

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГАЛЬКЕВИЧ МАРТА ПЕТРІВНА

УДК 616.132.2-008.64:(616.379-008.65+
616.12-005.4)]-038.-036

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ЗА
НАЯВНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ІНШИХ ФАКТОРІВ
РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

_____М.П. Галькевич

Науковий керівник:

Кияк Юліан Григорович

доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Галькевич М.П. Особливості перебігу гострого коронарного синдрому за наявності цукрового діабету 2 типу та інших факторів ризику ішемічної хвороби серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), належать до основних причин смертності населення у більшості країн світу. Основною причиною смерті хворих на ІХС є гострий коронарний синдром (ГКС), незважаючи на широке застосування інвазивних методів лікування. Ризик розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) зростає після 45 років. Летальність пацієнтів з ГІМ у європейських національних реєстрах коливається у межах 4–12 %, у той час як в Україні від цього захворювання на стаціонарному етапі лікування помирає майже 11–14 % осіб. Виникнення і перебіг ІХС у більшості випадків зумовлений поєднанням декількох факторів ризику (ФР), таких як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, дисліпідемія, надмірна маса тіла, абдомінальне ожиріння, гіподинамія, надмірне вживання алкоголю, психосоціальні фактори, а також професійні шкідливості.

Дисертаційна робота присвячена покращенню діагностики та лікування ГКС шляхом вивчення впливу окремих ФР ІХС та їх поєднання на виникнення і перебіг цього захворювання.

Метою дослідження було з'ясувати вплив різних ФР ІХС (ЦД 2-го типу, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості) на особливості клінічного перебігу та прогноз ГКС.

Завданнями дослідження були з'ясувати особливості клінічного перебігу ГКС, залежно від ФР ІХС; виявити ФР, які несприятливо впливають на перебіг ІХС; визначити діагностичну і прогностичну цінність біомаркерів NT-proBNP і ST2 щодо

перебігу ГКС; дослідити ультраструктурні зміни тромбоцитів (Тр) у пацієнтів з ГКС залежно від ФР ІХС; розробити спосіб ультраструктурної діагностики резистентності Тр до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з різними ФР ІХС.

Об'єктом дослідження був ГКС у пацієнтів з ІХС. Предмет дослідження – показники загально-клінічного обстеження, фактори ризику ІХС, особливості ураження вінцевих артерій (ВА) при ГКС за результатами коронароангіографії (КАГ), рівень NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГКС, ультраструктурні зміни Тр під впливом ФР ІХС.

Відповідно до поставлених завдань до дослідження проспективно включено 167 пацієнтів з ГКС, які надали добровільну згоду на участь у дослідженні. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група – 81 пацієнт з діагнозом ГКС з елевацією сегмента ST (ГКСелST) (середній вік – $61,67 \pm 1,13$ pp.); II група – 86 пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбелST) (середній вік – $61,80 \pm 1,13$ pp.). Проаналізовано ультраструктурні зміни Тр венозної крові у 50 осіб з ГКС (проспективно і ретроспективно).

При виконанні дисертаційної роботи використані загальноклінічні методи дослідження, лабораторні (стан ліпідного і вуглеводного обмінів), імуноферментний (NT-proBNP і ST2), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), КАГ), електронна мікроскопія (ультраструктурне дослідження Тр), статистичний аналіз із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2016, Statistica 10 і IBM SPSS Statistics 20).

Згідно результатів дослідження, доповнено наукові дані про шкідливий вплив різних ФР ІХС (ЦД 2-го типу, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості) на особливості перебігу ГКС.

З'ясовано, що у пацієнтів з ГКСелST достовірно швидша госпіталізація (до 24 год), однак у цих же пацієнтів достовірно частіше на стаціонарному етапі лікування виникають повна АВ-блокада, гостра серцева недостатність (СН) III-IV класів за Killip та формується гостра аневризма лівого шлуночка (ЛШ) ($p < 0,05$).

Згідно результатів КАГ встановлено, що у пацієнтів з ГКСелST достовірно частіші двохсудинні та гемодинамічно значимі ураження ВА, а з ГКСбелST – багатосудинні ураження та випадки «інтактних коронарних артерій».

Виявлено, що м'язові містки (ММ) можуть спричиняти досить типовий ангінозний біль в грудній клітці і депресію сегмента ST на 1-2 мм на ЕКГ, що характерно для стенокардії. Відтак в усіх пацієнтів з ГКС для постановки діагнозу доцільно проводити КАГ з метою з'ясування причини ангінозного болю та вибору оптимального методу лікування.

У пацієнтів з ГКС, яким проводилося КАГ і стентування ВА, значно рідше виникали ускладнення упродовж госпітального періоду захворювання. Диссекція інтими артерії, а також гострий тромбоз стента зустрічались у незначного відсотка осіб при проведенні стентування ВА. У той же час, у пацієнтів, які відмовилися від КАГ, а також у яких не було показів до стентування ВА з огляду на пізню госпіталізацію, застосування лише «оптимальної медикаментозної терапії» частіше супроводжувалося ускладненнями, у тому числі рецидивами ГІМ.

Виявлено, що найбільш поширеними класичними ФР ІХС у пацієнтів з ГКС є АГ ($95,06 \pm 2,41$ % (I) та $83,72 \pm 3,98$ % (II), $p > 0,05$), дисліпідемія ($53,09 \pm 5,54$ % (I) проти $67,44 \pm 5,05$ % (II), $p < 0,01$) і куріння ($62,96 \pm 5,37$ % (I) проти $46,51 \pm 5,38$ % (II), $p > 0,05$).

Щодо обтяженої спадковості у розвитку ІХС, то не було виявлено достовірної різниці між вказаними групами пацієнтів ($28,40 \pm 5,01$ % (I) проти $25,58 \pm 4,70$ % (II), $p > 0,05$). Подібна ситуація спостерігалась у пацієнтів щодо вживання надмірних доз алкоголю ($30,86 \pm 5,13$ % (I) та $24,42 \pm 4,63$ % (II), $p > 0,05$).

ЦД 2-го типу було виявлено у $23,46 \pm 4,71$ % пацієнтів I групи та у $13,95 \pm 3,74$ % осіб II групи ($p > 0,05$). Частка осіб, праця яких була пов'язана зі шкідливим виробництвом (контакт з ксенобіотиками) була достовірно вища у пацієнтів ГКСбелST, порівнянно з особами ГКСелST ($39,53 \pm 5,27$ % проти $23,46 \pm 4,71$ %) ($p < 0,01$).

В результаті аналізу поширеності поєднання різних ФР встановлено, що у більшості пацієнтів були одразу 3-4 ФР ІХС ($56,79 \pm 5,50$ % (I) і $55,81 \pm 5,36$ % (II), $p > 0,05$).

При проведенні порівняльного аналізу ризику виникнення ГКС залежно від ФР ІХС, встановлено, що відносний ризик виникнення ГКС при наявності ЦД 2-го типу є на 24 % більшим у пацієнтів з ГКСелST (I), ніж у пацієнтів із ГКСбелST (II) ($RR=1,24\pm0,22$ [0,15-2,34]). Виявилося, що куріння на 20% підвищує ризик виникнення ГКС у пацієнтів I групи порівняно з особами II групи ($RR=1,20\pm0,16$ [0,15-2,26]). Це, можливо, обумовлено більшою активацією системи зсідання крові і тромбозом атеросклеротично змінених ВА.

Встановлено, що відносний ризик виникнення ГКС за наявності дисліпідемії є на 56 % більшим у пацієнтів II групи, ніж у пацієнтів I групи ($RR=1,56\pm0,17$ [0,40-2,72]). Наявність в анамнезі у пацієнтів тривалого контакту з виробничими шкідливостями підвищує ризик виникнення ГКС у пацієнтів II групи на 53 %, порівняно з особами I групи ($RR=1,53\pm0,19$ [0,35-2,70]).

При аналізі показників біомаркерів NT-proBNP і ST2 виявлено, що при поступленні у стаціонар вони достовірно перевищували референтні значення у обох групах пацієнтів ($p<0,01$). Середні рівні NT-proBNP при першому визначенні були вищими у пацієнтів із ГКСелST ($779,41\pm57,86$ пг/мл (I)) порівняно з пацієнтами з ГКСбелST ($588,96\pm82,47$ пг/мл (II), $p>0,05$). При повторному визначенні NT-proBNP на 10-ту добу перебування у стаціонарі середні значення показників у цих пацієнтів становили $369,75\pm55,22$ пг/мл (I) проти $139,95\pm19,57$ пг/мл (II) відповідно ($p<0,01$).

Рівень ST2 у сироватці крові вказаних пацієнтів із ГКСелST при поступленні у стаціонар достовірно перевищував відповідні показники у осіб з ГКСбелST ($111,71\pm12,41$ нг/мл (I) проти $77,58\pm6,5$ нг/мл (II), $p<0,05$). При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів I групи становив $33,43\pm4,38$ нг/мл, а у осіб II групи – $30,20\pm2,05$ нг/мл ($p>0,05$). Встановлено, що збільшення концентрації ST2 корелює тяжкістю ГКС, починаючи з перших годин захворювання, а рівні показника NT-proBNP – із наявністю гострої чи хронічної СН.

Виявлено, також, достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST (I) при поступленні у стаціонар та на 10-ту добу лікування ($r=+0,43$; $p=0,03$ і $r=+0,85$; $p=0,0001$ відповідно). У осіб з ГКСбелST (II) наявні лише прямі кореляційні зв'язки середньої і слабкої сили ($p>0,05$).

між вказаними біомаркерами ремоделювання міокарда ЛШ ($r=+0,35$; $p=0,11$ і $r=+0,01$; $p=0,96$ відповідно).

Уточнено взаємозв'язки між клінічним перебігом ГКС і розвитком СС-ускладнень (гостра чи хронічна СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, а також порушеннями ритму і провідності) та рівнями біомаркерів ST2 і NT-proBNP, а також визначено їх прогностичне значення у перебігу ІХС. При одночасному підвищенні рівнів показників NT-proBNP і ST2 вище їх референтних значень спостерігали підвищений ризик виникнення серцево-судинних (СС-) ускладнень ГІМ упродовж стаціонарного лікування.

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові вперше з'ясовано, що наявність у пацієнтів з ГКС таких ФР ІХС як куріння та професійні шкідливості призводять до ознак кальцифікації та підвищеної адгезивності Тр. За вказаних обставин виникає дегенерація та апоптоз кров'яних пластинок і високий ризик СС-ускладнень, зокрема розвитку ГІМ, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом ВА.

Вперше встановлено, що ЦД 2-го типу теж призводить до дегенеративних змін Тр і їх кальцифікації, що призводить до зниження їх функціональних властивостей та можливої появи резистентності до антитромбоцитарних препаратів, зокрема у пацієнтів з високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента.

Розроблено спосіб діагностики резистентності Тр до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ІХС за наявності ЦД 2-го типу за допомогою їх електронно-мікроскопічного дослідження.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, цукровий діабет 2-го типу, фактори ризику, ішемічна хвороба серця, коронароангіографія, тромбоцити.

ANNOTATION

Halkevych M.P. Features of the course of the acute coronary syndrome in the settings of type 2 diabetes mellitus and other risk factors for ischemic heart disease. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The dissertation for the Candidate degree in Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.02 «Internal diseases» (222 – Medicine). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Cardiovascular diseases (CVD), in particular ischemic heart disease (IHD), are among the leading causes of mortality in most countries. Acute coronary syndrome (ACS) is the main cause of death for patients with IHD, despite the widespread use of invasive therapeutic approaches. The risk of acute myocardial infarction (AMI) increases after the age of 45. The mortality of patients with AMI in the European national registries ranges from 4 to 12 %, while in Ukraine almost 11-14 % of patients die from this disease during the inpatient stage of treatment. The occurrence and course of IHD in most cases is caused by the combination of several risk factors (RFs), such as type 2 diabetes mellitus (DM), hypertension, smoking, dyslipidemia, overweight, abdominal obesity, excessive alcohol consumption, psychosocial factors, and occupational hazards.

The thesis is devoted to the improvement of the diagnosis and treatment of ACS by studying the impact of individual IHD RFs and their combination on the development and course of ACS.

The aim of the study was to determine the impact of various risk factors for ischemic heart disease (type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, excessive alcohol consumption, smoking, occupational hazards) on the clinical course and prognosis of ACS.

The objectives of the study were to determine the features of the clinical course of ACS depending on IHD RFs; to identify RFs that adversely affect the IHD course; to determine the diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and ST2 biomarkers for the course of ACS; to investigate the ultrastructural changes of platelets (PLT) in patients with ACS depending on IHD RFs; to develop a method of ultrastructural diagnostics of PLT resistance to antiplatelet drugs in patients with different IHD RFs.

The object of the study was ACS in IHD patients. The subject of the study was results of general clinical examination, IHD risk factors, features of the coronary artery lesions (CA) with ACS according to the results of coronary angiography (CAG), the level of NT-proBNP and ST2 in patients with ACS, ultrastructural PLT changes under the influence of IHD RFs.

According to the objectives set, the study prospectively included 167 patients with ACS who provided voluntary informed consent to participate in the study. Patients were divided into 2 groups: Group I – 81 patients diagnosed with ACS with ST-segment elevation (ACS_{elST}) (mean age 61.67 ± 1.13 years); Group II – 86 patients with ACS without ST-segment elevation (ACS_{nelST}) (mean age 61.80 ± 1.13 years).

General clinical study methods, laboratory (state of lipid and carbohydrate metabolism), enzyme-linked immunosorbent assay (NT-proBNP and ST2), instrumental (electrocardiography (ECG), echocardiography, CAG), electron microscopy (ultrastructural PLT test), statistical analysis using modern software (Microsoft Excel 2016, Statistica 10 and IBM SPSS Statistics 20) were used in the course of the dissertation. Additionally, 50 electron microscopic studies of patients were used to investigate the ultrastructural PLT changes.

According to the results of the study, the scientific data on the harmful effects of various IHD RFs (type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, excessive alcohol consumption, smoking, occupational hazards) on the features of the ACS course were supplemented.

Patients with ACS_{elST} were found to have a significantly faster hospitalization (up to 24 h), but the same patients were more likely to have complete AV block, Killip class III-IV acute heart failure (HF) and left ventricular (LV) aneurysm at the inpatient stage of treatment ($p < 0.05$).

According to CAG results, it was established that ACS_{elST} patients were significantly more likely to have two-vessel lesions and hemodynamically significant CA damage, and those with ACS_{nelST} had multivascular lesions and cases of "intact coronary arteries".

Muscle bridges were found to cause typical anginal pain in the chest and depression of the ST segment by 1-2 mm on the ECG, which is characteristic of angina. Therefore, it is recommended to carry out CAG to all ACS patients in order to find out the cause of anginal pain and to choose the optimal treatment technique.

ACS patients who underwent CAG and CA stenting were significantly less likely to have complications during the inpatient period. Dissection of the arterial intima, as well as

acute stent thrombosis, were encountered in a small percentage of patients during CA stenting. At the same time, the use of "best drug therapy" was more often accompanied by complications, including recurrent AMI in patients who refused CAG and who did not have indications for CA stenting due to late hospitalization.

The most common classical IHD RFs in patients with ACS were revealed to be hypertension (95.06 ± 2.41 % (I) and 83.72 ± 3.98 % (II), $p > 0.05$), dyslipidemia (53.09 ± 5.54 % (I) vs 67.44 ± 5.05 % (II), $p < 0.01$), and smoking (62.96 ± 5.37 % (I) vs 46.51 ± 5.38 % (II), $p > 0.05$).

Regarding the positive family history in the IHD development, no significant difference was found between the patient groups (28.40 ± 5.01 % (I) versus 25.58 ± 4.70 % (II), $p > 0.05$). A similar situation was observed in patients with excessive alcohol consumption (30.86 ± 5.13 % (I) and 24.42 ± 4.63 % (II), $p > 0.05$).

Type 2 diabetes was detected in 23.46 ± 4.71 % of patients in group I and in 13.95 ± 3.74 % of patients in group II ($p > 0.05$). The ratio of patients whose work was associated with hazardous employment (contact with xenobiotics) was significantly higher in ACS_{nelST} patients compared to ACS_{elST} subjects (39.53 ± 5.27 % vs. 23.46 ± 4.71 %) ($p < 0.01$).

An analysis of the prevalence of the combination of different RFs revealed that most patients had 3-4 IHD RFs at once (56.79 ± 5.50 % (I) and 55.81 ± 5.36 % (II), $p > 0.05$).

When performing a comparative analysis of the AMI risk depending on IHD RFs, it was found that the relative risk of AMI in the presence of type 2 diabetes is 24 % higher in ACS_{elST} patients (I) than in ACS_{nelST} subjects (II) ($RR = 1.24 \pm 0.22$ [0.15–2.34]). Smoking has been found to increase the risk of AMI in patients of group I by 20 % compared with patients of group II ($RR = 1.20 \pm 0.16$ [0.15–2.26]). This is obviously due to the activation of the blood clotting system and the thrombosis of atherosclerotic altered CAs.

It was found that the relative risk of AMI in the presence of dyslipidemia is 56 % higher in patients of group II than in patients of group I ($RR = 1.56 \pm 0.17$ [0.40–2.72]). A history of long-term exposure to occupational hazards increases the AMI risk in the group II patients by 53 %, compared with the group I ($RR = 1.53 \pm 0.19$ [0.35–2.70]) in the settings

of coronary sclerosis, but without the activation of the blood clotting system and thrombogenesis.

The analysis of NT-proBNP and ST2 biomarkers revealed that upon admission to the hospital, they significantly exceeded the reference values in both groups of patients ($p < 0.01$). During the inpatient phase of treatment, a tendency to decrease the levels of both biomarkers was observed. When NT-proBNP was first measured, its mean levels were higher in patients with ACS_{rel}ST (779.41 ± 57.86 pg/ml (I)) compared to ACS_{rel}ST patients (588.96 ± 82.47 pg/ml (II), $p > 0.05$). When NT-proBNP was re-determined on the 10th day of hospital stay, the mean values were 369.75 ± 55.22 pg/ml (I) versus 139.95 ± 19.57 pg/ml (II), respectively ($p < 0.01$).

The ST2 level in the serum of the patients with ACS_{rel}ST on admission to hospital significantly exceeded the corresponding values in ACS_{rel}ST subjects (111.71 ± 12.41 ng/ml (I) against 77.58 ± 6.5 ng/ml (II), $p < 0.05$). When re-determined, the mean ST2 level in patients of group I was 33.43 ± 4.38 ng/ml, and in group II patients – 30.20 ± 2.05 ng/ml ($p > 0.05$). An increase in ST2 concentration was found to correlate with the severity of ACS starting from the first hours of the disease and the NT-proBNP levels – with the presence of acute or chronic HF.

Significant direct correlations of moderate and high strength were also found between ST2 and NT-proBNP levels in patients with ACS_{rel}ST (I) on admission to hospital and on the 10th day of treatment ($r = +0.43$; $p = 0.03$ and $r = +0.85$; $p = 0.0001$, respectively). Only direct correlations of moderate and low strength ($p > 0.05$) between the indicated biomarkers of LV myocardial remodeling were found in ACS_{rel}ST patients (II) ($r = +0.35$; $p = 0.11$ and $r = +0.01$; $p = 0.96$, respectively).

The relationship between the clinical course of ACS and the development of CV complications (acute or chronic HF, acute LV aneurysm, recurrent AMI, as well as rhythm and conductivity disturbances) and the levels of ST2 and NT-proBNP biomarkers were clarified and their prognostic value for the IHD course was determined. An increased risk of CV complications of AMI during inpatient treatment was observed at the simultaneous elevation of NT-proBNP and ST2 levels above their reference values.

The results of electron microscopic studies of blood cells revealed for the first time that the presence of such RFs as smoking and occupational hazards in patients with ACS lead to signs of calcification and increased platelet adhesiveness. Under these circumstances, degeneration and apoptosis of the platelets occur and a high risk of CV complications, including the development of AMI, angina, stent thrombosis, or sudden death caused by CA thrombosis.

It has been established for the first time that type 2 diabetes also leads to degenerative PLT changes and their calcification, and their calcification, which leads to the reduction of functional properties and possible emergence of resistance to antiplatelet drugs in particular to patients at high risk for coronary thrombosis and stent thrombosis.

A diagnostic technique of PLT resistance to antiplatelet drugs in IHD patients in the presence of type 2 diabetes with the help of their electron microscopic examination was developed.

Keywords: acute coronary syndrome, diabetes mellitus, risk factors, ischemic heart disease, coronary angiography, platelets.

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.
2. 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.
3. Світлик ГВ, Кияк ЮГ, Гарбар МО, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Світлик ЮО. Ремодельовання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: участь техногенних ксенобіотиків. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;Т.XVII, №1(63):105-12.

4. 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.
5. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОЄ, Барнетт ОЮ. Рідкісний випадок спонтанного тромболізму у пацієнтки з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Acta medica Leopoliensia. 2018;24(4):52-8.
6. 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 плюс. 2019;2(38):27-31.
7. 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.
8. 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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Кияк ГЮ. Позитивна динаміка ЕКГ- і Ехо-КГ змін при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST після стентування коронарних артерій як ознака зворотності гібернації міокарда. Ліки України плюс. 2017;№3(32). Офіційний каталог конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна»; 2017 вер. 28-29; Харків. Харків: 2017, с.15.
10. Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Луців НЗ. Адаптаційні реакції у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (NSTEMI) після стентування вінцевих артерій (ВА). Матеріали X наук-практ. конф. (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм»; 2017 жовт. 5-6; Тернопіль. Тернопіль: 2017, с.10-11.

11. Барнетт ОЮ, Світлик ГВ, Галькевич МП, Луців НЗ. 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.
12. Галькевич МП. Кореляційні зв'язки між електрокардіографічними та коронарографічними ознаками гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у пацієнтів з ІХС. Матеріали міжнародної наук-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 2018 бер. 23; Київ. Київ: 2018, с.93-4.
13. Галькевич МП. Оптимальні підходи до лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (NSTEMI). Матеріали міжнародної наук-практ. конф. з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України); 2018 квіт. 19-21; Київ. Київ: НМАПО; 2018, с.65-6.
14. 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).
15. 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.
16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Галькевич МП. Клінічні та електрокардіографічні покази до інвазивних методів лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST. 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.11-2.

20. 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.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

21. 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 №140630. 2020 бер. 10.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Поширеність і особливості перебігу гострого коронарного синдрому.....	27
1.2 Фактори ризику розвитку гострого коронарного синдрому.....	33
1.3 Діагностичне значення біомаркерів NT-proBNP і ST2 у діагностиці гострого коронарного синдрому.....	37
1.4 Ультраструктурні зміни тромбоцитів при ішемічній хворобі серця за наявності цукрового діабету 2-го типу та інших факторів ризику	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	48
2.2 Лабораторні методи обстеження.....	53
2.3 Інструментальні методи обстеження.....	57
2.4 Статистичні методи дослідження.....	59
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І СТАН ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ.....	61
3.1 Характеристика клінічних проявів ГКС.....	61
3.2 Своєчасність госпіталізації пацієнтів з ГКС.....	62
3.3 Загальна характеристика змін коронарного русла у пацієнтів з ГКС.....	63
3.4 Особливості перебігу ГКС залежно від тактики ведення пацієнтів.....	69
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ.....	73
4.1 Поширеність основних факторів ризику розвитку ГКС.....	73
4.2 Ризики виникнення ГКС.....	78

РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ NT-proBNP І ST2 У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ.....	86
5.1 Середні значення показників досліджуваних біомаркерів у пацієнтів з ГКС.....	86
5.2 Кореляційні зв'язки між показниками ST2 та NT-proBNP залежно від перебігу госпітального періоду ГКС.....	87
5.3 Аналіз показників NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання	91
5.4 Діагностична цінність показників ST2 і NTproBNP у пацієнтів з ГКС та їх прогностичне значення у розвитку ранніх серцево-судинних ускладнень.....	98
РОЗДІЛ 6. УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТРОМБОЦИТІВ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ.....	103
6.1 Ультраструктура тромбоцитів осіб контрольної групи.....	103
6.2 Ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з ГКС.....	104
6.3 Ультраструктурні зміни тромбоцитів під впливом різних факторів ризику ішемічної хвороби серця.....	107
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	115
ВИСНОВКИ.....	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	128
ДОДАТКИ.....	153
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	153
Додаток Б. Відомості про апробацію результатів дисертації.....	159
Додаток В. Акти впроваджень у лікувальний та навчальний процес.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АКШ – аорто-коронарне шунтування

ВА – вінцеві артерії

ГІМбелST – гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST

ГІМелST – гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

ГКС – гострий коронарний синдром

ГКСбелST – гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST

ГКСелST – гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST

Ехо-КГ - ехокардіографія

ЗХС – загальний холестерин

ІМ – інфаркт міокарда

ІФА – імуноферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

КАГ – коронароангіографія

ЛВА – ліва вінцева артерія

ЛШ – лівий шлуночок

НС – нестабільна стенокардія

ОГ – огинаяча гілка

ПВА – права вінцева артерія

ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка

СС- – серцево-судинні

СН – серцева недостатність

ТГ – тригліцериди

Тр – тромбоцити

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

CI – (confidence interval) довірчий інтервал

GRACE – (global registry of acute coronary events) глобальний реєстр гострих коронарних подій

HbA1c – глікозильований гемоглобін

NT-proBNP – мозковий фрагмент натрійуретичного пептиду

sST2 – стимулюючий фактор росту

RR – відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з основних причин смертності населення у більшості країн світу [75, 182, 212]. Перше місце серед цих захворювань посідає гострий коронарний синдром (ГКС). Ризик виникнення гострого інфаркту міокарда (ГІМ) зростає у віці після 45 років. Летальність пацієнтів з ГІМ у європейських національних реєстрах коливається у межах 4–12 % [73, 175], у той час як в Україні від цього захворювання на стаціонарному етапі лікування помирає майже 11-14 % осіб, незважаючи на широке застосування інвазивних методів лікування [85]. Тому дуже важливим є перший етап спостереження за пацієнтами з ГКС і стратифікація у них серцево-судинного (СС-) ризику [31].

Особливої уваги заслуговує аналіз впливу як стентування вінцевих артерій (ВА), так і класичних факторів ризику (ФР) ІХС на подальший перебіг захворювання. Виникнення і перебіг ІХС у більшості випадків зумовлений поєднанням декількох ФР: артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальне ожиріння, гіподинамія, надмірна маса тіла, психосоціальні фактори, надмірне вживання алкоголю [47, 187, 218, 238]. Провідне місце серед етіологічних чинників ІХС і серцевої недостатності (СН) посідають і ксенобіотики (мідь, залізо, свинець, кобальт), які призводять до токсичних уражень ВА і кардіоміоцитів [39, 93, 192, 205]. Уникнення ФР і зміна способу життя виправдані в усіх пацієнтів з ГКС [131, 216]. Тому залишається актуальним поглиблений аналіз ФР ІХС, які можуть негативно впливати на перебіг і прогноз ГКС.

За смертністю ЦД посідає третє місце після СС-патології та злоякісних новоутворень [80, 106] і призводить до ранньої інвалідизації населення, що пов'язано із розвитком пізніх судинних ускладнень, частота яких становить від 64 % до 98 % випадків. 75-80 % пацієнтів із ЦД 2-го типу помирають від СС-подій, половина з яких припадає на ГІМ [56]. У патогенезі розвитку СС-ускладнень при ЦД 2-го типу та інших ФР ІХС важлива роль належить змінам у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу [239].

Сучасні підходи до стратифікації ризику у пацієнтів з ГКС у наукових дослідженнях ґрунтуються на використанні відповідних шкал, які дозволяють оцінити ризик у різні терміни. Наприклад, шкала GRACE застосовується для оцінки ризику на госпітальному етапі ведення хворих з ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбелST), у той же час шкала TIMI – для випадків ГКС з елевацією сегмента ST (ГКСелST) через 2 тижні після захворювання і т.д. [31, 66, 96]. У цих шкалах у якості основних чинників ризику фігурують клінічні, ехокардіографічні та деякі лабораторні показники, а також ціла низка супутніх захворювань та особливості медикаментозного лікування [147, 184].

За даними експертів American Heart Association (AHA, 2017) і European Society of Cardiology (ESC, 2018, 2019), упродовж останніх років спостерігається стійка тенденція до зниження смертності від ІХС завдяки запровадженню технології інтервенційного лікування [109, 111-112]. В Україні виконано ряд досліджень, присвячених вивченню впливу інвазивних методів лікування при ГКС, проте отримані результати неоднозначні. Зокрема встановлено, що упродовж року показники якості життя в осіб з ГКС, які перенесли стентування ВА значно вищі, ніж у пацієнтів, які отримували лише медикаментозну терапію [11, 20, 104]. Тому актуальним і необхідним є дослідження нових показників, які мають важливе прогностичне значення у виявленні осіб з підвищеним ризиком несприятливого перебігу ІХС [15].

Незважаючи на широке впровадження у практику реваскуляризаційних методів лікування пацієнтів з ГКС, важлива роль належить і фармакотерапії, зокрема оптимізації антитромбоцитарної терапії [125, 141, 183]. Дезагреганти попереджують агрегацію тромбоцитів (Тр) і еритроцитів, зменшуючи їх адгезивність і прилипання до ендотелію судин. Крім того, вони покращують деформацію еритроцитів при проходженні через капіляри і позитивно впливають на текучість крові [59]. Відомо, що ультраструктурні зміни Тр є раннім предиктором розвитку судинних ускладнень при ІЦД. Тому на сьогодні залишається актуальним дослідження структурних і функціональних змін Тр та морфологічних ознак здатності їх до активації під впливом різноманітних ФР ІХС [76-78].

За даними багатьох дослідників аспіринорезистентність є дуже важливою проблемою [230], бо відсутність чутливості до антитромбоцитарних препаратів за різними дослідженнями коливається від 6 до 47 % [169]. Доведено, що виникнення гострих СС-ускладнень на фоні терапії аспірином є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень ІХС [148, 190, 231, 236]. На сьогодні немає чіткого представлення щодо причини і механізмів виникнення резистентності до антиагрегантів та шляхів подолання цього феномену [149, 160]. Дослідження агрегаційної здатності Тр, як первинної ланки гемостазу у пацієнтів з ГКС, з урахуванням їх чутливості до антиромбоцитарних засобів вимагає подальшого дослідження.

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 МОЗ України «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512), співвиконавцем якої є дисертант.

Мета дослідження: з'ясувати вплив різних факторів ризику ІХС (цукровий діабет 2-го типу, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості) на особливості клінічного перебігу та прогноз ГКС.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості клінічного перебігу ГКС залежно від наявності ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС.
2. Виявити фактори ризику, які несприятливо впливають на перебіг ІХС.
3. Визначити діагностичну і прогностичну цінність N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду плазми крові (NT-proBNP) і стимулюючого фактора росту (ST2) щодо перебігу ГКС.
4. Дослідити ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з ГКС залежно від факторів ризику ІХС.
5. Розробити спосіб ультраструктурної діагностики резистентності тромбоцитів до антиромбоцитарних препаратів у пацієнтів з різними факторами ризику ІХС.

Об'єкт дослідження – ГКС у пацієнтів з ІХС за наявності цукрового діабету 2-го типу та інших факторів ризику.

Предмет дослідження – показники загально-клінічного обстеження, фактори ризику ІХС (ЦД 2-го типу, АГ, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості), особливості ураження ВА при ГКС за результатами коронароангіографії (КАГ), рівень NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГКС, ультраструктурні зміни Тр під впливом факторів ризику ІХС.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (стан ліпідного і вуглеводного обмінів), імуноферментний (NT-proBNP і ST2), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), КАГ), електронна мікроскопія (ультраструктурне дослідження Тр), статистичний аналіз із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2016, Statistica 10 і IBM SPSS Statistics 20).

Дослідження проводилось на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького упродовж 2015-2019 рр., клінічною базою якої є інфарктне та кардіологічне відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова».

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі розширені наукові уявлення щодо впливу ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС на особливості виникнення і клінічного перебігу ГКС упродовж стаціонарного етапу лікування, а також взаємозв'язок з показниками маркерів виникнення СН і міокардіального стресу у вигляді NT-proBNP і ST2. Отримані додаткові дані щодо результатів впливу первинного коронарного стентування на виникнення ранніх ускладнень захворювання упродовж госпітального періоду. Розширено наукові дані щодо впливу ЦД 2-го типу та інших ФР ІХС на морфо-функціональний стан Тр як первинної ланки гемостазу за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень.

Доповнено наукові дані про шкідливий вплив різних ФР ІХС (ЦД 2-го типу, АГ, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості) та їх поєднання на особливості виникнення та клінічного перебігу ГКС. З'ясовано, що

наявність ЦД 2-го типу та інших ФР ІХС видозмінює клінічну картину ГКС, що утруднює своєчасну діагностику.

Уточнено взаємозв'язки між клінічним перебігом ГКС і виникненням СС-ускладнень (гостра чи хронічна СН, гостра аневризма лівого шлуночка (ЛШ), рецидив ГІМ, порушення ритму і провідності) та рівнями біомаркерів ST2 і NT-proBNP, а також визначено їх прогностичне значення у перебігу ІХС. При одночасному підвищенні рівнів показників NT-proBNP і ST2 вище їх референтних значень спостерігали підвищений ризик виникнення СС-ускладнень ГІМ упродовж стаціонарного лікування.

За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові вперше з'ясовано, що наявність у пацієнтів з ГКС таких ФР ІХС, як куріння та професійні шкідливості, призводить до ознак кальцифікації та підвищеної адгезивності Тр. За вказаних обставин виникає дегенерація та апоптоз кров'яних пластинок і високий ризик СС-ускладнень, зокрема виникнення ГІМ, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом ВА.

Вперше встановлено, що ЦД 2-го типу теж призводить до дегенеративних змін Тр і їх кальцифікації, а відтак – зниження функціональних властивостей та можливої появи резистентності до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента.

Практичне значення отриманих результатів. Доведена доцільність проведення оцінки стану коронарного русла у пацієнтів з ГКС за допомогою КАГ з метою з'ясування причини ангінозного болю та вибору оптимального методу лікування.

