт із ксенобіотиками) була достовірно більша у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла, порівняно з особами зі STEMI та ожирінням (32,69±6,51 % проти 16,36±4,99 %) ($p<0,05$).

За даними літературних джерел поєднання дисліпідемії, куріння та АГ підвищує ризик фатальних небажаних подій у пацієнтів із нормальною масою тіла в 5,5 рази, а в осіб із ожирінням – приблизно у 8 разів [16]. При підвищенні систолічного АТ на кожні 20 мм рт. ст. і діастолічного – на кожні 10 мм рт. ст. ризик фатальної коронарної події зростає удвічі [19]. Згідно наших результатів доведено ($p=0,013$), що у пацієнтів із НМТ за наявності АГ ризик виникнення гострої аневризми ЛШ зростає на 43 % (RR=1,43 [0,81; 2,53]). Також нами встановлено, що відносний ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів зі STEMI та нормальною масою тіла (І група) за наявності дисліпідемії є у 2,08 рази більшим (RR=2,08, при 95 % ДІ від 0,37 до 11,62, $p=0,029$), порівняно з особами без дисліпідемії. Встановлено, що у пацієнтів із ожирінням (ІІІ група), які курять, ризик виникнення гострої аневризми

ЛШ є більшим у 6,56 рази ($RR=6,56$ [0,95; 45,44], $p=0,011$), порівняно з пацієнтами, які не мають цієї шкідливої звички.

Деякі дослідження надають вагомі докази, що підтверджують «парадокс ожиріння» у сучасній широкомасштабній когорті пацієнтів з ГІМ і вказують, що збільшення ІМТ незалежно пов'язане з меншою летальністю у стаціонарі [278]. Згідно літературних даних, представлених в американському дослідженні, результати якого були оприлюднені у лютому 2018 року в журналі *The JAMA Cardiology*, автори заперечують існування «парадоксу ожиріння» [178]. Було проаналізовано результати 10 досліджень з 1964 по 2015 роки, в яких брали участь 190 тисяч осіб, і зроблено висновок, що вірогідність виникнення ССЗ у чоловіків з НМТ більша на 21%, а у жінок – на 32%; серед осіб з ожирінням цей ризик зростав до 67% у чоловіків та до 85% у жінок. Проте автори зазначають, що ІМТ впливає не на тривалість життя, а лише на ризики виникнення небезпечних захворювань.

Згідно з результатами наших досліджень виявлено, що госпітальна летальність дещо переважала серед пацієнтів із НМТ та ожирінням, порівняно з групою пацієнтів із нормальною масою тіла ($3,92\pm 1,72$ % (II) та $5,45\pm 2,06$ % (III) проти $1,92\pm 0,9$ % (I), $p>0,05$).

Середня тривалість госпітального лікування пацієнтів з ожирінням ($16,42\pm 0,69$ дні – III група) та з НМТ ($16,25\pm 0,79$ дні – II група) була достовірно вищою порівняно з особами з нормальною масою тіла (I група), в яких вона становила $14,12\pm 0,62$ дні ($p_{1-2}=0,035$, $p_{1-3}=0,015$), що було зумовлено частішими рецидивами ангінозних приступів та виникненням серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді.

Ряд дослідників повідомляють, що пацієнти з ГІМ без супутнього ЦД в анамнезі мають підвищений рівень цукру в крові, схильні до інсулінорезистентності, а також до порушення толерантності до глюкози [282]. У пацієнтів зі STEMI, які не мали ЦД в анамнезі, як підвищений рівень глюкози при госпіталізації, так і рівень HbA1c корелювали з розвитком небажаних коронарних захворювань. Визначення обох цих показників дозволяє ідентифікувати групи осіб високого ризику ускладнень для проведення більш інтенсивної вторинної профілактики [290].

Отримані нами результати співзвучні з результатами вищевказаних досліджень. Доведено ($p=0,017$), що відносний ризик виникнення ускладнень у пацієнтів I групи при рівні глюкози більше $5,55$ ммоль/л є в $1,39$ рази більшим, порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем глюкози ($RR=1,39$, при 95% ДІ від $1,09$ до $2,26$).

Відомо, що рівень HbA1c корелює із розвитком коронарних захворювань та їх прогнозом [290]. Нами встановлено, що у групі пацієнтів із НМТ при HbA1c > $6,5\%$ ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді є більшим у $3,23$ рази ($RR=3,23$ [0,41; 25,65], $p=0,022$). Доведено ($p=0,048$), що у пацієнтів із ожирінням при HbA1c > $6,5\%$ ризик виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) зростає на 21% ($RR=1,21$ [0,79; 1,85]). Також встановлено, що у групі пацієнтів із нормальною масою тіла при HbA1c > $6,5\%$ ризик порушень ритму і провідності зростає на 25% ($RR=1,25$ [0,71; 2,21], $p=0,047$).

У пацієнтів із ожирінням зниження маси тіла на 10% сприяє зменшенню рівня глюкози натще на 50% , HbA1c – на 15% , систолічного АТ та діастолічного АТ – на 10 мм рт. ст., ХС ЛПНЩ – на 15% , ТГ – на 30% , а також збільшенню ХС ЛПВЩ на 8% [8, 17]. Відомо, що існує прямий зв'язок між частотою виникнення ІХС та рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ у плазмі крові [69, 70, 94]. Згідно з результатами дослідження ACCORD підвищений ризик виникнення серцево-судинних подій та високий рівень кардіоваскулярної летальності спостерігається при поєднанні високих рівнів ТГ з низькими рівнями ХС ЛПВЩ [214].

Нами доведено ($p=0,017$), що у пацієнтів із ожирінням відносний ризик виникнення ускладнень за наявності дисліпідемії є в $1,23$ рази більшим, ніж у пацієнтів без дисліпідемії ($RR=1,23$, при 95% ДІ від $0,91$ до $1,65$). Також встановлено, що у цій групі пацієнтів при значенні показника ХС ЛПНЩ > $1,8$ ммоль/л, ризик ускладнень зростає на 43% ($RR=1,43$ [0,91; 2,26], $p=0,012$), а при значенні показника ХС ЛПВЩ < $1,0$ ммоль/л – зростає на 54% ($RR=1,43$ [0,96; 2,49], $p=0,012$).

В осіб з ожирінням гормон лептин визначається в крові у надмірній кількості. Відомо, що він сприяє розвитку ЕД. Лептин зумовлює зниження синтезу NO та збільшення кількості моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, що в свою чергу, призводить до вазоконстрикції, а також адгезії лейкоцитів до судинної стінки [184,

255]. При поступленні у стаціонар вміст лептину у сироватці крові обстежених нами пацієнтів зі STEMI за наявності нормальної маси тіла становив $6,65 \pm 0,55$ нг/мл, а в осіб зі STEMI за наявності НМТ – $16,01 \pm 1,73$ нг/мл, у той час як у пацієнтів зі STEMI та ожирінням – $38,64 \pm 3,1$ нг/мл ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$). При повторному визначенні середній рівень лептину в пацієнтів Іа підгрупи становив $5,22 \pm 0,41$ нг/мл, у осіб Іа підгрупи – $14,86 \pm 1,65$ нг/мл, а у пацієнтів ІІа підгрупи – $35,97 \pm 3,02$ нг/мл ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$). Слід відмітити, що збільшення маси тіла пацієнтів супроводжувалось достовірно вищими середніми значеннями лептину, як при поступленні у стаціонар, так і на 30-й день спостереження ($p < 0,001$). В процесі лікування спостерігали зниження концентрації лептину порівняно з вихідними значеннями, статистично значиме лише у пацієнтів з нормальною масою тіла (п. Іа), ($p = 0,048$).

Згідно з даними літературних джерел, концентрація NT-proBNP у плазмі крові пацієнтів корелює з кількістю уражених ВА та ступенем їх стенозу [258]. У проспективному дослідженні, що включало осіб із хронічним коронарним синдромом і збереженою ФВ ЛШ, вивчали роль цього показника у стратифікації ризику у вказаній популяції пацієнтів, залежно від глікемічного статусу. З'ясовано, що біомаркер NT-proBNP може бути передвісником тяжчого перебігу хронічного коронарного синдрому в осіб з гіперглікемією [199]. Встановлено, що рівень NT-proBNP у крові підвищується за наявності ожиріння, відтак визначення цього показника є важливим для оцінки прогнозу у пацієнтів з ГІМ та ожирінням [283].

Результати наших спостережень вказують, що підвищений ризик виникнення серцево-судинних ускладнень в ранній післяінфарктний період мали пацієнти з ураженням проксимального сегмента ПМШГ ЛКА, крім того, саме серед цих пацієнтів був випадок ураження стовбура ЛКА і спостерігались достовірно підвищені показники NT-proBNP на 10-у добу спостереження.

У дослідженні Lupon J. та співавт. оцінювали значення NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т (hs-TnT), галектину-3, а також ST2 щодо зв'язку з можливістю зворотного ремоделювання міокарда у пацієнтів із систолічною СН. Біомаркер ST2 виявився єдиним показником, що був незалежно пов'язаний з

розвитком зворотного ремоделювання [187, 206]. Wang Y. та співавт. [301] з'ясували, що визначення рівнів ST2, IL-33 та BNP у сироватці крові має велике значення у прогнозуванні небажаних кардіоваскулярних подій після ЧКВ у пацієнтів з ГІМ.

У нашому дослідженні у пацієнтів групи А, в яких упродовж спостереження виникали серцево-судинні ускладнення, рівень ST2 при поступленні у стаціонар був достовірно вищим, ніж у пацієнтів групи Б, у яких небажані серцево-судинні події не виникали. Отже, вищі значення ST2, згідно отриманих нами результатів, належать до предикторів несприятливого перебігу раннього післяінфарктного періоду.

Відомо, що підвищені рівні ST2 в крові пацієнтів із STEMI пов'язані із статистично значимо вищим ризиком летальності та виникнення у цих хворих застійної СН упродовж 30 днів [239]. Sabatine і співавт. виявили прогностичну значимість як ST2, так і NT-proBNP. Вони з'ясували, що включення обох цих біомаркерів у шкалу TIMI Risk Score підвищує прогностичну точність моделі з 0,73 (95% ДІ, 0,68 до 0,78) до 0,78 (95 % ДІ, 0,74-0,83), $p=0,0025$ [254, 313].

Аналізуючи кореляційні зв'язки та дані регресійної взаємозалежності, ми встановили, що у пацієнтів зі STEMI при поступленні у стаціонар спостерігався достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP ($r=0,325$; $p=0,011$). При повторному визначенні цих біомаркерів на 10-ту добу лікування було встановлено теж достовірний прямий середньої сили зв'язок між цими показниками ($r=0,454$; $p<0,001$).

Наявність прямого, середньої сили кореляційного зв'язку між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI, як при поступленні у стаціонар, так і на 10 добу захворювання, вказує на можливість комплексної оцінки стану ремоделювання міокарда при визначенні цих біомаркерів, які відображають як дилатацію стінок ЛШ, так і їх фіброзування.

Біомаркер ST2 визнаний одним з основних показників, що свідчить про ремоделювання серця та фіброзування міокарда, які виникають при ГКС та можуть відображати прогресування СН [92, 210, 296]. Вказані прогностичні властивості ST2 підтверджуються і результатами нашого дослідження, оскільки саме за наявності

достовірно вищих значень ST2 ми виявили достовірне зниження ФВ ЛШ $\leq 50\%$ ($p < 0,05$).

Відомо, що у пацієнтів із хронічною СН рівень ST2 дозволяє прогнозувати динаміку процесів ремоделювання міокарда [139, 167, 271]. Ряд дослідників виявили кореляцію між значеннями ST2 та показниками як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ІМ під час госпітального етапу лікування [128, 149]. Отже, ST2 – це інформативний біомаркер, що має важливе значення у діагностиці як хронічної, так і гострої СН.

Нещодавно оприлюднено результати дослідження, в якому проводилося безпосереднє порівняння показників ST2 та галектину-3 для довготермінового прогнозу в осіб із стабільним перебігом СН. ST2 продемонстрував наявність незалежного зв'язку із кардіоваскулярною летальністю та значно перевершив галектин-3 у прогнозуванні небажаних подій [295]. Було виявлено кореляцію між підвищенням концентрації ST2 та важкістю проявів СН, незалежно від етіології захворювання. Сукупне підвищення концентрації NT-proBNP та ST2 дає змогу найточніше спрогнозувати загрозу зменшення тривалості життя пацієнтів [251].

Враховуючи те, що період нашого спостереження становив лише 30 днів, то отримані нами результати лише частково корелюють з даними вказаних авторів. Очікуємо, що в результаті тривалішого спостереження ми отримаємо більш переконливі результати. Нами встановлено, що ускладнений перебіг ІМ на стаціонарному етапі лікування достовірно частіше спостерігався у пацієнтів молодше 50 років, у цих же осіб (група А) були достовірно вищими показники ST2.

Важливе прогностичне значення підвищення показників ST2 при ХСН було підтвержене в таких дослідженнях як HF-ACTION [134] та CORONA [106]. Встановлено, що рівень ST2 в плазмі крові не залежить від етіології хронічної СН, крім того було з'ясовано, що стать, вік, ІМТ, ЧСС, рівень гемоглобіну і наявність фібриляції передсердь не мають значного впливу на ступінь активності біомаркера ST2 [152].

Отже, згідно отриманих нами даних, а також результатів вищевказаних досліджень можна зробити висновок, що ST2 є важливим предиктором

несприятливого перебігу кардіоваскулярних захворювань. Зважаючи на це, його визначення доцільно ширше застосовувати при виконанні клінічних і наукових досліджень.

Нами проаналізовано ультраструктурні зміни клітин крові за допомогою проспективного і ретроспективного електронно-мікроскопічного дослідження. Провідним елементом патофізіології тромбоутворення при ГІМ вважається активація тромбоцитів та системи зсідання крові [24]. Однак, слід зазначити, що не менш важливим фізіологічним а також патоморфологічним компонентом первинного гемостазу є лейкоцити: поруч із тромбоцитами вони беруть безпосередню участь у активації та агрегації клітин крові, включно з тромбоутворенням [49]. Від кількості лейкоцитів та їх функціональної активності залежить інтенсивність лейкоцитарно-тромбоцитарної взаємодії і ризик тромбоутворення.

Основна роль у патогенезі ГІМ належить атеросклерозу та тромбозу ВА [10, 75]. Відомо, що вирішальне значення у виникненні як тромбозу ВА так і тромбозу стента належить тромбоцитам, а також наявності гіперкоагуляції. Тромбоцити, зазвичай, не контактують із судинною стінкою за фізіологічних умов, але вони першими реагують на пошкодження судинного русла і за допомогою формування «тромбоцитарного згустка» забезпечують зупинку кровотечі [9, 49].

За нашими спостереженнями, нейтрофільні лейкоцити часто контактують із тромбоцитами за допомогою псевдоподій, що в подальшому призводить до їх активації та утворення тромбів (при активації тромбоцити набувають сферичної форми, округлюються, у них з'являються псевдоподії).

Тромбоцити активуються під впливом різних ФР ІХС: ожиріння, ЦД 2 типу, куріння, професійних шкідливостей, надмірного вживання алкоголю. Вони агрегують між собою та прилипають до ушкодженої поверхні ендотелію, що призводить до розладів кровообігу. У подальшому відбувається дегрануляція тромбоцитів, що спричинює вивільнення хемотаксичних субстанцій та вазоконстрикторів, сприяючи тромбоутворенню [24, 143, 297].

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові нами встановлено, що ожиріння призводить до дегенеративних змін тромбоцитів та їх

кальцифікації, а відтак – зниження їх функціональних властивостей та можливої появи резистентності до антитромбоцитарних препаратів, що є характерним для у пацієнтів із високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента.