Результати дисертаційного дослідження вказують на важливість активного виявлення та корекції ФР ІХС (модифікація способу життя, контроль рівня АТ, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, відмова від шкідливих звичок) з метою попередження розвитку ГКС.

Обґрунтована доцільність проведення додаткових лабораторних досліджень, а саме визначення біомаркерів ST2 та NT-proBNP, що сприяє швидшій та більш точній

діагностиці ГКС та СН і дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання на госпітальному етапі.

Розроблено спосіб діагностики резистентності Тр до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ІХС за наявності ЦД 2-го типу за допомогою їх електронно-мікроскопічного дослідження, що дозволяє оцінити ризик розвитку СС-ускладнень, зокрема ГПМ, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом ВА, а також провести корекцію оптимальної медикаментозної терапії.

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

Теоретичні положення дисертаційної роботи 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, кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, а також на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Спільно з науковим керівником визначені основні напрямки, мета і завдання дослідження, розроблено теоретичні і практичні положення роботи. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури і проведено патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Здійснено підбір тематичних пацієнтів, їх клінічне обстеження та спостереження за ними упродовж стаціонарного етапу лікування. Особисто проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Дисертант особисто брала участь в ультраструктурному дослідженні клітин крові обстежених пацієнтів. Електронно-мікроскопічні дослідження та інтерпретацію ультраструктурних змін Тр проведено за консультативної допомоги доктора медичних наук, професора Ю.Г. Кияка та кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника Центральної науково-дослідної лабораторії Львівського національного медичного університету 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 X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2017); 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection (Барселона, Іспанія, 2018); 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).

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 10.03.2020 р. (витяг з протоколу № 306).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова праця, з них 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття – у закордонному періодичному виданні, що входить до наукометричної бази Scopus, 12 тез – у матеріалах конференцій, а також отримано один 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 і додатків. Дисертація викладена на 172 сторінках, основний текст займає 108 сторінок, ілюстрований 16 таблицями і 35 рисунками. Список використаних джерел налічує 240 посилань, з них 107 кирилицею і 133 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поширеність і особливості перебігу гострого коронарного синдрому

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смерті дорослого населення у переважній більшості економічно розвинених держав світу [75, 184]. Тільки у Євросоюзі частка ІХС у структурі смертності становить 20 % [191]. Щороку в світі від ІХС помирає понад 7 млн. осіб, у тому числі майже 2 млн. жителів Європи; серед них 17 % чоловіків і 12 % жінок у віці до 65 років [85]. Відомо, що основною причиною смерті хворих на ІХС є ГКС, зокрема ГІМ, ризик розвитку якого зростає після 45 років. Кількість випадків ГІМ в осіб віком до 45 років є достатньо низькою [75, 193]; його діагностують лише у 10 % пацієнтів цього віку [74, 147]. Ризик смерті осіб з ГКС значно залежить від віку пацієнтів і зі збільшенням останнього значно зростає.

Незважаючи на широке застосування реперфузійних методів лікування у пацієнтів із ГКСелST, ризик виникнення смерті у цієї категорії хворих залишається високим. Рівень летальності серед пацієнтів у перший рік після виникнення ГІМ становить понад 10 %, у подальшому – 5 % на рік [20-21]; 85 % летальних випадків відбуваються внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), з них 50 % – у перші три місяці, 33 % – у перші три тижні після ГКС, незважаючи на широке застосування інвазивних методів лікування [20, 23]. Причиною цього зазвичай є пізні звернення пацієнтів за медичною допомогою, а відтак – їх запізнiла госпіталізація у стаціонар, що негативно впливає на ефективність проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) та стентування ВА.

Коронароангіографія (КАГ) є «золотим стандартом» у діагностиці ІХС та ГКС. Стентування ВА належить до найпоширеніших оперативних процедур у всьому світі. КАГ вперше виконав Mason Sones у 1958 р. [219]. Через декілька років

Judkins [168] та Amplatz [117] запропонували використання спеціального катетера для КАГ, що дало змогу покращити розуміння патофізіології ІХС та ефективніше лікувати ГКС [172].

Вибір тактики лікування пацієнтів з ІХС у значній мірі залежить від стану коронарного русла, а саме від типу кровопостачання серця і стану колатерального кровообігу, кількості уражених артерій, локалізації і ступеня їх стенозу чи наявності оклюзій [34, 67]. У 85 % випадків зустрічається правий тип коронарного кровопостачання, коли задня низхідна артерія відходить від правої ВА. Лівий тип кровопостачання зустрічається у 8 % випадків; при цьому задня низхідна артерія відходить від огинаючої гілки (ОГ) лівої ВА. Змішаний тип кровопостачання серця зустрічається у 7 % випадків; при цьому у кровопостачанні зони задньої міжшлуночкової борозни беруть участь права і ліва ВА [91].

У патогенезі ГІМ важлива роль належить коронаросклерозу і тромбозу ВА [14, 33, 113]. Атеросклеротична бляшка зовні покрита ендотелієм, який продукує тканинний активатор плазміногену (ТАП) і попереджує тромбоутворення, відтак зазвичай тромбоз не виникає, навіть у випадках значного звуження просвіту артерії атеросклеротичною бляшкою [36, 171]. Ендотелій відіграє важливу роль у регуляції судинного тону (вазодилатація, попередження вазоконстрикції), попередженні місцевого запалення (прозапальні та протизапальні цитокіни), гемостазі (синтез та інгібування факторів фібринолізу, активація Тр), а також неоваскуляризації (синтез факторів судинної проліферації) [60, 158, 212].

Порушення функціонування ендотеліального бар'єру відбувається при безпосередньому пошкодженні ендотеліоцитів внаслідок дестабілізації атеросклеротичної бляшки, травми, впливу шкідливих речовин або хронічному запальному процесі, зокрема атеросклерозі чи васкуліті [14, 137, 142]. Як наслідок, за цих обставин виникає дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних і антипроліферативних факторів – з одного боку, а також вазоконстрикторних, протромботичних і проліферативних факторів – з іншого [14, 60, 222].

Ендотелій продукує цілий ряд біологічно активних речовин, здатних викликати вазодилатацію (ендотелій релаксуючий фактор), пригнічувати агрегацію тромбоцитів (простациклін) і зсідання крові (антитромбін III, тромбомодулін), а також активувати фібриноліз (ТАП). Окрім того, в ендотеліальних клітинах продукується фактор фон Віллебранда, необхідний для взаємодії тромбоцитів з судинною стінкою [142, 152, 158]. Повна або часткова оклюзія ВА виникає за ушкодження ендотелію та активації згортальної і пригнічення фібринолітичної системи [14, 33, 36, 39].

При пошкодженні ендотелію настає оголення субендотеліального шару артерій, представленого колагеном, і відбувається експресія ендотеліальних адгезивних молекул, зокрема тканинного фактора і фактора фон Віллебранда, а також зменшується синтез простацикліну та оксиду азоту. Крім того, знижується антиагрегаційна і антикоагулянтна здатність тромбомодуліну [142, 171, 222]. Внаслідок ушкодження і активації ендотелію відбувається адгезія та агрегація тромбоцитів, що започатковує тромбоутворення і виникнення ГІМ. Активації тромбоцитів сприяють тромбоксан А₂, АДФ, тромбін і серотонін, а також присутність фактора фон Віллебранда [60, 142, 152].

КАГ доцільно проводити усім пацієнтам з ГІМ, починаючи з перших годин захворювання, при «ранній» післяінфарктній стенокардії; пацієнтам з ІХС при неефективній медикаментозній терапії, з метою вирішення питання щодо подальшої лікувальної тактики (стентування ВА чи АКШ), а також для уточнення діагнозу при сумнівних даних неінвазивних методів обстеження [91]. Чим більший клінічний ризик виникнення ГКС і важчі симптоми ІХС, тим більша необхідність у проведенні КАГ [172].

Особливої уваги вимагають випадки, коли у пацієнтів є клінічні симптоми ГКС, проте відсутні зміни на ЕКГ (можлива наявність гострої оклюзії ВА, зазвичай ОГ ЛВА). Пацієнтам із низьким клінічним ризиком і незначно вираженою симптоматикою показана попередня неінвазивна оцінка ішемії, з метою попередження ускладнень при КАГ [25].

Серед асимптомних осіб щодо ГКС особливу увагу заслуговують пацієнти із ЦД 2-го типу [37, 135]. Для цієї когорти хворих характерна наявність діабетичної

автономної кардіальної нейропатії за відсутності типових ознак стенокардії [61, 170, 200, 220]. У дослідженні DCCT описано, що в осіб з ЦД 2-го типу при досягненні нормоглікемії можна запобігти розвитку діабетичної кардіальної нейропатії у 50 % випадків [223]. У цієї категорії пацієнтів часто наявне атеросклеротичне ураження декількох ВА і зниження їх вазодилатаційного резерву, фібринолітичної активності крові та підвищення агрегаційної здатності Тр [2, 27-29, 32, 63, 81].

Різноманітність клінічних проявів ГКС та варіантів перебігу ІХС зумовлена не тільки ступенем звуження ВА, протяжністю стенозів та кількістю залучених в атеросклеротичний процес судин, але і наявністю колатералей та агрегаційною здатністю Тр і коагуляційним потенціалом крові. Діаметр просвіту ВА, в тому числі атеросклеротично малозмінених та з ексцентричними стенозами, не є фіксованою величиною і може істотно змінюватися на тлі зміни тону гладком'язових клітин судин унаслідок дисфункції ендотелію [79]. У 18 % осіб з клінічними проявами ІХС виявлена аномальна звивистість ВА, зменшення їх діаметра, а також наявність м'язових містків (ММ), які визначають особливості перебігу ІХС та ГКС.

За останні роки все більше уваги приділяють діагностиці та лікуванню ІМ без обструкції ВА (MINOCA), коли за даними КАГ відсутній їх стеноз ≥ 50 % [105, 202]. Поширеність таких уражень за даними літератури становить близько 6 % серед усіх випадків ІМ і частіше спостерігається у жінок [197]. За іншими даними частка таких пацієнтів із незміненими ВА, але за наявності ГІМ становить від 1 до 12 % [202]. Для MINOCA характерні типові клінічні ознаки ГКС і зміни на ЕКГ, порушення сегментарної скоротливості ЛШ (за даними Ехо-КГ), підвищення маркерів ураження міокарда (зокрема тропоніну), проте за результатами КАГ відсутні ознаки тромбозу ВА чи гемодинамічно значний стеноз ≥ 50 %. Також окремо виділяють поняття INOCA – ішемію без обструкції ВА за відсутності обструктивної ІХС [202]. Серед можливих механізмів розвитку MINOCA виділяють звирозкування чи розрив ексцентричних атеросклеротичних бляшок, диссекцію ВА або оклюзії ВА внаслідок розшарування аневризми аорти із залученням коронарного синуса, спонтанний внутрішньокоронарний тромбоз при тромбофіліях, вазоспазм або розлади мікроциркуляції [105, 114].

Аномальна звивистість ВА за результатами КАГ зустрічається у 9,2-12,45 % пацієнтів [114]. ІМ при інтактних ВА виникає переважно у віці до 50 років за відсутності приступів стенокардії чи перенесеного ІМ, а також класичних ФР ІХС.

Відомо, що перебіг ГКС значно відрізняється у чоловіків і жінок, а також залежить від віку пацієнтів [35, 72]. У чоловіків переважає типовий больовий синдром, у той час як у жінок частіше зустрічається атиповий перебіг ІХС [145]. У дослідженнях GENESIS-PRAXY і NRMІ виявлено, що атипова симптоматика ІХС спостерігається у 20-50 % жінок, на відміну від осіб чоловічої статі, для яких більш характерний типовий больовий синдром [134]. Симптоми ГКС у жінок часто менш виражені та недостатньо специфічні [26]. Разом із цим у низці досліджень не виявлено статистично значимих відмінностей клінічного перебігу ГКС у пацієнтів різної статі [103].

Описані випадки, коли типові для ГКС симптоми зумовлені вродженою патологією, зокрема ММ. ММ – це вроджена патологія ВА, при якій деякі артерії частково розташовуються в товщі міокарда, а не безпосередньо під епікардом. У літературі зустрічаються різні означення цієї аномалії: «м'язова перемичка», «інтрамуральна ліва передня низхідна вінцева артерія», «м'язовий міст». Ще у 1737 році Рейман вперше описав локалізацію епікардіальної ВА в м'язовому сегменті міокарда лівого шлуночка. Він назвав цей пучок міокарда «місточком», а судину, прилеглу до нього, пірнаючою (тунельною) [208, 214]. ВА в нормі локалізуються під епікардом, а ззовні їх ще покриває перикард і прошарок жирової клітковини. Наявність над судиною пучків м'язових волокон у вигляді містків є однією із вроджених аномалій розташування ВА. ММ переважно трапляються у передній міжшлуночковій борозні над сегментами одноіменної гілки лівої ВА. Вони розміщуються над судиною, яка за цих обставин опиняється у товщі міокарда. ММ може безпосередньо прилягати до стінки ВА або ж відмежовується від неї прошарком жирової тканини [54].

Незважаючи на те, що ММ є вродженою аномалією, клінічно вони починають проявлятися переважно у осіб після 30-ти років, незалежно від фізичного навантаження [208]. ММ досить часто призводять до розладів коронарного

кровообігу через компресію інтрамуральних гілок ВА, що може призводити до ішемії міокарда. Важкість розладів коронарного кровообігу залежить від товщини і довжини містка. Під час систоли він може не лише повністю перекрити антероградний кровотік по ВА, але й зумовити виникнення ретроградного потоку крові. У таких випадках виникають симптоми ішемії міокарда, що може зумовити навіть раптову коронарну смерть. Під впливом ММ ушкоджується ВА і виникає ендотеліальна дисфункція, що сприяє коронаросклерозу, включно з тромбозом цієї артерії [64].

За результатами патологоанатомічних досліджень поширеність ММ коливається від 5,4 % до 85,7 % випадків [95]. Під час КАГ гемодинамічно значимі ММ виявляються у 0,5-4,9 % пацієнтів [64]. Найчастіше ММ локалізуються над ПМШГ лівої ВА або над діагональною гілкою у проксимальній чи середній її частині [95]. Незважаючи на високу частоту цієї вродженої аномалії, у більшості випадків ММ не проявляються клінічно та не призводять до розладів коронарного кровообігу.

Щодо впливу ММ на виникнення ГКС немає єдиної думки. Деякі дослідники вважають, що ММ не належить до загрозливих станів, у той час як інші автори пов'язують їх з появою ГКС. Наявність ММ може бути також причиною виникнення суправентрикулярних та життєвоzagрозливих аритмій (шлуночкова тахікардія) [181, 208].

На сьогодні оптимальним методом візуалізації ММ є оптична когерентна томографія, за допомогою якої можна виміряти ступінь світлооптичного відображення біологічних структур міокарда. Крім того, у діагностиці ММ використовуються інтракоронарне ультразвукове доплерівське дослідження, магнітно-резонансна томографія, електронно-променева і багатошарова комп'ютерна томографія. Однак ці методи дослідження ще малодоступні у повсякденній клінічній практиці [54].

Існують два основні методи лікування ГКС, зумовленого ММ - медикаментозні і хірургічні. Щодо медикаментозного лікування, то пріоритетними є препарати з негативними іно- і хронотропним ефектом; зокрема - антагоністи повільних кальцієвих каналів і бета-адреноблокатори. Також може застосовуватись їх

комбінація. Ці препарати знижують системний артеріальний тиск і подовжують діастолу. Механізм їх антиішемічного впливу полягає у релаксації ММ і дилатації ВА, зменшенні потреби міокарда в кисні, а також зниженні внутрішньосерцевого тиску [140]. Рекомендують також статини та антиагреганти як засоби первинної і вторинної профілактики ІХС за рахунок покращення еластичності ВА та реології крові. Інгібітори АПФ призначають як кардіо- і васкулопротектори [54]. Доцільно зазначити, що нітрати не рекомендують застосовувати у лікуванні цих пацієнтів, бо іноді вони сприяють розвитку синдрому обкрадання ВА, збільшуючи ступінь систолічного звуження у місці розташування містка і тим самим посилюють ознаки ішемії. Відтак призначення нітратів при ММ переважно є недоцільне, бо може погіршитись стан пацієнта. Навантаження рідиною може збільшувати резистентність судин до компресії і таким чином зменшувати ознаки ішемії.

1.2 Фактори ризику розвитку гострого коронарного синдрому

Виділяють 9 основних модифікованих ФР ІХС у чоловіків і жінок: артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, дисліпідемія, ЦД 2-го типу, абдомінальне ожиріння, гіподинамія, надмірна маса тіла, психосоціальні фактори, а також надмірне вживання алкоголю (за даними INTERHEART STUDY) [238]. Як з'ясувалося за останні роки, провідне місце серед етіологічних чинників виникнення ІХС і СН належить надмірному вживанню алкоголю і ксенобіотикам (мідь, залізо, свинець, кобальт), які призводять до токсичних уражень ВА і кардіоміоцитів [108, 205]. Уникнення більшості з цих ФР достовірно знижує ризик розвитку інфаркту міокарда на 90 % у осіб обох статей. Відомо, що більшість пацієнтів (80-90 %) з ГКС мають від 1 до 4 модифікованих ФР ІХС, а саме: АГ, ЦД, дисліпідемію або куріння [238]. За результатами дослідження Euroaspire виявлено, що АГ (АТ>140/90 мм рт. ст.) діагностована майже у 70 % пацієнтів, дисліпідемія виявлена у 66 % осіб, ЦД – у 40 %, ожиріння - у 38 %, а куріння – у 16 % пацієнтів [173-174].

Виникнення і перебіг ІХС у більшості випадків зумовлений комбінацією декількох ФР [89, 92]. При поєднанні трьох із них, загроза виникнення коронарної

смерті зростає у 8 разів, при наявності двох факторів - у 4 рази, одного – удвічі, порівняно з особами цього ж віку, але без вказаних ФР [122, 161].

Відомо, що збільшення смертності у пацієнтів з ГКС часто пов'язане з великою кількістю супутніх захворювань, а також за наявності багатосудинного ураження ВА (за даними IMPROVE-IT) [155]. Пацієнти з ГКСбелСТ є достатньо неоднорідною групою з приводу наявності у них супутніх захворювань, таких як ЦД, ХХН, а також віку і перебігу госпітального періоду. Існують дані, що наявність різноманітних ФР ІХС негативно корелює зі смертністю у осіб з ГКСбелСТ. При цьому госпітальна смертність від ІМ у жінок у віці до 65 років вища, ніж у чоловіків.

АГ є одним із основних ФР ІХС. Підвищення АТ реєструється у 15-30 % дорослого населення [5, 12, 82]. За даними J.G. Sarto [133], АГ спостерігалась у 52,3 % пацієнтів, у яких вперше розвинувся ІМ. АГ – найбільш розповсюджене ССЗ, яке сприяє таким тяжким кардіоваскулярним ускладненням як НС, ІМ та СН [9, 40, 52]. За результатами епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, АГ має максимальний вплив на рівень смертності як чоловічого, так і жіночого населення [22, 97]. Стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції в Україні у 2010 році становив 29,6%, а у сільській – 36,3 % [22]. Загалом, хворі на АГ, порівняно з особами з нормальним АТ, мають у 7 разів більшу схильність до виникнення інсульту, у шість разів – СН, у чотири рази – виникнення ІХС, удвічі – розвитку ураження периферичних артерій [88]. За іншими даними АГ збільшує ризик розвитку ІХС більше, ніж удвічі. Підвищення систолічного АТ на кожні 20 мм рт. ст. і діастолічного – на кожні 10 мм рт. ст. призводить до збільшення ризику фатальної коронарної події вдвічі [30]. Особливо небезпечним є поєднання АГ та куріння.

За даними ВООЗ захворюваність на ЦД у світі невідомо зростає [70-71, 106]. У 2014 році на земній кулі зареєстровано 422 млн дорослих осіб, які хворіють на ЦД [235]. Доведено, що відносний ризик СС-подій у чоловіків з ЦД у 1,93 рази вищий, порівняно з чоловіками без нього, а у жінок з ЦД – у 3,57 рази. Також відомо, що ризик коронарних ускладнень у пацієнтів з ЦД без ІХС дорівнює ризику у хворих, які вже мають клінічні прояви ІХС [10]. Зокрема, за даними S. Haffner et al. [159] при 7-річному спостереженні за двома різними групами осіб ІМ або коронарна смерть

зустрічалися у 20 % пацієнтів з ЦД і лише у 3,5 % пацієнтів без ЦД. У групі хворих, які страждали на ЦД і перенесли ІМ, повторний ІМ та смерть спостерігалися у 45 % випадків, на відміну від хворих без ЦД 2-го типу, у яких подібні стани зустрічалися лише у 18,8 % випадків [62]. Пацієнти з ЦД 2-го типу помирають від ССЗ у 75 % випадків, половина яких припадає на ІМ [80].

У осіб із ССЗ дисліпідемію виявляють значно частіше, ніж у загальній популяції [98]. Зокрема, серед пацієнтів з діагностованою ІХС у 69,0 % виявляють гіперхолестеринемію, а у 21,0 % з них – гіпертригліцеридемію [174]. Доведено прямий зв'язок між частотою розвитку ІХС серед чоловіків та жінок і рівнем у їх плазмі крові ЗХС і ХС ЛПНЩ [98, 102, 122]. За результатами дослідження TNT доведено, що предиктором високого 5-річного ризику серцево-судинних подій є низький рівень неатерогенної фракції ліпідів, а саме ХС ЛПВЩ, навіть за умови наявності у пацієнтів цільових рівнів ХС ЛПНЩ ($< 1,8$ ммоль/л) [122]. За даними дослідження PROCAM, концентрація ТГ в крові натще, незалежно від рівня ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ, є самостійним ФР виникнення розвитку ІХС [161]. Високий ризик розвитку основних кардіоваскулярних подій і підвищення рівня СС-смертності відмічається при поєднанні високих рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ (PROVE IT-TIMI 22) або високого рівня ТГ з низьким рівнем ХС ЛПВЩ (ACCORD) [186].

Куріння є важливим незалежним ФР ІХС. Зокрема, після кожної викуреної цигарки ризик нефатального ІМ збільшується на 5,6 % [201]. В Україні 50,0 % чоловічого і 15,0 % жіночого населення є курцями [165]. За даними літератури при викурюванні 1 пачки цигарок щодня протягом 20 років в організм людини потрапляє майже 2 кг різних хімічних речовин (кальцій, калій, сірка, хлор) та важких металів (свинець, кадмій, хром, марганець, залізо, стронцій, цинк, нікель). Одна викурена цигарка прирівнюється до «хімічної бомби». Не слід недооцінювати і вплив пасивного куріння на організм [87].

За останніми даними ВООЗ Україна посідає 6 місце у світі щодо надмірного вживання алкоголю. Ураження міокарда, зумовлене токсичною дією етанолу, є потужним незалежним предиктором передчасної смерті [153]. Об'єм спожитого алкоголю зазвичай вимірюється в дозах чи одиницях (drink, unit). Одна стандартна

доза (за даними ВООЗ) – це кількість алкогольного напою, в якому міститься 10 г етанолу [107]. Етанол має токсичний вплив на міокард, що залежить від дози та тривалості його споживання [198]. Регулярне зловживання алкоголем сприяє розвитку алкогольної кардіоміопатії і призводить до раптової серцевої смерті у 1/5 випадків [163]. При електронно-мікроскопічних дослідженнях за умови тривалого вживання етанолу у міокарді виявляють значні ультраструктурні ураження, включаючи розволокнення строми і втрату смугастості кардіоміоцитів, пошкодження Z-ліній міофібрил, зниження скоротливості міокарда, ліпідні депозити в кардіоміоцитах, ушкодження саркоплазматичного ретикулуму, фіброз і/або запальні інфільтрати в міокарді [39]. Гостра алкогольна інтоксикація може також ушкоджувати міокард шляхом прямого впливу етанолу або ацетальдегіду на тропонін-тропоміозинові зв'язки, шляхом інгібування кальцієвого потоку, зниження синтезу білків, вивільнення токсичних вільних радикалів у міокарді [164].

Все більшу увагу фахівців провідних наукових шкіл світу привертає проблема екологічного стресу [131]. Зокрема, проведені численні метааналізи показали, що навіть короткотривалий контакт із забрудненим техногенними ксенобіотиками атмосферним повітрям суттєво підвищує кардіоваскулярний ризик [84, 205]. У ряді великомасштабних епідеміологічних досліджень продемонстровано тісний зв'язок між забрудненим повітрям і серцево-судинною смертністю [192].

Одним із видів токсичного впливу на міокард є професійні шкідливості, такі як пайка, зварювання та гальваніка, робота з лаками, фарбами, кислотами і лугами, отрутохімікатами, органічними пластмасами, а також пилове забруднення повітря. Прямий токсичний вплив на міокард мають солі Кобальту, Кадмію, Арсену, Хрому і Плюмбуму, фторвмісні, хлорвмісні і ртутьвмісні органічні сполуки та велика кількість летких речовин [84].

У пацієнтів із професійно-шкідливою працею ГІМ виникає на фоні уже існуючих змін у кардіоміоцитах, 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 ЛШ

[39, 87, 192]. Встановлено, що техногенні ксенобіотики сприяють дестабілізації атеросклеротичної бляшки, гібернації й апоптозу кардіоміоцитів [39].

Психо-емоційне перенавантаження може призвести до транзиторного порушення коронарного кровотоку, відоме як стрес-індукована ішемія. Її патофізіологічним механізмом є реакція нервової системи на стрес у вигляді вазоконстрикції і вазоспазму периферичного кровоносного русла внаслідок чого може виникати мікроваскулярна дисфункція [50, 232].

1.3 Діагностичне значення біомаркерів NT-proBNP і ST2 у діагностиці гострого коронарного синдрому

Визначення біомаркерів відіграє важливу роль у діагностиці та прогнозуванні перебігу ряду ССЗ, і у тому числі ІХС. Їх поділяють на декілька наступних груп: міокардіального розтягнення (натрійуретичний пептид), пошкодження КМЦ – високочутливі тропоніни (hs-cTn), серцевий протеїн, що зв'язує жирні кислоти (H-FABP), глутатіон-S-трансфераза P1 (GSTP1), маркери ремоделювання міокарда (Galectin-3, ST2) і запалення (ростовий фактор диференціювання 15 (GDF-15)), білки теплового шоку (висококонсервативні білки Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40) і сімейство дрібних білків (Hsp27, Hsp10)), гіпоксією індукований фактор (HIF-1 α), білок Klotho, а також ген ендотеліальної NO-синтази та інші [69].

Натрійуретичний пептид складається із передсердного натрійуретичного пептиду (ANP), що відображає секреторну активність передсердь, мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), що відображає секреторну активність шлуночків і натрійуретичного пептиду С-типу (CNP), що синтезується в ендотелії судин [144].

Відомо, що «золотим стандартом» у діагностиці хронічної серцевої недостатності (ХСН) є визначення натрійуретичного пептиду В-типу (BNP) та N-термінального пептиду BNP (NT-proBNP), як ранніх маркерів міокардіального стресу і дисфункції міокарда. BNP – нейрогормон, який синтезується в міокарді шлуночків і виділяється в кров'яне русло у відповідь на дилатацію шлуночків серця та підвищення діастолічного тиску в порожнині ЛПШ [227]. Перевага надається визначенню NT-

proBNP в крові через його більш тривалий період півжиття і стабільний рівень присутності в плазмі. Визначення NT-proBNP застосовується для діагностики і оцінки ефективності кардіопротекторного лікування, а зниження його концентрації в плазмі крові відображає покращення прогнозу і зниження ризику повторних госпіталізацій пацієнтів із СН. Концентрація NT-proBNP у здорової дорослої людини становить 200 пг/мл, а концентрація BNP – близько 25 пг/мл. Проте, згідно літературних джерел, варіабельність фізіологічних меж щодо рівнів NT-proBNP залежить від віку пацієнтів, їх статі, індексу маси тіла, добового дисбалансу гормонів, функціонального стану нирок та інфекційних захворювань [1].

Відомо, що концентрація NT-proBNP корелює з кількістю уражених вінцевих артерій, а також зі ступенем їх звуження [211]. Збільшення концентрації NT-proBNP прямо пропорційне до розміру ділянки некрозу і важкості ГІМ [215].

У дослідженні Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial) виявлено, що у пацієнтів при показниках BNP понад 238 пг/мл летальність становила 32,4 %, у той час як при його концентрації 41 пг/мл – лише 9,7 % випадків. При аналізі цього показника через 4 місяці було виявлено, що в осіб із підвищенням BNP на 30%, порівняно з вихідним рівнем, смертність пацієнтів складала 19,1 %, а при зниженні цього показника на 45 % і більше –13,6 % [118].

Біомаркер ST2 (стимулюючий фактор росту, який експресується геном 2 і також відомий як IL1RL1) – належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1). Вперше він був виявлений у 1989 році [225], але тільки у 2002 році Weinberg та ін. [233] виявили, що ST2 може продукуватися кардіоміоцитами у відповідь на стресові чинники. Цей білок має 2 ізоформи, які безпосередньо пов'язані з розвитком ССЗ: його розчинна форма (sST2) і мембран-зв'язана форма рецептора (ST2L). Лігандом ST2 являється інтерлейкін-33 (IL-33). У відповідь на ураження чи механічний стрес міокард продукує IL-33, який зв'язується з ST2L, запускаючи кардіопротекторний сигнальний каскад, що сприяє попередженню фіброзу міокарда, ремоделюванню серця та розвитку СН, у той час як sST2 блокує кардіопротекторний ефект IL-33 [213]. Підвищення концентрації циркулюючого в крові ST2 вказує на високий ризик розвитку небажаних явищ, зокрема загрозу повторної госпіталізації та навіть смерті

не тільки пацієнтів із СН, але і хворих із різними формами ССЗ, а також у широкій популяції загалом. У нормі середня концентрація ST2 становить 18 нг/мл, у той час як його концентрація понад 35 нг/мл свідчить про підвищений ризик розвитку СН.

За результатами дослідження ENTIRE-TIMI 23 доведено, що рівень ST2 корелює з ризиком смерті від ХСН у майбутньому [217]. У дослідженні CLARITY-TIMI 28 було встановлено, що підвищення рівня ST2 являється предиктором смерті від СН через 30 днів, незалежно від показників NT-proBNP. Відомо, також, що ST2 є незалежним предиктором загальної смертності пацієнтів [146].

Згідно результатів дослідження PRIDE [167], в якому було обстежено 593 пацієнти, концентрація ST2 у сироватці крові була значно вища в осіб із ХСН, порівняно з пацієнтами із некардіальними захворюваннями. Високий рівень ST2 корелює із функціональним класом (ФК) ХСН за 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. Важливо зазначити, що ST2 вважається менш інформативним маркером в діагностиці ХСН, порівняно з NT-proBNP [167]. Проте, в дослідженні PRIDE концентрація ST2 слугувала важливим предиктором смертності від ХСН упродовж року. Концентрація ST2 корелювала з тяжкістю симптомів СН, незалежно від етіології захворювання. Сукупне підвищення концентрації ST2 і NT-proBNP дозволяє найточніше прогнозувати загрозу тривалості життя пацієнтів [55, 206].

Ряд проведених досліджень доводить, що концентрація ST2 відіграє важливу роль при встановленні ризику декомпенсованої ХСН. Підвищення вмісту ST2 може бути однаково важливим для прогнозування розвитку як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ [189, 206].

Оцінка показників ST2 в динаміці має більше прогностичне значення, ніж його одоразове визначення. У дослідженні, яке включало 150 хворих з ХСН II-IV ФК за NYHA, була встановлена важливість його визначення у динаміці для оцінки перебігу ХСН [126]. Проте, залишалось нев'ясненим, чи дозволить лікувальна тактика, спрямована на зниження високої концентрації ST2 при ХСН, зменшити

несприятливий перебіг захворювання. Було виявлено, що 2-тижнева несприятлива динаміка рівня ST2 була предиктором смерті пацієнтів, незалежно від концентрації у них NT-proBNP. В іншому дослідженні було встановлено, що рівень ST2 корелює з ризиком раптової смерті при ХСН [196].

У дослідженні PRAISE-2, в якому брали участь 161 пацієнт із СН неішемічного генезу III або IV ФК за NYHA, було виявлено, що підвищення показників ST2 в динаміці, відображають підвищений ризик смерті [233].

У багатоцентровому дослідженні PHFS [178], в якому брали участь 1141 пацієнт, при оцінці їх індивідуального ризику ускладнень, sST2 мав не менш важливе значення, ніж NT-proBNP, окремо взятий. Аналіз цих двох біомаркерів значно покращує можливість прогнозування перебігу СН.

Такі показники як sST2 і NT-proBNP дозволяють прогнозувати ризик смерті пацієнтів, без урахування таких ФР як АГ, ЦД, надмірна маса тіла, тютюнопаління, професійні шкідливості та ін. Важливо зазначити, що в дослідженні Barcelona study, рівень sST2 не залежав від функції нирок, на відміну від показників NT-proBNP [123]. Корекція показників sST2 разом з іншими біомаркерами ушкодження серця значною мірою сприяла покращенню прогнозу життя хворих з нирковою недостатністю. Важливе прогностичне значення показників sST2 при ХСН було підтверджене і в таких дослідженнях як HF-ACTION [151] та CORONA [130]. У дослідженні MUSIC з'ясовано, що перевищення рівнів порогових значень ST2 і NT-proBNP пов'язано з високою загрозою раптової смерті (71 %) [196]. Це має дуже важливе значення, якщо брати до уваги те, що на сьогодні жодні інші біомаркери не корелюють з ризиком раптової смерті у пацієнтів із СН.

Аналізуючи результати вказаних досліджень можна дійти висновку, що показники ST2 відіграють не тільки надзвичайно важливу роль у прогнозуванні перебігу ХСН, але і доповнюють інформацію, отриману при визначенні NT-proBNP. Визначення рівня ST2 включено в рекомендації Американської колегії кардіології / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2013) для стратифікації кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із гострою чи хронічною СН.

Стратегія використання інформації, отриманої при дослідженні декількох вказаних біомаркерів ушкодження міокарда може сприяти у майбутньому покращенню лікування пацієнтів із СН [237].