При контакті тромбоцитів з ушкодженими ендотеліоцитами, лейкоцитами та колагеновими фібрилами субендотеліального шару мікросудин відбувається їх активація і агрегація. При цьому у центрі клітин концентруються тромбоцитарні гранули, а пізніше настає їх дегрануляція [143, 150, 256]. Відомо, що жирні кислоти, тромбін, АДФ, імунні комплекси, адреналін, а також тромбоксан A_2 у найбільшій мірі сприяють агрегації тромбоцитів [143, 151, 256]. Дегрануляція поодиноких тромбоцитів у більшості випадків не супроводжується тромбоутворенням. Однак дегрануляція їх значної кількості призводить до утворення тромбоцитарних агрегатів і тромбів, що супроводжується обструкцією і спазмом артеріол, набряком і ушкодженням ендотеліальної стінки [143].

У патогенезі виникнення серцево-судинних ускладнень за наявності ожиріння та інших ФР ІХС ключову роль мають зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу [314]. Ультраструктурні зміни тромбоцитів є ранніми предикторами виникнення судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2 типу, а важлива роль у діагностиці ЕД у них належить морфологічним ознакам судинно-тромбоцитарного гемостазу [54-56].

При ультраструктурному дослідженні тромбоцитів крові пацієнтів з ГІМ та ЦД 2 типу нами виявлено значний відсоток дегенеративно змінених та осміофільних пластинок, що втрачали свої функціональні властивості. За цих умов виникала аспіринорезистентність у пацієнтів з ГІМ та ЦД.

Нами з'ясовано, що наявність у пацієнтів із ГІМ таких ФР ІХС, як похилий вік, НМТ, професійні шкідливості та куріння, призводить до ознак кальцифікації та підвищеної адгезивності тромбоцитів. За вказаних обставин активується система зсідання крові та виникає дегенерація та апоптоз кров'яних пластинок, що значно збільшує ризик тромбоутворення і виникнення серцево-судинних ускладнень, зокрема тромбозу стента чи раптової коронарної смерті.

Домінуючою стратегією у лікуванні пацієнтів з ГІМ є ЧКВ, а гострий тромбоз стента є одним із найважчих його ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді.

Незважаючи на те, що поєднання тієнопіридинів та аспірину є досить ефективним для профілактики цього ускладнення, воно зустрічається у 1-2 % випадків [77]. Дегенеративні зміни тромбоцитів та їх кальцифікація у пацієнтів із високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента вимагають першочергового призначення антикоагулянтів для запобігання тромбоутворенню [170].

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові нами встановлено, що ожиріння призводить до дегенеративних змін тромбоцитів та їх кальцифікації, а відтак – зниження їх функціональних властивостей та можливої появи резистентності до антитромбоцитарних препаратів (зокрема аспірину) у пацієнтів із високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента, що вимагає профілактичного призначення антикоагулянтів.

Тромбоцити відіграють важливу роль у реакції організму на інфекційні та запальні процеси [135]. Сьогодні існує чимало доказів того, що SARS-CoV-2 безпосередньо впливає на тромбоцити. Як наслідок, їх протромботична і запальна функція посилюється [84]. SARS-CoV-2 – це одноланцюговий РНК-вірус, що активує тромбоцити через TLR-7. Активація TLR-7 тромбоцитів вірусною РНК спричиняє в організмі цілий каскад реакцій, спрямованих на тромбоутворення [84, 186]. Цей процес відбувається у результаті дегрануляції тромбоцитів та утворення агрегатів тромбоцитів з лейкоцитами, що в свою чергу, може сприяти утворенню нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps — NET) [84, 186].

Пацієнти, що перенесли COVID-19, мають підвищений ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, особливо за наявності супутніх захворювань, зокрема ЦД 2 типу та ожиріння. Це пов'язано з вираженою ЕД у цієї категорії осіб і схильністю їх до гіперкоагуляції та, як наслідок, тенденцією до вазоконстрикції, запальних змін, а також порушень гемостазу, що зумовлено підвищеною адгезивністю тромбоцитів [83, 111, 188, 307]. Паніганда та співавтори [236] виявили у пацієнтів з COVID-19 підвищений рівень фібриногену, активацію тромбоцитів та активацію системи зсідання крові.

Згідно з нашими спостереженнями COVID-19 суттєво погіршує перебіг і прогноз ІМ, особливо у пацієнтів із ожирінням та ЦД 2 типу. Він призводить до

частішого розвитку ускладнень та зменшує ефективність медикаментозного лікування.

За результатами проведених нами електронно-мікроскопічних досліджень ультраструктурних змін клітин крові у 10 пацієнтів із групи порівняння, які перенесли ГІМ, але не хворіли на COVID-19 спостерігалась у більшій чи меншій мірі кальцифікація тромбоцитів, еритроцитів, а іноді – лейкоцитів. У пацієнтів з ГІМ за наявності ЦД 2 типу та ожиріння, які перенесли COVID-19, нами виявлено як кальцифікацію так і апоптоз тромбоцитів, еритроцитів, нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів і моноцитів-макрофагів, чого ми не спостерігали у пацієнтів без COVID-19. У найбільшій мірі при перенесеному COVID-19 звертала на себе увагу виражена осміофілія еритроцитів, більшість із яких були значно деформовані, гемолізовані або з ознаками акантозу. Вони злипались між собою та з іншими деструктивно зміненими клітинами крові. Плазма крові, серед якої знаходились еритроцити, теж часто була надмірно осміофільною, що виникало у результаті гемолізу останніх. Значно частіше, ніж в групі контролю, появлялися ретикулоцити. Значна кількість еритроцитів була гемолізованою і за цих обставин часто спостерігали лише їх «тіні», тобто утвори видовженої змієподібної форми зі стоншенням і гантелеподібним розширенням на кінцях. У випадках фрагментації деяких еритроцитів вони розпадались на «кульки», покриті, очевидно, осміофільним матеріалом, чого ми ніколи не спостерігали у пацієнтів з ГІМ за відсутності COVID-19.

Виявляли також дископодібні і грибоподібні еритроцити із загостреними краями за відсутності чи наявності локальних дефектів цитоплазми а також гантелеподібні та гемолізовані клітини. Незвичним явищем була присутність кулястої, (а іноді видовженої) форми еритроцитів, які контактували між собою і мали дещо більші розміри, ніж звичайно, за рахунок їх часткового гемолізу та набряку цитоплазми. Остання мала крупнозернисту структуру з просвітлінням, що було результатом нерівномірної конденсації кальцифікованого гемоглобіну.

В осміофільній цитоплазмі крові пацієнтів з ГІМ та COVID-19 можна було спостерігати велику кількість значно ушкоджених тромбоцитів як з ознаками кальцифікації (осміофілії), так і з проявами апоптозу або некрозу, про що свідчив

мікроклазматоз багаточисельних мікрворсинок та цитоплазматичних виступів. Крім того, часто спостерігали дегранульовані тромбоцити а також агрегати тромбоцитів і лейкоцитів.

Звертала на себе увагу вакуолізація і майже тотальна деструкція цитоплазми тромбоцитів, що у найбільшій мірі відповідало вторинному некрозу, бо в контрольних випадках спостерігалась переважно їх кальцифікація, як передумова до апоптозу. Фрагменти тромбоцитів набували ознак підвищеної адгезивності, внаслідок чого виникала їх агрегація між собою та з іншими ушкодженими клітинами крові, що призводило до розладів не тільки мікроциркуляції, але і тромбоутворень у життєво-важливих органах. Агрегація тромбоцитів між собою та з іншими клітинами крові призводило до емболізації кровоносного русла.

Отже, нами виявлено, що COVID-19 у пацієнтів з ГІМ та ожирінням за наявності ЦД 2 типу, окрім вираженої осміофілії, призводить до появи великої кількості значно деформованих і гемолізованих еритроцитів з ознаками їх акантозу, які злипаються між собою та з іншими деструктивно зміненими клітинами крові, що потребує подальших досліджень.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження дають підставу стверджувати, що ожиріння і, поряд з ним, НМТ значно погіршують стан пацієнтів зі STEMI та перебіг післяінфарктного періоду. Отже, ожиріння, як і НМТ, згідно наших спостережень, слід розцінювати як ФР виникнення ГІМ і предиктори його несприятливого перебігу. Заслуговують уваги й такі ФР виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI як вміст у крові NT-proBNP, ST2, а також лептину, діагностична цінність яких співставна зі значимістю таких загальновідомих предикторів несприятливого прогнозу пацієнтів з ГІМ як вміст у крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, СРП та глюкози. Виявлені ультраструктурні зміни клітин крові під впливом COVID-19 потребують подальших досліджень з метою вивчення впливу коронавірусної хвороби на виникнення ускладнень у післяінфарктному періоді.

Вагомими, на наш погляд, є отримані нами результати електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові у пацієнтів з ГІМ. Привертає увагу кальцифікація тромбоцитів, що, на нашу думку, може лежати в основі їх

резистентності до антиромбоцитарних препаратів. У пацієнтів з ГІМ за наявності ЦД 2 типу та, зокрема, ожиріння, які перенесли COVID-19, виявлені ультраструктурні зміни з боку як тромбоцитів, так і еритроцитів, нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів і моноцитів-макрофагів. Ці зміни, на нашу думку, здатні суттєво погіршувати перебіг ГІМ і є підставою розцінювати коронавірусну хворобу як фактор несприятливого прогнозу в таких пацієнтів, що потребує подальших клінічних досліджень з метою обґрунтування COVID-19 як незалежного предиктора виникнення ускладнень у пацієнтів з ГІМ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримані нові наукові результати, які вирішують актуальне науково-практичне завдання щодо покращення тактики ведення пацієнтів зі STEMI за наявності надмірної маси тіла та ожиріння на основі детального вивчення клінічного перебігу хвороби, аналізу факторів ризику, стану ліпідного та вуглеводного обміну, активності системного запалення, вмісту у крові лептину, біомаркерів NTproBNP та ST2, дослідження структурно-функціонального стану міокарда, ультраструктурних змін клітин крові та характеру уражень вінцевих артерій.

1. Серед пацієнтів зі STEMI за наявності НМТ та ожиріння достовірно більша частка осіб має атипові клінічні прояви при виникненні ІМ ($p_{1-2}=0,046$, $p_{1-3}=0,005$), що може затруднювати своєчасну діагностику. Пацієнти зі STEMI за наявності НМТ та ожиріння, у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла, достовірно рідше потрапляють у стаціонар до 6 год з моменту виникнення клінічних проявів ГІМ ($p<0,05$, $p_{1-3}<0,01$) та достовірно частіше – в межах 12-24 год ($p_{1-2, 1-3}<0,05$).

Серед ускладнень, які виникали в пацієнтів зі STEMI в ранньому післяінфарктному періоді за наявності ожиріння, достовірно частішими були такі як гостра аневризма ЛШ ($p_{1-3}<0,01$, $p_{2-3}<0,05$), гостра СН (III-IV ФК за Killip) ($p_{1-3}<0,05$), а також порушення ритму та провідності серця ($p_{1-3}<0,01$).

Ожиріння і НМТ у пацієнтів зі STEMI є важливими чинниками погіршення якості життя; такі пацієнти мають достовірно значніші прояви тривоги/депресії.

2. У пацієнтів зі STEMI, згідно результатів ЕхоКГ-дослідження, за наявності ожиріння достовірно більші, у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла, товщина МШП та розміри ПШ і ЛП ($p<0,05$). Достовірно зростають розміри ПШ та ЛП і в пацієнтів з НМТ, у порівнянні з особами з нормальною масою ($p<0,05$).

Згідно даних КАГ, за наявності ожиріння та НМТ достовірно частіше наявні багатосудинні ураження ВА ($28,85\pm 6,28\%$ (I), $39,22\pm 6,84\%$ (II), $41,82\pm 6,65\%$ (III) ($p_{1-2}=0,046$), $p_{1-3}=0,022$); найчастішою локалізацією гострої оклюзії серед пацієнтів з ожирінням є ПМШГ ЛВА ($p_{1-3}=0,044$).

3. Найбільш поширеними ФР у пацієнтів зі STEMI є АГ ($88,46 \pm 4,43$ % (I), $92,16 \pm 3,76$ % (II), $94,55 \pm 3,06$ % (III)) та куріння ($69,23 \pm 6,40$ % (I), $56,86 \pm 6,94$ % (II), $69,09 \pm 6,23$ % (III)), ($p > 0,05$), а серед пацієнтів з ожирінням достовірно вищою, порівняно з особами з нормальною масою тіла, є частка осіб з дисліпідемією ($76,36 \pm 5,73$ %, $p_{1-3} < 0,01$), ЦД 2-го типу ($47,27 \pm 6,73$ %, $p_{1-3} < 0,01$) та обтяженою спадковістю ($36,36 \pm 6,49$ %, $p_{1-3} < 0,01$).

У пацієнтів з ожирінням достовірно вищі значення ТГ, у порівнянні з особами з нормальною масою тіла ($2,39 \pm 1,47$ ммоль/л (III) проти $1,73 \pm 0,73$ ммоль/л (I), $p_{1-3} = 0,003$), а також глюкози крові натще ($9,17 \pm 0,68$ ммоль/л (III) проти $6,29 \pm 0,37$ ммоль/л (I), $7,23 \pm 0,59$ ммоль/л (II) ($p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-3} = 0,034$)); рівень HbA1c у пацієнтів з ожирінням та НМТ перевищує відповідний в осіб з нормальною масою тіла ($9,29 \pm 0,38$ % (III), $8,66 \pm 0,25$ % (II) проти $7,06 \pm 0,24$ % (I), $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$); збільшення маси тіла пацієнтів асоціюється із достовірно вищими значеннями лептину ($6,65 \pm 0,55$ нг/мл (I), $16,01 \pm 1,73$ нг/мл (II), $38,64 \pm 3,1$ нг/мл (III)); рівні СРП є вищими у пацієнтів з ускладненнями ($15,12 \pm 1,12$ мг/л) порівняно з хворими без ускладнень ($5,17 \pm 0,45$ мг/л, $p < 0,01$).

4. Куріння можна розглядати як універсальний ФР виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI у ранньому післяінфарктному періоді, особливо вагомий – для осіб з ожирінням. За його наявності ризик виникнення гострої аневризми ЛШ у хворих з нормальною масою тіла зростає в 1,25 раза ($p = 0,049$), НМТ – в 1,33 раза ($p = 0,046$), ожирінням – у 6,56 раза ($p = 0,011$); порушень ритму і провідності серця – в 1,42 ($p = 0,038$), 1,52 ($p = 0,023$) та 3,08 ($p = 0,002$) раза відповідно; ГЛШН (III-IV клас за Killip) – у 2,38 раза ($p = 0,018$) в осіб з НМТ та в 3,56 раза ($p = 0,011$) – з ожирінням.

Госпіталізація після 12 год з моменту виникнення клінічних проявів STEMI є важливим чинником ризику щодо виникнення в осіб з ожирінням таких ускладнень як гостра аневризма ЛШ, ГЛШН, порушення ритму і провідності серця ($p < 0,05$). Цей чинник ризику є суттєвим для пацієнтів з надмірною та нормальною масою тіла щодо виникнення гострої аневризми ЛШ ($p < 0,05$).

Дисліпідемія та надмірне вживання алкоголю достовірно підвищують ризик виникнення гострої аневризми ЛШ, ГЛШН, порушень ритму і провідності серця в

пацієнтів з НМТ. Ці чинники є вагомими щодо появи гострої аневризми ЛШ в осіб з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). Професійна шкідливість є суттєвим чинником ризику виникнення гострої аневризми ЛШ та порушень ритму і провідності серця серед пацієнтів з нормальною масою тіла ($p < 0,05$), а у хворих з НМТ цей чинник достовірно підвищує ризик виникнення порушень ритму та провідності серця.

Зростання ІВО ($>1,1$) достовірно підвищує ризик виникнення ускладнень у пацієнтів з НМТ (гостра аневризма ЛШ, порушення ритму і провідності серця) та ожирінням (ГЛШН, порушення ритму і провідності серця).