1.4 Ультраструктурні зміни тромбоцитів при ішемічній хворобі серця за наявності цукрового діабету 2-го типу та інших факторів ризику

Ультраструктурно виділяють 4 форми смерті клітин людського організму, зокрема кардіоміоцитів: некроз, типовий апоптоз без дегенерації, апоптоз із дегенерацією і вторинним некрозом, а також важку дегенерацію клітин [39, 124]. Апоптоз – це запрограмована смерть клітин [124, 240]. До характерних ультраструктурних змін, які започатковують апоптоз переважно належить: зморщення клітин і поява дрібних, компактних мітохондрій, вакуолізація цитоплазми, фрагментація ДНК з наявністю депозитів ядерного гетерохроматину, каріорексис (фрагментація і розпад) ядер, розпад клітин на апоптичні тільця, а також їх фагоцитоз макрофагами. Апоптоз поділяється на фізіологічний, який домінує у ранньому постнатальному періоді і частково зберігається упродовж усього життя людини, та патологічний – під впливом різних хвороботворних процесів, зокрема, при ішемії та реперфузії кардіоміоцитів при ІХС [195, 240].

Встановлено, що на інтенсивність процесів апоптозу впливає безліч ендогенних фізіологічних факторів, а саме: оксид азоту, активні форми кисню, підвищена концентрація іонів Ca^{2+} та Mg^{2+} і аденінових нуклеотидів (АДФ, АТФ) [124, 203]. Відомо, що безпосередній вплив на апоптоз кардіоміоцитів при ІХС належить іонам кальцію [240]. 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 сприяє запуску процесів апоптозу, що дає підстави вважати його не тільки важливим маркером, але і одним із ініціаторів цього процесу [210, 228, 240].

Тромбоцити – це найменші за розмірами, дископодібної форми без'ядерні клітини (пластинки) крові. Їх діаметр становить 1,5-3,0 мкм. Вони значно менші за розмірами від еритроцитів, лімфоцитів, моноцитів і лейкоцитів. За даними електронної мікроскопії внутрішня структура Тр складається з 4 зон: периферійної, золево-гелевої, зони органел і мембранної [166, 156, 224].

За фізіологічних умов Тр вільно циркулюють у кровоносному руслі серед інших клітин і не прилипають між собою чи до неушкодженого ендотелію. У цитоплазмі Тр в нормі знаходяться α -гранули, що містять V, VIII, XIII фактори зсідання крові, фактор Віллебранда і фібриноген, а також щільні β -гранули, які містять АДФ, серотонін, АТФ та іони кальцію; крім того – лізосоми, що містять гідролітичні ферменти та пероксисоми (містять каталазу) [154, 156, 224].

Тр, зазвичай, не контактують з судинною стінкою, але першими реагують на пошкодження судинного русла і за допомогою формування «тромбоцитарного» згустка забезпечують зупинку кровотечі (первинний гемостаз) [13, 68]. Вагомий вплив на агрегаційну активність Тр мають лейкоцити. Зокрема, нейтрофіли, які активовані деякими специфічними агентами, здатні викликати перекисне окиснення ліпідів еритроцитарних мембран з наступним гемолізом еритроцитів, і таким чином, запускати агрегацію кров'яних пластинок [77-78]. Лейкоцити здатні запобігати агрегації Тр і надмірному розповсюдженню тромбоцитарного згустка по просвіту ушкодженої судини, виконуючи функцію фізіологічного регулятора тромбоутворення [57, 76].

Формування первинного гемостатичного згустка не є функцією виключно Тр. Агрегація, яка являє собою один із центральних механізмів первинного (клітинного) гемостазу, є складним процесом і здійснюється за допомогою двох типів клітин – лейкоцитів і кров'яних пластинок. Участь лейкоцитів у цьому процесі в значній мірі залежить від їх кількісного вмісту в одиниці об'єму плазми крові. Епідеміологічні дослідження свідчать, що існує кореляція між лейкоцитозом і розвитком ГІМ, а також тяжкістю його перебігу, виникненням повторних ІМ і ризиком розвитку раптової смерті [76, 188, 204].

Лейкоцити, як і Тр, мають схильність до агрегації [70, 68]. Інтенсивність цього процесу суттєво збільшується при наявності пластинчастої «реакції вивільнення» [150]. Ще у 1976 р. вчені Р. Griep і Н. Grallich описали «феномен адгезії кров'яних пластинок до лейкоцитів» у результаті взаємодії двох типів клітин – лейкоцитів і тромбоцитів [157]. Пізніше було доведено взаємозв'язок між лейкоцитами, кров'яними пластинками і ендотелієм судинної стінки у місці його пошкодження [76, 188, 204]. В експериментальних дослідженнях на тваринах, які перенесли шок, виявлено змішані лейкоцитарно-тромбоцитарні скупчення в капілярах легень [221].

Під впливом різних ФР ІХС (ЦД, надмірні дози алкоголю, професійні шкідливості), що призводять до ГКС, Тр стають адгезивними, вони злипаються між собою та прилипають до ушкодженої поверхні ендотеліоцитів, що призводить до розладів кровообігу. При цьому вони зазнають дегрануляції, що є причиною вивільнення вазоконстрикторів і хемотаксичних субстанцій (похідних арахідонової кислоти), що сприяє розладам коронарного кровообігу і тромбоутворенню [39, 154, 229].

При активації Тр набувають сферичної форми, округлюються, у них з'являються псевдоподії. Агрегація Тр відбувається при їх контакті з ушкодженим ендотелієм, колагеновими фібрилами субендотеліального шару судин, а також з лейкоцитами. Відомо, що агрегації Тр сприяють тромбін, АДФ, тромбоксан A_2 , адреналін, імунні комплекси та жирні кислоти. Під час агрегації тромбоцитарні гранули концентруються у центрі клітин, а в подальшому настає їх дегрануляція [154, 156, 209]. Дегрануляція поодиноких Тр переважно не супроводжується тромбоутворенням і не призводить до ушкодження ендотеліальних клітин. Проте дегрануляція значної кількості Тр сприяє утворенню тромбів або тромбоцитарних агрегатів, що супроводжується спазмом артеріол, а також набряком та ушкодженням ендотелію. Морфологічним проявом тромбів є наявність фібрину на мембранах агрегованих клітин крові [154]. Фібрин утворюється з фібриногену, який міститься як у тромбоцитарних α -гранулах, так і в плазмі крові, за наявності тромбіну в плазмі. Тропність фібрину до Тр значно більша, ніж до інших клітин крові чи ендотеліоцитів судинного русла [39].

Морфологічні і функціональні зміни Тр у хворих на ЦД і АГ призводять до збільшення їх адгезивності та схильності до агрегації і руйнування, відтак – формуються їх агрегати і мікротромби. За цих умов з Тр вивільняється тромбоксан А2 та інші вазоконстриктори і пригнічується вироблення простагліну та інших вазодилататорів [154, 229].

Відомо, що антитромбоцитарні препарати пригнічують активацію, адгезію і агрегацію Тр через їх вплив на медіатори тромбоцитарної активності, а саме тромбоксан А2 і АДФ, блокуючи поверхневі GPIIb/IIIa рецептори, тим самим попереджуючи тромбоутворення і виникнення ІМ [65-66]. Проте, відомо про існування у деяких категорій осіб резистентності Тр до аспірину і клопідогрелю [66]. Відтак, на фоні призначення цих антитромбоцитарних препаратів, у пацієнтів з ІХС усе ж таки можуть виникати ІМ, інсульт або раптова коронарна смерть [194]. Досі причини аспіринорезистентності остаточно не з'ясовані, хоча відомо, що у 5-40 % осіб спостерігається резистентність до аспірину, а у 20 % випадках – до клопідогрелю [138, 194]. У зв'язку з цим, актуальним є з'ясування причин виникнення резистентності Тр до вказаних препаратів.

За даними літератури, поширеність аспіринорезистентності варіює в широких межах. У здорових дорослих вона становить близько 8,3 %, в осіб з одним і більше факторами ризику – від 0,7 до 23,4 %, у пацієнтів зі стабільною ІХС – від 0,4 до 29 %, у хворих судинними захворюваннями, яким проводять реваскуляризаційні втручання, – 50-70 % [94]. Натомість, за даними комбінації трьох найбільш часто використовуваних лабораторних тестів (VerifyNow, оптичної агрегометрії і PFA-100), поширеність аспіринорезистентності в пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками й інсультом становить близько 2 % [94].

Клінічна аспіринорезистентність передбачає розвиток атеротромботичних подій, незважаючи на прийом аспірину. Справжня аспіринорезистентність зумовлена недостатнім інгібуванням Тр внаслідок генетичних причин. Псевдорезистентність обумовлена низьким комплаєнсом, клінічними особливостями пацієнтів (коморбідність, лікарські взаємодії) та іншими зовнішніми факторами (наприклад, неадекватне надходження діючої речовини в системний кровообіг при застосуванні

аспірину у кишковорозчинній оболонці) [94]. Під лабораторною (біохімічною) резистентністю до аспірину розуміють недостатнє пригнічення реактивності Тр аспірином (відсутність адекватної біологічної відповіді Тр на лікування аспірином) [119].

Найбільш точним методом діагностики аспіринорезистентності прийнято вважати агрегацію Тр під впливом арахідонової кислоти, яку визначають за допомогою агрегометра [4, 65, 199]. Частота резистентності до аспірину, за даними цього методу, не перевищує 5 %, включаючи осіб з низькою прихильністю до лікування [3-4].

У деяких дослідженнях отримані достовірні відмінності результатів виконання агрегації Тр з різними індукторами на тлі прийому різних доз антитромбоцитарних препаратів [127-128]. Нез'ясованим залишається питання оптимізації методів контролю агрегаційної здатності Тр у хворих з ГКС в динаміці.

Ми живемо в «епоху візуалізації», коли важливо побачити ті зміни, які відбуваються в людському організмі на ультраструктурному рівні, а не тільки за показниками лабораторних чи біохімічних досліджень, тому з'ясування морфофункціонального стану Тр у пацієнтів з ГКС з огляду на аспіринорезистентність є актуальним і важливим.

Доведено, що індивідуальні клінічні ефекти подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) залежать від ступеня пригнічення реактивності Тр. Висока залишкова реактивність Тр на фоні лікування свідчить про їх резистентність до антитромботичних засобів і може бути пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву ІМ, у тому числі і тромбозу стента. Низька залишкова реактивність Тр на фоні лікування (low on-treatment platelet reactivity – LTPR) відображає надмірну відповідь організму на лікування інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів і часто призводить до виникнення кровотеч. Доведено взаємозв'язок між реактивністю Тр і клінічними результатами ПАТТ у пацієнтів після перенесеного ГКС [86].

Питання індивідуальної резистентності до антитромботичної терапії, як причини виникнення тромбозу стента, особливо у пацієнтів з ГКС і ЦД, вимагають подальшого вивчення [120]. Гострий тромбоз стента залишається нечастим, але

грізним ускладненням у пацієнтів при стентуванні ВА. Виникнення його у сучасну епоху імплантації стентів високого тиску та ПАТТ становить від 1 до 2 %. У більшості таких випадків виникає ІМ, що вимагає повторного коронарного втручання або тромболізису. Актуальним є профілактика цього ускладнення, а також вивчення провокуючих факторів та механізмів тромбозу стента [115].

Найважливішими факторами, що підвищують ризик тромбозу стента, є ГКС, багатосудинне ураження ВА, низька ФВ ЛШ, висхідна оклюзія ВА, довгий стентований сегмент ВА (≥ 25 мм), а також передчасне припинення ПАТТ після ендovasкулярного втручання [153].

Тромбоз стента є серйозним клінічним ускладненням, яке переважно призводить до розвитку ІМ з елевацією сегмента ST. Смертність при цьому може сягати 20-40 %. Руйнування тромбів, їх аспірація та повторна балонна ангіопластика зі стентуванням ВА застосовуються у 30-50 % випадків тромбозів. Засобом для запобігання тромбозу стента є тривале призначення ПАТТ після ЧКВ [132].

Особливу групу становлять пацієнти із ЦД 2-го типу. Ці особи мають вищий кардіоваскулярний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, що пов'язано з ендотеліальною дисфункцією і схильністю до гіперкоагуляції і, як наслідок, тенденцією до вазоконстрикції, запальних реакцій та порушень гемостазу. Існують також дані, що у цієї категорії пацієнтів спостерігається підвищена адгезивність Тр і збільшена концентрація тканинного активатора плазміногену [120, 136, 177]. У них виникає, як правило, важкий і більш генералізований коронаросклероз, що призводить до важкого перебігу ГКС і частішого виникнення тромбозу стента, що робить доцільним додаткове призначення НОАК цій категорії пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоутворення [110].

Резюме. Незважаючи на широке застосування як сучасних високоефективних медикаментозних фармакологічних засобів, так і інвазивних методів лікування, ГКС залишається основною причиною смерті пацієнтів з ІХС. Наявність коморбідного ЦД 2-го типу в поєднанні з іншими факторами ризику ІХС сприяє частішому виникненню кардіоваскулярних ускладнень. Тому поглиблений

аналіз ФР ІХС, які можуть впливати на перебіг і прогноз ГКС, та їх поєднання залишається актуальним.

На сьогодні причини і механізми виникнення резистентності до антиагрегантів та шляхи подолання цього феномену не достатньо вивчені. Тому дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів, як первинної ланки гемостазу у пацієнтів з ГКС, з урахуванням їх чутливості до антиромбоцитарних засобів має велике клінічне значення в плані профілактики та лікування коронаротромбозів і тромбозів стентів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети визначені об'єкт дослідження, комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних і 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 кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда та кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». Інвазивне обстеження ВА було проведено у відділенні інтервенційної радіології Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» упродовж 2015-2019 років.

2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Для вирішення поставлених завдань проспективно обстежено 167 пацієнтів, які були госпіталізовані в інфарктне та кардіологічне відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» з приводу ГКС, а також проспективно і ретроспективно проведено і проаналізовано ультраструктурні зміни Тр венозної крові у 50 осіб з ГКС (рис. 2.1).

Критеріями включення були: верифікований діагноз ГКС, інформована згода пацієнта, відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: ЦД 1-го типу, інсулінзалежний ЦД або ЦД в стадії декомпенсації, гострі запальні чи інфекційні захворювання, загострення хронічних запальних процесів, анемія < 90 г/л, вірусні захворювання печінки з лабораторним підтвердженням, захворювання сполучної тканини, клапанні вади серця, онкологічні захворювання, печінкова або ниркова недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу менше ніж 3 місяці тому, коматозні стани будь-якої етіології, психічні захворювання, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Під час клінічного дослідження пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група – 81 пацієнт з діагнозом ГКСелST (середній вік – $61,67 \pm 1,13$ pp.); II група – 86 пацієнтів із ГКСбелST (середній вік – $61,80 \pm 1,13$ pp.). Обстежені пацієнти II групи були розподілені на 2 підгрупи на основі якісного визначення маркерів некрозу міокарда (міоглобін, МВ-КФК, тропонін I). Підгрупу ПА склали 49 пацієнтів з ГІМбелST (середній вік – $62,06 \pm 1,58$ pp.), ІІБ – 37 осіб з діагнозом НС (середній вік – $61,46 \pm 1,61$ pp.).

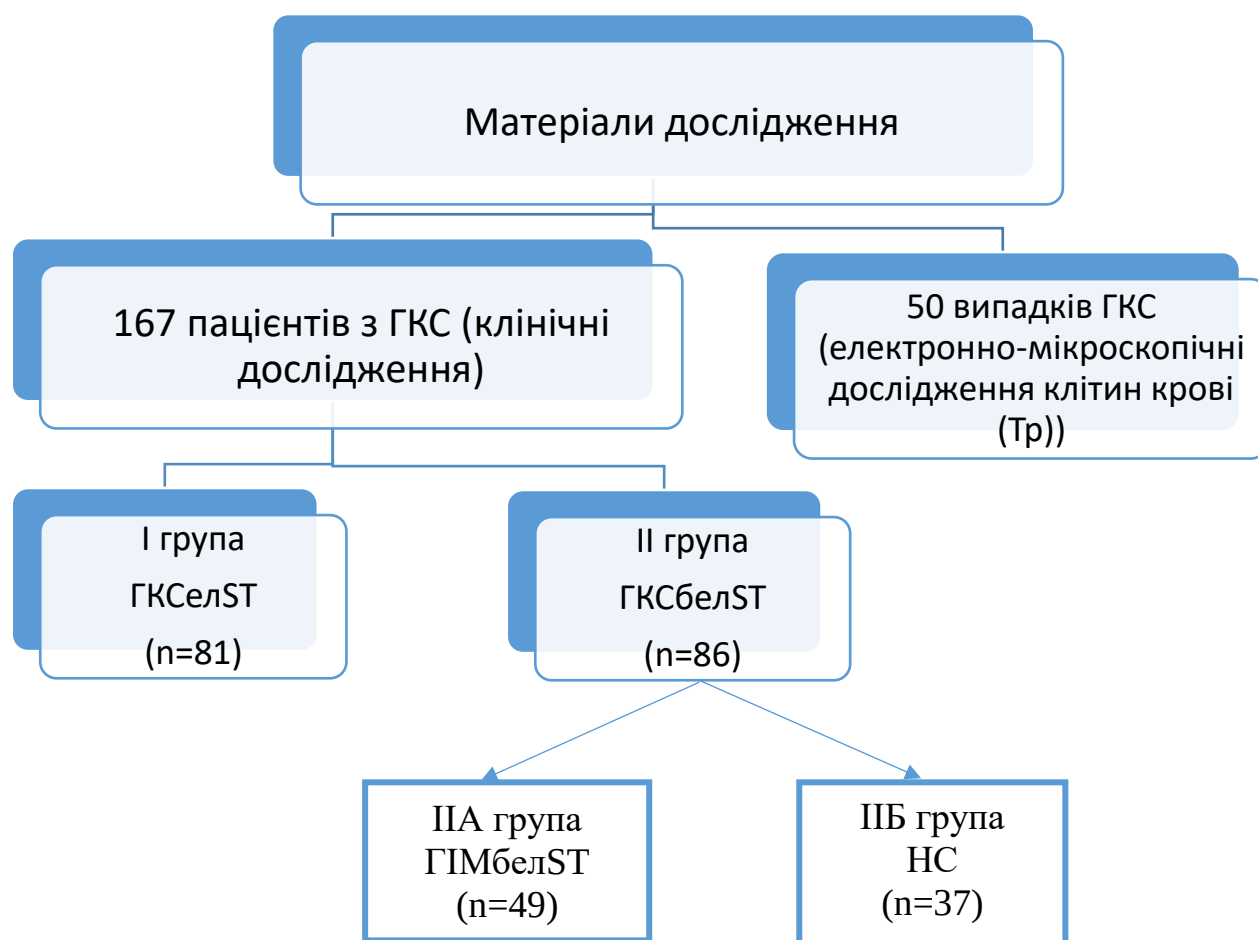


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Діагноз ГКС верифіковано на підставі клінічно-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних обстежень (ЕКГ, Ехо-КГ, КАГ) 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), а також Уніфікованого

клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (наказ МОЗ України 03.03.2016 № 164), у тому числі згідно рекомендацій робочої групи ESC з лікування ГКС.

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 (2016), функціональний клас – за класифікацією NYHA.

Перенесений в минулому ІМ виявили у 9 пацієнтів ($11,11 \pm 3,49$ %) з ГКСелST (I) і 20 осіб ($23,26 \pm 4,56$ %) з ГКСбелST (II) ($p < 0,05$).

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	I група			II група		
		Всього (n=81)	Чол. (n=64)	Жін. (n=17)	Всього (n=86)	Чол. (n=60)	Жін. (n=26)
30-39	абс.	2	2	0	1	0	1
	$P \pm m_p$	$2,47 \pm 1,72$	$3,13 \pm 2,17$	0,00	$1,16 \pm 1,16$	0,00	$3,85 \pm 3,77$
40-49	абс.	6	6	0	14	11	3
	$P \pm m_p$	$7,41 \pm 2,91$	$9,38 \pm 3,64$	0,00	$16,28 \pm 3,98$	$18,33 \pm 5,00$	$11,54 \pm 6,27$
50-59	абс.	27	23	4	21	17	4
	$P \pm m_p$	$33,33 \pm 5,24$	$35,94 \pm 6,00$	$23,53 \pm 10,29$	$24,42 \pm 4,63$	$28,33 \pm 5,82$	$15,38 \pm 7,08$
60-69	абс.	28	20	8	30	21	9
	$P \pm m_p$	$34,57 \pm 5,28$	$31,25 \pm 5,79$	$47,06 \pm 12,11$	$34,88 \pm 5,14$	$35,00 \pm 6,16$	$34,62 \pm 9,33$
70-79	абс.	16	12	4	19	11	8
	$P \pm m_p$	$19,75 \pm 4,42$	$18,75 \pm 4,88$	$23,53 \pm 10,29$	$22,09 \pm 4,47$	$18,33 \pm 5,00$	$30,77 \pm 9,05$
80 і старші	абс.	2	1	1	1	0	1
	$P \pm m_p$	$2,47 \pm 1,72$	$1,56 \pm 1,55$	$5,88 \pm 5,71$	$1,16 \pm 1,16$	0,00	$3,85 \pm 3,77$

Примітка. Різниці між показниками груп (всього та за статтю) не доведено ($p > 0,05$)

Проводили антропометричні визначення маси тіла та росту пацієнтів. Для оцінки ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла Кетле (ІМТ), який розраховували за формулою: $ІМТ = m/h^2$, де m – маса тіла (кг), h – ріст (м). За класифікацією ВООЗ (1997 р.), у осіб, у яких ІМТ становить 18,5-24,9 кг/м² – нормальна маса тіла, 25,0-29,9 кг/м² – надмірна маса тіла, 30,0-34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, 35,0-39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, > 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеня.

Розподіл пацієнтів з ГКС залежно від маси тіла був наступним:

- нормальна маса тіла – 46 (27,54 %) осіб;
- надмірна маса тіла – 58 (34,73 %) осіб;
- ожиріння I ступеня – 28 (16,77 %) осіб;
- ожиріння II ступеня – 25 (14,97 %) осіб;
- ожиріння III ступеня – 10 (5,99 %) осіб.

Додатково сантиметровою стрічкою вимірювали окружність талії (ОТ). Критеріями абдомінального ожиріння були ОТ > 102 см – для чоловіків і ОТ > 88 см – для жінок. При цьому серед усіх пацієнтів з ГКС частка осіб зі збільшенням ОТ вище допустимих значень складала 72,46 %.

Програма обстеження включала детальний збір анамнезу щодо ФР ІХС, а саме ЦД 2-го типу, гіпертонічної хвороби, дисліпідемії, надмірного вживання алкоголю, куріння, професійних шкідливостей на момент госпіталізації.

Критеріями діагнозу ЦД 2-го типу були рівень глюкози крові капілярної крові натще > 6,1 ммоль/л та постпрандіальна глікемія > 11,1 ммоль/л або рівень HbA1c ≥ 6,5 %, 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).

Діагноз супутньої АГ встановлювали відповідно до стандартів діагностики та лікування згідно з наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».

Середні рівні систолічного АТ у пацієнтів з ГКС становили $133,67 \pm 3,11$ мм рт. ст., а діастолічного АТ – $77,52 \pm 1,21$ мм рт. ст. Пульсовий АТ становив $56,15 \pm 2,21$ мм рт. ст. ЧСС у пацієнтів з ГКС складала $77,45 \pm 1,65$ ударів/хв. Пацієнти отримували антигіпертензивну терапію, яка включала діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію, β -адреноблокатори, блокатори рецепторів ангіотензину II, як у монотерапії, так і у комбінаціях.

Згідно з Європейськими рекомендаціями із профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2016 р.), цільовий рівень ЗХС має становити $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $> 1,0$ ммоль/л у чоловіків і $> 1,2$ ммоль/л у жінок, а ТГ $< 1,7$ ммоль/л. При перевищенні цільових рівнів цих показників, 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.

При поступленні у стаціонар виясняли професійний маршрут пацієнтів. Тривалий контакт (упродовж не менше 10 років) з виробничими шкідливостями розцінювали як професійно-шкідлива праця:

- хімічна промисловість – 5 (2,99 %) пацієнтів;
- лакофарбове виробництво – 8 (4,79 %) пацієнтів;
- взуттєве виробництво – 7 (4,19 %) пацієнтів;
- вугільно-видобувна промисловість – 4 (2,4 %) пацієнтів;
- металообробка – 6 (3,59 %) пацієнтів;

- будівельні роботи – 9 (5,39 %) пацієнтів;
- водії транспортних засобів – 14 (8,38 %) пацієнтів.

Крім ЦД 2-го типу і АГ, супутні захворювання були представлені такими нозологіями:

- хронічне обструктивне захворювання легень – 22 (13,17 %) пацієнтів;
- ерозивний гастрит – 3 (1,8 %) пацієнтів;
- виразкова хвороба шлунка/12-палої кишки – 7 (4,19 %) пацієнтів;
- хронічний панкреатит – 6 (3,59 %) пацієнтів;
- хронічний холецистит – 5 (2,99 %) пацієнтів;
- сечо-кам'яна хвороба – 1 (0,6 %) пацієнтів;
- хронічний пієлонефрит – 4 (2,4 %) пацієнтів;
- варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 5 (2,99 %) пацієнтів;
- гіпотиреоз – 1 (0,6 %) пацієнтів.

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, статини, нітрати, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори β -адренорецепторів тощо.

Частина дослідження була присвячена вивченню морфо-функціональних змін клітин крові, зокрема Тр. Ми проаналізували ультраструктурні зміни Тр венозної крові у 50 осіб з ІХС та різними ФР за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження: 12 проспективно обстежених пацієнтів і у 38 випадках проаналізовано архівний матеріал кафедри сімейної медицини ФПДО, з яких 5 осіб – група морфологічного контролю. В усіх випадках пацієнти були співставимі між групами за віком і статтю.

Результати дисертаційної роботи були розглянуті на засіданні комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Усі

морально-етичні норми у відповідності до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP та чинних нормативно-правових актів України були дотримані. Порушень під час проведення дослідження не виявлено (протокол № 8 від 21 жовтня 2019 р.).

2.2 Лабораторні методи обстеження

Усім пацієнтам були проведені стандартні лабораторні обстеження (загальні аналізи крові, сечі та біохімічні дослідження) у загально-клінічному і біохімічному відділах клініко-діагностичної лабораторії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». 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 -20°C до проведення аналізів.

Усім пацієнтам проводили якісне визначення маркерів некрозу міокарда (міоглобін, МВ-КФК, тропонін І) в крові у першу добу госпіталізації експрес-методом (Фармаско, Іспанія). Тест-система являє собою мембранний імуноаналіз. На кожну тестову зону мембрани нанесені специфічні антитіла. Під час тестування цільна кров вступає в реакцію зі специфічними антитілами у місці нанесення взірця, згодом мігрує вздовж мембрани за принципом хроматографії під дією капілярної сили і вступає в реакцію з реагентами на тестовій зоні мембрани, утворюючи лінію. Наявність такої лінії вказує на позитивний результат тестування, а відсутність – на негативний.

Глюкоза крові визначалася глюкозооксидазним ферментативним методом. Визначення концентрації проводилося в цільній капілярній крові зранку натще перед сніданком, після попереднього голодування > 8 год. Нормальним вважали значення $< 6,1$ ммоль/л (за даними згідно ВООЗ, 1999-2013 та IDF, 2017). Принцип методу полягає в тому, що глюкоза в присутності ферменту глюкозооксидази окислюється киснем повітря з утворенням в процесі реакції пероксиду водню. Пероксид водню

окислює хромоген, перетворюючи його в забарвлену сполуку. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації глюкози в пробі.

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові визначали турбідиметричним методом із використанням тест-системи «Hemoglobin A1c-direct» BioSystems (Іспанія) на автоматичному біохімічному аналізаторі BioSystems (Іспанія). Після приготування гемолізату визначають рівень концентрації гемоглобіну A1c (HbA1c) турбідиметричним методом з використанням латексу. Різні види гемоглобіну, які присутні в гемолізаті, довільно адсорбуються на поверхні латексних частинок в пропорції, що дорівнює концентрації кожного виду гемоглобіну в зразку. Додавання людського антитіла anti-HbA1c провокує аглютинацію, пропорційну аглютинації гемоглобіну A1c, яка вимірюється за допомогою турбідиметрії.

Стан ліпідного спектру крові оцінювали шляхом визначення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНЩ), ХС ЛПВЩ і ТГ. Рівень ЗХС визначали за методом Allain C.C. et al (1974), в модифікації фірми Labsystems (Finland) [116]. Холестерин під впливом холестеролоксидази й кисню окиснюється до Δ^4 -холестенолу з одночасним утворенням молекули пероксиду водню, яка у присутності пероксидази, р-гідроксибензолсульфонату та 4-аминоантипірину утворює сполуку червоного кольору. За інтенсивністю її забарвлення визначають концентрацію ЗХС на аналізаторі ФП-901 (Фінляндія) при довжині хвилі 500 нм. ХС ЛПВЩ досліджували шляхом визначення холестерину в α -ліпопротеїдах [53]. Метод полягає у відокремленні в сироватці крові ХС ЛПВЩ (після осадження ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ) гепарином у присутності іонів марганцю та центрифугування. Рівні ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ встановлювали шляхом відповідних розрахунків [53]. Щодо вмісту ХС ЛПНЩ, то його розраховували за формулою Фрідвальда (2.1):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,2) \quad (2.1),$$

де ЗХС – рівень загального холестерину, ХС ЛПВЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – рівень тригліцеридів, (ммоль/л).

Дослідження ліпопротеїдів сироватки крові проводили методом електрофорезу у гелі агарози (В.Н. Титов, И.Г. Кантраджян, И.К. Филлипов, 1978). Принцип методу

полягає у електрофоретичному розділенні на фракції попередньо зафарбованих суданом чорним ліпопротеїдів сироватки крові з визначенням оптичної густини виділеної фарби та обчисленням їх відсоткового співвідношення. Розділення ліпопротеїдів в агагрозному гелі дає можливість ідентифікувати усі основні класи білово-ліпідних комплексів [53]. Визначення ТГ проводили методом окиснення гліцерину до формальдегіду (Fletcher M.J., 1968, в модифікації фірми Lachema (Чехія)). Триацилгліцероли 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 [24].

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 (іммобілізованими 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.

Визначення рівня ST2 у сироватці крові пацієнтів проводили за допомогою реактивів Presage® ST2 Assay фірми Critical Diagnostics (США). Метод Critical Diagnostics Presage® ST2 є кількісним ІФА методом («сендвіч»-метод). Аналіз проводився у мікропланшетах, дно лунок яких покрите моноклональними антитілами. Розведені взірці сироватки вносили у відповідні лунки мікропланшета та інкубували упродовж відповідного часу (20-60 хв). Після етапів промивки реагенти видаляли із лунок мікропланшета, а також вносили додаткові реагенти. 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 і їх концентрацій в стандартах була побудована калібрувальна крива. По середньому значенню показників абсорбції і відповідних концентрацій ST2 (нг/мл) у стандартах, визначали рівень аналіта у взірцях.

Ультраструктурні зміни Тр 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 Тр. Отриманий матеріал промивали какодилатним буфером і переносили у 1 % розчин OsO_4 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 °C. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП-3 за допомогою алмазних ножів. Перед дослідженням зрізи клітин крові контрастували у цитраті свинцю за методом E. Reynolds [207]. 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.

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

Для оцінки структури і функції серця, а також внутрішньосерцевої гемодинаміки, усім пацієнтам з ГКС проводили Ехо-КГ у стані спокою у першу добу госпіталізації на ультразвуковому діагностичному апараті Acuson Cypress Siemens (США). Вимірювали наступні параметри: кінцевий діастолічний розмір (КДР, см) ЛШ, товщину задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки (МШЛ, см), розміри лівого передсердя (ЛП, см) і правого шлуночка (ПШ, см). Також досліджували сегментарну скоротливість і фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ.

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

Для оцінки стану ВА пацієнтам проводили селективну коронарографію (КАГ) з допомогою ангіокомплексу Axiom Artis компанії Siemens (Model No 10144179) (2007). Доступ здійснювався через діагностичний катетер 6 Fr шляхом пункції стегнової або променевої артерії. КАГ виконували із застосуванням контрасту Ультравіст (фірма «Шеренг», Німеччина). Зображення записували у багатьох проекціях для лівої та правої коронарних артерій. Комплексний метод аналізу КАГ включав оцінку загальних і кількісних характеристик атеросклеротичних уражень у коронарному руслі. Гемодинамічно незначним вважали стеноз $< 50\%$, гемодинамічно значним – стеноз $50-90\%$, критичним $> 90\%$. Вивчали тип коронарного кровообігу, характер, локалізацію та ступінь ураження ВА, а також особливості мікроваскулярного та колатерального кровотоку. Багатосудинне ураження верифікували при гемодинамічно важливих стенозах більше трьох ВА.

2.4 Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою методів описової та аналітичної статистики з використанням програм Microsoft Excell 2016, Statistica 10 та IBM SPSS Statistics 20. Спочатку, згідно тесту Шапіро-Уїлка визначали

вид статистичного розподілу кількісних даних - встановлено гаусівський тип розподілу, що дозволило для кожного з досліджуваних середніх показників (Mean) визначити стандартне відхилення по вибірці (standards deviation, SD) та похибку ($M \pm m$). Порівняння 2-х груп середніх величин проводили за допомогою непарного критерію Стюдента (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.

Розрахунок кореляційної взаємозалежності між досліджуваними ознаками проводили методом лінійної кореляції Пірсона (r). 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 (2.2):

$$RR = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)} \quad (2.2)$$

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) (2.3):

$$CI = \pm \text{Exp} \left(\ln \frac{AR_e}{AR_n} \times t \times S \right) \quad (2.3)$$

де AR – абсолютний ризик експонованої (e) та неекспонованої групи (n)

t - критичне значення для певного рівня статистичної значимості (для 95 % СІ t = 1,96, для 99 % ДІ t = 2,58)

S - стандартна похибка RR (2.4).

$$S_{RR} = \sqrt{\frac{1 - AR_e}{A} + \frac{1 - AR_n}{C}} \quad (2.4)$$

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І СТАН ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

У розділі представлено результати порівняльного аналізу особливостей клінічного перебігу ГКС та стану коронарного русла за наявності коморбідного ЦД 2-го типу та інших ФР ІХС.

3.1 Характеристика клінічних проявів ГКС

Серед осіб І групи (ГКСелST) типовий больовий перебіг ГКС виявлено у $85,19 \pm 3,95$ % пацієнтів, а у осіб II групи (ГКСбелST) – у $82,56 \pm 4,09$ % випадків ($p > 0,05$) (табл. 3.1). В обох групах були виявлені скарги, які проявлялися відчуттям задишки при фізичному навантаженні – у 38 пацієнтів ($46,91 \pm 5,54$ %) з ГКСелST (I) і у 43 пацієнтів ($50,00 \pm 5,39$ %) з ГКСбелST (II) ($p > 0,05$). Задишку у спокої, яка була еквівалентом гострої СН, відмічали 15 осіб ($18,52 \pm 4,32$ %) I групи і 6 пацієнтів ($6,98 \pm 2,75$ %) II групи ($p < 0,05$). Відчуття серцебиття було наявне у 21 пацієнта ($25,93 \pm 4,87$ %) з ГКСелST (I) і 16 осіб ($18,60 \pm 4,20$ %) з ГКСбелST (II) ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1 – Особливості клінічних проявів ГКС у пацієнтів обох груп спостереження

Показники		Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
		n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	
Загрудинний біль		69	$85,19 \pm 3,95$	71	$82,56 \pm 4,09$	0,193
Задишка	у стані спокою	15	$18,52 \pm 4,32$	6	$6,98 \pm 2,75^*$	0,031
	при фізичному навантаженні	38	$46,91 \pm 5,54$	43	$50,00 \pm 5,39$	0,250
Серцебиття		21	$25,93 \pm 4,87$	16	$18,60 \pm 4,20$	0,468
Інші скарги		62	$76,54 \pm 4,71$	49	$56,98 \pm 5,34$	0,113

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп.

Часто у пацієнтів обох груп спостерігались інші скарги, зокрема загальна слабкість, нудота, біль в епігастральній ділянці, а також дискомфорт у ділянці серця – у $76,54 \pm 4,71$ % пацієнтів I групи та $56,98 \pm 5,34$ % осіб II групи, проте достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Згідно наших спостережень, наявність коморбідного ЦД 2-го типу видозмінює клінічну картину ГКС. У цих пацієнтів типовий для ГКС больовий синдром є менш вираженим або відсутній, натомість наявне відчуття задишки (як еквівалент ангінозного болю). Відтак атиповий перебіг ГКС за наявності ЦД 2-го типу затруднює своєчасну діагностику цього захворювання і негативно впливає на подальший його перебіг.

3.2 Своєчасність госпіталізації пацієнтів з ГКС

Упродовж перших 24 годин від початку захворювання 75 пацієнтів ($92,59 \pm 2,91$ %) з ГКСелST (I) були госпіталізовані у стаціонар; з них 44 особи ($54,32 \pm 5,53$ %) – до 6 годин, 24 пацієнти ($29,63 \pm 5,07$ %) – через 6-12 годин, а також 7 осіб ($8,64 \pm 3,12$ %) – через 12-24 години (табл. 3.2). Тоді як лише 31 пацієнт ($36,05 \pm 5,18$ %) з ГКСбелST (II) поступив у стаціонар упродовж першої доби від моменту захворювання ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2 – Своєчасність госпіталізації пацієнтів з ГКС

Час від початку ангінозного болю	Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	
до 24 год	75	$92,59 \pm 2,91$	31	$36,05 \pm 5,18^*$	0,000
через 24-48 год	6	$7,41 \pm 2,91$	55	$63,95 \pm 5,18^*$	0,000
через 48-72 год	0	$0,00 \pm 0,00$	39	$45,35 \pm 5,37^*$	0,000
понад 3 доби	0	$0,00 \pm 0,00$	16	$18,60 \pm 4,20^*$	0,000

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Пізня госпіталізація (після 24 годин) спостерігалась у 6 пацієнтів ($7,41 \pm 2,91$ %) з I групи. 55 пацієнтів з II групи поступили у стаціонар після 24 годин від початку симптомів ГКС, з них 39 осіб – через 48-72 години, а 16 пацієнтів – через 3 доби і більше ($p < 0,001$).

3.3 Загальна характеристика змін коронарного русла у пацієнтів з ГКС

Встановлено, що поширеність лівого типу коронарного кровопостачання серця була найвищою в обох групах пацієнтів (табл. 3.3). Вона реєструвалася у $49,38 \pm 5,56$ % осіб з ГКСелST (I) і у $47,67 \pm 5,39$ % пацієнтів з ГКСбелST (II) ($p > 0,05$). Дещо рідше виявляли правий тип кровопостачання – у $43,21 \pm 5,50$ % (I) і $37,21 \pm 5,21$ % (II) відповідно ($p > 0,05$). Збалансований тип коронарного кровообігу спостерігався у $7,41 \pm 2,91$ % пацієнтів I групи, а в осіб II групи – у $15,12 \pm 3,86$ % випадків ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3 – Тип коронарного кровообігу у пацієнтів з ГКС

Характеристика	Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	
Правий тип	35	$43,21 \pm 5,50$	32	$37,21 \pm 5,21$	0,875
Лівий тип	40	$49,38 \pm 5,56$	41	$47,67 \pm 5,39$	0,596
Збалансований тип	6	$7,41 \pm 2,91$	13	$15,12 \pm 3,86$	0,065

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Згідно з результатами КАГ, у $37,04 \pm 5,37$ % пацієнтів I групи домінували двосудинні ураження ВА, тоді як у пацієнтів II групи їх було виявлено лише у $19,77 \pm 4,2$ % осіб ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Односудинні ураження ВА були у $35,80 \pm 5,33$ %, проти $26,74 \pm 4,77$ % відповідно ($p > 0,05$). Багатосудинні ураження ВА у I групі виявили у $24,69 \pm 4,79$ % осіб, а в осіб II групи таких випадків було більше – $34,88 \pm 5,14$ % ($p < 0,05$).

Відсутність гемодинамічно значимих уражень ВА у пацієнтів I групи спостерігалася у $2,47 \pm 1,72$ % осіб, тоді як у пацієнтів II групи – у $18,60 \pm 4,20$ %

випадків ($p < 0,001$). Клінічна картина ГКС у цих пацієнтів була обумовлена наявністю ММ, патологічною звивистістю ВА або їх спазмом.

Таблиця 3.4 – Стан коронарного русла у пацієнтів з ГКС

Показники	Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
	n	$P \pm m_p, \%$	n	$P \pm m_p, \%$	
Відсутність уражень	2	$2,47 \pm 1,72$	16	$18,60 \pm 4,20^*$	0,000
Односудинне ураження	29	$35,80 \pm 5,33$	23	$26,74 \pm 4,77$	0,458
Двосудинне ураження	30	$37,04 \pm 5,37^*$	17	$19,77 \pm 4,29$	0,046
Багатосудинні ураження	20	$24,69 \pm 4,79$	30	$34,88 \pm 5,14^*$	0,052

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Варто зазначити, що за результатами КАГ у обох групах пацієнтів з ГКС за наявності ЦД 2-го типу частіше виявляли багатосудинні ураження ВА, порівняно з особами без супутнього ЦД ($p > 0,05$) (рис. 3.1). Це зумовлювало тяжчий перебіг та гірший прогноз захворювання у цієї категорії пацієнтів.

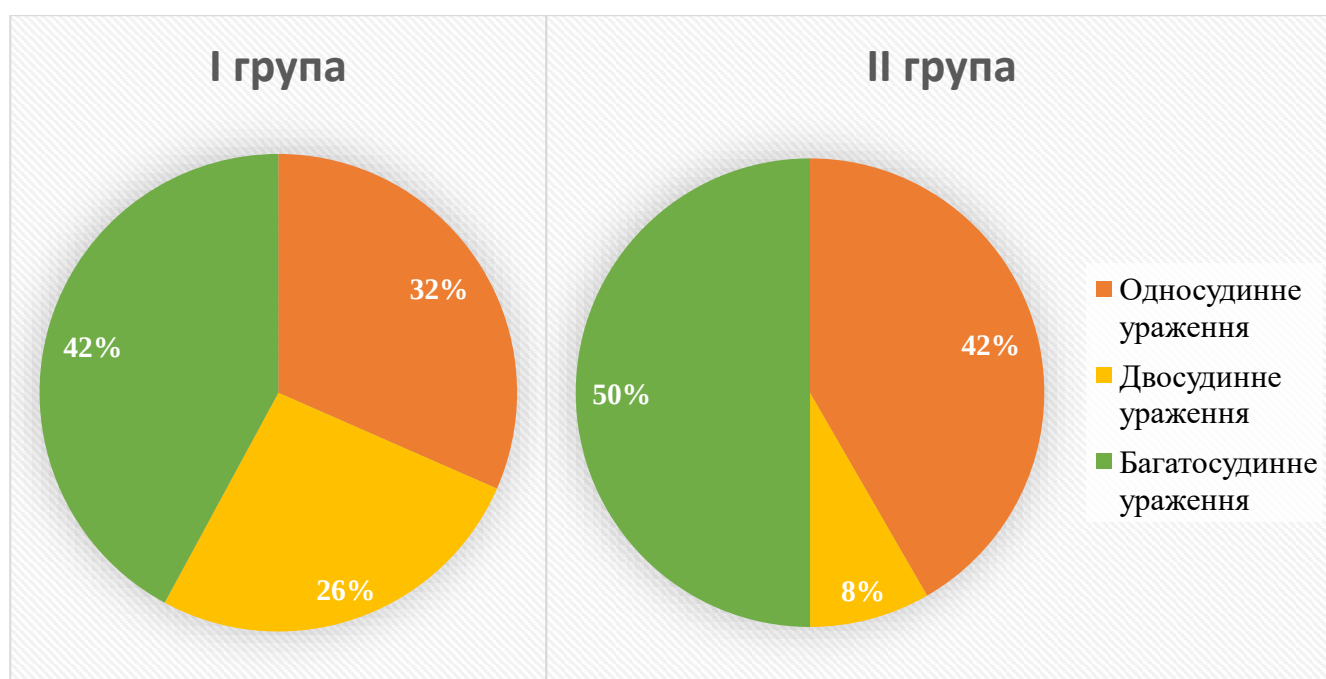


Рисунок 3.1 – Стан коронарного русла у пацієнтів з ГКС за наявності ЦД 2-го типу

При аналізі результатів КАГ визначали локалізацію ураження ВА (табл. 3.5). У обох групах пацієнтів найчастіше виявлено ураження основної магістральної артерії, а саме ЛВА ($76,31 \pm 4,71$ % (I) і $84,88 \pm 3,89$ % (II)), зокрема її ПМШГ ($72,84 \pm 4,97$ % (I) і $77,91 \pm 4,47$ % (II)), проте достовірної різниці щодо уражених артерій в обох групах пацієнтів не було виявлено ($p > 0,05$). Ураження стовбура ЛВА достовірно частіше відмічали у пацієнтів з ГКСбелСТ (II) ($p < 0,05$). Дещо рідше виявляли ураження ПВА ($62,96 \pm 5,40$ % (I) і $58,14 \pm 5,35$ % (II) відповідно, $p > 0,05$). Ураження ОГ ЛВА спостерігали у $41,98 \pm 5,52$ % пацієнтів I групи та у $37,21 \pm 5,21$ % осіб II групи ($p > 0,05$). У $18,52 \pm 4,32$ % пацієнтів з ГКСелСТ і у $17,44 \pm 4,09$ % осіб із ГКСбелСТ виявили ураження діагональної гілки ($p > 0,05$).

Таблиця 3.5 – Частота ураження ВА у пацієнтів з ГКС

Характеристика	Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	
Ураження стовбура ЛВА	0	$0,00 \pm 0,00$	6	$6,98 \pm 2,75^*$	0,015
Ураження ЛВА	62	$76,54 \pm 4,71$	73	$84,88 \pm 3,89$	0,181
Ураження ПМШГ ЛВА	59	$72,84 \pm 4,97$	67	$77,91 \pm 4,47$	0,221
Ураження ОГ ЛВА	34	$41,98 \pm 5,52$	32	$37,21 \pm 5,21$	0,534
Ураження ПВА	51	$62,96 \pm 5,40$	50	$58,14 \pm 5,35$	0,530
Ураження діагональної гілки	15	$18,52 \pm 4,32$	15	$17,44 \pm 4,09$	0,856

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Поширеність атеросклеротичних уражень визначали шляхом оцінки гемодинамічно значимих стенозів у проксимальних, медіальних і дистальних сегментах ВА (табл. 3.6).

Встановлено, що найчастіше у пацієнтів обох груп зустрічалися ураження проксимальних сегментів ВА ($72,84 \pm 4,94$ % (I) і $70,93 \pm 4,90$ % (II), $p > 0,05$). Приблизно у половини пацієнтів із ГКСелСТ і з ГКСбелСТ спостерігалось ураження медіальних сегментів ВА ($55,56 \pm 5,52$ % (I) і $56,98 \pm 5,34$ % (II) відповідно, $p > 0,05$). Ураження дистальних сегментів реєстрували найрідше ($18,52 \pm 4,32$ % (I) і $15,12 \pm 3,86$ % (II)), без істотної різниці в обох групах ($p > 0,05$).

Таблиця 3.6 – Посегментарна поширеність уражень ВА у пацієнтів з ГКС

Характеристика	Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	
Ураження проксимальних сегментів	59	72,84 $\pm$ 4,94	61	70,93 $\pm$ 4,90	0,784
Ураження медіальних сегментів	45	55,56 $\pm$ 5,52	49	56,98 $\pm$ 5,34	0,853
Ураження дистальних сегментів	15	18,52 $\pm$ 4,32	13	15,12 $\pm$ 3,86	0,556

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

При аналізі КАГ визначали ступінь ураження ВА. Гемодинамічно значимим вважали стеноз >50 %. У пацієнтів з ГКСелST гемодинамічно значимі стенотичні ураження ВА спостерігалися у 1,2-1,3 рази частіше (96,30 $\pm$ 2,10 % (I) проти 75,58 $\pm$ 4,63 % (II), $p < 0,05$).

У деяких пацієнтів, незважаючи на відсутність гемодинамічно значимих уражень ВА, спостерігався типовий для ГКС перебіг. Відсутність гемодинамічно значимих уражень ВА спостерігалася у 2,47 $\pm$ 1,72 % осіб з ГКСелST (I) і у 18,60 $\pm$ 4,20 % пацієнтів з ГКСбелST (II) ($p < 0,001$).

Для прикладу наведено клінічний випадок.

Пацієнтка Л., 44 роки, поступила в інфарктне відділення КНП «КЛШМД м. Львова» з діагнозом: ІХС. Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST. Гіпертонічна хвороба II стадія, 2 ступінь, ризик помірний. СН I ст.

При поступленні вона скаржилась на стискаючі болі за грудиною з іррадіацією у спину і загальну слабкість. Зі слів пацієнтки, дискомфорт за грудиною вперше з'явився зранку, під час холодного душу, і швидко припинився. По дорозі на роботу, при ходьбі пішки через 500-600 м, стискаючі болі у грудній клітці відновилися, але вона повільно дійшла до місця праці, де викликали бригаду швидкої медичної допомоги. На ЕКГ було виявлено депресію сегмента ST і пацієнтку госпіталізували в інфарктне відділення КЛШМД.

З анамнезу життя відомо, що пацієнтка курила до 15-20 цигарок на добу впродовж 20 років. Крім того - хворіла на гіпертонічну хворобу 2-го ступеня, однак

антигіпертензивні препарати приймала не регулярно; професійних шкідливостей не відмічала, спадковий анамнез не обтяжений.

При поступленні загальний стан пацієнтки середньої важкості, будова тіла нормостенічна, задовільного живлення, шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. АТ – 140/80 мм рт.ст., ЧСС – 72 удари за хвилину. Тони серця звучі, ритмічні. ЕКГ представлена на рис. 3.2.

Попередній діагноз: ІХС. Вперше виникла стенокардія. Пацієнтці було призначено потрійну антитромботичну терапію, нітрати, іАПФ і статини, а також проведено КАГ.

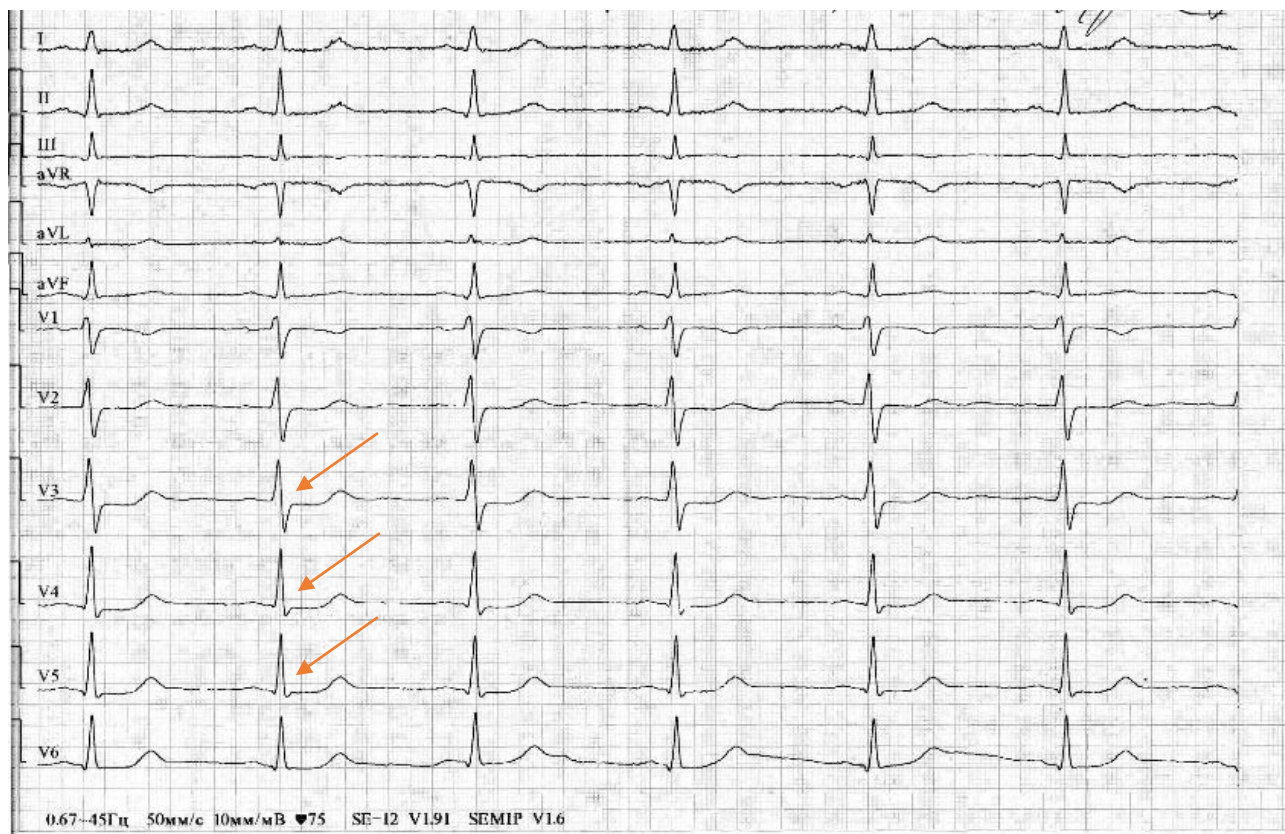


Рисунок 3.2 – ЕКГ пацієнтки Л., 44 р. При поступленні виявлено ознаки помірної горизонтальної депресії сегмента ST на 1-2 мм у відведеннях V₃-V₅

Згідно загального та біохімічного аналізів крові всі показники були в межах норми. Тропонін І - від'ємний.

За результатами Ехо-КГ розміри камер серця, товщина стінок та сегментарна скоротливість ЛШ в межах норми. Аорта ущільнена. Скоротливість міокарда ЛШ

задовільна: ФВ – 70 %. Рідина в плевральній порожнині не візуалізується. Легенева гіпертензія відсутня. Аномальна хорда в ЛШ.

Упродовж доби у пацієнтки рецидивували за грудинні болі, а нітрогліцерин полегшення не приносив.

Результати КАГ (рис. 3.3): лівий тип коронарного кровообігу. Ліва та права ВА без видимих патологічних змін. ММ у медіальному сегменті ПМШГ зі стенозуванням просвіту артерії у систолу до 60 %.

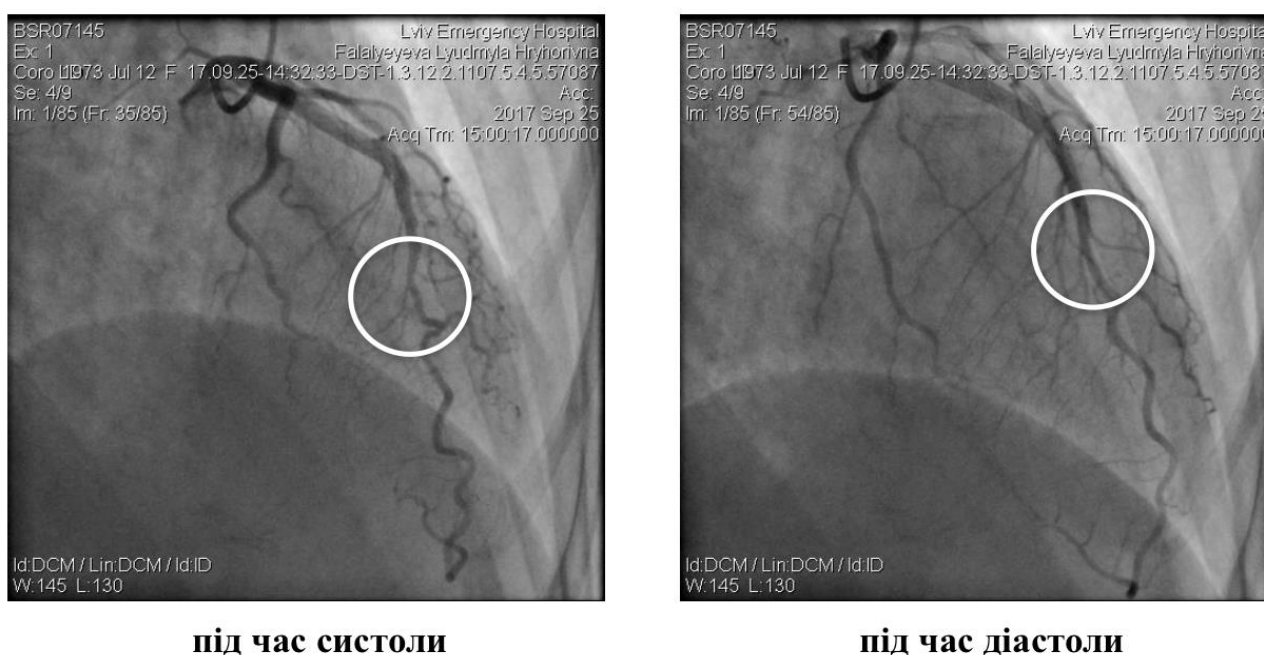


Рисунок 3.3 – Результати коронароангіографії пацієнтки Л., що свідчать за наявність ММ

У зв'язку з уточненням діагнозу і неефективністю нітратів у випадках ММ пацієнтці було призначено антагоністи повільних кальцієвих каналів та бета-адреноблокатори (амлодипін 5 мг на добу і карведілол 6,25 мг двічі на добу). Після призначеного лікування стан пацієнтки покращився. За час стаціонарного лікування рецидивів ангінозного болю не було.

Отже, у пацієнтки було встановлено, що причиною виникнення за грудинного болю був спазм ВА, зумовлений ММ, який суттєво зменшував діаметр ПМШГ лівої

ВА, що і було причиною появи ГКС. У наведеному випадку проведення КАГ дало можливість діагностувати причину виникнення ГКС.

3.4 Особливості перебігу ГКС залежно від тактики ведення пацієнтів

Серед осіб з ГКСелST (I) було проведене первинне стентування ВА у 71 пацієнта ($87,65 \pm 3,66$ %) (рис. 3.4). У 10 випадках реваскуляризація міокарда не проводилась у зв'язку з пізньою госпіталізацією понад 24 години (6 осіб), алергічною реакцією на йод (1 пацієнт) та відмовою пацієнтів (3 особи).

Серед 86 пацієнтів з ГКСбелST (II) первинне стентування ВА було проведене усім пацієнтам із високим ризиком за шкалою GRACE >140 балів ($50,00 \pm 5,39$ % випадків). У 7 пацієнтів було проведено АКШ. Решта 36 осіб отримували медикаментозне лікування через відмову від стентування (8 осіб), за наявності ММ (5 пацієнтів), а також у зв'язку з відсутністю гемодинамічно значимих уражень ВА (23 особи).

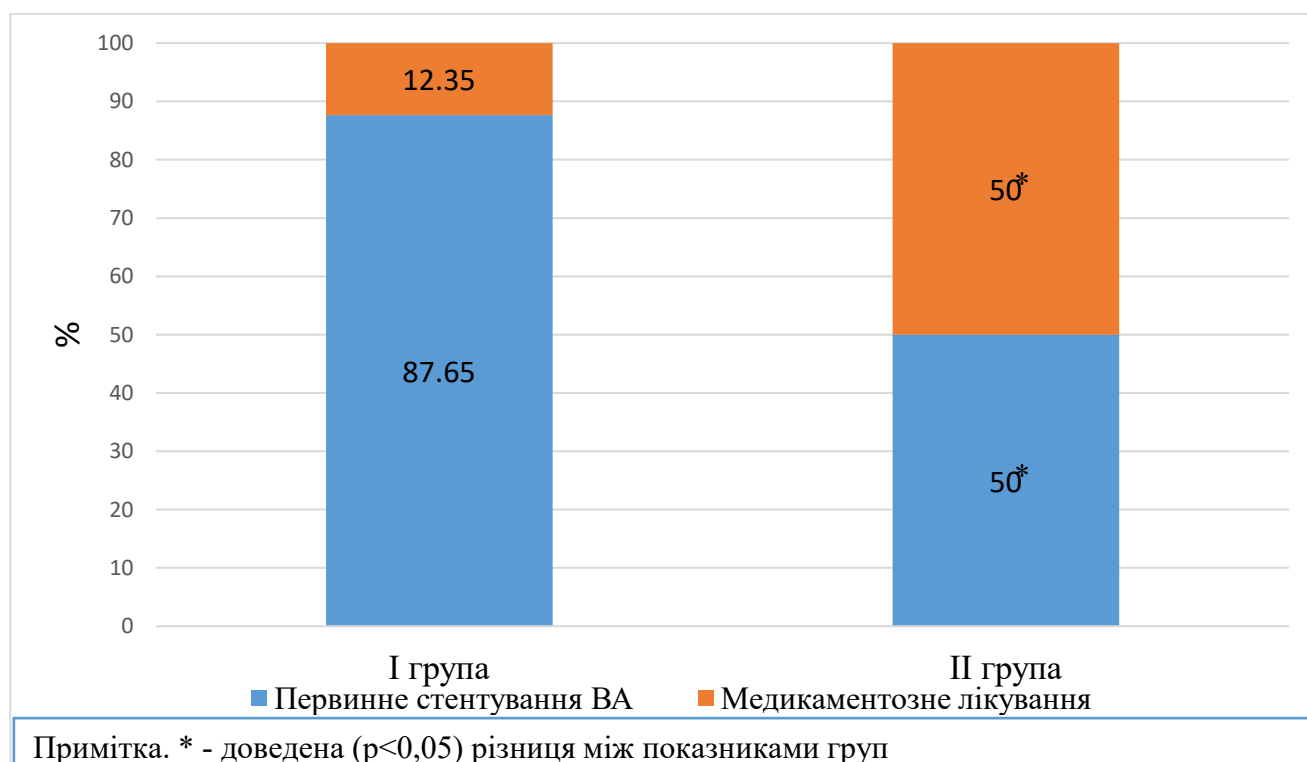


Рисунок 3.4 – Тактика лікування пацієнтів з ГКС

У обох групах пацієнтів з ГКС, яким проводилося КАГ і стентування ВА, значно рідше виникали СС-ускладнення упродовж госпітального періоду захворювання ($p<0,05$). У той же час, у пацієнтів, які відмовилися від КАГ, а також у яких не було показів до стентування ВА з огляду на пізню госпіталізацію, застосування лише «оптимальної медикаментозної терапії» частіше супроводжувалося ускладненнями, у тому числі рецидивами ГІМ.

Ускладнення упродовж госпітального періоду ІМ частіше спостерігалися серед осіб з ГКСелST (I) порівняно з ГКСбелST (II) (табл. 3.7). Найчастіше перебіг ГІМ у пацієнтів I групи ускладнювався розвитком гострої СН (III-IV ФК за Killip), а також формуванням гострої аневризми ЛШ, тоді як у пацієнтів II групи гостра СН спостерігалась лише у $6,98\pm2,75\%$ осіб ($p<0,05$).

Таблиця 3.7 – Ускладнення в гострому госпітальному періоді ГКС

Ускладнення	Група I (n=81)		Група II (n=86)		P
	n	$P\pm m_p, \%$	n	$P\pm m_p, \%$	
Фібриляція передсердь	6	$7,41\pm2,91$	3	$3,49\pm1,99$	0,275
Фібриляція шлуночків	4	$4,94\pm2,42$	2	$2,33\pm1,63$	0,377
Шлуночкова тахікардія	3	$3,70\pm2,11$	0	$0,00\pm0,00$	0,087
Повна AV-блокада	4	$4,94\pm2,42$	0	$0,00\pm0,00^*$	0,048
Синдром подовженого-вкороченого інтервалу QT	11	$13,58\pm3,83$	0	$0,00\pm0,00^*$	0,001
ГСН (III-IV клас за Killip)	15	$18,52\pm4,32$	6	$6,98\pm2,75^*$	0,030
Рецидив ГІМ	4	$4,94\pm2,42$	2	$2,33\pm1,63$	0,377
Гострий тромбоз стента	2	$2,47\pm1,72$	0	$0,00\pm0,00$	0,162
Гостра аневризма ЛШ	15	$18,52\pm4,32$	0	$0,00\pm0,00^*$	0,000
Диссекція інтими ВА	2	$2,47\pm1,72$	2	$2,33\pm1,63$	0,953
Блокада правої/лівої ніжки пучка Гіса	2	$2,47\pm1,72$	2	$2,33\pm1,63$	0,953

Примітка. * - доведена ($p<0,05$) різниця між показниками груп

В обох групах були зареєстровані порушення ритму і провідності, зокрема фібриляція передсердь – у $7,41\pm2,91\%$ осіб з ГКСелST (I) та $3,49\pm1,99\%$ пацієнтів з ГКСбелST (II). Шлуночкова тахікардія спостерігалась лише у 3 осіб ($3,70\pm2,11\%$) I

групи. Фібриляція шлуночків з успішною дефібриляцією діагностувалася у $4,94 \pm 2,42$ % проти $2,33 \pm 1,63$ % пацієнтів відповідно ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів I групи повна АВ-блокада була зареєстрована у 4 випадках ($4,94 \pm 2,42$ %), а синдром подовженого-вкороченого інтервалу QT – у 11 осіб ($13,58 \pm 3,83$ %) ($p < 0,05$). У обох групах пацієнтів блокада правої або лівої ніжки пучка Гіса спостерігалась у 2 випадках.

Серед осіб I групи (ГКСелST) рецидив ГІМ був у 4 пацієнтів ($4,94 \pm 2,42$ %), а у осіб II групи (ГКСбелST) – у 2 осіб ($2,33 \pm 1,63$ %) ($p > 0,05$).

Необхідно зазначити, що у багатьох випадках первинне стентування ВА не було проведене у зв'язку із запізнілим зверненням пацієнтів за медичною допомогою, а також їх відмовою від інвазивних методів лікування.

У обох групах пацієнтів ускладнення під час проведення КАГ та стентування ВА у вигляді диссекції інтими спостерігалось у 2 випадках. Гострий тромбоз стента був діагностований у 2 осіб ($2,47 \pm 1,72$ %) з ГКСелST за наявності супутнього ЦД 2-го типу.

Резюме. Наявність коморбідного ЦД 2-го типу видозмінює клінічну картину ГКС (менш виражений больовий синдром та/або відчуття задишки як еквівалент ангінозного болю), що затруднює своєчасну діагностику.

Виявлено, що ММ можуть спричиняти досить типові ангінозні болі в грудній клітці і депресію сегмента ST на 1-2 мм на ЕКГ, що характерно для стенокардії. Відтак в усіх пацієнтів з ГКС для оцінки стану коронарного русла доцільно проводити КАГ з метою з'ясування причини ангінозного болю та вибору оптимального методу лікування.

З'ясовано, що у пацієнтів з ГКСелST достовірно швидша госпіталізація (до 24 год), однак у цих же пацієнтів достовірно частіше на стаціонарному етапі лікування виникають повна АВ-блокада, гостра СН III-IV класів за Killip та формується гостра аневризма ЛШ ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ГКСелST достовірно частіше домінували двосудинні ураження вінцевих артерій, тоді як у пацієнтів з ГКСбелST – багатосудинні ураження.

Відсутність гемодинамічно значимих уражень ВА була обумовлена наявністю ММ, їх патологічною звивистістю або спазмом, у той час як багатосудинні ураження ВА частіше виявляли у пацієнтів за наявності ЦД 2-го типу ($p>0,05$).

У пацієнтів з ГКС, яким проводилося КАГ і стентування ВА, значно рідше виникали ускладнення упродовж госпітального періоду захворювання. Натомість, у пацієнтів, які відмовилися від КАГ, а також у яких не було показів до стентування ВА з огляду на пізню госпіталізацію, застосування лише «оптимальної медикаментозної терапії» частіше супроводжувалося ускладненнями, у тому числі рецидивами ГІМ.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [41, 44-45] та апробовані на наукових форумах [16-19, 42-43].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

У розділі проаналізовано поширеність основних ФР розвитку ІХС та їх вплив на ризик виникнення ГКС у пацієнтів з ГКСелСТ (І) та ГКСбелСТ (ІІ) залежно від віку.