Незалежними предикторами виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI у ранньому післяінфарктному періоді є госпіталізація після 12 год з моменту виникнення клінічних проявів хвороби, ІМТ, вміст у крові СРП, лептину та глюкози.

5. Наявність прямого, середньої сили кореляційного зв'язку між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів зі STEMI, як при поступленні у стаціонар ($r=0,325$; $p=0,011$), так і через 10 днів спостереження ($r=0,454$; $p < 0,001$), вказує на можливість комплексної оцінки стану ремоделювання міокарда при застосуванні цих біомаркерів, з врахуванням як дилатації стінок ЛШ, так і їх фіброзування, з метою ранньої діагностики проявів серцевої недостатності. Одночасна оцінка вказаних показників при поступленні у стаціонар, згідно результатів ROC-аналізу, є вагомою щодо прогнозування (з чутливістю – 100,0 % та специфічністю – 78,9 %) виникнення ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді. Серед пацієнтів із госпітальними ускладненнями достовірно вища частка осіб з абдомінальним ожирінням ($p=0,02$); у таких пацієнтів достовірно вищі значення біомаркерів NT-proBNP та ST2.

6. Наявність у пацієнтів з ГІМ НМТ, ожиріння, а також таких ФР як ЦД 2-го типу, куріння та професійні шкідливості призводить до ознак кальцифікації та підвищення адгезивності тромбоцитів, активації процесів їх дегенерації та апоптозу, що може бути підґрунтям резистентності цих клітин до антитромбоцитарних препаратів. Перенесений COVID-19, окрім змін з боку тромбоцитів, призводить до появи деформованих і гемолізованих еритроцитів з ознаками їх акантозу, що свідчить про більш виражені ультраструктурні зміни клітин крові у цих пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При верифікації діагнозу STEMI та визначенні діагностично-лікувальної тактики доцільно враховувати високу ймовірність наявності атипового больового синдрому, який, зокрема, характерний для осіб із НМТ та ожирінням.

2. Для прогнозування ризику виникнення ускладнень у пацієнтів зі STEMI в ранньому післяінфарктному періоді, залежно від чинників ризику, доцільно при поступленні хворого у стаціонар використовувати прогностичну модель:

кількість ускладнень = $0,10677 \times A1 + 0,02888 \times A2 - 0,17083 \times A3 + 0,05735 \times A4 - 0,01548 \times A5 - 2,57701$,

де A1 – ІМТ, A2 – глюкоза крові натще, A3 – госпіталізація після 12 годин (1 – так, 0 – ні), A4 – вміст у крові СРП, A5 – вміст у крові лептину.

3. Для оцінки перебігу післяінфарктного періоду доцільно проводити визначення біомаркерів ST2 та NT-proBNP з метою з'ясування характеру ремоделювання міокарда та вчасного виявлення проявів СН.

4. Для оцінки якості життя пацієнтів зі STEMI (зокрема за наявності НМТ й ожиріння), виявлення депресивних і тривожних розладів та потреби в застосуванні методів психокорекції доцільним є проведення їх анкетування за допомогою опитувальника EuroQol-5D-5L.

5. У пацієнтів з ГІМ (зокрема за наявності НМТ й ожиріння), які мають високий ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень, доцільно проводити електронно-мікроскопічне дослідження ультраструктурних змін тромбоцитів для з'ясування їх можливої резистентності до антитромбоцитарних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алієва АМ, Резник ЄВ, Гасанова ЕТ, Жбанів ІВ, Нікітін ІГ. Клінічне значення визначення біомаркерів крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю. Архів внутрішньої медицини. 2018;8(5):333–45.
2. Амосова ЕН. Новые стандарты тромболитической, антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по обе стороны Атлантики. Серце і судини. 2009;2:4-11.
3. Амосова КМ, Нетяженко НВ, Мішанич ГІ. Вплив додавання клопідогрелю до терапії ацетилсаліциловою кислотою у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST з біохімічною аспіринорезистентністю на показники агрегації тромбоцитів з різними індукторами та клінічний перебіг захворювання. Український кардіологічний журнал. 2010;1:17-23.
4. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Кияк ЮГ. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ліки України. 2020;4(240):47-51. <http://lu-journal.com.ua/article/view/214422>
DOI:[https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.4\(240\).214422](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.4(240).214422).
5. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Роль біомаркера ремоделювання міокарда ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини; 2019 бер. 21-22; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2019, с.7-8.
6. Барнетт ОЮ, Лабінська ОЄ, Кияк ЮГ, Галькевич МП. Біомаркери NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності надмірної маси тіла та ожиріння. В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XXIII Національного конгресу кардіологів України; 2022 вер. 20-23; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2022, с.61.
7. Боднар ПН, Міхальчишин ГП. Особливості терапії цукрового діабету типу 2. Мистецтво лікування. 2005;4:56-66.

8. Величко ВІ, Колотвіна ЛІ, Гур'єв АМ, Колотвін АО. Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. Медицина транспорту України. 2014;1:79-82.
9. Видиборець СВ, Гайдукова СМ, Мулярчук ОВ. Тромбоцити: структура і функції (лекція). Семейная медицина. 2018;2(76):103-8.
10. Возна ХІ, Москалюк ВД, Сорохан ВД. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з результатами власних досліджень). Клінічна та експериментальна патологія. 2015;Т.ХІV,1(51):209-14.
11. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Український кардіологічний журнал. 2018;3:11-65.
12. Галькевич МП., Лабінська ОЄ. Поширеність основних факторів ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Матер. ХІV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч. «Актуальні питання клінічної медицини»; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с.42-3.
13. Гарапко ТВ. Морфологічні особливості компонентів тканин і органів при ожирінні. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(143):12-16.
14. Гоженко АІ, Гришко ЮМ, Граматюк СМ. Роль системного запалення в патогенезі метаболічних порушень. Частина І. Концепція системного запалення та його патогенез. Вісник морської медицини. 2019;3(84):91-100.
15. Горбась ІМ. Дисліпідемії: епідеміологічний погляд. Практическая ангиология. 2011;1:28-31.
16. Горбась ІМ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: ожиріння. Здоров'я України. 2009;17:66-7.
17. Гряділь ТІ, Чубірко КІ, Чопей ІВ, Гечко ММ, Михалко ЯО, Пулик ОР. Діагностика, лікування та профілактика ожиріння. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1(33):96-100.
18. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння – проблема сучасності. Медсестринство. 2016;1:23-6.

- 19.Жарінов ОЙ. Лікування артеріальної гіпертензії з супутньою ішемічною хворобою серця. Мистецтво лікування. 2012;2-3(88-89):61-3.
- 20.Заїкіна ТС, Цівенко ВМ, Глебова ОВ, Сапричова ЛВ, Леонідова ВІ. Динаміка маркерів пошкодження ендотелію – sVE-кадгерину, sCD40-ліганду та фактору Віллебранда у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017;15,2(50):93-6.
- 21.Зербіно ДД, Соломенчук ТМ, Скибчик ВА. Інфаркт міокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу. Український кардіологічний журнал. 2004;4:89-94.
- 22.Кияк ГЮ. Клініко-функціональні особливості гострого коронарного синдрому у пацієнтів з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу. Львівський клінічний вісник. 2016;2-3:55-62.
- 23.Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Діагностичне значення стимулюючого фактора росту ST2 у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда. Матеріали наук-практ. конф. з міжнародною участю. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2019 квіт. 11; ІваноФранківськ. Івано-Франківськ; 2019, с.45-6.
- 24.Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Ковалишин ВІ, Кияк ГЮ. Кореляції між клінічною і клітинною кардіологією (клініко-ультраструктурні дослідження). Львів: Кварт; 2012. 160 с.
- 25.Кияк ЮГ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Світлик ГВ, Сало ВМ. Високі «коронарні» зубці Т як рання ЕКГ-ознака тромбозу вінцевої артерії у пацієнта з дисекцією інтими та інфарктом міокарда. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;Т.18, В.1(61):47-51.
- 26.Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Важливість аналізу тривалості інтервалу QT у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. В: Андрейчин СМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2018, с.23-4.

27. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Гострий коронарний синдром, зумовлений м'язовим містком: електрокардіографічні та коронароангіографічні ознаки. Український кардіологічний журнал. 2018;2:66-9. journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2018/02/7_2_2018.pdf.
28. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Рідкісний випадок спонтанного тромболізу у пацієнтки з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Acta medica Leopoliensia. 2018;24(4):52-8. <http://aml.lviv.ua/redakce/index.php?clanek=3452&slozka=1303&xsekce=1531&lanG=uk&xuser=> DOI:<https://doi.org/10.25040/aml2018.04.052>.
29. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Вплив факторів ризику ішемічної хвороби серця на розвиток гострого коронарного синдрому. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(1)(153):94-7. [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-tom-1-\(153\)-2019/13054](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-tom-1-(153)-2019/13054).
30. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ. Гострий тромбоз стента при інфаркті міокарда, ускладненому кардіогенним шоком, за наявності цукрового діабету 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):71-7. <http://iej.zaslavsky.com.ua/article/view/154859/155791> DOI:10.22141/2224-0721.14.8.2018.154859.
31. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб діагностики резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Патент України №u201907683. 2020 бер. 10.
32. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП. Вплив професійних шкідливостей на ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. Первинна медична допомога в ракурсі світових практик (присвячена 20-річчю членства УАСМ в WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини; 2019 черв. 06-07; Київ. Київ: АНФ ГРУП; 2019, с.22-4.

- 33.Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня: посібник. Київ; 2019. 95-6 с.
- 34.Коваленко ВН, Долженко ММ, Несукай ОГ, Дьяченко Я.С. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным EUROASPIRE IV: госпитальная линия. Артериальная гипертензия. 2016;1(45):41-80.
- 35.Копица НП, Гилева ЯВ, Гончарь АВ. Разработка многофакторной модели прогнозирования неблагоприятных исходов у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология: от науки к практике. 2016;4(23):60-6.
- 36.Крушинська ЗГ, Юзвенко ТЮ, Паньків ВІ. Епідеміологічні та соціально-економічні особливості інфаркту міокарда та інсульту у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(5):454-461. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142680>.
- 37.Кушнарьова НМ. Индекс абдоминального ожирения как маркер нарушения жирнокислотного спектра триглицеридов сыворотки крови больных на сахарный диабет 2 типа. Sci. J. «Science Rise». 2015; 12(3):77-82.
- 38.Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Кияк ЮГ. Роль біомаркерів NT-PROBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням. Український кардіологічний журнал. 2022;1-2:9-23. doi:10.31928/1608-635X-2022.1-2.2232.
- 39.Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Оброцька ХМ. Вплив професійних шкідливостей на особливості перебігу гострого коронарного синдрому. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. Актуальні питання клінічної медицини; 2018 жовт. 26; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2018, с.48-9.
- 40.Лабінська ОЄ, Галькевич МП. Вплив ожиріння та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Матер. XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч.

«Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с.138-39.

41. Лабінська ОС, Кияк ЮГ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ. Вплив надмірної маси тіла та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):100-4. [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-2-\(160\),-2021/14717](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-2-(160),-2021/14717).
42. Лабінська О.Є. Вплив реперфузійної терапії на якість життя пацієнтів із гострим інфарктом міокарда за наявності ожиріння. Практикуючий лікар. 2022; 2-3:22-32.
43. Ляхоцька АВ. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2017;11(19):31-6.
44. Маньковский БН. Терапия СД 2 типа: вчера, сегодня, завтра. Результаты исследования ADVANCE. Здоров'я України. 2008;15-16:12-3.
45. Маньковский БМ. Цукровий діабет й ожиріння – глобальні проблеми сучасного суспільства. Здоров'я України. 2020; Ендокринологія:45(шпальта 1).
46. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу. Асоціації кардіологів України. Київ 2017:43.
47. Нетяженко НВ. Функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів жіночої статі із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015;4(91):67-72.
48. Никоненко АС, Наконечный СЮ, Молодан АВ, Осауленко ВВ, Матерухин АН. Сравнительная характеристика результатов коронарографии, структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без и с Q-инфарктом миокарда в анамнезе с показаниями до реваскуляризации миокарда. Сучасні медичні технології. 2011;3-4:278-80.

49. Остапець МО, Волковой ВА, Березнякова МЄ, Карабут ЛВ, Фоміна ГП. Сучасні уявлення про систему гемостазу. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2017;2(48):18-24.
50. Павлов СВ, Бурлака КА. Сучасні молекулярно-генетичні маркери в діагностиці та скринінгу ефективності проведеної терапії захворювань серцево-судинної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):49–55.
51. Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ та ін. Ризик віддалених серцево-судинних подій і функція нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2015;3(4):21-5.
52. Перцева НО, Твердохліб ІВ, Чуб ДІ. Кількісна морфологічна характеристика тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації. Morphologia. 2018;12(4):64-72.
53. Перцева НО, Твердохліб ІВ, Чуб ДІ. Ультраструктурні зміни тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів залежно від стану ниркової функції на різних стадіях хронічної ниркової недостатності. Патологія. 2019;16(2):207-13.
54. Перцева НО, Твердохліб ІВ. Цукровий діабет 2 типу: ендотеліальна функція та тромбоцитарний гемостаз. Київ. Доктор-медіа. 2016. 420 с.
55. Питецька НІ. Артеріальна гіпертензія та ожиріння у хворих літнього віку. Проблеми старіння і довголіття. 2016;25(1):98-104.
56. Попруга АО, Стародубцев СГ, Бобирьова ЛЄ. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від віку і статі. Світ медицини та біології. 2015;3(52):30-6.
57. Псарьова ВГ, Кириченко НМ, Кочуєва ММ, Рогожин АВ. Ефективність антигіпертензивної терапії при коморбідності гіпертонічної хвороби та ожиріння залежно від фізичної активності пацієнтів. Міжнародний медичний журнал. 2019;3:5- 9.
58. Псарьова ВГ. Формування резистентності до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Сімейна медицина. 2019;4(84):73-77.

- 59.Світлик ГВ, Кияк ЮГ, Гарбар МО, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Світлик ЮО. Ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: участь техногенних ксенобіотиків. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;Т.XVII, №1(63):105-12.
- 60.Світлик ГВ. Вплив ксенобіотиків на перебіг гострого інфаркту міокарда. Світ медицини та біології. 2018;1(63):69-74.
- 61.Сікора ВЗ, Ярмоленко ОС. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджувальних чинників (огляд літератури). Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013;1(3):263-74.
- 62.Скибчик ВА, Мелень ЮП. Ураження стовбура лівої коронарної артерії та/або багатосудинне ураження коронарних артерій. Ліки України. 2021;(1(247):28-32. доступний у: <http://lu-journal.com.ua/article/view/226318>.
- 63.Скибчик ВА, Соломенчук ТМ. Огляд оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів із кардіоваскулярної профілактики. (2021). Практикуючий лікар.2022;(1):26-5. Доступний: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/687>.
- 64.Склярів ЄЯ, Максимець ТА. Фактори ризику і предиктори виникнення ішемічної хвороби серця у жінок. Львівський клінічний вісник. 2013;4(4):52-5.
- 65.Соколенко АА, Сидорчук ЛП, Соколенко МО. Зміни секреторної активності адипоцитів та вмісту ліпідів під впливом лікування хворих на артеріальну гіпертензію і ожиріння. Роль поліморфізму генів. Буковинський медичний вісник. 2014;18(4):141-147.
- 66.Стаднюк ЛА, Кононенко ОА, Олійник МВ, Давидович ОВ, Мікропуло ІР. Кардіоваскулярний ризик та стан органів мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію різного віку при високо- та низьконормальному рівнях тиреотропного гормону. Сімейна медицина. 2019;1(81):71-75.
- 67.Стрільчук ЛМ. Особливості адипоцитокінової регуляції в осіб із гіпертонічною хворобою та підвищеною масою тіла. Артеріальна гіпертензія. [Інтернет]. 2017 [цитовано 2020 Квіт 21];3(53). Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/44841.

68. Терещенко О. Резистентність до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. *Здоров'я України*. 2018;10:29-30.
69. Хіміон ЛВ, Яценко ОБ, Ватага ВВ, Дубчак ОГ. Фактори ризику ішемічної хвороби серця у хворих із гострим коронарним синдромом при порушенні ліпідного обміну та за його відсутності. *Україна. Здоров'я нації*. 2016;1-2:207-11.
70. Швед МІ, Бенів МЯ, Левицька ЛВ, Цуглевич ЛВ. Вплив основних факторів ризику на перебіг інфаркту міокарда у хворих із надмірною масою тіла. *Вісник наукових досліджень*. 2017;1:21-7.
71. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Киричок ІБ, Бойко ТВ, Левицька ЛВ. Кардіореабілітація хворих на гострий коронарний синдром, яким проведено реваскуляризацію коронарних артерій. *Галицький лікарський вісник*. 2017; 24(4):34–8.
72. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37:2129–200.
73. 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*. 2018;39:3021-3104. Doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
74. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, Jerosch-Herold M, Blankstein R, Petersen SE, et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jul; 25(7):667-76. doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.016. PubMed PMID: 26033394.
75. Abdelmonem YY, Bakr AA, El-Hossary HG, Ghany MMA. Patients with non-obstructive coronary artery disease admitted with acute myocardial infarction carry a better outcome compared to those with obstructive coronary artery disease. *The Egyptian Heart Journal*. 2017; 69:191-9.
76. Aggarwal A, Aggarwal S, Goel A, Sharma V, Dwivedi S. A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012 Jun 30;1(3):cvd.2012.012010. doi: 10.1258/cvd.2012.012010. PMID: 24175065; PMCID: PMC3738325.

77. Alfonso F, Suarez A, Angiolillo DJ, Sabate´ A, Escaned J, Moreno R, et al. Findings of intravascular ultrasound during acute stent thrombosis. *Heart J.* 2004;90:1455-9.
78. Almandoz JP, Xie L, Schellinger JN, Mathew MS, Gazda C, Ofori A, Kukreja S, Messiah SE. Impact of COVID-19 stay-at-home orders on weight-related behaviours among patients with obesity. *Clin Obes.* 2020 Oct;10(5):e12386. doi: 10.1111/cob.12386. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32515555; PMCID: PMC7300461.
79. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):920-2. doi: 10.2337/dc09-1825. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20067971; PMCID: PMC2845052.
80. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107:1276-81.
81. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008 Apr;29(7):932-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehn018. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18334475.
82. Antithrombotic Trialist's Collaborations. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit. Med. J.* 2002;324:71-86.
83. Armstrong EJ, Waltenberger J, Rogers JH. Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes: Current Concepts and Future Directions. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014;8(3):581-9.
84. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014 Dec 18;5:649. doi: 10.3389/fimmu.2014.00649. PMID: 25566260; PMCID: PMC4270245.
85. Awan A, Ogunti R, Fatima U, Gonzalez H, Ganta N, Rizwan M, Mahajan A, Opoku-Asare I. Timing of Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome - Meta-Analysis and Systematic Review of Literature. *Cardiovasc*

Revasc Med. 2020 Nov;21(11):1398-1404. doi: 10.1016/j.carrev.2019.10.004. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31761637.

86. Banegas J., Ruilope L., de la Sierra, A. et al. (2014). High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *European heart journal*, 35(46), 3304–3312.
87. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Chahine A, Haykal T, Kanugula AK, Bachuwa G, Alkotob ML, Bhatt DL. Meta-analysis of optimal timing of coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Feb;95(2):185-193. doi: 10.1002/ccd.28280. Epub 2019 May 21. PMID: 31111670.
88. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10. PMID: 22579043.
89. Barnett O, Halkevych M, Kyyak Y, Labinska O. Diagnostic values of NT-proBNP and sST2 in patients with acute coronary syndrome and heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2021; 23:106.
90. Barnett O, Halkevych M, Labinska O, Lutsiv N, Kyyak Y. The role of nt-probnp and st2 biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Wiad Lek.* 2022;75(1):34-38. PMID: 35092243.
91. Barnett O, Kyyak Y, Halkevych M, Labinska O. Multimarker testing with NT-proBNP and sST2 in predicting of cardiovascular complications in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European journal of heart failure.* 2022; 40:93.
92. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, Lutsiv N, Hrytsak R, Blazhivska I, Trofimchuk O, Dorka M, Kumurzhi S. 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.* 2018 - Volume 36 - Issue - p e163 doi: 10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62.
93. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care.

- Br J Gen Pract. 2017 May;67(658):e314-e320. doi: 10.3399/bjgp17X690533. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396366; PMCID: PMC5409437.
94. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(13):1301-10.
95. Basalay MV, Yellon DM, Davidson SM. Targeting myocardial ischaemic injury in the absence of reperfusion. *Basic Res Cardiol.* 2020 Oct 14;115(6):63. doi: 10.1007/s00395-020-00825-9. PMID: 33057804; PMCID: PMC7560937.
96. Bayes-Genis A, Zamora E, De Antonio M, Galan A, Villa J, Urritia A, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(11):768–75 doi: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005. PMID: 24263122.
97. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2016;5(4):397-404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-016-0231-x>.
98. Bennet MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart.* 2002;87(5):480-7.
99. Berezin A, Berezin A. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *Journal of Cardiology and Therapy.* 2019; 6(1):789–92.
100. Berry JD, Dyer A, Carnethon M, Tian L, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Association of traditional risk factors with cardiovascular death across 0 to 10, 10 to 20, and >20 years follow-up in men and women. *Am J Cardiol.* 2008 Jan 1;101(1):89-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.079. PMID: 18157971.
101. Bielak LF, Klee GG, Sheedy PF 2nd, Turner ST, Schwartz RS, Peyser PA. Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):2167-71. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2167. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Apr;21(4):636. PMID: 10978265.
102. Borgeraas H, Barstad LH, Størdal Lund R, Fredheim JM, Hertel JK, Hjelmessaeth J. Association of time of obesity onset with comorbidities in treatment-seeking men and women with severe obesity. *Obes Sci Pract.* 2018;4(5):427-36.

103. Borja I, Stefan J, et al. 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). *European Heart Journal*. 2018; 39 (2): 119–177.
104. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79-132.
105. Brieger D, Eagle K, Goodman S, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126(2):461-9.
106. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):268–77.
107. Brogan RA, Alabas O, Almudarra S, Hall M, Dondo TB, Mamas MA, Baxter PD, Batin PD, Curzen N, de Belder M, Ludman PF, Gale CP. Relative survival and excess mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Feb;8(1):68-77. doi: 10.1177/2048872617710790. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691534.
108. Bustos-Vázquez E, Padilla-González E, Reyes-Gómez D, Carmona-Ramos MC, Monroy-Vargas JA, Benítez-Herrera AE, Meléndez-Mier G. Survival of COVID-19 with Multimorbidity Patients. *Healthcare (Basel)*. 2021 Oct 22;9(11):1423. doi: 10.3390/healthcare9111423. PMID: 34828470; PMCID: PMC8617866.
109. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? *Eur Heart J*. 2015;36:3320-31.
110. Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone*. 2007;8(3):11-28.
111. Carrié D. The use of the Cre8 Stent in Patients With Diabetes Mellitus. *Interv Cardiol*. 2016 May;11(1):47-50.

112. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 32150360.
113. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Oct;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27594540.
114. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J*. 2019 Sep 7;40(34):2849-2855. doi: 10.1093/eurheartj/ehz391. PMID: 31256194; PMCID: PMC6933870.
115. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580. PMID: 1244564.
116. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013 Apr 20;9(2):191-200.
117. Daniels LB, Maisel A. B-type natriuretic peptide : time to incorporate natriuretic peptides in our practice. *J. Cardiovas. Med*. 2006;.7: 414–415.
118. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. PMID: 32227120; PMCID: PMC7184406.
119. Das SR, Alexander KP, Chen AY, Powell-Wiley TM, Diercks DB, Peterson ED, et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 13;58(25):2642-50.

120. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2011; 107(5): 651–654.
121. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2482-94. doi: 10.1056/NEJMra071014. PMID: 18077812.
122. Del Turco S., Vianello A., Ragusa R. et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb. Res*. 2020;196:143–151. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039.
123. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G, et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2014;60(3):530–40.
124. Djousse L, Bartz TM, Ix JH, Zieman SJ, Delaney JA, Mukamal KJ, et al. Adiposity and incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Sep;20(9):1936-41. doi: 10.1038/oby.2011.320.
125. Dlamini Z, Hull R, Makhafola TJ, Mbele M. Regulation of alternative splicing in obesity-induced hypertension. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:1597-615.
126. Do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CEP, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep [Internet]*. 2016;18(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0658-1>.
127. Doust J, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005 Mar 19;330(7492):625. doi: 10.1136/bmj.330.7492.625. PMID: 15774989; PMCID: PMC554905.
128. Eggers K, Armstrong P, Califf R, Simoons M, Venge P, Wallentin L, James S. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2010;159(5):788-94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022. PMID: 20435187.
129. Ellis SG, Elliott J, Horrigan M, Raymond RE, Howell G. Low-normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other

- complications with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1996 Sep 15;78(6):642-6. doi: 10.1016/S0002-9149(96)00386-4.
130. Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;74:269-76. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.011>.
131. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients.* 2019 Jul 21;11(7). Pii: E1667. Doi: 10.3390/nu11071667.
132. Farkas CB, Petrétei D, Babinszky G, Dudás G, Szabó G, Bognár C, Jäckel M. Role of duties related to COVID-19 suspected, probable and confirmed fatality cases. *Orv Hetil.* 2020 Apr 1;161(17):713-722. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31818. PMID: 32324985.
133. Faulkner JL, Belin De Chantemèle EJ. Sex Differences in Mechanisms of Hypertension Associated with Obesity. *Hypertension.* 2018;71(1):15-21.
134. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1172–9.
135. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol.* 2006 Jun;4(6):445–57.
136. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2117-28.
137. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2004 Mar;27(3):704-8. doi: 10.2337/diacare.27.3.704. PMID: 14988289.
138. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J.* 2013;34:1714– 1722.
139. Gaggin H, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks K, Januzzi J. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart

- failure. *Circ Heart Fail.* 2013 Nov;6(6):1206–13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24114865.
140. Gairolla J, Kler R, Modi M, Khurana D. Leptin and adiponectin: Pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke. *Rev Neurosci.* 2017;28(3):295-306.
141. Galvani M, Ottani F, Oltrona L et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value. *Circulation.* 2004;110:128–134.
142. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1562. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
143. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014:781857. doi:10.1155/2014/781857.
144. Gilutz H, Shindel S, Shoham-Vardi I. Adherence to NSTEMI Guidelines in the Emergency Department: Regression to Reality. *Crit Pathw Cardiol.* 2019 Mar;18(1):40-46. doi: 10.1097/HPC.000000000000165. PMID: 30747764.
145. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016; 388(10046): 776–786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
146. Goliash G, Oravec S, Blessberger H, Dostal E, Hoke M, Wojta J, et. al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). *Eur J Clin Invest.* 2012 Jun;42(6):631-6. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02629.x. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22150092.
147. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. Differential Role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. *Int J*

- Endocrinol [Internet]. 2016:1216783. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766104>.
148. Gomolyako VI, Nikulnikov PI, Likunov OV, Dubovich TO, Klochkova NE, Ratushnyuk AV. State of neutrophil granulocytes system as a risk factor for post surgery complications in abdominal aortic aneurysm. *UMJ Heart and vessels*. 2015;3:80-85.
 149. González-Del-Hoyo M, Cediél G, Carrasquer A, Bonet G, Vásquez-Nuñez K, Boqué C, Alí S, Bardají A. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):546–552. doi:10.1002/clc.23175.
 150. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):191-204.
 151. Griep PR, Galnick HR. Platelet to leukocyte adherence phenomenon associated with thrombocytopenia. *Blood*. 1976;47:513-21.
 152. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019 Jun 4;39(6):BSR20182441. doi: 10.1042/BSR20182441. PMID: 31092701; PMCID: PMC6549088.
 153. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708–20.
 154. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK. et. al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368-e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029. Epub 2021 Oct 28. Erratum in: *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e455. PMID: 34709879.
 155. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1998;339:229-34.

156. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA*. 2018;319(16):1723–1725. doi:10.1001/jama.2018.3060.
157. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):257–60. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015. PMID: 14987573.
158. Halushka PV, Goodwin AJ, Halushka MK. Opportunities for microRNAs in the Crowded Field of Cardiovascular Biomarkers. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:211-238. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30332561; PMCID: PMC6442682.
159. Harrington DH, Stueben F, Lenahan CM. ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Medical and Surgical Interventions. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Mar;31(1):49-64. doi: 10.1016/j.cnc.2018.10.002. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30736935.
160. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284-307. Doi: 10.1159/000479208.
161. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug;507:167-173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32348783; PMCID: PMC7195008.
162. Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1764–75.
163. Holroyd EW, Sirker A, Kwok CS, Kontopantelis E, Ludman PF, De Belder MA. The relationship of body mass index to percutaneous coronary intervention outcomes: does the obesity paradox exist in contemporary percutaneous coronary intervention cohorts? Insights from the British Cardiovascular Intervention Society registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10(13):1283e92.

164. Huang M-Y, Wang M-Y, Lin Y-S, Lin C-J, Lo K, Chang I-J, et. al. The Association between Metabolically Healthy Obesity, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality Risk in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(4):1320. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041320>.
165. Hussain A, Sun W, Deswal A, de Lemos JA, McEvoy JW, Hoogeveen RC, et. al. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):559-571. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.063. PMID: 33538254; PMCID: PMC7945981.
166. Hvas AM. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):183–94.
167. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, Torguson R, Kolm P, Gajanana D, et. al. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? *Am J Cardiol*. 2020 Jan 15;125(2):165-168. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31740021.
168. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et. al; ESC Scientific Document Group. 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*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.
169. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Apr;104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24508150.
170. Ivanyuk AV, Orlova NM. Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. *Reports of Vinnytsia National Medical University [Internet]*. 2020; 24(4):694-9. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-24).
171. James S, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial

- infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003; 108: 275–281.
172. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607–13.
173. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):22-6.
174. Kanic V, Vollrath M, Frank B, Kanic Z. An obesity paradox in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous intervention. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021; 31: 127-36. doi: [10.1016/j.numecd.2020.08.024](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.024).
175. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:90–100.
176. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev*. 2020 Jun;21(6):e13034. doi: 10.1111/obr.13034. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32281287; PMCID: PMC7235532.
177. Khan M, Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica* [Internet]. 2014. Article ID 328592. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2014/328592>.
178. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):280-7. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022. PubMed PMID: 29490333.
179. Khoury CE, Bochaton T, Flocard E, Serre P, Tomasevic D, Mewton, N, et. al. Five-year evolution of reperfusion 173 strategies and early mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in France. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017; 6(7):573-82.

180. Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology : Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2019 Jul;54:226-231. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.05.003.
181. King P, Peacock I, Donnelly R. The Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1999;48(5):643-8.
182. Kleczynska P, Legutko J, Rakowska T, Dziewierza A, Siudaka Z, Zdzienicka J, Brzozowska-Czarnekb A et al. Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up. *Disease Markers*. 2013; 34: 199–204.
183. Kolesnik NV, Kachanova ZS. Biology of neutrophils, a modern view. The review. *Bulletin of Zaporizhzhia National University*. 2009;1:80-91.
184. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et. al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;319(1):E105-E109. doi: 10.1152/ajpendo.00198.2020. Epub 2020 May 27. PMID: 32459524; PMCID: PMC7322508.
185. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty two European countries. *Europ J Cardiovasc Prev Rehabilitation*. 2009;16:121-37.
186. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nature Commun*. 2019; 10(1780):1–18. doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x.
187. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 May;54(3):143-172. doi: 10.1080/10408363.2017.1285268. Epub 2017 May 1. PMID: 28457177.