4.1 Поширеність основних факторів ризику розвитку ГКС

Проведено аналіз поширеності основних ФР ІХС у двох досліджуваних групах (табл. 4.1). Виявлено, що АГ була найбільш поширеним ФР розвитку ІХС в обстежених пацієнтів, хоча достовірної різниці між вказаними групами не виявлено ($95,06 \pm 2,41$ % (І) проти $83,72 \pm 3,98$ % (ІІ), $p > 0,05$). Щоденне активне чи пасивне куріння спостерігалось у $62,96 \pm 5,37$ % пацієнтів І групи та у $46,51 \pm 5,38$ % осіб ІІ групи ($p > 0,05$). Частка осіб із дисліпідемією була достовірно вища у пацієнтів ІІ групи порівняно з особами І групи ($67,44 \pm 5,05$ % проти $53,09 \pm 5,54$ %) ($p < 0,01$).

Таблиця 4.1 – Поширеність основних факторів ризику ІХС у пацієнтів з ГКС ($P \pm m_p$, %)

Показники	Група І (n=81)		Група ІІ (n=86)		<i>P</i>
	абс. дані	$P \pm m_p$, %	абс. дані	$P \pm m_p$, %	
АГ	77	$95,06 \pm 2,41$	72	$83,72 \pm 3,98$	0,893
Дисліпідемія	43	$53,09 \pm 5,54$	58	$67,44 \pm 5,05^*$	0,004
ЦД 2-го типу	19	$23,46 \pm 4,71$	12	$13,95 \pm 3,74$	0,227
Куріння	51	$62,96 \pm 5,37$	40	$46,51 \pm 5,38$	0,198
Надмірні дози алкоголю	25	$30,86 \pm 5,13$	21	$24,42 \pm 4,63$	0,649
Обтяжена спадковість	23	$28,40 \pm 5,01$	22	$25,58 \pm 4,70$	0,952
Проф. шкідливість	19	$23,46 \pm 4,71$	34	$39,53 \pm 5,27^*$	0,006

Примітка. * - доведена ($p < 0,01$) різниця між показниками груп

Щодо обтяженої спадковості у розвитку ІХС, то не було виявлено достовірної різниці між вказаними групами пацієнтів ($28,40 \pm 5,01$ % (I) проти $25,58 \pm 4,70$ % (II), $p > 0,05$). Подібна ситуація спостерігалась у пацієнтів щодо вживання надмірних доз алкоголю ($30,86 \pm 5,13$ % (I) та $24,42 \pm 4,63$ % (II), $p > 0,05$).

ЦД 2-го типу було виявлено у $23,46 \pm 4,71$ % пацієнтів I групи та у $13,95 \pm 3,74$ % осіб II групи ($p > 0,05$).

Частка осіб, праця яких була пов'язана зі шкідливим виробництвом (контакт з ксенобіотиками) була достовірно вища у пацієнтів II групи, порівнянно з особами I групи ($39,53 \pm 5,27$ % проти $23,46 \pm 4,71$ %) ($p < 0,01$).

Отже, виявлено, що найбільш поширеними класичними ФР ІХС у пацієнтів з ГКСелST (I) і ГКСбелST (II) є АГ, дисліпідемія і куріння.

Наступним етапом дослідження стало проведення аналізу поширеності основних ФР ІХС окремо у кожній із досліджуваних груп у різних вікових категоріях. Згідно класифікації ВООЗ пацієнтів розподілили на 3 групи: до 44 років, 44-60 років і понад 60 років.

У осіб з ГКСелST (I) у віці до 44 років поширеність таких ФР як АГ, дисліпідемія, куріння, вживання надмірних доз алкоголю та обтяжена спадковість була найнижчою ($1,3-4,35$ %) (рис. 4.2). Зі збільшенням віку пацієнтів спостерігали тенденцію до зростання поширеності основних ФР ІХС, хоча достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$). В усіх пацієнтів I групи у віці 44-60 років були присутні усі досліджувані нами ФР у $31-49$ % випадків. У той же час у осіб віком понад 60 років основні ФР зустрічалися у $47-68$ % пацієнтів з ГКСелST (I).

Схожа ситуація спостерігалась серед пацієнтів II групи (рис. 4.2). У осіб з ГКСбелST (II) у віці до 44 років виявляли наявність АГ, дисліпідемії, куріння та обтяженого спадкового анамнезу у незначного відсока пацієнтів ($2,5-4,55$ %). У віковій категорії 44-60 років поширеність основних ФР ІХС була в межах $27,3-52,5$ %, проте ЦД 2-го типу достовірно частіше зустрічався у осіб у віці понад 60 років ($p < 0,05$). Інші досліджувані ФР, зокрема АГ, дисліпідемія, куріння, споживання надмірних доз алкоголю, обтяжена спадковість і наявність професійно-шкідливої

праці у пацієнтів II групи у віці понад 60 років зустрічалася приблизно з однаковою частотою у 45-68 % випадків.

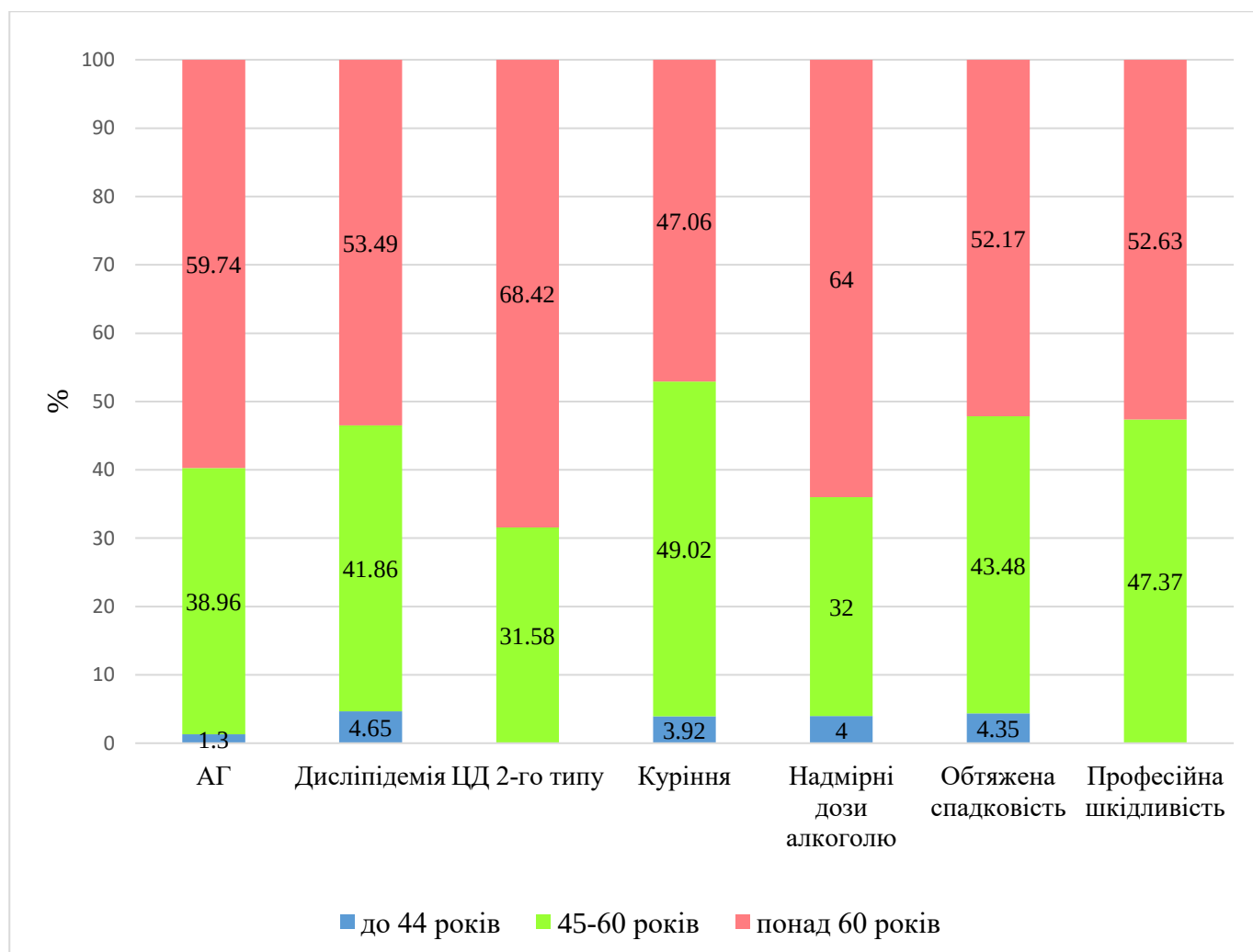


Рисунок 4.1 – Поширеність основних ФР ІХС у пацієнтів з ГКСбелST залежно від віку

Таким чином, проведене нами дослідження засвідчує, що у пацієнтів з ГКСелST (I) і ГКСбелST (II) у віці до 44 років поширеність основних ФР ІХС є незначною, але з віком спостерігається тенденція до їх збільшення. Проте у пацієнтів з ГКСбелST (II) у віці понад 60 років достовірно частіше виявляли ЦД 2-го типу ($p < 0,05$).

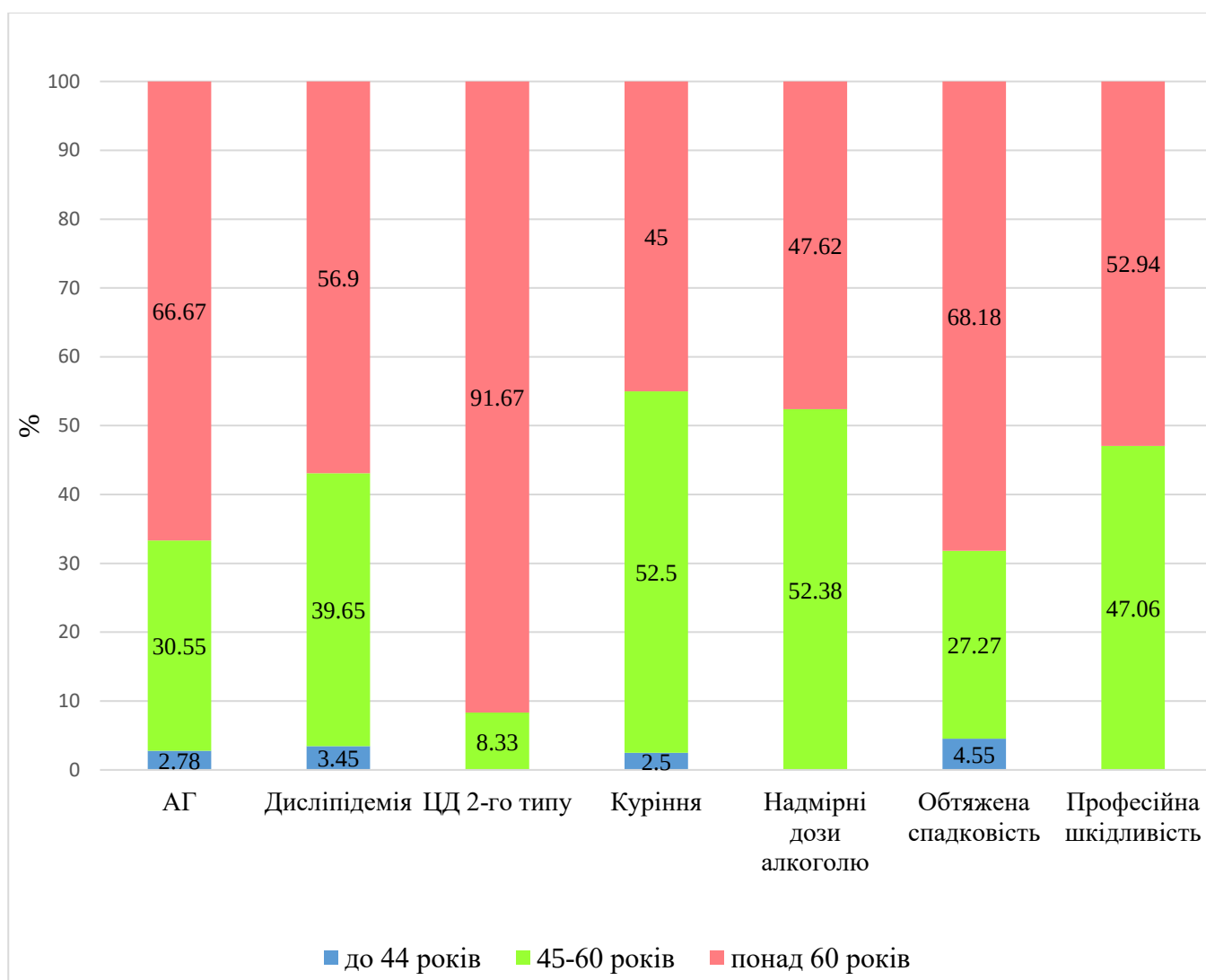


Рисунок 4.2 – Поширеність основних ФР ІХС у пацієнтів з ГКСбелСТ залежно від віку

При аналізі показників ліпідного спектру крові у пацієнтів обох груп достовірної різниці між ними не було виявлено ($p > 0,05$) (табл. 4.2). У пацієнтів з ГКСелСТ (I) вміст у крові ЗХ становив $4,82 \pm 0,12$ ммоль/л, а у осіб з ГКСбелСТ (II) – $5,04 \pm 0,15$ ммоль/л ($p > 0,05$), що перевищує допустимі рівні ЗХ ($> 4,0$ ммоль/л). Аналогічна ситуація спостерігалась щодо показників ХС ЛПНЩ ($2,83 \pm 0,12$ ммоль/л (I) і $3,03 \pm 0,13$ ммоль/л (II)) і ХС ЛПДНЩ ($2,64 \pm 1,25$ ммоль/л (I) і $0,81 \pm 0,05$ ммоль/л (II)). У пацієнтів у обох групах відмічалась знижена антиатерогенна фракція ХС ЛПВЩ $< 1,2$ ммоль/л ($1,13 \pm 0,03$ ммоль/л (I) і $1,17 \pm 0,03$ ммоль/л (II), $p > 0,05$). Гіпертригліцеридемія $> 1,7$ ммоль/л відмічалась у обох групах пацієнтів ($1,95 \pm 0,12$ ммоль/л (I) і $1,79 \pm 0,10$ ммоль/л (II), $p > 0,05$). У осіб з

ГКСелST (I) вміст у крові b-ЛП становив $60,64 \pm 2,02$ Од/л, а у пацієнтів з ГКСбелST (II) – $62,59 \pm 2,26$ Од/л ($p > 0,05$). Відповідно, достовірної різниці між показниками індексу атерогенності у двох групах виявлено не було ($3,48 \pm 0,16$ (I) і $3,40 \pm 0,15$ (II), $p > 0,05$).

Таблиця 4.2 – Середні значення показників ліпідного обміну у пацієнтів з ГКС

Показники	Група I (n=81)	Група II (n=86)	P
ЗХ, ммоль/л	$4,82 \pm 0,12$	$5,04 \pm 0,15$	0,25271
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,13 \pm 0,03$	$1,17 \pm 0,03$	0,30254
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,83 \pm 0,12$	$3,03 \pm 0,13$	0,25541
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$2,64 \pm 1,25$	$0,81 \pm 0,05$	0,14426
ТГ, ммоль/л	$1,95 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,10$	0,33121
b-ЛП, Од/л	$60,64 \pm 2,02$	$62,59 \pm 2,26$	0,52078
Індекс атерогенності	$3,48 \pm 0,16$	$3,40 \pm 0,15$	0,71757

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Середній вік пацієнтів з ГКС за наявності ЦД 2-го типу становив $64,37 \pm 8,5$ років у I групі (ГКСелST) і $66,33 \pm 7,7$ років у II групі (ГКСбелST). Середня тривалість захворювання на ЦД 2-го типу становила $6,16 \pm 4,13$ років у пацієнтів I групи (ГКСелST) і $6,08 \pm 2,88$ років у осіб II групи (ГКСбелST) ($p > 0,05$).

У обох досліджуваних групах проведено порівняльний аналіз скринінгових показників вуглеводного обміну, а саме глюкози крові натще і A1cHb (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Середні значення показників вуглеводного обміну у пацієнтів з ГКС і ЦД 2-го типу

Показники	Група I (n=19)	Група II (n=12)	P
Глюкоза крові, ммоль/л	$9,81 \pm 0,22$	$9,68 \pm 0,23$	0,898
A1cHb, %	$8,68 \pm 0,23$	$8,65 \pm 0,08$	0,919

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Достовірної різниці між середніми рівнями глюкози крові в обох групах пацієнтів з ГКС за наявності ЦД 2-го типу виявлено не було ($p>0,05$). Результати показали, що рівні $A1cHb$ у осіб із ЦД 2 типу у пацієнтів з ГКСелСТ (I) становив $8,68\pm0,23$ %, а у осіб з ГКСбелСТ (II) – $8,65\pm0,08$ % ($p>0,05$).

В результаті аналізу поширеності поєднання різних ФР встановлено, що у більшості пацієнтів були одразу 3-4 ФР ІХС ($56,79\pm5,50$ % (I) і $55,81\pm5,36$ % (II), $p>0,05$) (рис. 4.3). Відповідно частки пацієнтів з 1-2 ФР та >5 ФР у осіб з ГКСелСТ становили $30,86\pm5,13$ % і $12,35\pm3,66$ %, а у пацієнтів з ГКСбелСТ – $32,56\pm5,05$ % і $11,63\pm3,46$ % ($p>0,05$).

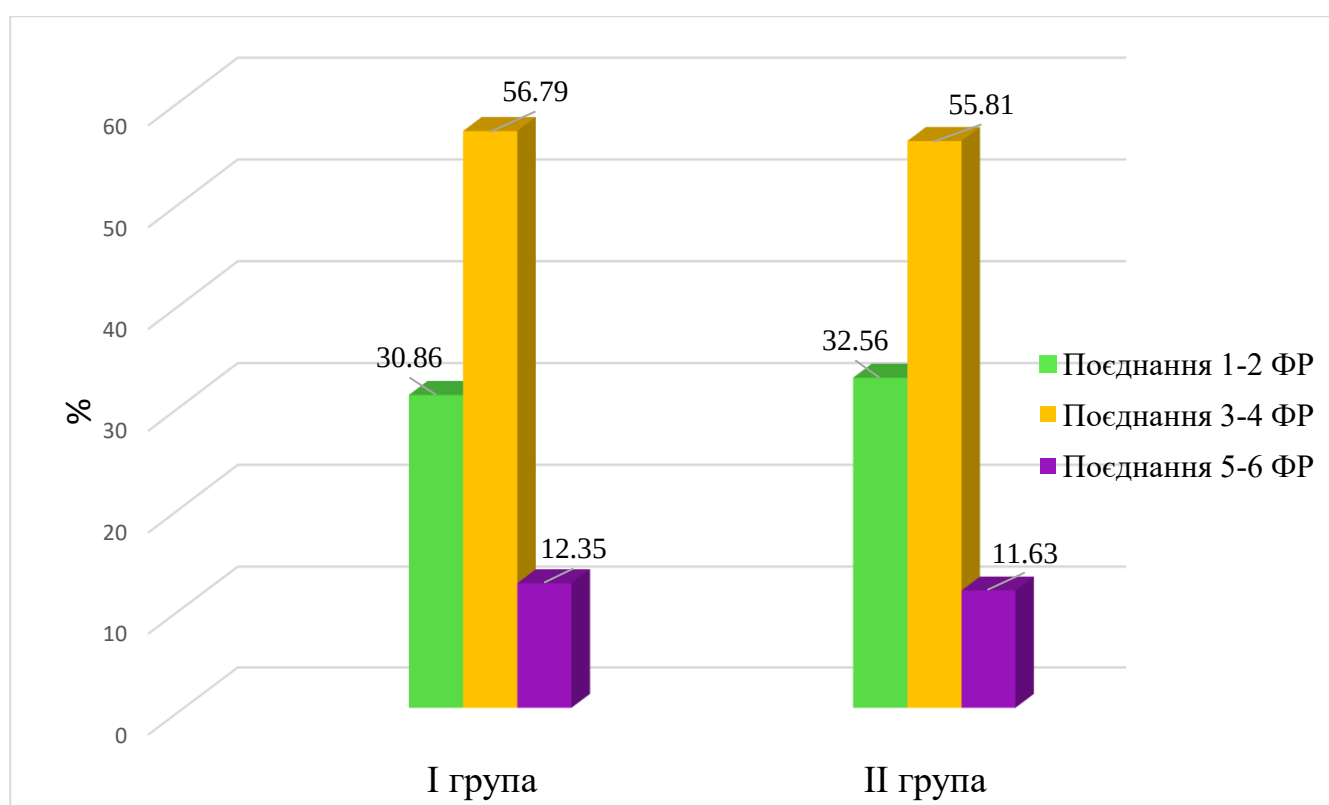


Рис. 4.3 – Частота поєднання основних ФР ІХС у пацієнтів з ГКС

4.2 Ризики виникнення ГКС

Проведено порівняльний аналіз ризику виникнення ГКС залежно від ФР ІХС (табл. 4.4). Встановлено, що відносний ризик виникнення ГКС при наявності ЦД 2-го типу є на 24 % більшим у пацієнтів з ГКСелСТ (I), ніж у пацієнтів із ГКСбелСТ (II)

(RR=1,24±0,22 [0,15-2,34]). Виявилося, що куріння на 20 % підвищує ризик виникнення ГКС у пацієнтів I групи порівняно з особами II групи (RR=1,20±0,16 [0,15-2,26]).

Встановлено, що відносний ризик виникнення ГКС за наявності дисліпідемії є на 56 % більшим у пацієнтів II групи, ніж у пацієнтів I групи (RR=1,56±0,17 [0,40-2,72]). Наявність в анамнезі у пацієнтів тривалого контакту з виробничими шкідливостями підвищує ризик виникнення ГКС у пацієнтів II групи на 53 %, порівняно з особами I групи (RR=1,53±0,19 [0,35-2,70]).

Таблиця 4.4 – Дані відносного ризику виникнення ГКС залежно від деяких ФР ІХС (RR±m_R)

Показники	Група I (n=81)		Група II (n=86)	
	RR±m _R	95% CI	RR±m _R	95% CI
АГ	1,03±0,20	0,02-2,05	0,97±0,21	-0,02-1,95
Дисліпідемія	0,67±0,14	-0,23-1,57	1,56±0,17*	0,40-2,72
ЦД 2-го типу	1,24±0,22*	0,15-2,34	0,76±0,19	-0,14-1,67
Куріння	1,20±0,16*	0,15-2,26	0,82±0,15	-0,12-1,77
Надмірні дози алкоголю	1,08±0,17	0,05-2,11	0,92±0,17	-0,05-1,89
Обтяжена спадковість	0,99±0,17	-0,01-1,99	1,01±0,17	0,01-2,01
Проф. шкідливість	0,62±0,15	-0,25-1,49	1,53±0,19*	0,35-2,70

Примітка. * - доведена (p<0,05) різниця між показниками груп

Нами проведено порівняльний аналіз ризику виникнення ГКС залежно від ФР ІХС серед пацієнтів з ГКСбелST (II) (табл. 4.5). Виявлено, що куріння на 53 % (RR=1,53±0,24 [0,31-2,76]), а вживання надмірних доз алкоголю на 24 % (RR=1,24±0,27 [0,12-2,36]) сприяє виникненню ГІМбелST (IIА).

Встановлено, що у пацієнтів з ГКСбелST (II) наявність в анамнезі дисліпідемії, ЦД 2-го типу, обтяженої спадковості, професійно-шкідливих умов праці у більшій мірі зумовлюють виникнення НС (ІІБ), порівняно з ГІМбелST (IIА). Дисліпідемія у 2,5 рази (RR=2,49±0,33 [0,70-4,29]) спричинює більший ризик виникнення НС (ІІБ). ЦД 2-го типу на 44 % (RR=1,44±0,36 [0,14-2,74]) сприяє виникненню НС (ІІБ),

обтяжена спадковість – на 23 % ($RR=1,23\pm0,27$ [0,11-2,35]), а професійно-шкідлива праця – на 30% ($RR=1,30\pm0,25$ [0,16-2,44]).

Таблиця 4.5 – Дані відносного ризику виникнення ГКСбелST залежно від деяких ФР ІХС ($RR\pm m_R$)

Показники	Група ІА (n=49)		Група ІБ (n=37)	
	$RR\pm m_R$	95% CI	$RR\pm m_R$	95% CI
АГ	$1,00\pm0,26$	0,00-1,99	$1,00\pm0,33$	0,00-2,01
Дисліпідемія	$0,59\pm0,18$	-0,24-1,43	$2,49\pm0,33^*$	0,70-4,29
ЦД 2-го типу	$0,70\pm0,27$	-0,13-1,53	$1,44\pm0,36^*$	0,14-2,74
Куріння	$1,53\pm0,24^*$	0,31-2,76	$0,55\pm0,21$	-0,23-1,33
Надмірні дози алкоголю	$1,24\pm0,27^*$	0,12-2,36	$0,72\pm0,25$	-0,13-1,58
Обтяжена спадковість	$0,84\pm0,22$	-0,09-1,77	$1,23\pm0,27^*$	0,11-2,35
Проф. шкідливість	$0,81\pm0,20$	-0,11-1,74	$1,30\pm0,25^*$	0,16-2,44

Примітка. * - доведена ($p<0,05$) різниця між показниками груп

Для прикладу наводимо клінічний випадок.

Пацієнтка М., 69 років, поступила в інфарктне відділення Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова» 19.10.2017 з діагнозом: ІХС. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST по нижній стінці лівого шлуночка (від 19.10.2017), ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю (Killip IV) та повною АВ-блокадою. Гіпертонічна хвороба III стадія, 3 ступінь, ризик дуже високий. СН ІА ст. ЦД 2-го типу, середньої важкості, стадія субкомпенсації.

Дискомфорт за грудиною вперше відчула за місяць до госпіталізації, але погіршення стану відбулося 19.10.17 р. близько 13:30 год, коли виникли сильні болі за грудиною, які супроводжувалися різкою загальною слабкістю та короткочасною втратою свідомості. Виклакали бригаду швидкої медичної допомоги. Було введено морфін, атропін, гепарин, допамін і призначено аспірин. При поступленні в стаціонар утримувались скарги на стискаючі болі за грудиною розлитого характеру, короткочасне запаморочення і загальну слабкість. З анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє на ГХ понад 35 років. Періодично відмічала підвищення тиску до

230/120 мм рт. ст., але таблетовані антигіпертензивні препарати приймала не регулярно. Також хворіє на ЦД 2-го типу 3 роки, але ліків не приймала. Відмічає варикозне розширення вен нижніх кінцівок і жовчно-кам'яну хворобу. Спадковість обтяжена, мати хворіла на АГ.

При поступленні загальний стан пацієнтки був важкий, будова тіла гіперстенічна, підвищеного відживлення, шкірні покриви бліді, чисті, сухі, холодні. АТ – 75/40 мм рт.ст., ЧСС – 42 удари за хвилину. Тони серця ослаблені, аритмічні.

ЕКГ при поступленні (рис. 4.4): ритм синусовий, часта шлуночкова екстрасистолія на фоні АВ-блокади III ст., ЧСС 42-48 уд/хв, елевація сегмента ST_{II, III, aVF} на 4 мм над ізолінією, а також реципрокні зміни, ST_{I, aVL} V1-V4.

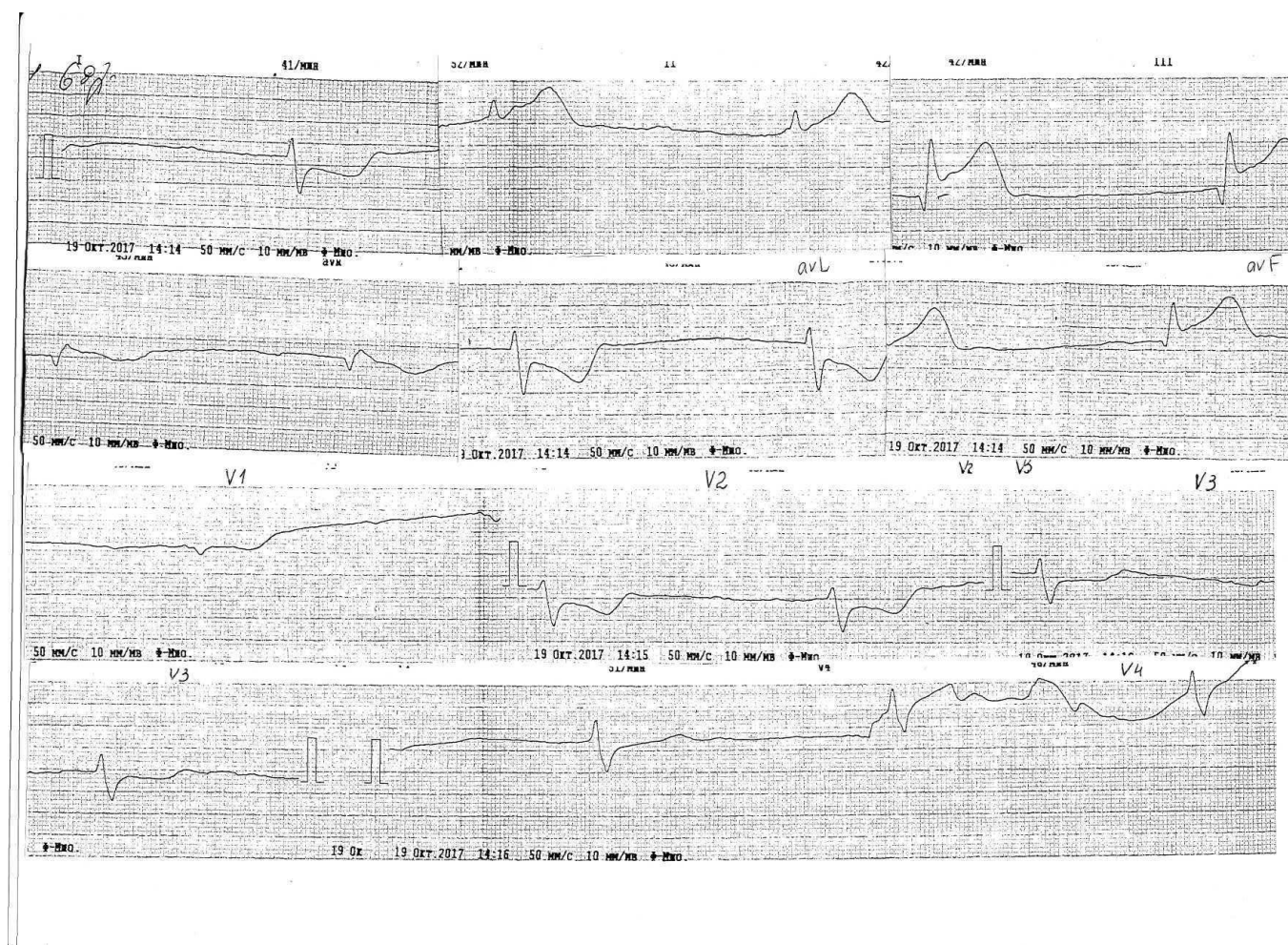


Рисунок 4.4 – ЕКГ пацієнтки Н., 69 р., при госпіталізації

У відділенні пацієнтка отримала навантажуючу дозу тікагрелору (180 мг) і була скерована на КАГ. Від початку симптомів до проведення ЧКВ пройшло 1,5 год. При обстеженні виявлено правий тип коронарного кровообігу. Ліва ВА – стеноз 1-ї діагональної гілки на 70-75 %. Хронічна оклюзія медіального сегмента огинаючої гілки. Права ВА – гостра оклюзія медіального сегмента.

Пацієнтці провели стентування правої ВА з використанням коронарного стента Integrity 4.0×30мм, що призвело до суттєвого зниження сегмента ST_{II,III,aVF} за результатами моніторного спостереження ЕКГ.

Однак, через 40 хв після вказаного втручання у відділенні рецидивували болі. Враховуючи клінічну картину (гіпотонія, брадикардія) і повторну елевацію сегмента ST на ЕКГ (рис. 4.5) - виникла підозра на ТС і вирішено провести невідкладне ЧКВ.