188. Kukula K, Klopotoski M, Kunicki PK, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, et al. Platelet aggregation and risk of stent thrombosis or bleeding in interventional treated diabetic patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(252):1-8.
189. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2013 [cited 2017 Sep 20];4:71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679475/pdf/fendo-04-00071.pdf>.
190. Ky B, French B, Mccloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):180–7.
191. Kyyak Y, Barnett O, Halkevych M, Labinska O. Red blood cell colour variation as a marker of calcium distribution: what role does it have in heart failure patients with hypertension and long covid? *Journal of Hypertension*. 2022; 40:180. doi: 10.1097/01.hjh.0000837240.96681.96.
192. Kyyak YH, Barnett OY, Halkevych MP, Labinska OY, Kyyak HY, Kysil OY. Impact of risk factors of ischemic heart disease on the development of acute coronary syndrome, platelet ultrastructure, and aspirin resistance. *Wiadomosci lekarskie*. 2019;72(11):2099-103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31860854>.
193. Kyyak YH, Labinska OY, Halkevych MP, Kyyak HY, Barnett OY. The link between ischemic heart disease risk factors, platelet dysfunction and aspirin resistance. В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 вер. 25-27; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2019, с.61.
194. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F. et al. Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*. 2006;16: 998–1004.
195. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*. 2002 May;23(9):706-13. doi: 10.1053/euhj.2001.2889. PMID: 11977996.

196. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):412. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17 (9):969. PMID: 25712077.
197. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med*. 2012 Feb;7(1):33-9. doi: 10.1007/s11739-011-0515-9. Epub 2011 Jan 15. Erratum in: *Intern Emerg Med*. 2017 Mar;12 (2):275-277. PMID: 21234713.
198. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998; 339: 321-328.
199. Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with chronic coronary syndrome and normal left ventricular systolic function according to glucose status: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):84. Published 2021 Apr 22. doi:10.1186/s12933-021-01271-0.
200. Liu N, Hang T, Gao X, Yang W, Kong W, Lou Q, et al. (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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238775>.
201. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Electronic resource. URI: <https://chemrxiv.org/ndownloader/files/22283226>.
202. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 May;31(4):490–6.
203. Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors

- and deprivation. *Heart*. 2011 Apr;97(7):564-8. doi: 10.1136/hrt.2010.211201. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21324888.
204. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger G, Schunkert H, Holmer S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension*. 2002;39:99-104. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100537>.
205. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016 Dec;231(3):77-99.
206. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:337-343. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25734941.
207. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
208. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
209. Maisel A, Xue Y, Greene SJ et al. The potential role of natriuretic peptide-guided management for patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail*. 2015;21:233- 239.
210. Marino R, Magrini L, Orsini F, Russo V, Cardelli P, Salerno G, et al; GREAT NETWORK. 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*. 2017 Mar;37(2):137-146. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.137. PMID: 28029000; PMCID: PMC5203991.
211. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of

- acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
212. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 2020 Jul 31;127(4):571-587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32586214; PMCID: PMC7386875.
213. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, Strong JP. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):374-9. doi: 10.1161/01.cir.102.4.374. PMID: 10908207.
214. Miller M, Cannon C, Murphy S, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30.
215. Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: A systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes*. 2012; 5:373. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-373>.
216. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et. al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30282592.
217. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473-4.
218. Morel A, Rywaniak J, Bijak M, Miller E, Niwald M, Saluk J. Flow cytometric analysis reveals the high levels of platelet activation parameters in circulation of multiple sclerosis patients. *Mol Cell Biochem*. 2017;430(1-2):69-80.
219. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 88:82-91. doi: 10.1161/01.cir.88.1.82. PMID: 8319360.

220. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008;54(4):752–6.
221. Naqvi TZ, Padmanabhan S, Rafii F et al. Comparison of usefulness of left ventricular diastolic versus systolic function as a predictor of outcome following primary percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006; 97:160–166.
222. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29. Erratum in: *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746. PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.
223. Nguyen NT, Nguyen XM, Wooldridge JB, Slone JA, Lane JS. Association of obesity with risk of coronary heart disease: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Surg Obes Relat Dis*. 2010 Sep-Oct;6(5):465-9. doi: 10.1016/j.soard.2010.02.038. Epub 2010 Feb 21. PMID: 20870177.
224. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3028-34. doi: 10.1093/eurheartj/eh356. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24014390.
225. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR, Tornvall P, Lindahl B. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. 2019 Mar;132(3):335-346. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.007. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30367850.
226. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Jun;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31163980; PMCID: PMC6613716.

227. Nowicki GJ, Ślusarska B, Prystupa A, Blicharska E, Adamczuk A, Czernecki T, et al. Assessment of Concentrations of Heavy Metals (Cu, Zn, Mn, Co, and Fe) in Postmyocardial Infarction Patients and Patients Free from Cardiovascular Event and Their Relationship with the Occurrence of Myocardial Infarction. Preprints. 2020; 2020060112.
228. Nowzari Z, Masoumi M, Nazari-Robati M, Akbari H, Shahrokhi N, Asadikaram G. Association of polymorphisms of leptin, leptin receptor and apelin receptor genes with susceptibility to coronary artery disease and hypertension. *Life Sci* [Internet]. 2018;207(April):166-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.06.007>.
229. Nykonenko AS, Nykonenko AA, Gavrilenko BS, Lozovoi AI. 64-multislice computed tomography: detection of coronary artery disease in patients with ischemic heart disease. *Zaporozhye medical journal*. 2015;1(88):4-8.
230. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6. Epub 2012 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2013 Dec 24;128(25):e481. PMID: 23247304.
231. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T et al. Difference in elevation of N-terminal proBNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2006;70;1372–1378.
232. Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*. 2013 Aug 15;4(6):507-16. doi: 10.4161/viru.24530. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23669075; PMCID: PMC5359744.
233. Palazzuoli A, Giannotti G, Iovine F, Nuti R. Natriuretic peptides in coronary disease with non-ST elevation: new tools ready for clinical application. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov*. 2007;2 (1):14.
234. Pamukcu B, Oflaz H, Oncul A, Umman B, Mercanoglu F, Ozcan M, et al. The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect

- of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:103-10.
235. Pancuweit S, Jobmann M, Crombach M, Portig I, Alter P, Kruse T, et al. Cell death in inflammatory heart muscle diseases – apoptosis or necrosis? *Herz*. 1999;28(3):211-8.
236. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32302438.
237. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Más J, García-García ME, Martínez CM, Lencina M, Jara R, Januzzi JL, Lax A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018 Dec;11(12):e005488. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488. PMID: 30562096.
238. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25792361.
239. Patil RS, Natarajan KU. Serum levels of the ST2 (IL-1 receptor family) to predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2015, 67(1):36.
240. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J. Throm. Hoemost*. 2003;1:1710-3.
241. Pieters N, Plusquin M, Cox B, et al. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. *Heart* 2012;98:1127-1135.
242. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-20.
243. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The

Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.

244. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*. 2020;24(353):1–8. doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7.
245. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
246. Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*. 2009;120(11):941-8.
247. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et. al.; USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. 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*. 2017 Nov 14;136(20):1908-1919. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844989.
248. Rallidis LS, Sakadakis EA, Tympas K et al. The impact of smoking on long-term outcome of patients with premature (≤ 35 years) ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am. Heart J*, 2015;169:356-62. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.003.
249. Ratliff NB, Gerrard GM, White JG. Platelet-leukocyte interactions following arterial endothelial injury. *Am J Pathol*. 1979;96:567-80.
250. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):197-210. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8. Epub 2016 Aug 5. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):156. PMID: 27502078.
251. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119:157-84.
252. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the

- ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*. 2008;392(1–2):41–5.
253. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17:208-12.
254. Richards AM, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol*. 2015 Apr 2;115(7 Suppl):48B-58B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.041. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25678392.
255. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5793. Published 2020 Aug 12. doi:10.3390/ijms21165793.
256. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100(12):1673-85.
257. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, et. al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 2015;163:827–835.
258. Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Cor. Art Dis*. 2005;16:225-29.
259. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 Jul;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. PMID: 27500157; PMCID: PMC4958723.
260. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007;93:155– 158.
261. Sapino A, Facchetti F, Bonoldi E, Gianatti A, Barbareschi M. The autopsy debate during the COVID-19 emergency: the Italian experience. *Virchows Arch*. 2020 Apr 29. doi: 10.1007/s00428-020-02828-2.
262. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of Type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019; 139:2228–2237.

263. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Adv Clin Chem.* 2017;79:93-152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002. Epub 2016 Nov 3. PMID: 28212715.
264. Savonnet M, Rolland T, Cubizolles M, Roupioz Y, Buhot A. Recent advances in cardiac biomarkers detection: From commercial devices to emerging technologies. *J Pharm Biomed Anal.* 2021 Feb 5;194:113777. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113777. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33293175.
265. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et.al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 1999 May;33(6):1756-824. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00126-6. PMID: 10334456.
266. Schannwell CM, Schneppenheim M, Plehn G. Parameters of left ventricular diastolic function 48 hours after coronary angioplasty and stent implantation. *J Invasive Cardiol.* 2003;15: 326-333.
267. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman D, Bazan J, Kastelein R. 1IL-33, an interleukin-1-like cytokyne that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokynes. *Immunity.* 2005;23(5):479–90.
268. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur. J. Heart Failure.* 2004;6:295-300.
269. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res [Internet].* 2017;122:1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>.
270. Sharim J, Daniels L. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2020 May 19;22(6):41. doi: 10.1007/s11886-020-01288-z. PMID: 32430626.

271. Sharim J, Daniels LB. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2020 May 19;22(6):41. doi: 10.1007/s11886-020-01288-z. PMID: 32430626.
272. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, Lee RT. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(18):2186–90.
273. Shved M, Yastremska I. Correction of insulin resistance in obese patients with myocardial infarction and comorbid metabolic syndrome. *Scientific and practical journal.* 2022 Jul; 22(2):113-9. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2022.2.22.113>.
274. Shved MI, Yastremska IO, Martynyuk LP, Yastremska SO, Dobrianskyi TO. Management of central hemodynamic and endothelial function disturbances in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Polski Merkurusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* 2021 Oct;49(293):325-328. PMID: 34800016.
275. Singh AK, Khunti K. COVID-19 and Diabetes. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27;73:129-147. doi: 10.1146/annurev-med-042220-011857. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34379444.
276. Sinha A, Tai TY, Li KH, Gopinathan P, Chung YD, Sarangadharan I, et. al. An integrated microfluidic system with field-effect-transistor sensor arrays for detecting multiple cardiovascular biomarkers from clinical samples. *Biosens Bioelectron.* 2019 Mar 15;129:155-163. doi: 10.1016/j.bios.2019.01.001. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30703568.
277. Smild TJ et al. Stenting Coronary artery Summary and Recommendations. *Lancet.* 2012; 757: 577–591.
278. Song C, Fu R, Yang J, Xu H, Gao X, Feng L, et al. The association between body mass index and in-hospital outcome among patients with acute myocardial infarctioninsights from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29(8):808–14.
279. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(1):1-109.

280. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017;26:292–300.
281. Stevens PE, Levin A, Bilous RW, Coresh J, de Francisco AL, de Jong P et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30. Doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
282. Tandjung K, van Houwelingen KG, Jansen H, Basalus MW, Sen H, Löwik MM, et al. Comparison of frequency of periprocedural myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus to those with previously unknown but elevated glycated hemoglobin levels (from the TWENTE Trial). *Am J Cardiol.* 2012 Dec 1;110(11):1561-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.019. Epub 2012 Aug 31. PMID: 22939581.
283. Tang B, Xiao Sh. Relationship between obesity and NT-proBNP and the effect on prognosis of acute myocardial infarction. *Revista Argentina de Clínica Psicológica.* 2020; XXIX(3):517–21 doi: 10.24205/03276716.2020.751.
284. Tatli E, Ozcelik F, Aktoz M. Plasma fibrinogen level may predict critical coronary artery stenosis in young adults with myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2009;16(4):317–20.
285. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia.* 1998 Apr;41(4):416-23. doi: 10.1007/s001250050924. PMID: 9562345; PMCID: PMC2635092.
286. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010;329: 673-82.
287. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;210:3-22.

288. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020 Apr 14. doi:10.1038/s41379-020-0536-x.
289. Tilea I, Varga A, Serban RC. Past, Present, and Future of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction—Promises and Challenges. *Diagnostics*. 2021; 11(5):881. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050881>.
290. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):704-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985911. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21768543.
291. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur. Heart J*. 2015; 36(40):2673-4.
292. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart. J*. 1999 Dec; 20(24):1799–807. doi: 10.1053/euhj.1999.1746. PMID: 10581138.
293. Twig G, Gerstein HG, Shor DB, Derazne E, Tzur D, Afek A et al. Coronary artery disease risk among obese metabolically healthy young men. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sept; 173:305-12.
294. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et. al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun; 75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.6.
295. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction : Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*. 2019 May;44(3):210-217. English. doi: 10.1007/s00059-019-4798-3. PMID: 30899966.

296. Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145–152. doi:10.5935/abc.20150151.
297. Vinik AI, Erbas N, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1476-85.
298. Walker J, Cattaneo M, Badimon L, Agnelli G, Chan AT, Lanus A, et al. Highlights from the 2019 International Aspirin Foundation Scientific 151 Conference, Rome, 28 June 2019: benefits and risks of antithrombotic therapy for cardiovascular disease prevention. *Ecancer.* 2020;14(998):1-24.
299. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):655-63. doi: 10.1056/NEJMoa031994. PMID: 14960742.
300. Wang X, Zhang F, Zhang C, Zheng L, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 17;2020:2018035. doi: 10.1155/2020/2018035. PMID: 32016113; PMCID: PMC6988690.
301. Wang YP, Wang JH, Wang XL, Liu JY, Jiang FY, Huang XL, et al. Role of ST 2, Il-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med,* 2017; 21:2677-84.
302. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92:843–9. doi: 10.1136/hrt.2005.071233. PMID: 16698841; PMCID: PMC1860679.
303. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106(23):2961-6.
304. Wienbergen H, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Heer T, Towae F, Gohlke H, Senges J; MITRA PLUS study group. Impact of the body mass index on occurrence and outcome of acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2008 Feb;97(2):83-8. doi: 10.1007/s00392-007-0585-x. Epub 2007 Oct 19. PMID: 17938850.

305. Xie Y, Wang X, Yang P: COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:e200067.
306. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et. al.; 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*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. Epub 2013 Jun 5. PMID:23747642.
307. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638.
308. Yeghiazarians Y. Essential facts in cardiovascular medicine. Board review and clinical pearls. 2018:184. Url: <https://doi.org/10.36019/9780813579702>.
309. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155–65.
310. York M, Gupta D, Reynolds C, Farber-Eger E, Wells Q, Bachmann K, Xu M, Harrell F Jr, Wang T. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2079-2088. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.071. PMID: 29747827; PMCID: PMC5951190.
311. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et.al.; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
312. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et. al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67663-5. PMID: 16271645.

313. Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. Published 2020 Feb 18. doi:10.3390/jcm9020550.
314. Zahran AM, El-Badawy O, Mohamad IL, Tamer DM, Abdel-Aziz SM, Elsayh KI. Platelet Activation and Platelet–Leukocyte Aggregates in Type I Diabetes Mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9):23-9.
315. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008;117:1658–1667.
316. Zhang K, Zhang XC, Mi YH, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3628-31. PMID: 24112154.
317. Zhang MB, Guo C, Li M, Lv YH, Fan YD, Wang ZL. 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*. 2019 Aug 12;14(8):e0220847. doi: 10.1371/journal.pone.0220847. PMID: 31404097; PMCID: PMC6690510.
318. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382:e38 DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
319. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Sep;193:110–5.
320. Zhao J, Du J, Luo J, Chen S, Yuan R. A novel potential-resolved electrochemiluminescence immunosensor for the simultaneous determination of brain natriuretic peptide and cardiac troponin I. *Sens. Actuators B Chem*. 2020;311:127934. <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2020.127934>.
321. Zhu, Chunmei, Bin Wang, Lili Xiao, Yanjun Guo, Yun Zhou, Limin Cao, et al. Mean Platelet Volume Mediated the Relationships between Heavy Metals Exposure and

Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Community-Based Study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; 27(8): 830–39. doi:10.1177/2047487319830536.

322. Ziori ChCh, Zioris ChTh, Kyriakidis MK. Apoptosis in Heart Failure. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2003;44:56-70.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А
Таблиці

Таблиця А.3.1

Характеристика стану здоров'я обстежених пацієнтів за даними опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

Компоненти опитувальника	Кількість опитаних (n=158)					
	І група (n=52)		ІІ група (n=51)		ІІІ група (n=55)	
	1-й	10-й	1-й	10-й	1-й	10-й
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	2	3	4	5	6	7
Рухливість						
У мене немає проблем з пересуванням пішки	18 (34,62)	41 (78,85) ^{oo}	5 (9,80) [*]	35 (68,63) ²²	0 (0,00) ^{##^}	29 (59,18) ^{x++}
У мене є незначні проблеми з пересуванням пішки	24 (46,15)	9 (17,31) ^{oo}	20 (39,22)	14 (27,45)	1 (1,82) ^{##^}	19 (38,78) ^{x++}
У мене є помірні проблеми з пересуванням пішки	8 (15,38)	2 (3,85) ^o	23 (45,10) ^{**}	2 (3,92) ²²	14 (25,45) [^]	1 (2,04) ⁺⁺
У мене є серйозні проблеми з пересуванням пішки	1 (1,92)	0 (0,00)	3 (5,88)	0 (0,00)	28 (50,19) ^{##^}	0 (0,00) ⁺⁺
Я не можу ходити пішки	1 (1,92)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	12 (21,82) ^{##^}	0 (0,00) ⁺⁺
Догляд за собою						
У мене немає проблем із самостійним миттям або одяганням	44 (84,62)	52 (100,0) ^{oo}	34 (66,67) [*]	51 (100,00) ²²	38 (69,09)	48 (97,96) ⁺⁺
У мене є незначні проблеми із самостійним миттям або одяганням	6 (11,54)	0 (0,00) ^{oo}	8 (15,69)	0 (0,00) ²²	8 (14,55)	1 (2,04) ⁺
У мене є помірні проблеми із самостійним миттям або одяганням	2 (3,85)	0 (0,00)	6 (11,76)	0 (0,00) ²²	5 (9,09)	0 (0,00) ⁺
У мене є серйозні проблеми із самостійним миттям або одяганням	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (5,88)	0 (0,00)	3 (5,45)	0 (0,00)

Продовження таблиці А.3.1

1	2	3	4	5	6	7
Я не здатний (-а) самостійно митися або вдягатися	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,96)	0 (0,00)	2 (3,64)	0 (0,00)
Звичайна повсякденна діяльність (робота, навчання, хатня робота, участь у справах сім'ї або дозвілля)						
1	2	3	4	5	6	7
Я можу без труднощів займатися своєю звичайною повсякденною діяльністю	0 (0,00)	28 (53,85) ^{oo}	0 0,00	23 (45,10) ²²	0 (0,00)	13 (26,53) ^{xx++}
Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю незначні труднощі	42 (80,77)	23 (44,23) ^{oo}	2 (3,92) ^{**}	22 (43,14) ²²	0 (0,00) ^{##}	22 (44,90) ⁺⁺
Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю помірні труднощі	8 (15,38)	1 (1,92) ^{oo}	13 25,49	5 (9,80) ²	2 (3,64) ^{##^}	10 (20,41) ^{xx++}
Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю серйозні труднощі	2 (3,85)	0 (0,00)	35 (68,63) ^{**}	1 (1,96) ²²	14 (25,45) ^{##^}	2 (4,08) ⁺⁺
Я не здатний (-а) займатися звичайною повсякденною діяльністю	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,96)	0 (0,00)	39 (70,91) ^{##^}	2 (4,08) ⁺⁺
Біль/дискомфорт						
Я не відчуваю болю або дискомфорту	4 (7,69)	42 (80,77) ^{oo}	1 (1,96)	35 (68,63) ²²	3 (5,45)	27 (55,10) ^{xx++}
Я відчуваю незначний біль або дискомфорт	41 (78,45)	10 (19,23) ^{oo}	5 (9,80) ^{**}	13 (25,49) ²	14 (25,45) ^{##^}	12 (24,49)
Я відчуваю помірний біль або дискомфорт	5 (9,62)	0 (0,00) ^o	37 (72,55) ^{**}	3 (5,88) ²²	29 (70,91) ^{##^}	8 (16,33) ^{xx++}
Я відчуваю сильний біль або дискомфорт	2 (3,85)	0 (0,00)	5 (9,80)	0 (0,00) ²	4 (7,27)	1 (2,04)
Я відчуваю надзвичайно сильний біль або дискомфорт	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (5,88)	0 (0,00)	5 (9,09) [#]	1 (2,04)
Занепокоєння, депресія (туга, смуток)						
Я не відчуваю тривоги або депресії	9 (17,31)	41 (78,85) ^{oo}	6 (11,76)	26 (50,93) ^{""22}	2 (3,64) [#]	23 (46,94) ^{xx++}
Я відчуваю незначну тривогу або депресію	38 (73,08)	9 (17,31) ^{oo}	15 (29,41) ^{**}	11 (21,57)	5 (9,09) ^{##^}	5 (10,20)

Продовження таблиці А.3.1

1	2	3	4	5	6	7
Я відчуваю помірну тривогу або депресію	3 (5,77)	2 (3,85)	24 (47,06)**	9 (17,65)" ²²	28 (50,91)##	14 (28,57) ^{xx++}
Я відчуваю сильну тривогу або депресію	1(1,92)	0 (0,00)	4 (7,84)	5 (9,80)"	17 (30,91)## [^]	6 (12,24) ^{xx++}
Я відчуваю надзвичайно сильну тривогу або депресію	1 (1,92)	0 (0,00)	2 (3,92)	0 (0,00)	3 (5,45)	1 (2,04)

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками I та II груп при госпіталізації ;

– $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками I та III груп при госпіталізації;

[^] – $p < 0,05$, ^{^^} – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками II та III груп при госпіталізації;

" – $p < 0,05$, "" – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками I та II груп на 10-ту добу спостереження;

^x – $p < 0,05$, ^{xx} – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками I та III груп на 10-ту добу спостереження;

^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками I групи при госпіталізації і на 10-ту добу спостереження;

² – $p < 0,05$, ²² – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками II групи при госпіталізації і на 10-ту добу спостереження;

⁺ – $p < 0,05$, ⁺⁺ – $p < 0,01$ достовірність різниці між показниками III групи при госпіталізації і на 10-ту добу спостереження.

Таблиця А.4.1

Відносний ризик (RR) виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів I групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		<i>p</i> (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	0,69	0,57	0,83	0,185
≥70 років	1,08	0,61	1,94	0,761
чоловіки	0,42	0,06	2,76	0,380
АО	1,22	0,69	2,17	0,038
ІВО>1,1	0,92	0,84	1,00	0,548
АГ	0,88	0,79	0,97	0,452
дисліпідемія	2,08	0,37	11,62	0,029
ЦД 2 типу	1,11	0,62	1,98	0,672
НbА1с>6,5 %	1,25	0,71	2,21	0,047
куріння	1,25	0,22	7,18	0,049

Продовження таблиці А.4.1

1	2	3	4	5
алкоголь	1,67	0,30	9,40	0,014
спадковість	1,08	0,61	1,94	0,761
ПШП	1,38	0,51	3,73	0,044
ІХС в анамнезі	0,61	0,32	1,16	0,262
ПКС	1,00	0,56	1,80	1,000
1-2 ФР	1,42	0,52	3,84	0,038
3-4 ФР	0,88	0,31	2,45	0,809
5-6 ФР	0,85	0,76	0,96	0,412
госпіталізація в межах 12-24 год	1,17	0,66	2,08	0,482
госпіталізація після 12 год	3,33	0,61	18,29	0,006
ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л	2,50	0,45	13,84	0,042
ХС ЛПНЩ > 1,4 ммоль/л	0,81	0,71	0,93	0,341
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²	0,97	0,54	1,76	0,928

Таблиця А.4.2

Відносний ризик (RR) виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів I групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,25	0,11	14,91	0,043
≥70 років	0,80	0,69	0,92	0,384
чоловіки	0,31	0,05	1,86	0,224
АО	1,38	0,62	3,08	0,015
ІВО > 1,1	0,92	0,85	1,00	0,606
АГ	0,88	0,79	0,97	0,519
дисліпідемія	0,47	0,35	0,63	0,074
ЦД 2 типу	1,26	0,56	2,82	0,045
НьА1с > 6,5 %	1,41	0,63	3,14	0,026
куріння	0,43	0,17	1,07	0,165
алкоголь	0,89	0,39	2,04	0,798
спадковість	1,22	0,54	2,76	0,049
ПШП	0,65	0,53	0,80	0,214
ІХС в анамнезі	0,49	0,37	0,65	0,086
ПКС	1,13	0,50	2,56	0,731
1-2 ФР	0,67	0,55	0,82	0,234
3-4 ФР	0,53	0,41	0,69	0,112
5-6 ФР	0,86	0,77	0,96	0,482
госпіталізація в межах 12-24 год	0,86	0,77	0,96	0,482

Продовження таблиці А.4.2

1	2	3	4	5
госпіталізація після 12 год	0,78	0,67	0,90	0,355
ХС ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,84	0,37	9,24	0,003
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	0,92	0,85	1,00	0,606
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	0,71	0,60	0,85	0,279

Таблиця А.4.3

Відносний ризик (RR) виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів І групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,17	0,20	6,74	0,694
≥70 років	0,79	0,69	0,92	0,310
чоловіки	0,88	0,79	0,97	0,452
АО	0,90	0,81	0,99	0,497
ІВО>1,1	0,92	0,84	1,00	0,548
АГ	1,19	0,67	2,12	0,380
дисліпідемія	1,00	0,36	2,77	1,000
ЦД 2 типу	0,81	0,71	0,93	0,341
НbA1c>6,5 %	1,25	0,71	2,21	0,047
куріння	1,42	0,52	3,84	0,038
алкоголь	1,21	0,44	3,31	0,683
спадковість	1,08	0,61	1,94	0,761
ПШП	1,33	0,23	7,63	0,045
ІХС в анамнезі	2,00	0,36	11,18	0,336
ПКС	0,73	0,61	0,87	0,229
1-2 ФР	1,42	0,52	3,84	0,038
3-4 ФР	0,88	0,31	2,45	0,809
5-6 ФР	0,85	0,76	0,96	0,412
госпіталізація в межах 12-24 год	0,85	0,76	0,96	0,412
госпіталізація після 12 год	0,77	0,66	0,90	0,281
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,67	0,30	9,40	0,014
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,71	0,64	4,58	0,002
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	1,08	0,19	6,30	0,928

Таблиця А.4.4

Відносний ризик (RR) виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів II групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,42	0,63	3,23	0,029
≥70 років	0,76	0,64	0,89	0,171
чоловіки	1,33	0,21	8,66	0,047
АО	1,07	0,16	7,11	0,947
ІВО>1,1	1,33	0,75	2,37	0,047
АГ	1,43	0,81	2,53	0,013
дисліпідемія	2,00	0,63	6,32	0,011
ЦД 2 типу	2,00	0,32	12,55	0,040
НbA1c>6,5 %	1,07	0,74	1,55	0,692
куріння	1,33	0,41	4,33	0,046
алкоголь	1,33	0,41	4,33	0,046
спадковість	1,60	0,25	10,21	0,038
ПШП	1,13	0,63	2,04	0,639
ІХС в анамнезі	0,77	0,41	1,45	0,473
ПКС	0,82	0,72	0,94	0,261
1-2 ФР	1,29	0,56	2,95	0,492
3-4 ФР	1,20	0,37	3,93	0,753
5-6 ФР	0,78	0,67	0,91	0,198
госпіталізація 12-24 год	1,07	0,59	1,94	0,822
госпіталізація після 12 год	1,73	0,54	5,52	0,025
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	2,53	0,41	15,66	0,022
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,13	0,34	3,73	0,832
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	2,40	0,39	14,88	0,026

Таблиця А.4.5

Відносний ризик (RR) виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів II групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,40	0,52	3,81	0,040
≥70 років	1,62	0,60	4,35	0,025

Продовження таблиці А.4.5

1	2	3	4	5
чоловіки	3,32	0,61	18,21	0,007
АО	1,70	0,63	4,57	0,037
ІВО>1,1	1,16	0,65	2,07	0,495
АГ	1,25	0,71	2,21	0,184
дисліпідемія	2,64	0,48	14,58	0,010
ЦД 2 типу	1,28	0,22	7,33	0,775
НьА1с>6,5 %	0,87	0,78	0,97	0,447
куріння	2,38	0,43	13,22	0,018
алкоголь	1,79	0,32	10,05	0,044
спадковість	1,53	0,57	4,13	0,024
ПШП	0,72	0,61	0,86	0,223
ІХС в анамнезі	1,96	0,35	10,96	0,035
ПКС	0,83	0,73	0,94	0,369
1-2 ФР	1,28	0,47	3,48	0,583
3-4 ФР	1,62	0,29	9,14	0,044
5-6 ФР	0,79	0,68	0,91	0,304
госпіталізація в межах 12-24 год	1,45	0,53	3,92	0,034
госпіталізація після 12 год	2,30	0,41	12,77	0,021
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,23	0,45	3,37	0,645
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	2,64	0,48	14,58	0,040
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	2,64	0,48	14,58	0,040

Таблиця А.4.6

Відносний ризик (RR) виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів II групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,71	0,46	6,33	0,038
≥70 років	1,38	0,82	2,34	0,014
чоловіки	1,38	0,82	2,34	0,014
АО	0,78	0,66	0,92	0,103
ІВО>1,1	1,46	0,20	10,82	0,047
АГ	0,73	0,09	6,31	0,777
дисліпідемія	2,07	0,57	7,55	0,020
ЦД 2 типу	1,18	0,69	2,03	0,512
НьА1с>6,5 %	0,85	0,75	0,97	0,198
куріння	1,52	0,69	3,38	0,023
алкоголь	1,55	0,57	4,21	0,035

Продовження таблиці А.4.6

1	2	3	4	5
спадковість	1,08	0,70	1,68	0,715
ПШП	2,93	0,43	19,95	0,021
ІХС в анамнезі	1,07	0,54	2,12	0,835
ПКС	1,07	0,76	1,49	0,676
1-2 ФР	1,06	0,61	1,85	0,841
3-4 ФР	1,27	0,65	2,46	0,436
5-6 ФР	2,20	0,31	15,38	0,039
госпіталізація в межах 12-24 год	1,51	0,79	2,88	0,011
госпіталізація після 12 год	1,12	0,57	2,21	0,728
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,02	0,58	1,78	0,955
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,10	0,79	1,53	0,520
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	2,36	0,90	6,20	0,017

Таблиця А.4.7

Відносний ризик (RR) виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії у пацієнтів II групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	1,39	0,34	5,62	0,046
ЦД 2 типу	1,39	0,4	5,62	0,046
госпіталізація 12-24 год	1,43	0,35	5,78	0,045
ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,76	0,44	7,05	0,038