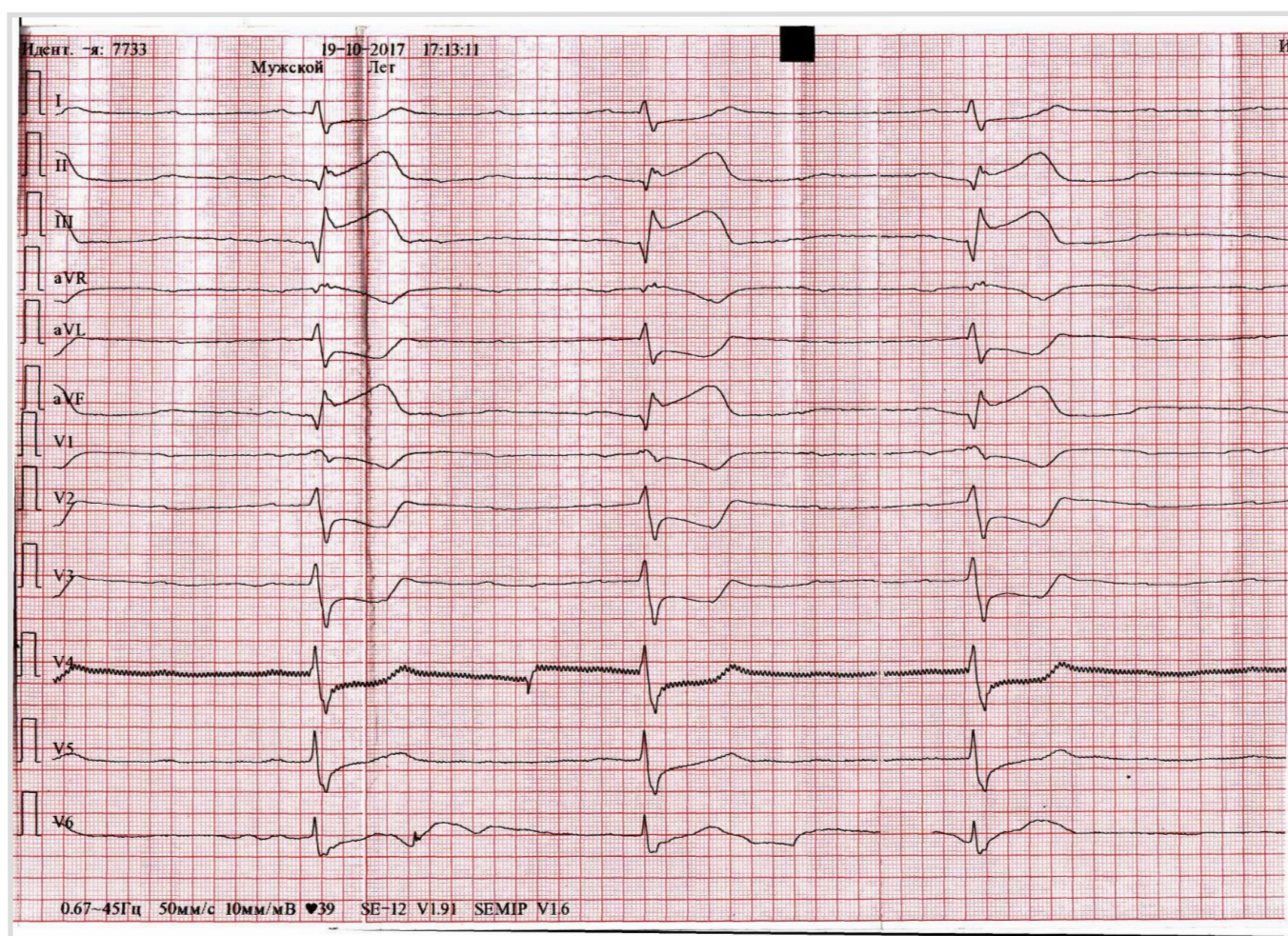
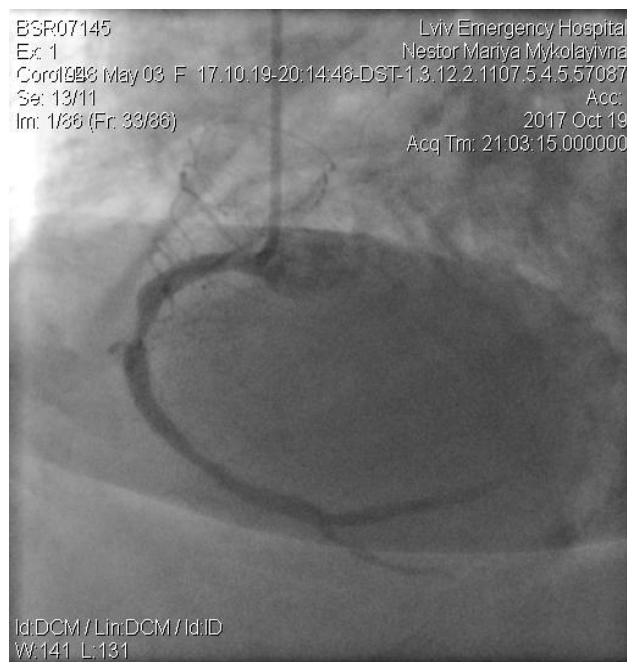


Рисунок 4.5 – Пацієнтка Н., 69 р. ЕКГ після ЧКВ

При коронарографії виявили тромботичні нашарування у стенті (рис. 4.6).



А



Б

Рисунок 4.6 – Пацієнтка Н., 69 р. Результати КГ: тромботичні нашарування у стенті за наявності його тромбозу (рис. А), а також стан після балонування стента (рис. Б)

Після серії предилатацій ВА балоном River 4.0×20мм (роздування балону під тиском 20 атм.) відбулося 100% відновлення просвіту артерії (рис.4.4, Б). Дистальний кровотік TIMI 3. Було додатково проведено внутрішньовенну крапельну інфузію ептіфібатиду. Відтак, стан пацієнтки покращився, гемодинаміка стабілізувалась, ангінозні болі пройшли і не рецедивували.

При Ехо-КГ виявили дилатацію лівого передсердя, гіпертрофію стінок ЛШ та атеросклероз аорти. Скоротливість міокарду ЛШ задовільна: ФВ – 70%. Діастолічна дисфункція ЛШ II типу. Акінезія нижньої стінки ЛШ. Рідина в плевральній порожнині не візуалізується. Тахікардія.

Після в/в крапельного вливання ептіфібатиду пацієнтці призначили тікагрелор 90 мг 2 р/добу, аспірин 100 мг, розувастатин 40 мг на добу, периндоприл 8 мг на добу, карведілол 12,5 мг 2 рази на добу, метформін 500 мг двічі на добу, пантопразол 40 мг за 20 хв до сніданку, а також актрапід 4-6-4 од п/шк упродовж 2-х діб.

Таким чином, у пацієнтів з ІХС за наявності коморбідного ЦД 2-го типу збільшується ризик тромбозу стента. Особи із ЦД 2-го типу мають вищий кардіоваскулярний ризик розвитку СС-ускладнень, що пов'язано з ендотеліальною дисфункцією і схильністю до гіперкоагуляції і, як наслідок, тенденцією до вазоконстрикції, запальних реакцій та порушень гемостазу. У цієї категорії пацієнтів спостерігається ультраструктурні зміни Тр, а саме підвищена їх адгезивність, схильність до агрегації і збільшена концентрація тканинного активатора плазміногену, що і відбулося за вказаних умов.

Резюме. Виявлено, що найбільш поширеними класичними факторами ризику ІХС у пацієнтів з ГКС є артеріальна гіпертензія, дисліпідемія і куріння; при цьому – у більшості осіб наявне одразу поєднання 3-4 факторів.

У пацієнтів з ГКСелST і ГКСбелST у віці до 44 років поширеність основних ФР ІХС є незначною, але з віком спостерігається тенденція до їх збільшення. Проте у пацієнтів з ГКСбелST у віці понад 60 років достовірно частіше виявляли ЦД 2-го типу ($p<0,05$).

Встановлено, що ЦД 2-го типу і куріння у більшій мірі зумовлюють виникнення ГКСелST, що зумовлено, можливо, активацією системи зсідання крові і тромбозом атеросклеротично змінених вінцевих артерій. Дисліпідемія і професійні шкідливості переважно сприяють розвитку ГКСбелST.

Виявлено, що серед пацієнтів з ГКСбелST куріння і вживання надмірних доз алкоголю сприяє виникненню ГІМбелST, а наявність в анамнезі дисліпідемії, ЦД 2-го типу, обтяженої спадковості, професійно-шкідливих умов праці у більшій мірі зумовлюють виникнення НС, порівняно з ГІМбелST.

Встановлено, що особи з ІХС за наявності ЦД 2-го типу мають вищий кардіоваскулярний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, що пов'язано з ендотеліальною дисфункцією і схильністю до гіперкоагуляції, а також змінами функціональної активності тромбоцитів.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [46, 48, 83] та апробовані на науковому форумі [58].

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ NT-proBNP І ST2 У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

У розділі представлено результати вивчення показників біомаркерів NT-proBNP і ST2 залежно від перебігу госпітального періоду ГКС та їх прогностичне значення у розвитку ускладнень.

5.1 Середні значення показників досліджуваних біомаркерів у пацієнтів з ГКС

При поступленні у стаціонар середні рівні NT-proBNP достовірно перевищували свої референтні значення у обох групах пацієнтів ($p < 0,001$). Виявлено, що середні рівні NT-proBNP були вищими у пацієнтів із ГКСелST ($779,41 \pm 57,86$ пг/мл (I)) порівняно з пацієнтами з ГКСбелST ($588,96 \pm 82,47$ пг/мл (II), $p > 0,05$) при першому визначенні. При повторному визначенні NT-proBNP на 10-ту добу перебування у стаціонарі середні рівні показників у цих пацієнтів становили $369,75 \pm 55,22$ пг/мл (I) проти $139,95 \pm 19,57$ пг/мл (II) відповідно ($p < 0,01$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Середні значення показників досліджуваних біомаркерів у пацієнтів з ГКС

Показники	Група I		Група II	
	Початковий рівень	На 10-й день лікування	Початковий рівень	На 10-й день лікування
NT-proBNP, пг/мл	$779,41 \pm 57,86$	$369,75 \pm 55,22$	$588,96 \pm 82,47$	$139,95 \pm 19,57^*$
ST2, нг/мл	$111,71 \pm 12,41$	$33,43 \pm 4,38$	$77,58 \pm 6,5^*$	$30,20 \pm 2,05$

Примітка. * - доведена ($p < 0,05$) різниця між показниками груп

Концентрація ST2 у сироватці крові усіх пацієнтів була достовірно вищою за порогові значення ($p < 0,01$). Рівень ST2 у сироватці крові вказаних пацієнтів із ГКСелST при поступленні у стаціонар достовірно перевищував відповідні показники

у осіб з ГКСбелST ($111,71 \pm 12,41$ нг/мл (I) проти $77,58 \pm 6,5$ нг/мл (II), $p < 0,05$). При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів I групи становив $33,43 \pm 4,38$ нг/мл, а у осіб II групи – $30,20 \pm 2,05$ нг/мл ($p > 0,05$) і не перевищували порогових значень цього кардіомаркера (35 нг/мл) у обох групах ($p < 0,05$).

Отже, у пацієнтів обох груп упродовж стаціонарного етапу лікування спостерігалася тенденція до зниження рівнів обох біомаркерів. Так, у пацієнтів з ГКСелST (I) спостерігали достовірне зменшення показника NT-proBNP на 52,56 % на 10-ту добу, а у осіб з ГКСбелST (II) – на 76,24 % ($p < 0,05$), проте рівні цього біомаркера залишалися вищими за свої референтні значення. Концентрація ST2 у пацієнтів I групи при повторному визначенні зменшилась на 70,07 %, а у осіб II групи – на 61,07 % ($p < 0,05$) і не перевищувала свої порогові значення на 10-й день стаціонарного лікування.

5.2 Кореляційні зв'язки та регресійна взаємозалежність між показниками ST2 і NT-proBNP

Виявлено достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST (I) при поступленні у стаціонар та на 10-ту добу лікування ($r = 0,43$; $p = 0,03$ і $r = 0,85$; $p = 0,0001$ відповідно) (табл. 5.2). В той же час, у осіб з ГКСбелST (II) наявні лише прямі кореляційні зв'язки середньої і слабкої сили ($r = 0,35$; $p = 0,11$ і $r = 0,01$; $p > 0,05$) між вказаними біомаркерами ремоделювання міокарда.

Таблиця 5.2 – Кореляційні зв'язки між рівнями ST2 та NT-proBNP на 1-шу та 10-ту добу перебування у стаціонарі

Групи	При поступленні в стаціонар		На 10-й день лікування	
	r	P	r	p
Група I	0,43*	0,03	0,85*	0,0001
Група II	0,35	0,11	0,01	0,96

Примітка. * - кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$).

З допомогою регресійного аналізу уточнено отримані дані. Так, результати обрахунків множинної регресії (Multiple Regression Results) підтверджують прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелСТ (І) при поступленні у стаціонар: Multiple R = 0,4315, p = 0,0313.

Регресійна залежність (при 95 % довірчому інтервалі) між ST2 та NT-proBNP представлена формулою: $NT\text{-}proBNP = 556,9439 + 1,889 \times ST2$. Достовірність цієї залежності доведена високим значенням критерію Фішера $F=5,260714$, яке перевищує табличне значення $F_{табл.}=3,84$ (рис. 5.1).

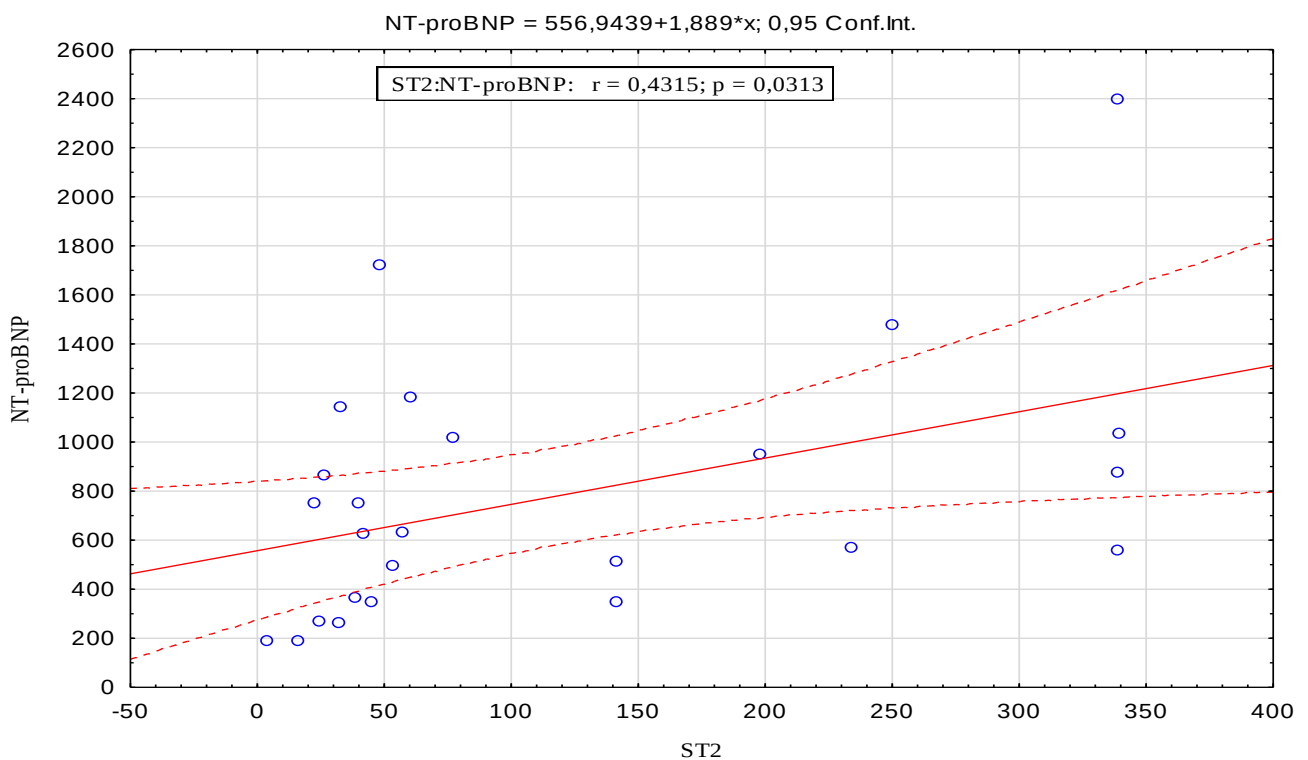


Рисунок 5.1 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів І групи при поступленні у стаціонар

У осіб І групи з допомогою регресійного аналізу нами також підтверджено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнями ST2 і NT-proBNP на 10-й день лікування ($R = 0,84765791$, $p=0,000001$ при $F = 56,15940$, що є істотно більше за значення в таблиці Фішера ($F_{табл.}=3,84$) (рис. 5.2)).

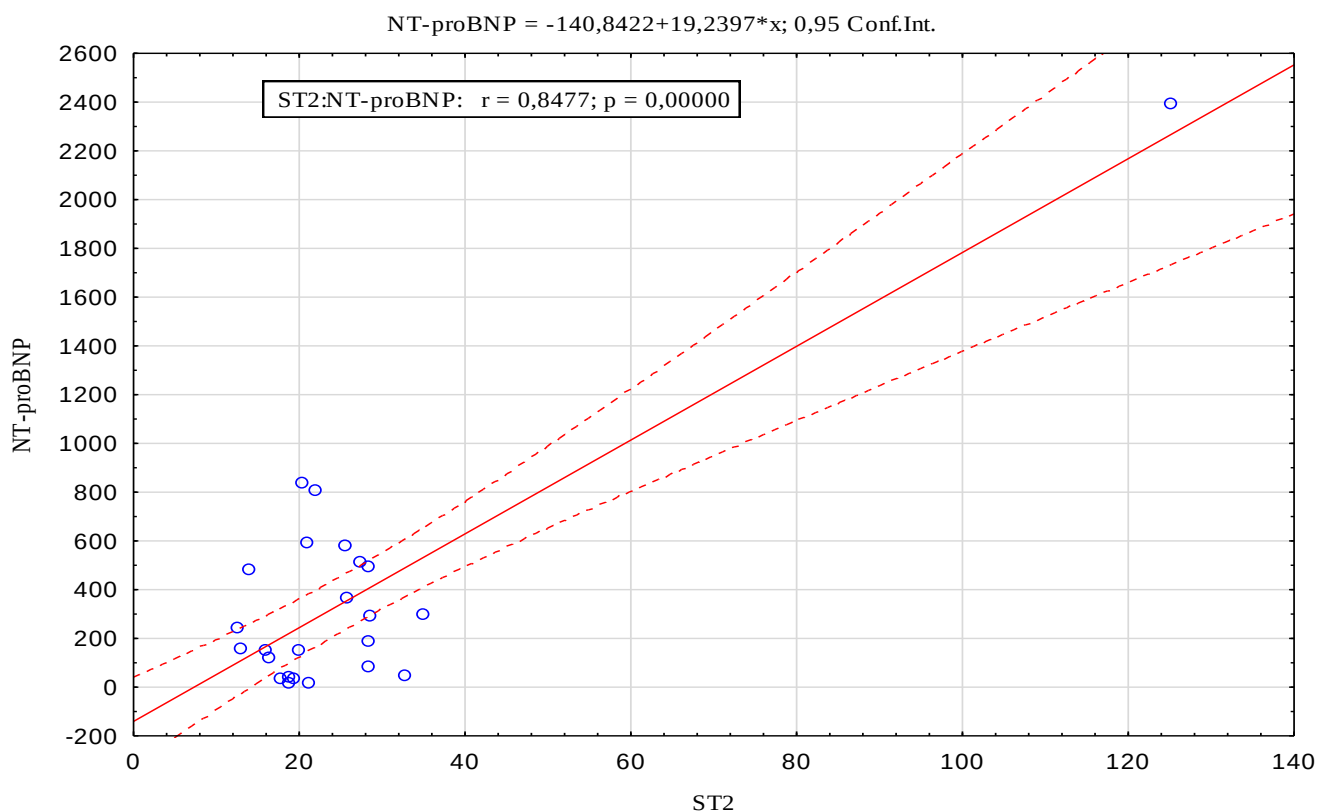


Рисунок 5.2 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів I групи на 10-ту добу лікування

У пацієнтів із ГКСбелСТ (II) за допомогою регресійного аналізу встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ST2 і NT-proBNP при поступленні у стаціонар ($R = 0,35474205$, $p = 0,114586$ при $F = 2,735199$ ($F_{\text{табл.}} = 3,84$)) (рис. 5.3) та слабкий прямий кореляційний зв'язок між цими показниками на 10-ту добу стаціонарного лікування ($R = 0,01355630$, $p = 0,961756$ при $F = 0,0023895$ ($F_{\text{табл.}} = 3,84$)) (рис. 5.4)).

Отже, між показниками бімаркерів ST2 та NT-proBNP згідно розрахунку кореляційних зв'язків та їх уточнення за допомогою регресійного аналізу наявний тісний взаємозв'язок.

Наступним етапом було дослідження кореляційних зв'язків між біомаркерами ремоделювання міокада ST2 та NT-proBNP та параметрами Ехо-КГ, а саме ФВ ЛШ, кінцево-діастолічним розміром ЛШ та лівим передсердям.

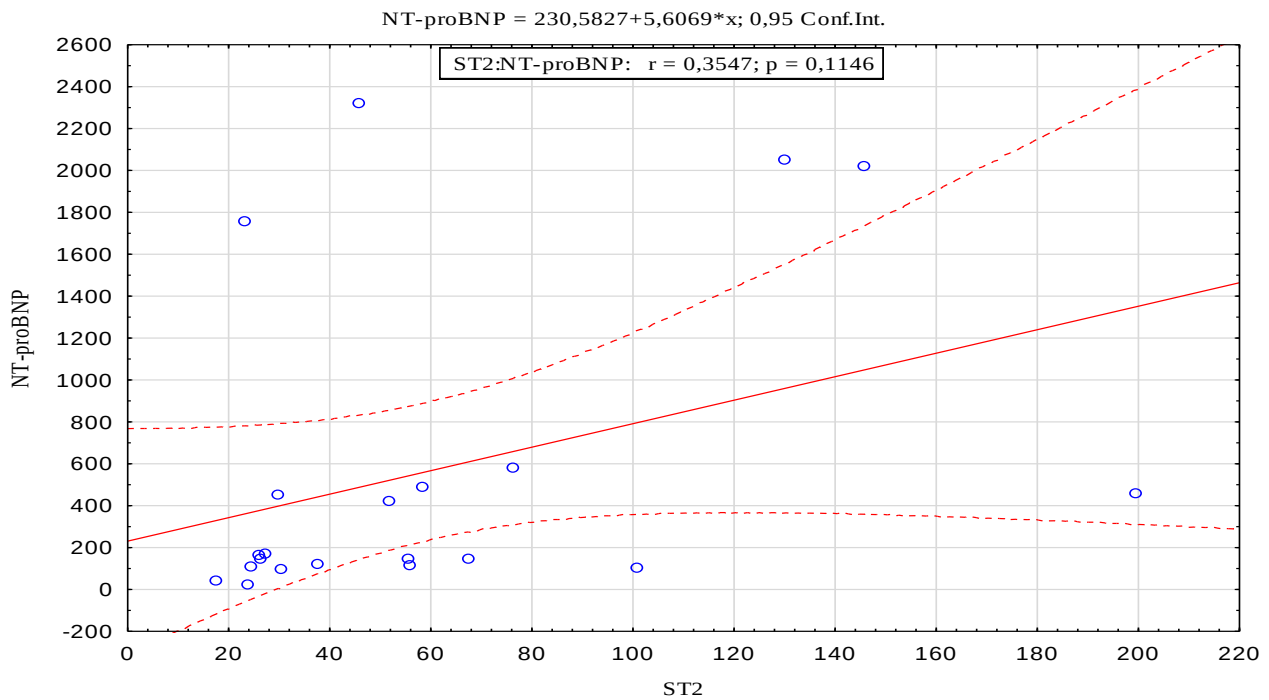


Рисунок 5.3 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів II групи при поступленні у стаціонар

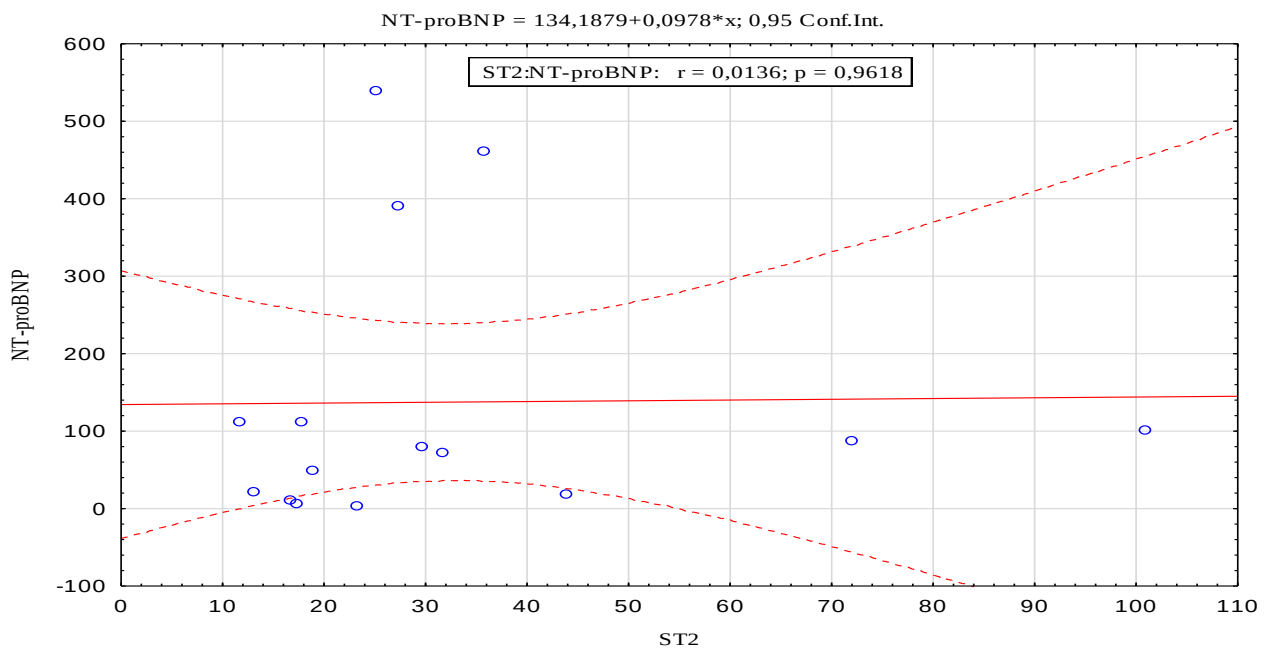


Рисунок 5.4 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів II групи на 10-ту добу лікування

У пацієнтів з ГКСелСТ (I) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі встановлено зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між ступенем

підвищення NT-proBNP та ФВ ЛШ ($r=-0,37$; $p=0,0004$ і $r=-0,62$; $p<0,0001$ відповідно). У пацієнтів з ГКСбелST (II) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі встановлено зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між ступенем підвищення NT-proBNP та ФВ ЛШ ($r=-0,43$; $p=0,0002$ і $r=-0,31$; $p=0,003$ відповідно), а також прямий середньої сили зв'язок – із КДР ЛШ ($r=+0,35$; $p=0,0007$ і $r=+0,31$; $p=0,003$ відповідно) і прямий середньої сили та слабкий зв'язок – із розміром лівого передсердя ($r=+0,41$; $p=0,0001$ і $r=+0,25$; $p=0,021$ відповідно).

У пацієнтів з ГКСелST (I) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі встановлено зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між ступенем підвищення ST2 та ФВ ЛШ ($r=-0,35$; $p=0,001$ і $r=-0,60$; $p<0,001$ відповідно), а також прямий слабкий зв'язок – з КДР ЛШ ($r=+0,22$; $p=0,046$) і прямий середньої сили кореляційний зв'язок – із розміром лівого передсердя ($r=+0,32$; $p=0,0026$) при повторному визначенні на 10-ту добу лікування. У пацієнтів з ГКСбелST (II) при поступленні у стаціонар встановлено зворотній слабкий кореляційний зв'язок між ступенем підвищення ST2 та ФВ ЛШ ($r=-0,24$; $p=0,024$), а на 10-ту добу спостереження виявлено прямий слабкий зв'язок – із КДР ЛШ ($r=+0,28$; $p=0,008$) і розміром лівого передсердя ($r=+0,28$; $p=0,008$).

5.3 Аналіз показників NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГКС залежно від перебігу захворювання

Залежно від перебігу захворювання упродовж госпітального періоду лікування пацієнтів було розподілено на 2 підгрупи: пацієнти, у яких ГКС протікав без ускладнень та пацієнти, у яких перебіг захворювання ускладнювався появою гострої СН, гострої аневризми ЛШ, рецидивом ГІМ, порушеннями ритму і провідності тощо.

При поступленні у стаціонар середні показники NT-proBNP були достовірно вищими за референтні значення ($p<0,05$), незалежно від перебігу захворювання, проте достовірної різниці у пацієнтів між групами I і II виявлено не було ($p>0,05$) (табл. 5.3). У 1-й день стаціонарного лікування концентрація NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів з ГКСелST (I), у яких в подальшому спостерігали розвиток ранніх СС-

ускладненнь, перевищувала аналогічний показник у хворих без СС-ускладненнь на 15,38 %, а у осіб з ГКСбелST (II) – на 62,03 % відповідно ($p>0,05$) (рис. 5. 5).

Таблиця 5.3 – Середні значення ($M\pm m$) показників NT-proBNP (пг/мл) і ST2 (нг/мл) у пацієнтів I і II груп залежно від перебігу захворювання при поступленні у стаціонар на 10-ту добу лікування

Показники	Без ускладнень		Ранні СС-ускладнення	
	Група I	Група II	Група I	Група II
NT-proBNP, пг/мл				
При поступленні	713,55±93,26 ***	419,73±116,16 *	823,31±75,6 ***	680,08±110,76 ***
На 10-й день стаціонарного лікування	235,86±52,18 *#	219,2±49,14	503,65±85,97 *** #	295,92±56,32 ** #
ST2, нг/мл				
При поступленні	87,1±19,1 **	57,06±11,04	129,07±16,25 ***	84,68±7,92 ***
На 10-й день стаціонарного лікування	22,63±1,39 *** #	27,05±3,33 *#	41,52±6,87 #	31,29±2,58 #

Примітка. * - $p<0,05$ різниця між показниками і їх референтними значеннями;

** - $p<0,01$ різниця між показниками і їх референтними значеннями;

*** - $p<0,001$ різниця між показниками і їх референтними значеннями;

- $p<0,01$ різниці у групах при поступленні та на 10-й день стаціонарного лікування;

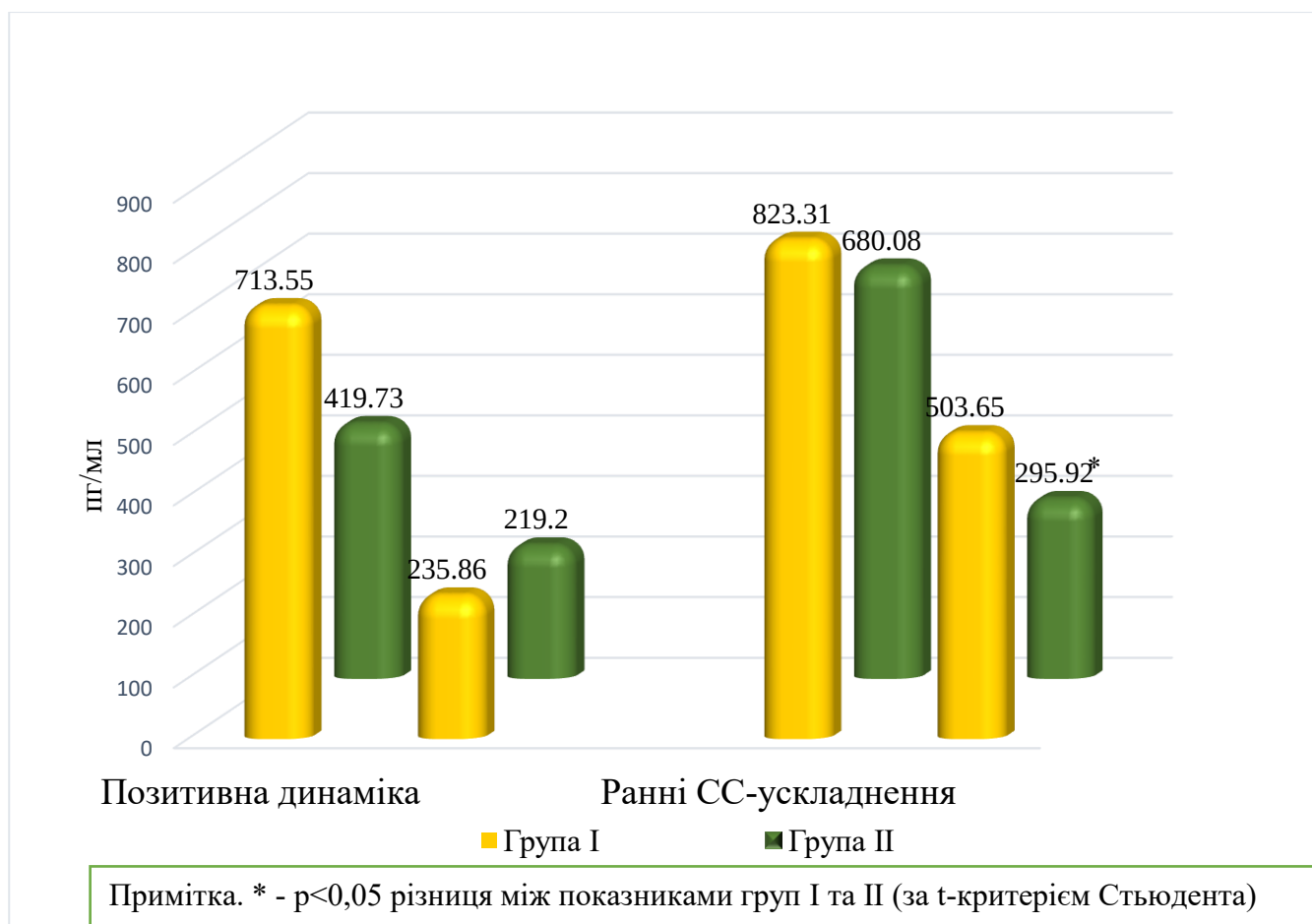


Рисунок 5.5 – Середні значення ($M \pm m$) показників NT-proBNP (пг/мл) у пацієнтів I та II груп залежно від перебігу захворювання при поступленні у стаціонар на 10-ту добу лікування

При повторному визначенні на 10-ту добу перебування у стаціонарі концентрація NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST (I) з ранніми СС-ускладненнями залишалась достовірно вищою у 2,14 рази порівняно з особами без ускладнень ($p < 0,01$), а у осіб з ГКСбелST (II) – у 1,35 рази вищою, проте достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

У пацієнтів з ГКСелST (I) за наявності ранніх СС-ускладнень спостерігали достовірне зниження концентрації NT-proBNP лише на 38,83 % ($p < 0,007$) за час стаціонарного лікування, у той час як в осіб, у яких захворювання протікало без ускладнень – на 66,95 % ($p < 0,001$).

У пацієнтів II групи (ГКСелST), у яких на госпітальному етапі розвинулись ранні СС-ускладнення спостерігали зниження концентрації NT-proBNP на 56,49 %

($p < 0,01$), а у осіб з позитивною динамікою захворювання – на 47,78 %, проте достовірної різниці виявлено не було в жодній із груп ($p > 0,05$).