Таблиця А.4.8

Відносний ризик (RR) виникнення 2-х і більше серцево-судинних ускладнень у пацієнтів II групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95% довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,33	0,46	3,91	0,048
≥70 років	1,23	0,80	1,89	0,257
чоловіки	1,45	0,88	2,38	0,043
АО	2,46	0,34	17,75	0,033
ІВО>1,1	1,05	0,79	1,38	0,735
АГ	0,92	0,11	8,07	0,942
дисліпідемія	1,15	0,47	2,82	0,748
ЦД 2 типу	1,04	0,66	1,63	0,867

Продовження таблиці А.4.8

1	2	3	4	5
HbA1c>6,5 %	0,85	0,74	0,97	0,148
куріння	1,92	0,84	4,43	0,006
алкоголь	1,39	0,58	3,30	0,043
спадковість	1,03	0,34	3,13	0,964
ПШП	3,69	0,53	25,56	0,011
ІХС в анамнезі	1,17	0,56	2,46	0,669
ПКС	1,02	0,76	1,35	0,915
1-2 ФР	1,10	0,65	1,87	0,718
3-4 ФР	1,06	0,62	1,81	0,842
5-6 ФР	2,77	0,39	19,70	0,026
госпіталізація в межах 12-24 год	1,54	0,85	2,78	0,007
госпіталізація після 12 год	1,13	0,60	2,12	0,696
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,23	0,51	2,98	0,633
ХС ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,10	0,65	1,87	0,718
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	2,97	1,10	8,06	0,002

Таблиця А.4.9

Відносний ризик (RR) виникнення гострої аневризми ЛШ у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
1	2	3	4	5
60-69 років	1,16	0,56	2,40	0,678
≥ 70 років	1,19	0,83	1,54	0,040
чоловіки	1,23	0,54	2,82	0,034
ІВО>1,1	0,82	0,08	8,42	0,868
АГ	0,21	0,02	2,11	0,141
дисліпідемія	0,92	0,33	2,57	0,879
ЦД 2 типу	1,08	0,61	1,90	0,795
бНbA1c>6,5 %	1,01	0,77	1,33	0,944
куріння	6,56	0,95	45,44	0,011
алкоголь	1,11	0,72	1,71	0,629
спадковість	0,79	0,54	1,16	0,262
проф. шкідливість	1,16	0,86	1,58	0,037
ІХС в анамнезі	0,77	0,41	1,45	0,431
ПКС	0,94	0,74	1,19	0,620
1-2 ФР	0,97	0,77	1,22	0,783
3-4 ФР	0,82	0,37	1,81	0,629
5-6 ФР	1,13	0,83	1,54	0,048

Продовження таблиці А.4.9

1	2	3	4	5
госпіталізація в межах 12-24 год	1,54	0,92	2,59	0,050
госпіталізація після 12 год	1,52	0,84	2,77	0,012
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	0,82	0,44	1,52	0,542
ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	0,94	0,48	1,83	0,852
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	1,23	0,60	2,52	0,026

Таблиця А.4.10

Відносний ризик (RR) виникнення ГЛШН (III-IV ФК за Killip) у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	1,20	0,62	2,33	0,045
≥ 70 років	1,21	0,79	1,85	0,041
чоловіки	2,00	0,55	7,27	0,023
ІВО>1,1	1,22	0,89	1,67	0,025
АГ	0,93	0,86	1,01	0,401
дисліпідемія	0,50	0,19	1,30	0,178
ЦД 2 типу	1,39	0,62	3,10	0,037
HbA1c>6,5 %	1,21	0,79	1,85	0,048
куріння	3,56	0,53	23,79	0,011
алкоголь	1,42	0,75	2,72	0,019
спадковість	1,33	0,69	2,56	0,032
проф. шкідливість	1,06	0,76	1,48	0,731
ІХС в анамнезі	1,06	0,46	2,43	0,897
ПКС	1,24	0,81	1,89	0,039
1-2 ФР	0,82	0,72	0,94	0,149
3-4 ФР	0,78	0,32	1,87	0,588
5-6 ФР	1,44	0,86	2,43	0,028
госпіталізація 12-24 год	0,98	0,63	1,55	0,945
госпіталізація після 12 год	1,24	0,64	2,41	0,047
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	0,84	0,42	1,71	0,654
ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	0,80	0,39	1,64	0,562
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	1,56	0,57	4,22	0,033

Таблиця А.4.11

Відносний ризик (RR) виникнення порушень ритму і провідності у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	1,95	0,79	4,83	0,010
≥70 років	1,64	1,06	2,55	0,002
чоловіки	0,96	0,45	2,05	0,911
ІВО>1,1	1,23	0,97	1,56	0,005
АГ	0,21	0,02	2,11	0,141
дисліпідемія	0,66	0,25	1,70	0,395
ЦД 2 типу	1,57	0,79	3,12	0,014
HbA1c>6,5 %	0,91	0,71	1,16	0,484
куріння	3,08	0,79	11,94	0,002
алкоголь	0,86	0,59	1,24	0,434
спадковість	1,39	0,81	2,36	0,017
ПШП	0,94	0,74	1,19	0,620
ІХС в анамнезі	1,16	0,56	2,40	0,678
ПКС	0,94	0,74	1,19	0,620
1-2 ФР	0,97	0,77	1,22	0,783
3-4 ФР	0,51	0,25	1,06	0,080
5-6 ФР	1,44	0,97	2,13	0,017
госпіталізація в межах 12-24 год	1,15	0,75	1,76	0,498
госпіталізація після 12 год	1,52	0,84	2,77	0,011
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	1,71	0,87	3,36	0,031
ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	0,77	0,41	1,45	0,431
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	2,87	0,99	8,29	0,017

Таблиця А.4.12

Відносний ризик (RR) виникнення рецидиву ІМ у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
спадковість	1,28	0,32	5,21	0,048
ПКС	1,70	0,42	6,82	0,019
5-6 ФР	1,66	0,41	6,67	0,023
госпіталізація 12-24 год	1,40	0,35	5,65	0,045
госпіталізація після 12 год	1,21	0,30	4,91	0,046

Таблиця А.4.13

Відносний ризик (RR) виникнення тромбозу стента у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
алкоголь	1,36	0,34	5,50	0,049
проф. шкідливість	1,70	0,42	6,82	0,019
госпіталізація 12-24 год	1,40	0,35	5,65	0,045
госпіталізація після 12 год	1,21	0,30	4,91	0,048

Таблиця А.4.14

Відносний ризик (RR) виникнення 2-х і більше ускладнень у пацієнтів III групи залежно від наявності показників ризику

Показники	Значення RR	95 % довірчий інтервал		p (Критерій Кокрена)
		Нижня межа	Верхня межа	
60-69 років	0,84	0,54	1,30	0,438
≥70 років	1,41	1,00	1,97	0,015
чоловіки	1,06	0,51	2,22	0,874
ІВО>1,1	1,18	0,98	1,41	0,018
АГ	0,29	0,03	2,96	0,262
дисліпідемія	1,14	0,82	1,59	0,401
ЦД 2 типу	1,50	0,82	2,74	0,015
HbA1c>6,5 %	0,94	0,74	1,21	0,644
куріння	4,29	1,09	16,85	0,001
алкоголь	0,94	0,65	1,36	0,745
спадковість	1,10	0,71	1,68	0,672
проф. шкідливість	0,98	0,77	1,24	0,836
ІХС в анамнезі	1,31	0,65	2,63	0,043
ПКС	0,98	0,77	1,24	0,836
1-2 ФР	0,92	0,75	1,14	0,470
3-4 ФР	1,35	0,87	2,10	0,043
5-6 ФР	1,41	1,00	1,97	0,015
госпіталізація в межах 12-24 год	1,24	0,82	1,86	0,037
госпіталізація після 12 год	1,52	0,89	2,60	0,009
ЛПВЩ<1,0 ммоль/л	0,68	0,38	1,21	0,199
ЛПНЩ>1,4 ммоль/л	1,09	0,68	1,76	0,718
ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	4,00	1,36	11,75	0,001

Додаток Б

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Гострий коронарний синдром, зумовлений м'язовим містком: електрокардіографічні та коронароангіографічні ознаки. Український кардіологічний журнал. 2018;2:66-9. *(Здобувач здійснила огляд літератури та підготувала статтю до друку).*

2. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ. Гострий тромбоз стента при інфаркті міокарда, ускладненому кардіогенним шоком, за наявності цукрового діабету 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):71-7. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів і підготувала статтю до друку).*

3. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Рідкісний випадок спонтанного тромболізису у пацієнтки з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Acta medica Leopoliensia. 2018;24(4):52-8. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

4. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Вплив факторів ризику ішемічної хвороби серця на розвиток гострого коронарного синдрому. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(1)(153):94-7. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

5. Kyiak YH, Barnett OY, Halkevych MP, Labinska OY, Kyiak HY, Kysil OY. Impact of risk factors of ischemic heart disease on the development of acute coronary syndrome, platelet ultrastructure, and aspirin resistance. Wiadomosci lekarskie. 2019; 72(11):2099-103. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

6. Лабінська О. Є., Кияк Ю. Г., Галькевич М. П., Барнетт О. Ю. Вплив надмірної маси тіла та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):100-4. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

7. Barnett O, Halkevych M, Labinska O, Lutsiv N, Kyiak Y. The role of nt-probnp and st2 biomarkers in patients with acute coronary syndrome. Wiad Lek. 2022;75(1):34-38. PMID: 35092243. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

8. Лабінська ОЄ., Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Кияк ЮГ. Роль біомаркерів NT-PROBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням. Український кардіологічний журнал. 2022;1-2:9-23. doi:10.31928/1608-635X-2022.1-2.2232. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Важливість аналізу тривалості інтервалу QT у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. В: Андрейчина СМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2018, с.23-4. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).* *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

10. Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Оброцька ХМ. Вплив професійних шкідливостей на особливості перебігу гострого коронарного синдрому. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. Актуальні питання клінічної медицини; 2018 жовт. 26; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2018, с.48-9. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

11. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Роль біомаркера ремоделювання міокарда ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини; 2019 бер. 21-22; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2019, с.7-8. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

12. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Діагностичне значення стимулюючого фактора росту ST2 у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда. Матеріали наук-практ. конф. з міжнародною участю. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2019 квіт. 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с.45-6. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

13. Кууак ҮН, Labinska OY, Halkevych MP, Кууак НҮ, Barnett OY. The link between ischemic heart disease risk factors, platelet dysfunction and aspirin resistance. В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 вер. 25-27; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2019, с.61. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження частини пацієнтів, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

14. Галькевич МП., Лабінська ОЄ. Поширеність основних факторів ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Матер. XIV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч. Актуальні питання клінічної медицини; 2020 лист. 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020, с.42-3. *(Здобувач здійснила*

підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

15. Лабінська ОЄ., Галькевич МП. Вплив ожиріння та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Матер. XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч. «Актуальні питання клінічної медицини»; 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с.138-39. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

16. Barnett O, Halkevych M, Kyuyak Y, Labinska O. Diagnostic values of NT-proBNP and sST2 in patients with acute coronary syndrome and heart failure. European Journal of Heart Failure. 2021; 23:106. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

17. Kyuyak Y, Barnett O, Halkevych M, Labinska O. Red blood cell colour variation as a marker of calcium distribution: what role does it have in heart failure patients with hypertension and long covid? Journal of Hypertension. 2022; 40:180. doi: 10.1097/01.hjh.0000837240.96681.96. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження частини пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

18. Barnett O, Kyuyak Y, Halkevych M, Labinska O. Multimarker testing with NT-proBNP and sST2 in predicting of cardiovascular complications in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. European journal of heart failure. 2022; 40:93. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

19. Барнетт ОЮ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Кияк ЮГ. Біомаркери NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності надмірної маси тіла та ожиріння В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XXIII Національного конгресу кардіологів України; 2022 вер. 21-23; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2022, с.61. *(Здобувач*

здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

20. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Кияк ЮГ. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ліки України. 2020;4(240):47-51. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

21. Лабінська О.Є. Вплив реперфузійної терапії на якість життя пацієнтів із гострим інфарктом міокарда за наявності ожиріння. Практикуючий лікар. 2022;11(2-3):29-34.

22. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Ковалишин ВІ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб діагностики резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу. Патент України №u201907683. 2020 бер. 10. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження частини пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

Додаток В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Важливість аналізу тривалості інтервалу QT у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. В: Андрейчина СМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2018, с.23-4. – Публікація тез.

2. Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Оброцька ХМ. Вплив професійних шкідливостей на особливості перебігу гострого коронарного синдрому. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. Актуальні питання клінічної медицини; 2018 жовт. 26; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2018, с.48-9. – Публікація тез.

3. Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Роль біомаркера ремоделювання міокарда ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. В: Никоненко ОС, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини; 2019 бер. 21-22; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО»; 2019, с.7-8. – Публікація тез.

4. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Діагностичне значення стимулюючого фактора росту ST2 у госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда. Матеріали наук-практ. конф. з міжнародною участю. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2019 квіт. 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с.45-6. – Публікація тез.

5. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП. Вплив професійних шкідливостей на виникнення гострого коронарного синдрому і аспірин-резистентності. Наук-практ. конф. Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря; 2019 квіт. 24. Львів. – Стендова доповідь.

6. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Клінічні покази до коронарографії і стентування коронарних артерій. Наук-практ. конф. Організаційні питання та

найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря; 2019 квіт. 24; Львів. – Усна доповідь.

7. Кияк ЮГ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП. Вплив професійних шкідливостей на ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом. Наук-практ. конф. з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» присвячена 20-річчю членства УАСМ у WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини; 2019 черв. 06-07; Київ. – Стендова доповідь.

8. Кууак ЮН, Labinska OY, Halkevych MP, Кууак НУ, Barnett OY. The link between ischemic heart disease risk factors, platelet dysfunction and aspirin resistance. В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 вер. 25-27; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2019, с.61. – Публікація тез.

9. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Вплив факторів ризику серцево-судинних захворювань на розвиток гострого коронарного синдрому. Наук-практ. конф. з міжнар. уч. Організаційні та клінічні питання сімейної медицини в Україні; 2019 жовт. 24-25; Київ. – Стендова доповідь.

10. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ. Мінімальні електрокардіографічні зміни та атипові клінічні прояви ішемічної хвороби серця як показ до коронарографії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Наук-практ. конф. з міжнар. уч. Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів; 2019 груд. 05-06; Київ. – Стендова доповідь.

11. Кияк ЮГ, Зербіно ДД, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Ковалишин ВІ. Кальцифікація і апоптоз імунокомпетентних клітин крові та еритроцитів при серцево-судинних захворюваннях і цукровому діабеті 2 типу як предиктор COVID-19 пандемії. Наук.-практ. конф. міжнародні Різдвяні читання у Львові «Виклики сьогодення: COVID 19 та імунокомпрометовані пацієнти»; 2020 груд. 10-11; Львів. – Усна доповідь.

12. Barnett O, Halkevych M, Кууак Y, Labinska O. Diagnostic values of NT-proBNP and sST2 in patients with acute coronary syndrome and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23:106. – Публікація тез, стендова доповідь.

13. Лабінська ОЄ., Галькевич МП. Вплив ожиріння та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST. Матер. XV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених. з міжнар. уч. Актуальні питання клінічної медицини; 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с.138-9. – Публікація тез.

14. Кууак Y, Barnett O, Halkevych M, Labinska O. Red blood cell colour variation as a marker of calcium distribution: what role does it have in heart failure patients with hypertension and long covid? *Journal of Hypertension*. 2022; 40:180. doi: 10.1097/01.hjh.0000837240.96681.96. – Публікація тез, стендова доповідь.

15. Barnett O, Кууак Y, Halkevych M, Labinska O. Multimarker testing with NT-proBNP and sST2 in predicting of cardiovascular complications in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European journal of heart failure*. 2022; 40:93. – Публікація тез, стендова доповідь.

16. Барнетт ОЮ, Лабінська ОЄ, Галькевич МП, Кияк ЮГ. Біомаркери NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності надмірної маси тіла та ожиріння В: Пархоменко ОМ, редактор. Матер. XXIII Національного конгресу кардіологів України; 2022 вер. 21-23; Київ. Київ: ТОВ «Четверта хвиля»; 2022, с.27-28. – Публікація тез, стендова доповідь.

Додаток Д

Акти впроваджень у лікувальний процес



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Метод діагностики гострого інфаркту міокарда поєднаного із цукровим діабетом 2-го типу.
найменування пропозиції для впровадження²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Княк Ю. Г., Лабінська О. Є., Галькевич М. П., Барнетт О. Ю., Княк Г. Ю., Ковалишин В. І.
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів³
3. Гострий тромбоз стента при інфаркті міокарда, ускладненому кардіогенним шоком, за наявності цукрового діабету 2-го типу/ Ю. Г. Княк, О. Є. Лабінська, М. П. Галькевич, О. Ю. Барнетт, Г. Ю. Княк, В. І. Ковалишин// «Міжнародний ендокринологічний журнал». – м. Київ. – 2018. – Т. 14, №8 – С. 776-782.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.
4. Впроваджено в роботу клінік кафедри терапії і сімейної медицини ІФНМУ
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01.02.2019 по 01.07.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 16
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)
Підвищити ефективність діагностики гострого інфаркту міокарда після стентування вінцевих артерій на основі вивчення ультраструктурних змін тромбоцитів.

Показники ²	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Клінічне обстеження пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.	Наявність коморбідного ЦД 2-го типу у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда підвищує ризик розвитку тромбозу стента після проведення ревазуляризації.	<i>ІФНМУ</i>
Результати електронно-мікроскопічних досліджень тромбоцитів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і ЦД 2-го типу.	Виявлено ознаки кальцифікації тромбоцитів при ЦД та їх зниженої реактивності.	<i>Ознаки гіперкоагуляційної здатності тромбоцитів</i>

8. Зауваження, пропозиції⁴ Вивчення ультраструктурних змін тромбоцитів рекомендовано для діагностики підвищеної загрози тромбоутворення у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу.

«12» червня 2019 р.

завідувач кафедри терапії і сімейної медицини ПО д. мед. н., професор Глушко Л. В.

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція ¹
 29 // 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю.
найменування пропозиції для впровадження ²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Барнетт О.Ю., Галькевич М.П., Лабінська О.С., Кляк Ю.Г.
установа, що розробила: в посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові автора ³
3. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом / Барнетт О.Ю., М.П. Галькевич, О.С. Лабінська, Ю.Г. Кляк // «Ліки України плюс». – м. Київ – 2019. – № 2(38) – С. 27-31.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, тижневі дані статті, № а. с., і т. п. ²
4. Впроваджено в 2-ге терапевтичне відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної м. Львова»
найменування лікувально-профілактичного закладу ⁴
5. Термін впровадження ⁴ з 01.09.2019р. по 01.12.2019р.
6. Загальна кількість спостережень ⁴ 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, вказаними у джерелі інформації (п. 3) Підвищення ефективності діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою визначення рівнів біомаркерів NT-proBNP і ST2 та оцінки скринінгу ефективності терапії серцевої недостатності.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Виявлення ознак серцевої недостатності на різних етапах стаціонарного лікування	19	17
Покращення скоротливої здатності лівого шлуночка (за даними Ехо-КГ)	16	17

8. Зауваження, пропозиції ⁴ Рекомендовано широко визначати біомаркери NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю.

"29" листопада 2019 р.

Відповідальний за впровадження

КОЗУБ Віра Іванівна
 Завідуюча Лікувально-профілактичним відділенням КНП «КЛІМД»

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт надруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
 ВАТ «Біблос» у Львові з. 136 т. 1000.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
_____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом
*найменування пропозицій для впровадження*²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Барнетт О.Ю., Галькевич М.П., Лабінська О.С., Кияк Ю.Г.
*установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів*²
3. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом / Барнетт О.Ю., М.П. Галькевич, О.С. Лабінська, Ю.Г. Кияк // «Ліки України плюс». – м. Київ. – 2019. – № 2(38) – С. 27-31.
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, висхідні дані статті, № а. с., і т. п.*²
4. Впроваджено в кардіологічне відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова»
*найменування лікувально-профілактичного закладу*⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01.09.2019р. по 01.11.2019р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 24
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Підвищення ефективності діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою визначення рівнів біомаркерів NT-proBNP і ST2 та оцінки скринінгу ефективності терапії серцевої недостатності.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Виявлення ознак серцевої недостатності на ранніх етапах стаціонарного лікування	20	22
Покращення скоротливої здатності лівого шлуночка (за даними Ехо-КГ)	18	19

8. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано широко визначати біомаркери NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю.

«31» жовтня 2019 р.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. відповідного відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка. ВАТ «Бібльос» у Львові з. 136 т. 1000.

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція: ¹ _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка факторів ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевційним сегментом ST.
найменування пропозиції для впровадження ²
2. Кафедра сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Кияк Ю.Г., Галькевич М.П., Дабінська О.С.
установа, що розробила, її повна адреса, прізвище, ім'я, по-батькові автора ³
3. Вплив факторів ризику ішемічної хвороби серця на розвиток гострого коронарного синдрому / Ю.Г. Кияк, М.П. Галькевич, О.С. Дабінська // Вісник проблем біології і медицини. – м. Полтава. – 2019 – В.4, Т.1(153) – С. 94-97.;
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п. ⁴
4. Впроваджено в терапевтичне відділення КНП «Городище ЦРЛ»
найменування лікувально-профілактичного закладу ⁵
5. Термін впровадження ⁶ з 01.11.2019р. по 01.02.2020р.
6. Загальна кількість спостережень ⁷ 81
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, вказаними у джерелі інформації (п. 3) Підвищення ефективності діагностики пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою детального аналізу факторів ризику ішемічної хвороби серця.

Показники ⁸	За даними	
	авторів, які провелоють впровадження	організації, що впровадила
Підвищення відносного ризику розвитку ГКС з елевцією сегмента ST за наявності: - ЦД 2-го типу; - куріння	на 24 % на 20 %	20 % 25%

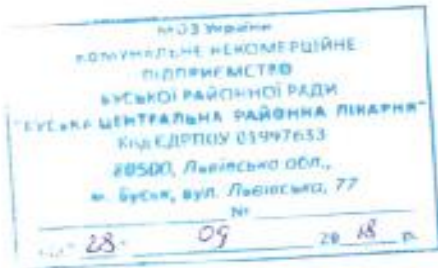
8. Зуваження, пропозиції ⁴ Рекомендовано широко аналізувати фактори ризику ІХС у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

« 31 » січня 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Ю. Г. Кияк
посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Заложність розробником.
3. Заложність організації, яка впровадила розробку.
4. В акт надруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
ВАТ «Бібльос» у Львові з 136 т. 1900



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики та вибір тактики лікування пацієнтів з болем в грудній клітці, найменування пропозиції для впровадження²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Кивк Ю.Г., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Барнетт О.Ю.
*установи, що розробила, її коштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів*²
3. Гострий коронарний синдром, зумовлений м'язовим містком: електrokардіографічні та коронароангіографічні ознаки / Ю.Г. Кивк, М.П. Галькевич, О.Є. Лабінська, О.Ю. Барнетт // «Український кардіологічний журнал» – м. Київ, – 2018, – № 2 – С. 66 – 69, назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.²
4. Впроваджено в терапевтичне відділення КНП «Буська ЦРЛ»
*найменування лікувально-профілактичного закладу*⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01.06.2018р. по 30.09.2018р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 16
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3)
Підвищити ефективність діагностики і вибору оптимального методу лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою коронарографії.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Клінічне обтяження, ЕКГ і коронарографія пацієнтів з болем в грудній клітці.	М'язеві містки можуть спричиняти типові ангінозні болі в грудній клітці і депресію сегмента ST на 1-2 мм на ЕКГ, що характерно для стенокардії.	Пацієнтів зі скаргами на біль в грудній клітці та змінами на ЕКГ скеровували на коронарографію.

8. Зуваження, пропозиції⁴ Рекомендовано широко використовувати коронарографію у пацієнтів з болем в грудній клітці для уточнення діагнозу.

- 28 - 09 2018 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. терапевтичним відділенням
Данилів Іван Іванович*посада, відділення, прізвище, ім'я, по-батькові*

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідувачого відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
ВАТ «Біблісес» у Львові з. 156 т. 1000.



Керівник устаткованого відділу пропонує¹
2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу надмірної маси тіла та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.
найменування пропозиції для впровадження²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Лабінська О.Є., Кияк Ю.Г., Галькевич М.П., Барнетт О.Ю.
установи, що розробила, її повноваження, позначка, ім'я, по-батькові авторів²
3. Вплив надмірної маси тіла та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця на виникнення гострого інфаркту міокарда / О.Є. Лабінська, Ю.Г. Кияк, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт // Вісник проблем біології і медицини. – м. Полтава. – 2021. – В 2(160). – С. 100-104.
назва, рік публікації методичних рекомендацій, інформаційного листа, виділи дані статті, йд а. с., і м. л.²
4. Впроваджено в відділення кардіології та реперфузійної терапії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова»
найменування лікувально-профілактичного закладу²
5. Термін впровадження⁴ з 01.07.2021 р. по 01.12.2021р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 158
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Підвищення ефективності діагностики пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за допомогою детального аналізу факторів ризику ішемічної хвороби серця.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Вісцеральне ожиріння у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда:		
- Ожиріння I-III ст.;	100 %	97%
- Надмірна маса тіла;	82,35 %	78%
- Нормальна маса тіла	9,62 %	7,5%

8. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано визначити індекс вісцерального ожиріння незалежно від індексу маси тіла у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

"29" листопада 2021 р.

Керівник відділення за впровадження
Василь Васильович
спеціаліст з питань організації та управління лікувально-профілактичною діяльністю
Відділення, що впровадило, ім'я, по-батькові

1. Узагальнені акти впровадження затверджують заст. відповідного відділу охорони здоров'я
2. Затверджується розробником.
3. Затверджується організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт вносяться тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
ВАТ «Біблос» у Львові з 136 т. 1000.

Додаток Е

Акти впровадження у навчальний процес



Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПДО
3. **Джерело інформації:** Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом / Барнетт О.Ю., М.П. Галькевич, О.С. Лабінська, Ю.Г. Квяк // «Ліки України плюс». – м. Київ. – 2019. – № 2(38) – С. 27-31.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії №1 та медичної діагностики ФПДО
5. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для лікарів-інтернів
6. **Термін впровадження** з вересня 2019 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань лікарів-інтернів по покращенню діагностики та ефективності лікування гострого коронарного синдрому і серцевої недостатності

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом	Покращення діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом, шляхом лабораторного дослідження кардіомаркерів NT-proBNP і ST2 за допомогою імуоферментного методу	Підвищення рівня фахової підготовки лікарів-інтернів, слухачів передатестаційних циклів з питань діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом та серцевою недостатністю.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільно подальше впровадження

“2” вересня 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького д.мед.н., проф.


 С.Я. Скляров

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор

з питань педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

член-кореспондент НАМН України

д.мед.н., проф. М.Р. Гжегоцький

2019 р.



Акт впровадження

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом
- 2. Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПДО
- 3. Джерело інформації:** Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом / Барнетт О.Ю., М.П. Галькевич, О.Є. Лабінська, Ю.Г. Кияк // «Ліки України плюс», – м. Київ. – 2019. – № 2(38) – С. 27-31.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО
- 5. Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для лікарів-інтернів
- 6. Термін впровадження:** з вересня 2019 р.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань лікарів-інтернів по покращенню діагностики та ефективності лікування гострого коронарного синдрому і серцевої недостатності

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Оптимізація діагностики пацієнтів з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю	Покращення діагностики пацієнтів з гострим коронарним синдромом, шляхом лабораторного дослідження кардіомаркерів NT-proBNP і ST2 за допомогою імуноферментного методу	Підвищення рівня фахової підготовки лікарів-інтернів, слухачів передатестаційних циклів з питань діагностики пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

- 8. Зауваження, пропозиції:** немає, доцільно подальше впровадження

"18 жовтня" 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
д.мед.н., проф.

Л.Є. Лаповець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського державного національного
медичного університету
проф., д.мед.н. В. Д. Марковський

« 02 »

2019 р.



Акт впровадження

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПДО
- Джерело інформації:**
 - Барнетт О.Ю., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Кияк Ю.Г. Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Ліки України плюс. 2019;2(38):27-31
 - Барнетт О.Ю., Світлик Г.В., Галькевич М.П., Луців Н.З. Ремоделювання міокарда у пацієнтів з ІХС та серцевою недостатністю: визначення сучасного біомаркера фіброзу sST2. Матеріали III міжнародної наук-практ. конф. «Медико-фармацевтичний форум - 2017»; 2017 груд. 22; Київ-Карлові Вари. Київ-Карлові Вари: 2017, с.199-201.
 - Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, Lutsiv N, Hrytsak R, Blazhivska I, Trofimchuk O, Dorka M, Kumurzhi S. 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: Abstract book. 2018. V. 36, e-Suppl. (28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. ESC 2018, Barcelona, 8-11 June 2018).
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний медичний університет, кафедра клінічної лабораторної діагностики
- Термін впровадження** з вересня 2019 р.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань лікарів-інтернів з покращенням діагностики та ефективності лікування гострого коронарного синдрому і серцевої недостатності

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Оптимізація діагностики пацієнтів з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю	Покращення діагностики пацієнтів з гострим коронарним синдромом, шляхом лабораторного дослідження кардіомаркерів NT-proBNP і ST2 за допомогою імуоферментного методу	Підвищення рівня фахової підготовки лікарів-інтернів, слухачів передатестаційних циклів з питань діагностики пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

- Зауваження, пропозиції:** немає
- Ефективність пропозиції:** рекомендовано впровадити результати наукових досліджень Галькевич М.П. в науково-методичну роботу, що дозволить удосконалити знання лікарів-інтернів щодо покращення діагностики та ефективності лікування гострого коронарного синдрому і серцевої недостатності

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри клінічної
лабораторної діагностики
Харківського національного
медичного університету
проф. д.мед.н.

Залубовська О.І.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчально-педагогічної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України д-р мед. наук, професор А.Г. Шульгай

“18” 06 2019 р.

Акт впровадження

- Найменування пропозиції для впровадження:** Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу після стентування вінцевих артерій
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПДО
- Джерело інформації:** Гострий тромбоз стента при інфаркті міокарда, ускладненому кардіогенним шоком, за наявності цукрового діабету 2-го типу / Ю.Г. Княк, О.С. Лабінська, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.Ю. Княк, В.І. Ковалишин // «Міжнародний ендокринологічний журнал». – м. Київ. – 2018. – Т.14, № 8 – С. 776-782.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини
- Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для студентів
- Термін впровадження** з вересня 2019 р.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань студентів по покращенню ефективності лікування гострого інфаркту міокарда за наявності цукрового діабету 2-го типу

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу після стентування вінцевих артерій	Покращення діагностики і лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу після стентування вінцевих артерій, шляхом ультраструктурного дослідження тромбоцитів венозної крові за допомогою електронної мікроскопії та виявлення ознак їх зниженої реактивності з подальшим додатковим призначенням нових пероральних антикоагулянтів пацієнтам з підвищеним кардіоваскулярним ризиком з метою попередження розвитку ускладнень, таких як тромбоз стента.	Підвищення рівня фахової підготовки лікарів-інтернів, слухачів передатестаційних циклів з питань діагностики і лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу після стентування вінцевих артерій лікування.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільно подальше впровадження

“18” вересня 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України д-р мед. наук, професор

 Л.С. Бабінець