Отже, при повторному визначенні біомаркера NT-proBNP в обох групах пацієнтів спостерігалась тенденція до його зниження упродовж стаціонарного етапу лікування, проте на 10-ту добу лікування показники NT-proBNP перевищували референтні значення, незалежно від перебігу ГКС.

При першому визначенні рівень ST2 у сироватці крові пацієнтів з ГКСелST (I) достовірно перевищував референтні показники, незалежно від перебігу захворювання ($p < 0,01$). У осіб з ГКСбелST (II) за наявності ранніх СС-ускладнень концентрація ST2 була достовірно вищою за референтні значення ($p < 0,001$). При сприятливому перебігу ГКСбелST (II) достовірної різниці між показниками ST2 і його пороговими значеннями не було виявлено ($p > 0,05$).

При поступленні у стаціонар концентрація ST2 у сироватці крові пацієнтів з ГКСелST (I), у яких в подальшому спостерігали розвиток ранніх СС-ускладнень, перевищувала аналогічний показник у хворих без СС-ускладнень на 32,52 % ($p > 0,05$), а на 10-й день стаціонарного лікування – була достовірно вищою на 45,5 % ($p < 0,01$) (рис. 5.5). При цьому у осіб з ГКСелST (I) при позитивній динаміці захворювання спостерігали достовірне зниження рівнів ST2 у 3,85 рази ($p < 0,01$). У пацієнтів I групи, у яких відмічали розвиток ранніх СС-ускладнень, також спостерігали достовірне зниження цього показника у 3,11 рази ($p < 0,001$), але при повторному визначенні концентрація ST2 була вища за свої референтні значення.

При першому визначенні концентрація ST2 у сироватці крові пацієнтів з ГКСбелST (II), у яких розвинулись ранні СС-ускладнення, достовірно перевищувала аналогічний показник у осіб без СС-ускладнень на 32,62 % ($p < 0,05$), а на 10-й день стаціонарного лікування – була вищою на 13,55 % ($p > 0,05$). При повторному визначенні маркера ремоделювання міокарда ST2 у пацієнтів з ГКСбелST (II), незалежно від перебігу ГКС, спостерігалась тенденція до його зниження. У осіб II групи за наявності ранніх СС-ускладнень концентрація ST2 достовірно зменшилась у 2,71 рази ($p < 0,001$), а при позитивній динаміці захворювання – у 2,11 рази ($p < 0,05$). В обох випадках на 10-й день лікування, незалежно від перебігу захворювання, середні

показники ST2 не перевищували порогових значень цього кардіомаркера (35 нг/мл) ($p < 0,05$).

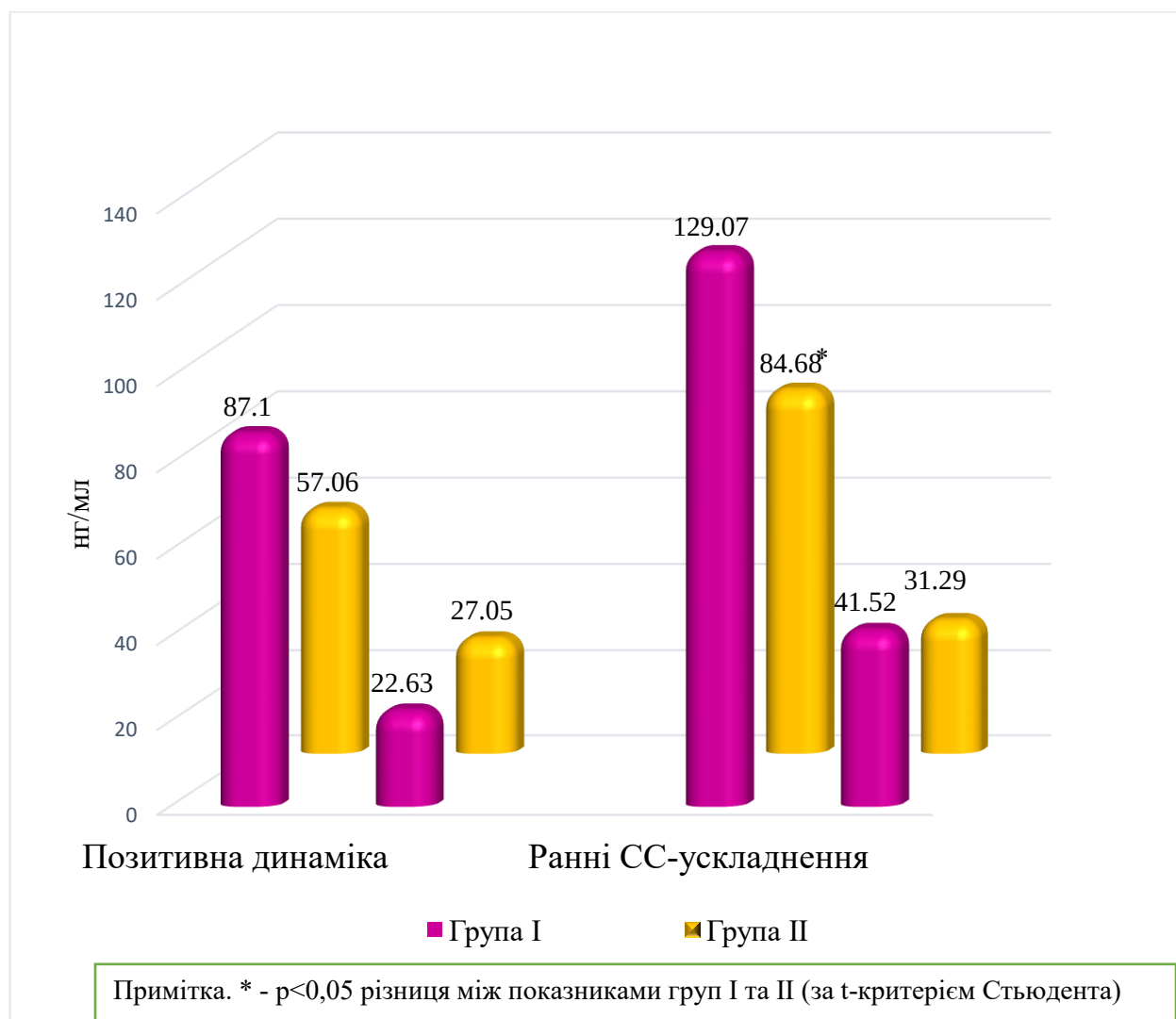


Рисунок 5.6 – Середні значення ($M \pm m$) показників ST2 (нг/мл) у пацієнтів I та II груп залежно від перебігу захворювання при поступленні у стаціонар на 10-ту добу лікування

Отже, при повторному визначенні маркера ремоделювання міокарда ST2 в усіх пацієнтів спостерігалась тенденція до його зниження. В осіб, у яких середні значення цього показника перевищували 35 нг/мл спостерігали частіший розвиток СС-ускладнень.

Аналізуючи кореляційні зв'язки та дані регресійної взаємозалежності, ми встановили, що у пацієнтів з ГКСелST (I) при поступленні у стаціонар виявлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP та появою ранніх СС-ускладнень ($r=+0,63$; $p=0,002$), таких як гостра СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, порушення ритму і провідності (рис. 5.7).

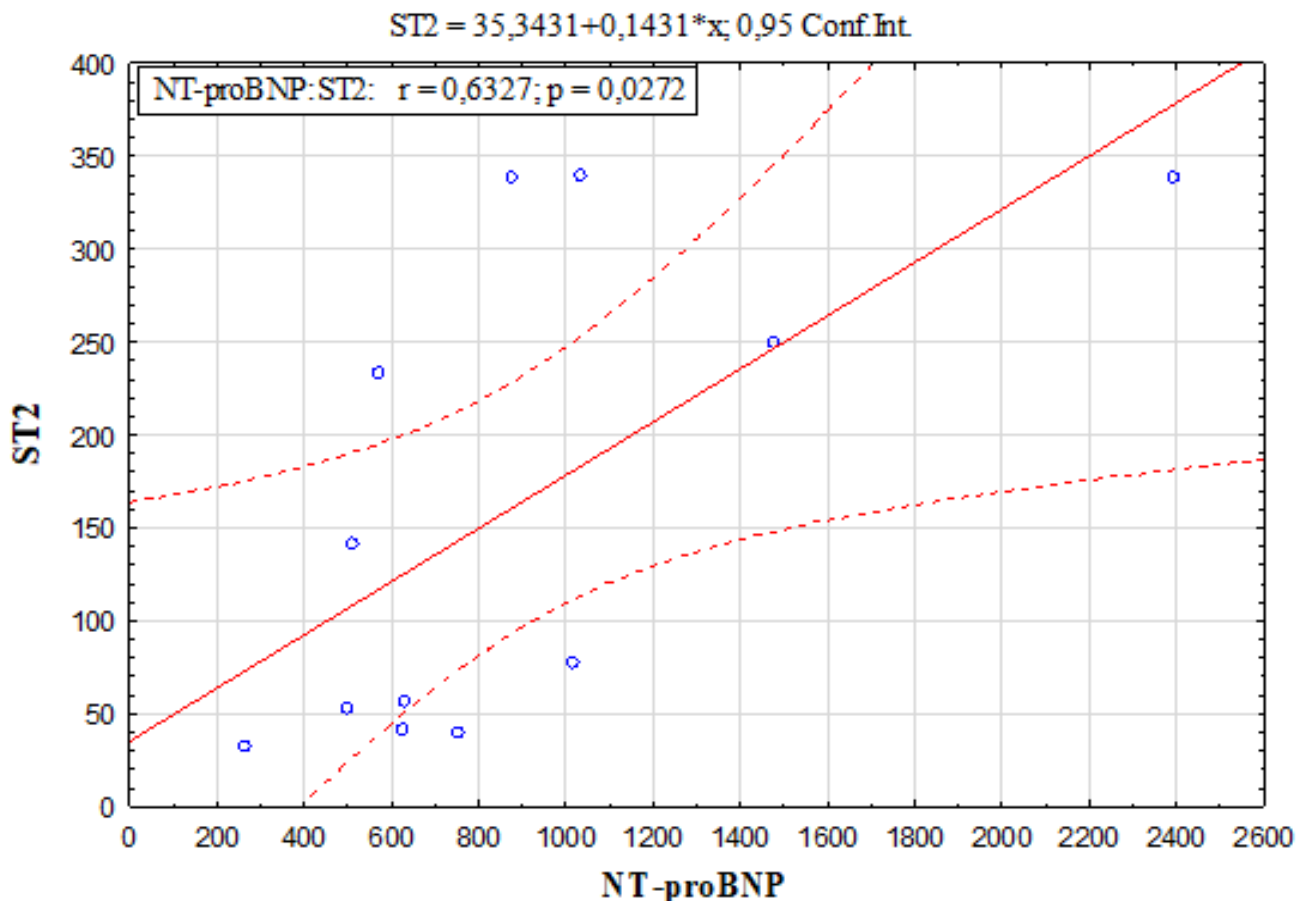


Рисунок 5.7 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів I групи при поступленні у стаціонар з ранніми СС-ускладненнями

При повторному визначенні цих показників на 10-ту добу лікування, а також їх уточнення за допомогою регресійного аналізу, у осіб I групи встановлено достовірний прямий сильний зв'язок між цими показниками ($r=+0,92$; $p<0,001$) (рис. 5.8).

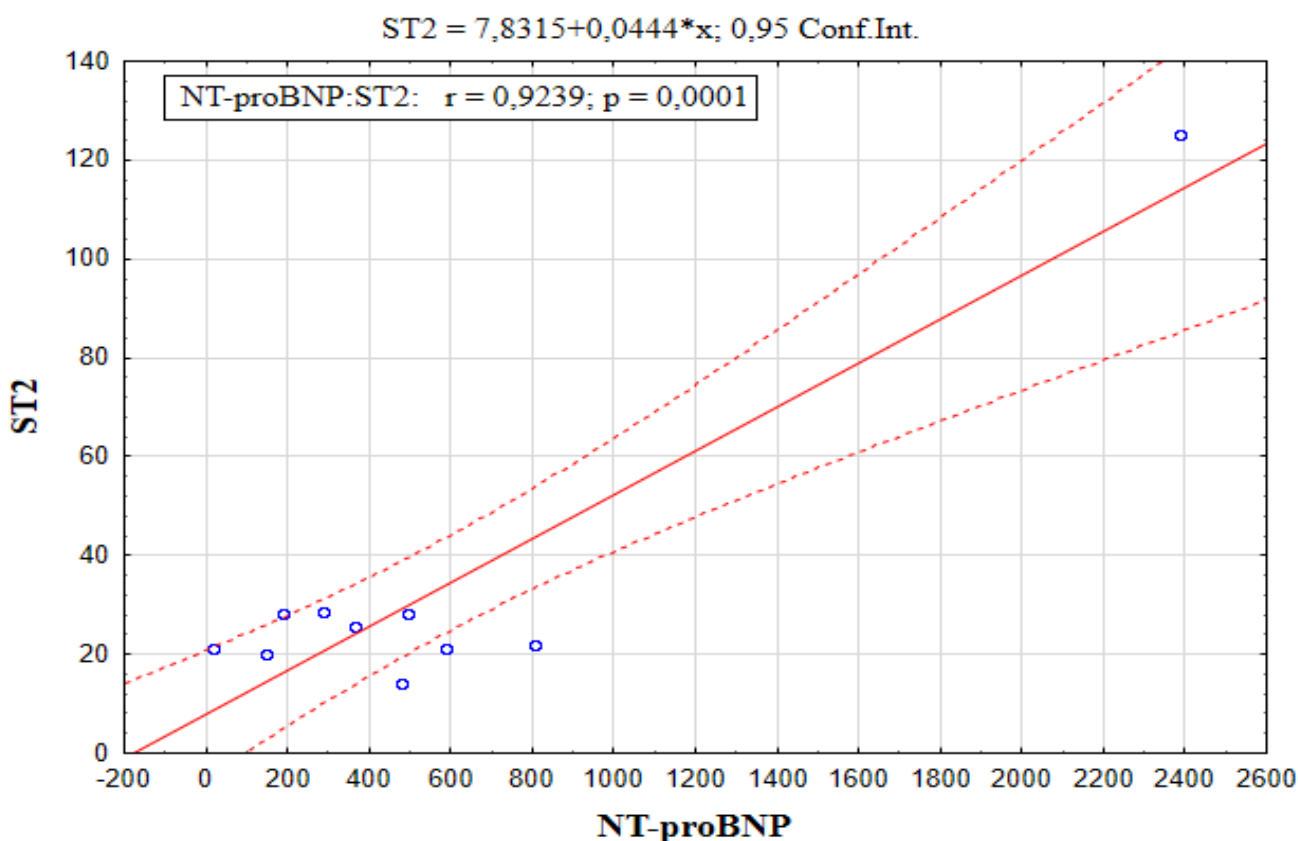


Рисунок 5.8 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів I групи на 10-й день стаціонарного лікування з ранніми СС-ускладненнями

У пацієнтів з ГКСбелST (II) при поступленні у стаціонар при аналізі кореляційних зв'язків між показниками ST2 та NT-proBNP та появою ранніх СС-ускладнень виявлено достовірний прямий середньої сили зв'язок ($r=+0,45$; $p=0,014$). Отримані дані було уточнено з допомогою регресійного аналізу (рис. 5.9).

При повторному визначенні цих показників на 10-ту добу лікування, а також їх уточнення за допомогою регресійного аналізу, у осіб II групи встановлено прямий слабкий зв'язок між цими показниками ($r=+0,06$; $p=0,78$) (рис. 5.10).

При сприятливому перебігу захворювання і показниками ST2 та NT-proBNP таких взаємозв'язків виявлено не було.

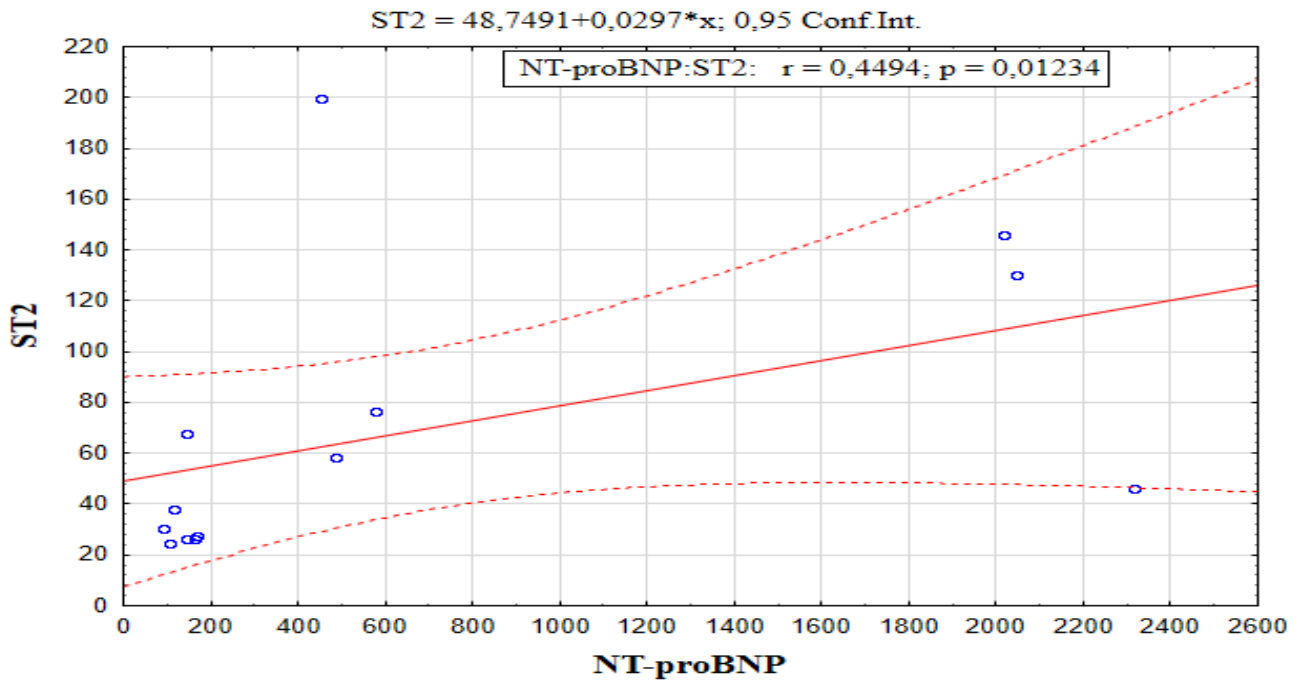


Рисунок 5.9 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів II групи при поступленні у стаціонар з ранніми СС-ускладненнями

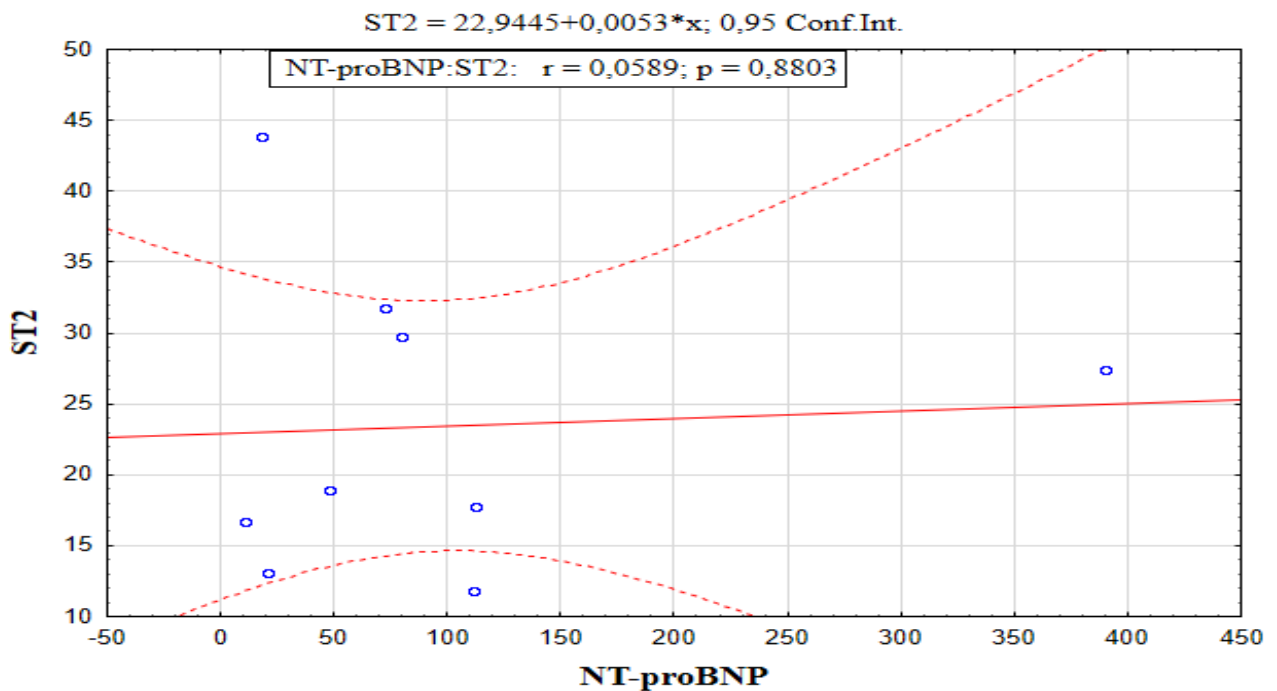


Рисунок 5.10 – Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів II групи на 10-й день стаціонарного лікування з ранніми СС-ускладненнями

Отже, показники ST2 та NT-proBNP слугують предикторами несприятливого прогнозу упродовж госпітального періоду ГІМ, оскільки одночасне підвищення цих показників вище їх порогових значень вказує на значний ризик виникнення СС-ускладнень. Таким чином, значення ST2 і NT-proBNP тісно пов'язані з важкістю перебігу ГКС упродовж стаціонарного етапу лікування.

5.4 Діагностична цінність показників ST2 і NT-proBNP у пацієнтів з ГКС та їх прогностичне значення у розвитку ранніх СС-ускладнень

Чутливість та специфічність визначають цінність методу діагностики. Чутливість (sensitivity) показників NT-proBNP і ST2 (частку вірних позитивних випадків від загального числа позитивних випадків; англ. true positive rate – TPR) визначали за формулою 5.1:

$$TPR = TP / (TP + FN) * 100 \%, \quad (5.1)$$

де TP (true positive) – кількість хворих із позитивними змінами перебігу захворювання, у яких показники NT-proBNP та ST2 дорівнювали чи перевищували відповідний рівень;

FN (false negative) – кількість хворих із позитивними змінами перебігу захворювання, у яких показники NT-proBNP та ST2 були нижчими відповідного рівня.

Специфічність (specificity) показників (частку вірних негативних випадків від загального числа негативних випадків; англ. true negative rate – TNR) визначали за формулою 5.2:

$$TNR = TN / (TN + FP) * 100 \%, \quad (5.2)$$

де TN (true negative) – кількість хворих із погіршенням стану, у яких показники NT-proBNP та ST2 були нижчими відповідного рівня;

FP (false positive) – кількість хворих із погіршенням стану, у яких показники NT-proBNP та ST2 дорівнювали чи перевищували відповідний рівень.

При проведенні ROC-аналізу у пацієнтів з ГКСелST (I) встановлено, що рівень $ST2 \geq 40,5$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 40,0 %) має AUC 0,878 (95% ДІ: 0,714-1,000; $p=0,044$), а концентрація NTproBNP ≥ 275 пг/мл (чутливість – 66,7 %, специфічність – 100 %).

специфічність – 84,2 %) має AUC 0,649 (95% ДІ: 0,127-1,000; $p=0,027$) відповідно (рис. 5.11). Ці показники можна розглядати, як маркери розвитку ранніх СС-ускладнень в гострому періоді ІМ, а саме таких як гостра СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, порушення ритму і провідності.

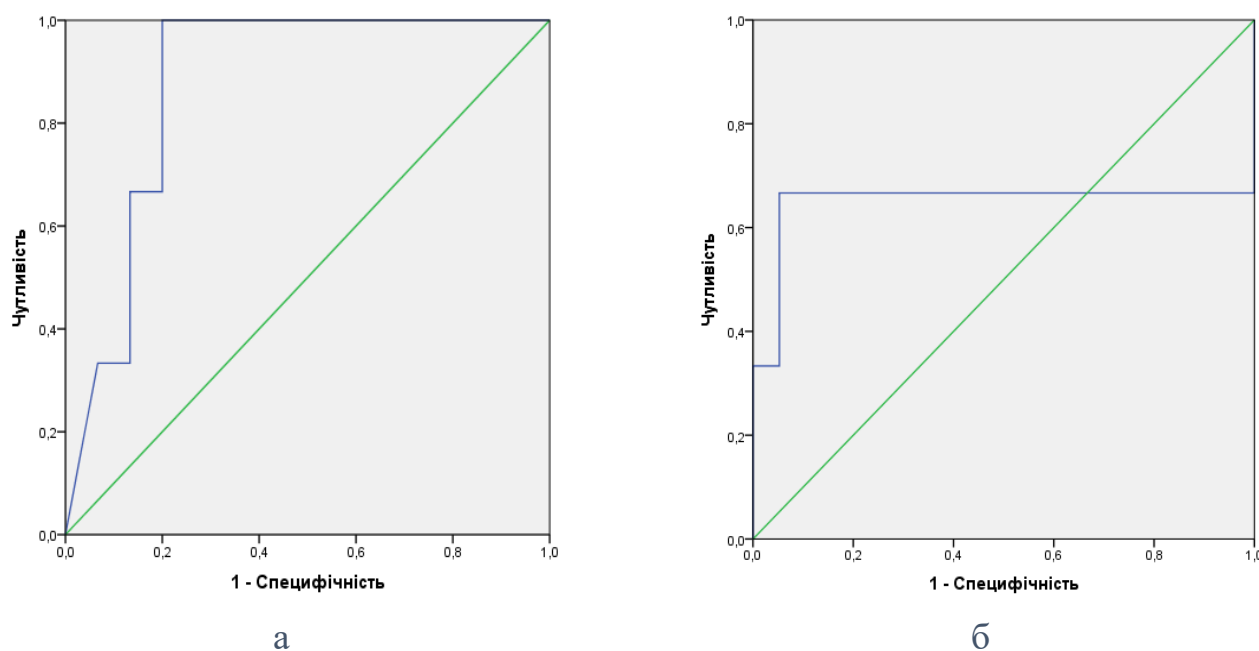


Рисунок 5.11 – ROC-крива показників ST2 (а) і NT-proBNP (б) в групі І (n=81) у стратифікації ризику виникнення ранніх СС-ускладнень

При цьому визначення комбінації обидвох біомаркерів одночасно збільшують прогностичну цінність аналізу у пацієнтів з ГКСелСТ (І) (чутливість – 92,5 %, специфічність – 74,2 %); при цьому AUC становить 0,893 (95% ДІ: 0,605-1,000; $p<0,05$), що у свою чергу дозволяє прогнозувати важчий перебіг захворювання та загрозу появи ранніх СС-ускладнень упродовж госпітального періоду стаціонарного лікування (рис. 5.12).

При проведенні ROC-аналізу у пацієнтів з ГКСбелСТ (ІІ) встановлено, що концентрація ST2 $\geq 61,25$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 85,7 %) мала AUC 0,650 (95% ДІ: 0,393-0,907; $p=0,028$) (рис. 5.13). Рівень NT-proBNP $\geq 181,5$ пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 85,7 %) мали AUC 0,705 (95% ДІ: 0,548-0,952; $p=0,103$).

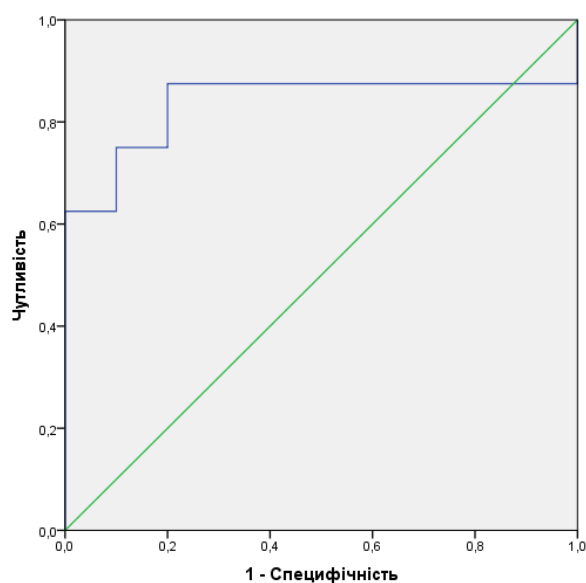
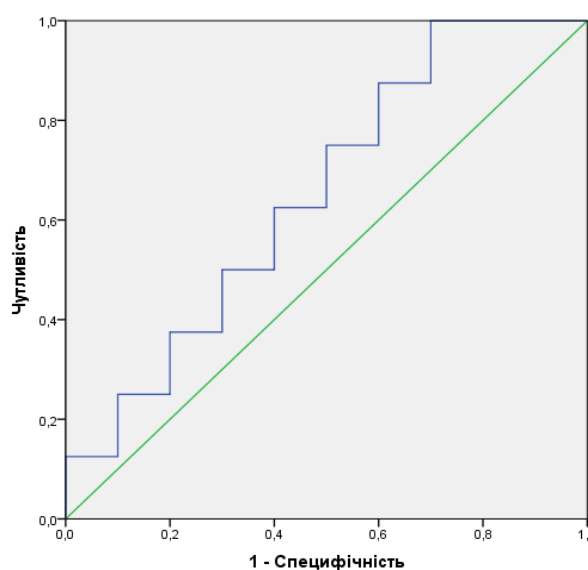
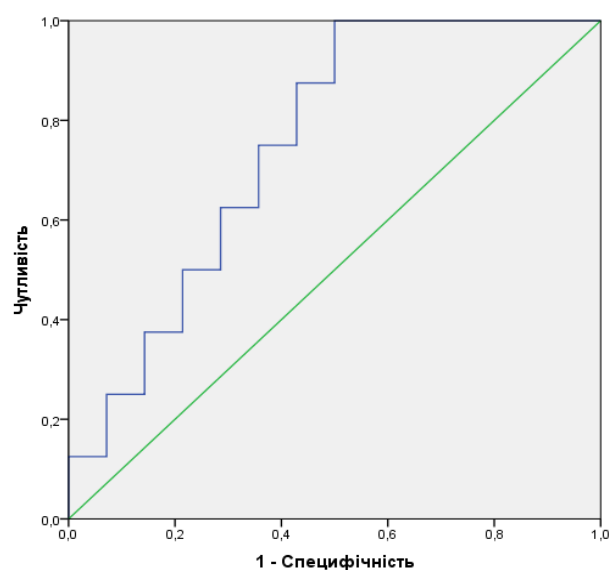


Рисунок 5.12 – ROC-крива комбінації показників ST2 і NTproBNP в групі I (n=81) у стратифікації ризику виникнення ранніх СС-ускладнень



а



б

Рисунок 5.13 – ROC-крива показника ST2 (а) і NTproBNP (б) в групі II (n=86) у стратифікації ризику виникнення ранніх СС-ускладнень

У пацієнтів з ГКСбелST (II) при визначенні комбінації обидвох біомаркерів одночасно (чутливість – 87,5 %, специфічність – 70 %) мали AUC 0,713 (95% ДІ: 0,451-0,974; $p=0,131$) (рис. 5.14).

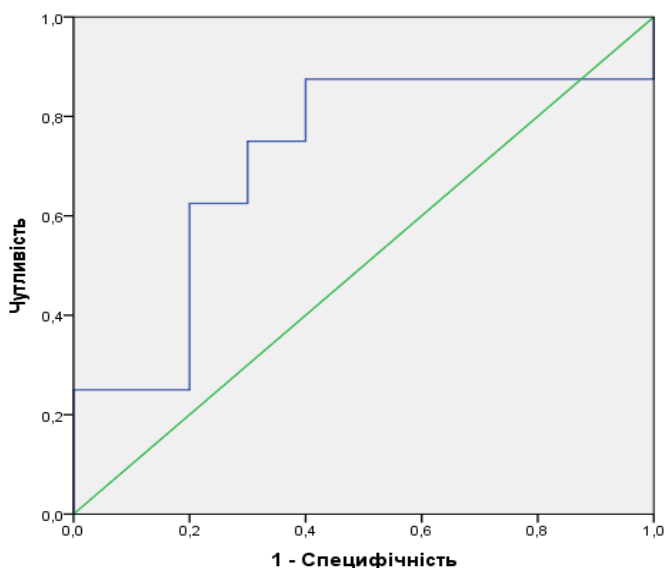


Рисунок 5.14 – ROC-крива комбінації показників ST2 (а) і NTproBNP (б) в групі II (n=86) у стратифікації ризику виникнення ранніх СС-ускладнень

Резюме. Підвищені показники ST2 корелюють з тяжкістю гострого коронарного синдрому та наявністю ознак серцевої недостатності. Вони у більшій мірі відображають тяжкість гострого коронарного синдрому, у той час як NT-proBNP – наявність серцевої недостатності. Одночасне підвищення рівнів ST2 і NT-proBNP дозволяє прогнозувати важчий перебіг захворювання та загрозу появи серцево-судинних ускладнень.

Виявлено, також, достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST (I). У осіб з ГКСбелST (II) наявні лише прямі кореляційні зв'язки середньої і слабкої сили ($p > 0,05$) між вказаними біомаркерами ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

При одночасному підвищенні рівнів показників NT-proBNP і ST2 вище їх порогових значень спостерігали підвищений ризик виникнення СС-ускладнень ГІМ упродовж стаціонарного лікування, зокрема гострої СН, гострої аневризми ЛШ, рецидивів ГІМ, а також порушень ритму і провідності.

Основні положення розділу дисертації викладені в науковій статті [6] та апробовані на наукових форумах [7-8, 38, 121].

РОЗДІЛ 6

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТРОМБОЦИТІВ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

У розділі проаналізовані ультраструктурні зміни клітин крові у пацієнтів з ІХС та морфологічні ознаки здатності тромбоцитів до активації за наявності ЦД 2-го типу та під впливом інших ФР ІХС (АГ, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості) за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження.

6.1 Ультраструктура тромбоцитів осіб контрольної групи

При ультраструктурному дослідженні клітин крові пацієнтів з групи контролю Тр мали переважно дископодібну форму. Вони були обмежені цитоплазматичною мембраною і мали схожість між собою за розмірами, конфігурацією, електронно-оптичною щільністю цитоплазми та містили класичний набір органел, зокрема поодинокі мітохондрії, тромбоцитарні та щільні гранули, відкриту канальцеву систему, мікротрубочки і мікрофіламенти (рис. 6.1).

Серед Тр переважно знаходилося 10 % «старих» кров'яних пластинок, які містили незначну кількість органел, натомість «молоді» Тр складали біля 15 % усіх пластинок. Вони були найбільших розмірів і містили значну кількість органел. У практично здорових осіб переважали «класичні» Тр, середніх розмірів, із помірною кількістю органел (10-15 α -гранул, 2-3 щільні гранули і 1-3 мітохондрії), але без псевдоподій, які би контактували між собою.

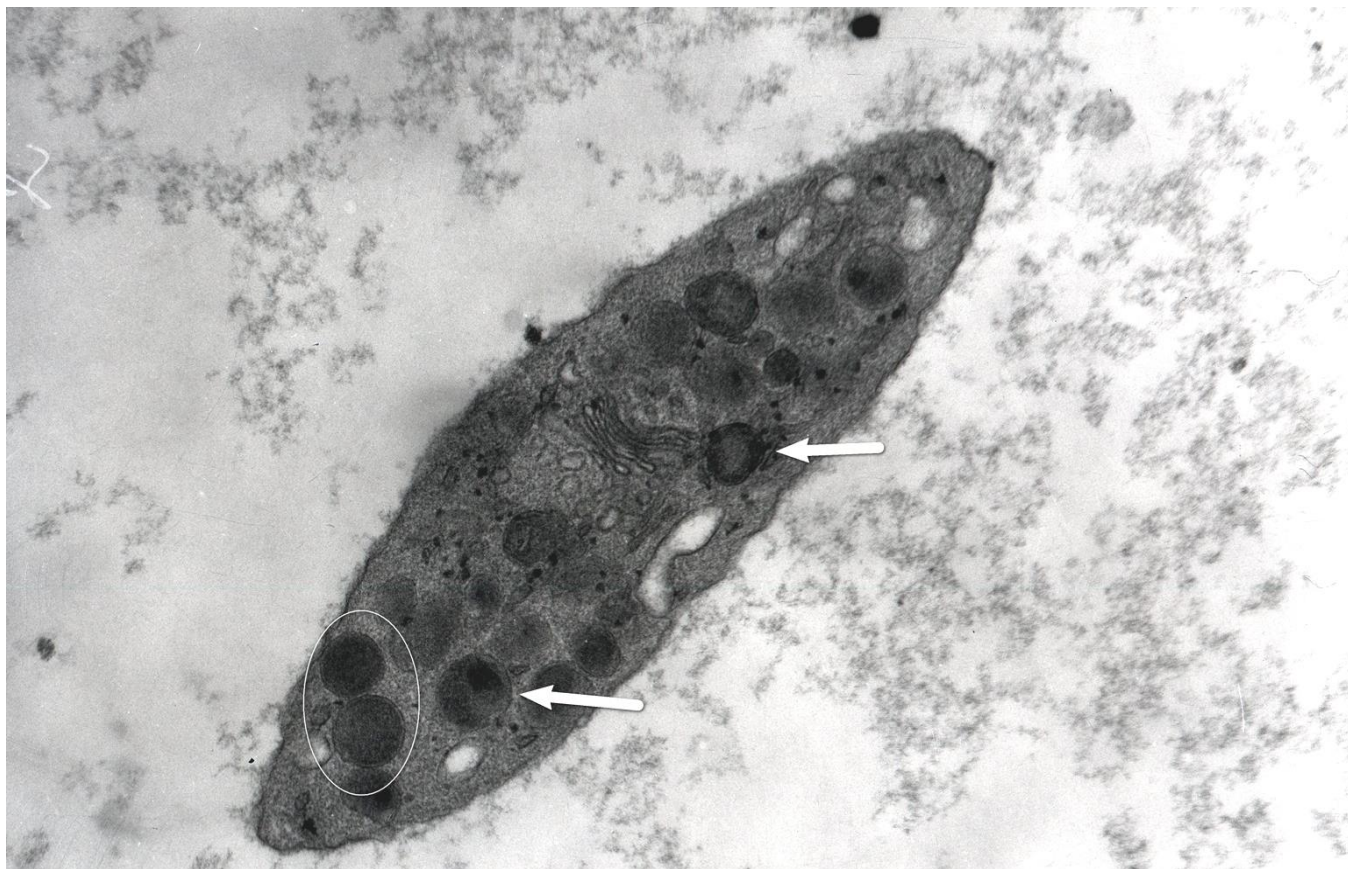


Рисунок 6.1 – Ультраструктура тромбоцита дископодібної форми, який містить значну кількість α -гранул ($\rightarrow$) та щільних гранул (O). Венозна кров.

Контрольне дослідження. Пацієнт С., 32 р. Збільш. $\times 12000$.

6.2 Ультраструктурні зміни тромбоцитів у пацієнтів з ГКС

У пацієнтів з ГКС Тр переважно мали класичні ознаки активації, які проявлялися скупченням тромбоцитарних гранул у їх центральній частині, а також наявність мікроворсинок (рис. 6.2). Також спостерігали видозмінену форму Тр (від дископодібної до сферичної) і внутрішню структуру. Деякі з них були частково або повністю дегранульовані, що не спостерігалось в групі контролю.

При цьому Тр утворюють численні вирости цитоплазми (псевдоподії), якими вони контактують між собою та з іншими клітинами крові, утворюючи клітинні асоціації або конгломерати.

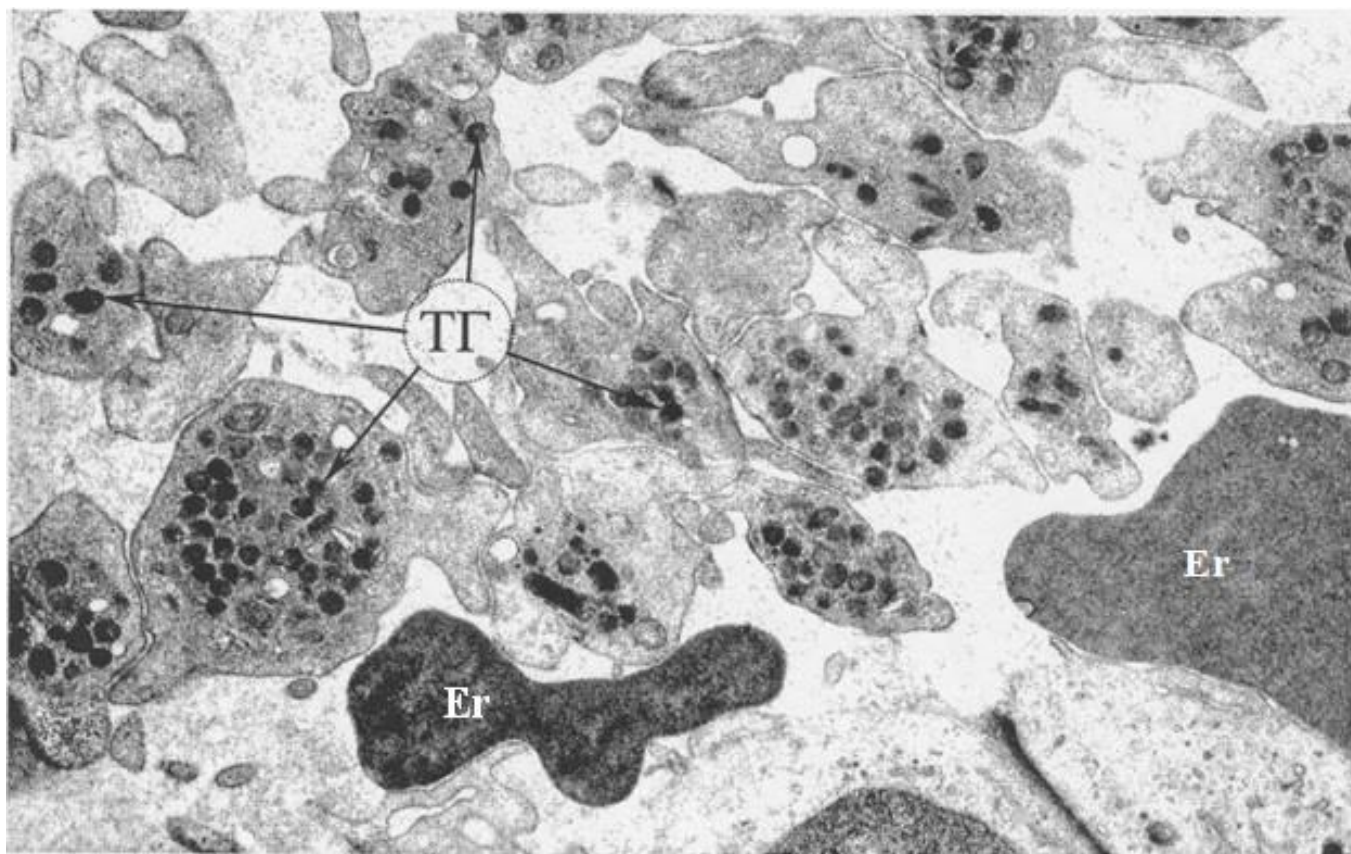


Рисунок 6.2 – Ультраструктура активованих тромбоцитів венозної крові.

Пацієнт К., 56 р. Нестабільна стенокардія. ТГ- тромбоцитарні гранули.

Er – еритроцити. Мікрворсинки (псевдоподії) (→).

Збільш. x 7000.

Необхідно зазначити, що кожен із ФР ІХС і супутніх захворювань, а також наявність тих чи інших ускладнень ГКС, значно впливають на ультраструктуру і функціональний стан Тр (рис. 6.3, рис. 6.4). Від морфо-функціонального стану Тр у свою чергу залежить їх здатність до агрегації і тромбоутворення.

Для дослідження функціональної активності Тр ми вивчали співвідношення різних за формою Тр, кількість органел і форму псевдоподій, щільність гранул. При різних ФР ІХС Тр втрачають свої функціональні властивості, а відтак – можлива поява резистентності до антитромбоцитарних препаратів (у пацієнтів з високим ризиком коронаротромбозу).

У пацієнтів похилого віку за наявності ГІМ ми спостерігали ознаки активації Тр, при цьому тромбоцитарні гранули були сконцентровані у їх центральній частині.

Деякі пластинки були частково або повністю дегранульовані. Активовані Тр контактували між собою за допомогою цитоплазматичних виступів, псевдоподій.

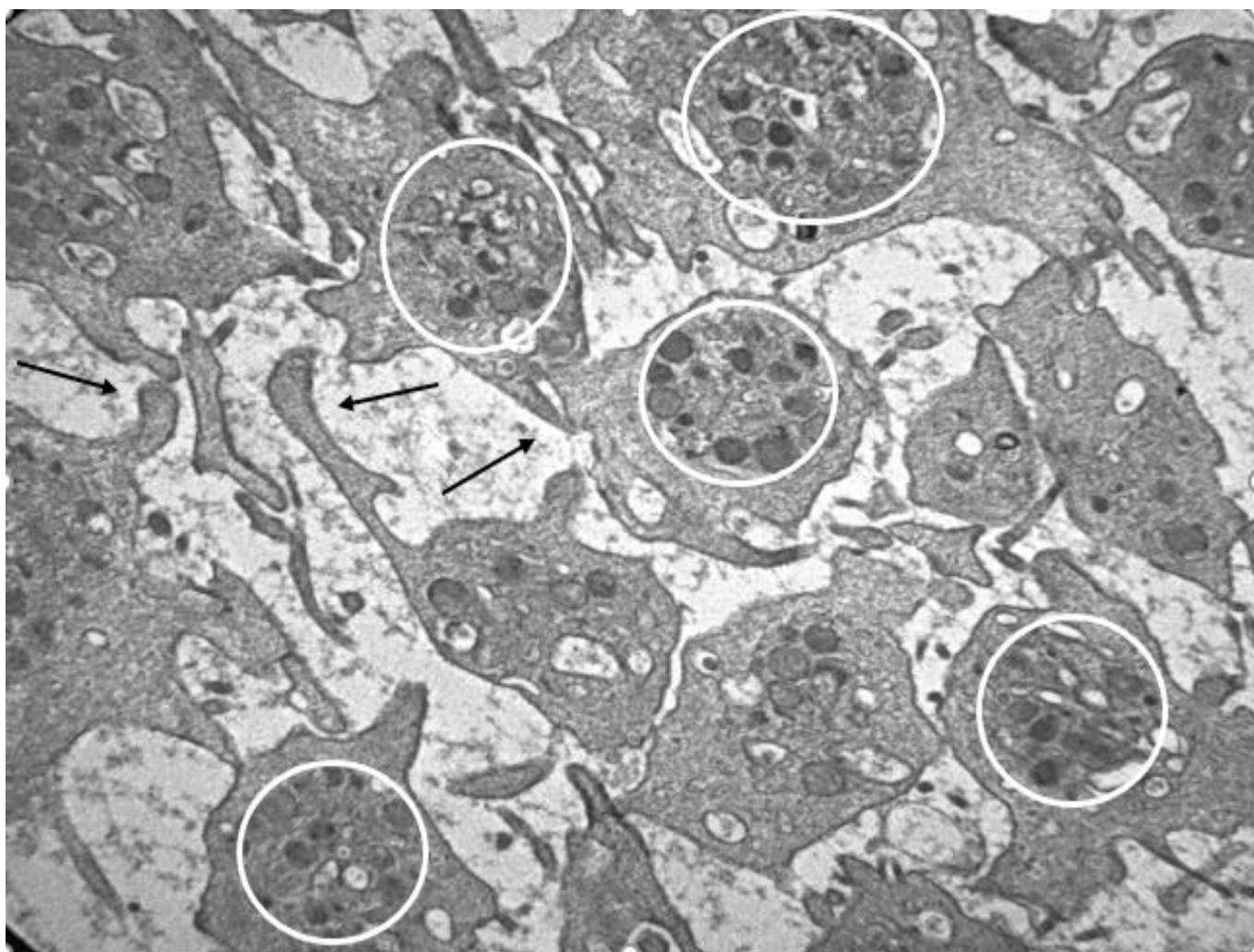


Рисунок 6.3 – Ультраструктура «активованих» і дегранульованих тромбоцитів венозної крові. Вони мають неправильну конфігурацію і утворюють чисельні псевдоподії та цитоплазматичні виступи, якими контактують між собою (→). У активованих Тр тромбоцитарні гранули сконцентровані у центральній частині пластинок (O). Пацієнтка Ф., 79 р. Гострий ІМ, рецидивуючий перебіг.

Кардіогенний шок. Повна АВ-блокада.

Збільш. x 7000.

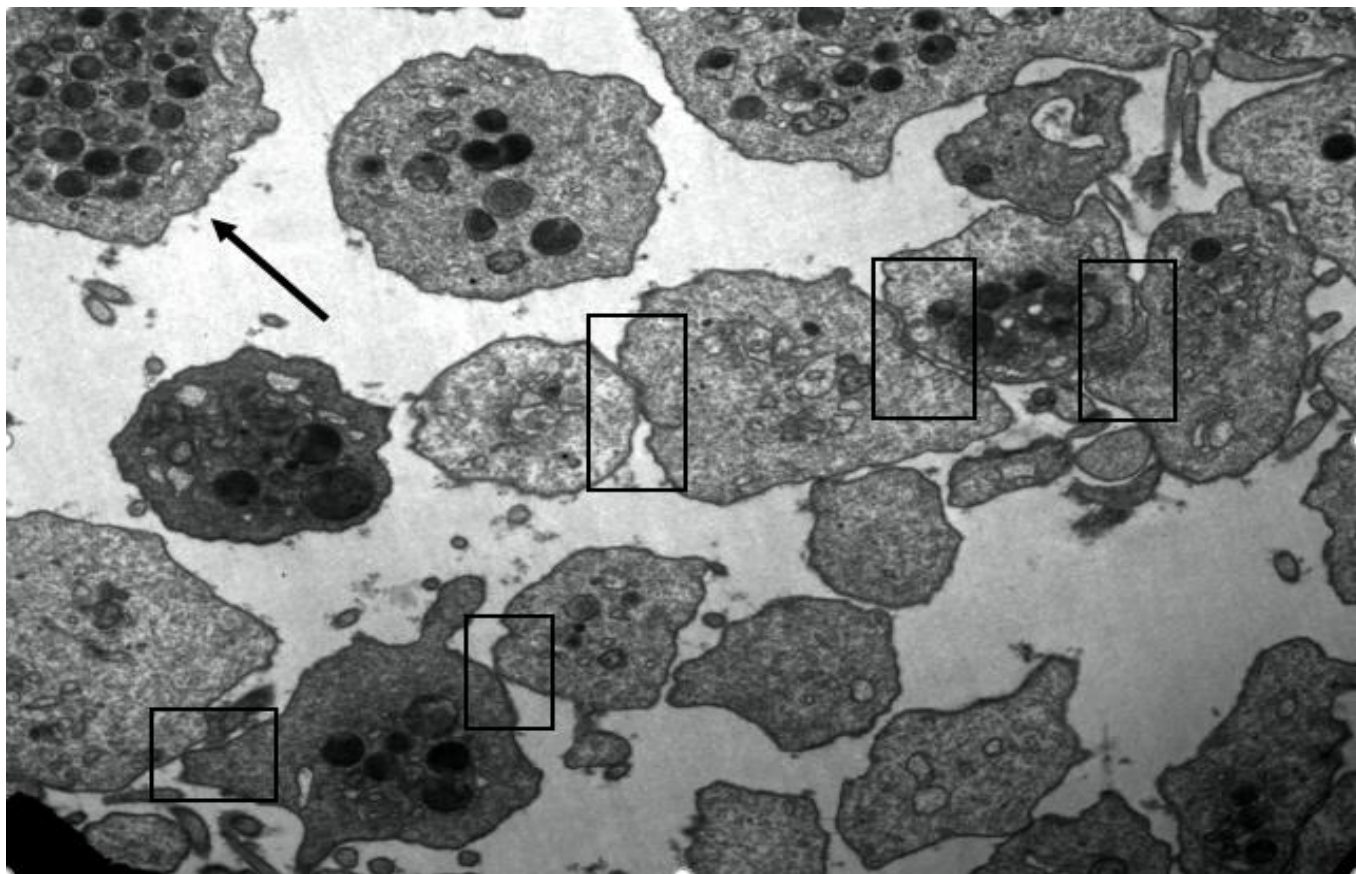


Рисунок 6.4 – Ультраструктура переважно дегранульованих і дегенеративно змінених тромбоцитів, які набувають ознак підвищеної адгезивності (□). Серед "тіней" тромбоцитів присутня тільки одна ще структурно збережена пластинка (→), яка містить значну кількість центрально розташованих гранул.

Пацієнтка С., 78 р. Гострий повторний ІМ. Післяінфарктний кардіосклероз.

Набряк легень. Збільш. x 6000.

6.3 Вплив деяких факторів ризику ІХС на ультраструктурні зміни тромбоцитів при гострому інфаркті міокарда

У пацієнтів з ГКС за наявності ЦД 2-го типу, було виявлено значний поліморфізм Тр і підвищену електронно-оптичну щільність цитоплазми, що було зумовлено, очевидно, їх кальцифікацією. Домінували дегенеративно змінені Тр, а також спостерігалися зруйновані і кальцифіковані (осміофільні) пластинки, що свідчило про їх знижену функціональну здатність.

При ЦД Тр переважно мали ознаки зниженої реактивності, що проявлялося заокругленням їх форми і зменшенням кількості тромбоцитарних гранул. Дегранульовані Тр мали тенденцію до набряку і вони гинули шляхом некрозу. Деструктивні змінені пластинки, призводили до їх «злипання» між собою, а зменшення розмірів осміофільних Тр і відщеплення псевдоподій було характерним для їх апоптозу. Злиття цитомембран поряд розташованих пластинок та їх псевдоподій свідчило про підвищену адгезивність набряклих, некротично і апоптично змінених Тр. Іноді спостерігалася взаємодія Тр з поряд розташованими лейкоцитами (рис. 6.5). Останні, як відомо, мають здатність активувати Тр і сприяти тромбоутворенню.

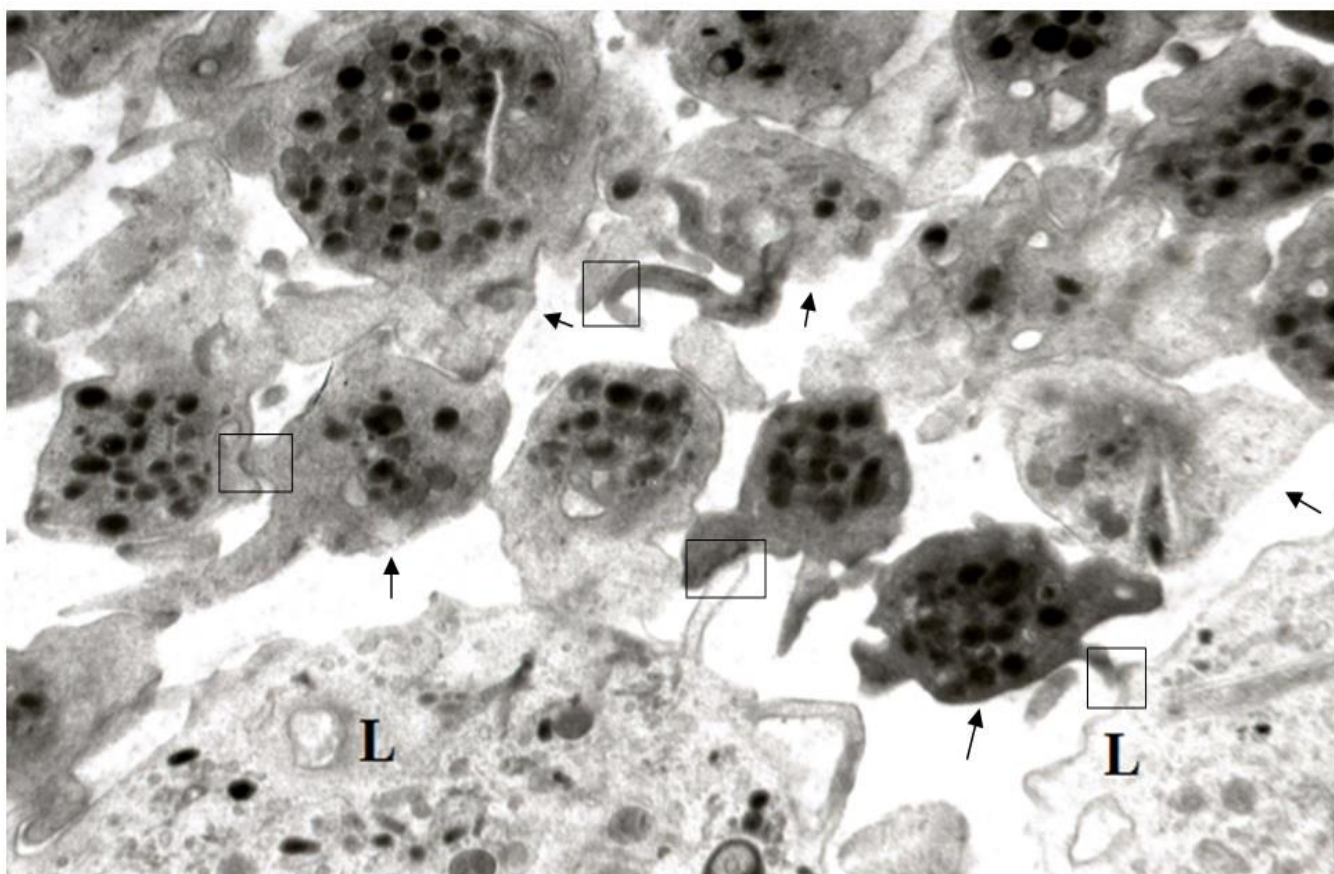


Рисунок 6.5 – Електронна мікрофотографія кальцифікованих, некротично-змінених і адгезивних Тр. Адгезія (□) різних за розмірами Тр (→) з ознаками їх кальцифікації (O) (підвищена осміофільність), апоптозу і вторинного некрозу (O). Поліморфноядерний лейкоцит (L) контактує з поряд розташованими осміофільними тромбоцитами.

Пацієнтка Н., 73 р. Гострий ІМ. ЦД 2-го типу. Набряк легень. Збільш. x 6000.

Значні зміни Тр спостерігались у пацієнтів з АГ і дисліпідемією (рис. 6.6). Звертала на себе увагу вакуолізація цитоплазми Тр та їх деформація, а також мікроклазматоз (відщеплення) цитоплазматичних виступів і псевдоподій, що належить до класичних ознак їх руйнування і загибелі шляхом апоптозу. За вказаних структурних змін Тр стають резистентними до антитромбоцитарних засобів. У той же час, вони набувають підвищеної адгезивності і здатні до агрегації між собою, що призводить до розладів кровообігу.

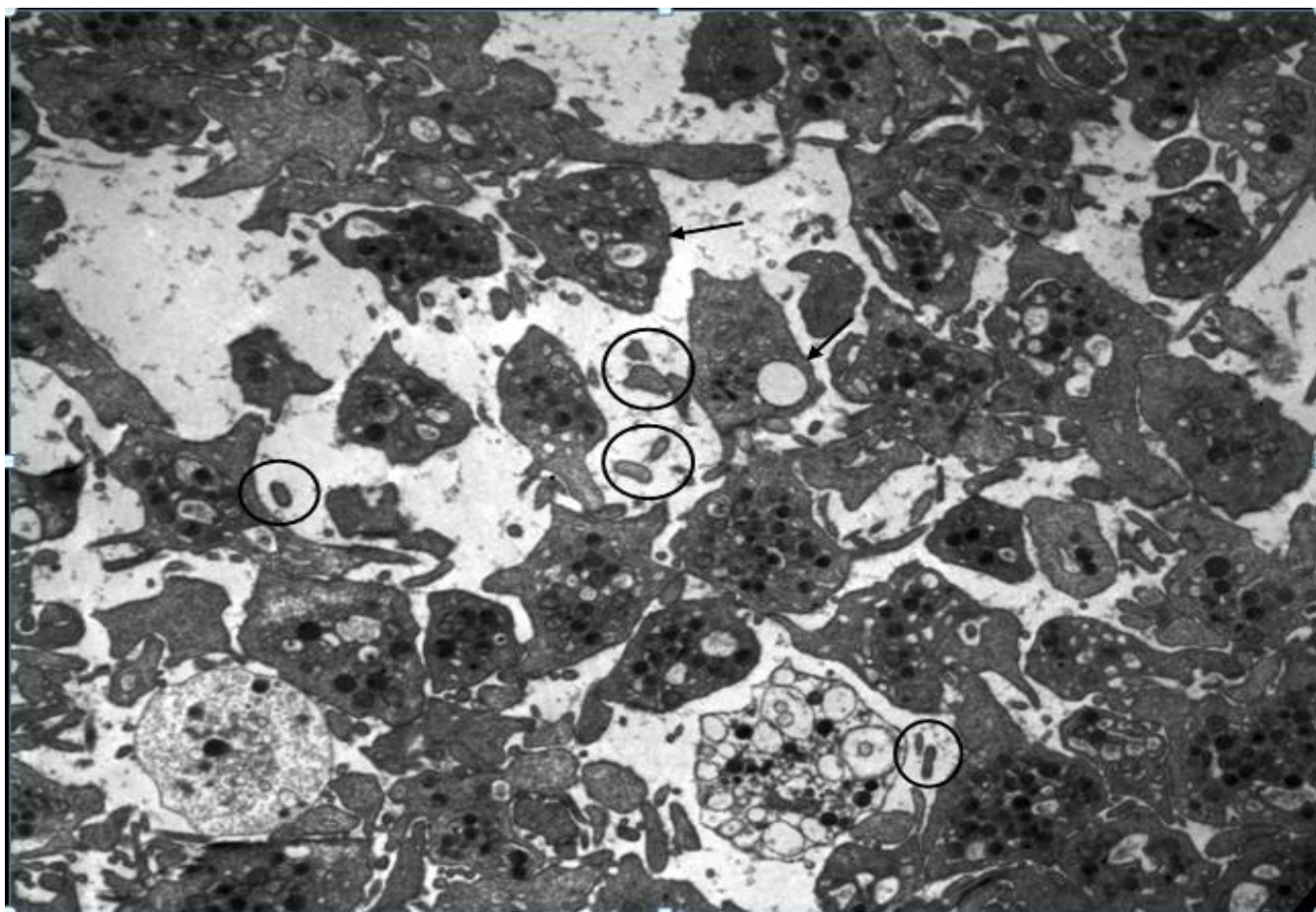


Рисунок 6.6 – Електронна мікрофотографія темних і дегенеративно змінених тромбоцитів з ознаками їх кальцифікації. Про апоптоз Тр свідчить мікроклазматоз псевдоподій (O) і вакуолізація цитоплазми (→), а також їх надмірна осміофілія.

Мультивезикулярне тільце (МВТ) як один із варіантів апоптозу Тр.

Пацієнт С., 59 р. Гострий ІМ. АГ. Дисліпідемія.

Збільш. х 5000.

Проведені нами ультраструктурні дослідження Тр крові у пацієнтів з ГКС і ЦД виявили значний відсоток дегенеративно змінених і кальцифікованих (осміофільних), з підвищеною адгезивністю, пластинок (рис. 6.7).

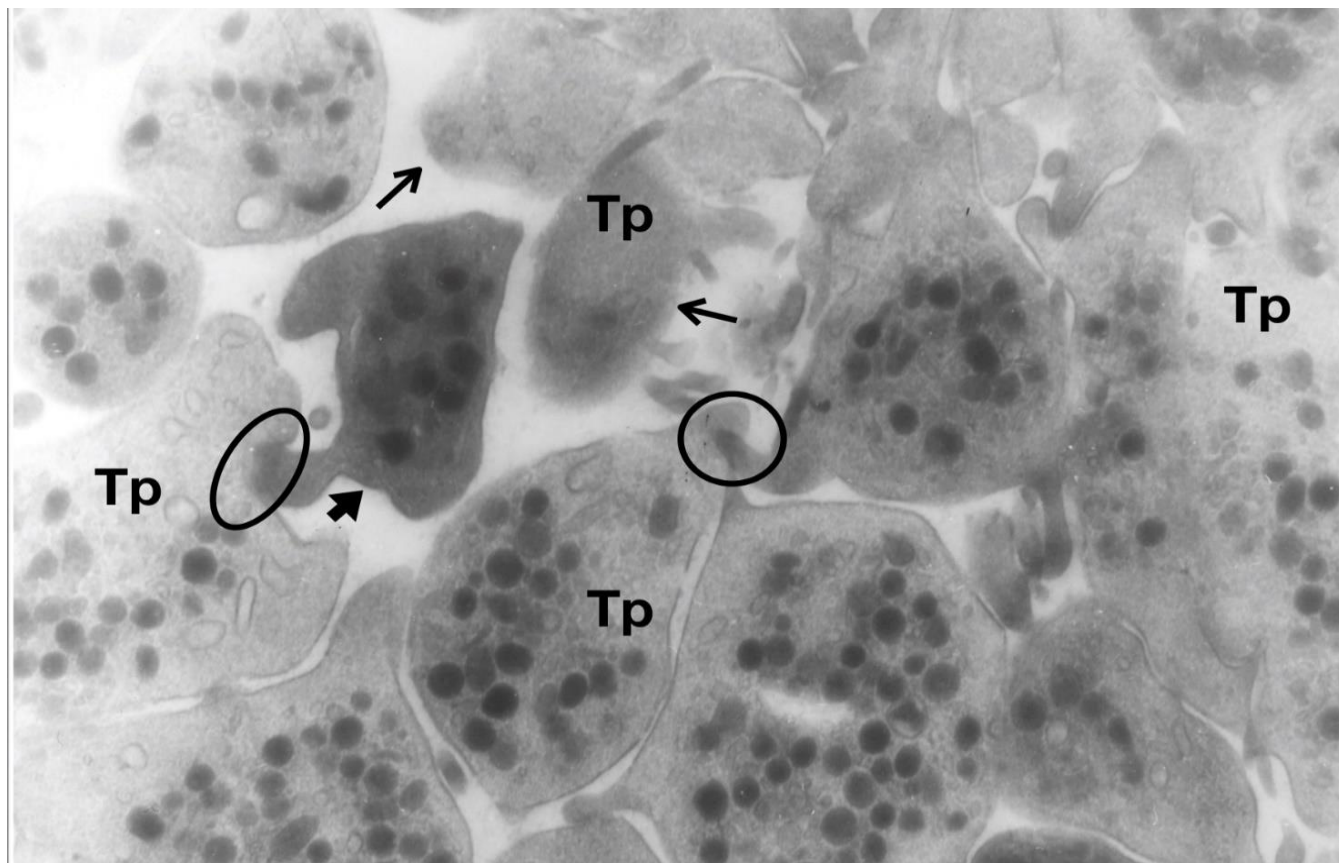


Рисунок 6.7 – Електронна мікрофотографія. Більшість Тр переважно дещо набряклі, що свідчить про їх знижену реактивність. Вони заокругленої форми і без псевдоподій, але підвищеної адгезивності (О). Деякі Тр значно кальцифіковані (►), а також дегранульовані (→). Пацієнтка Л., 75 р. Гострий ІМ. ЦД 2-го типу, середньої важкості. Набряк легень. Збільш. x 9000.

У пацієнтів, які зловживали алкоголем і захворіли на ГІМ, Тр мали свої характерні особливості. Домінував їх набряк, відтак і збільшення їх розмірів. Вони містили дегенеративно змінені органели, що свідчило про зменшення їх функціональних властивостей, але збільшену адгезивність, подібну до того, що спостерігалось у пацієнтів з ЦД (рис. 6.8). Частина Тр мала ознаки вуглеводної дистрофії (гібернації), що проявлялося нагромадженням надмірної кількості гранул

глікогену переважно в центральній частині пластинок, що призводило до зменшення їх функціональних властивостей.

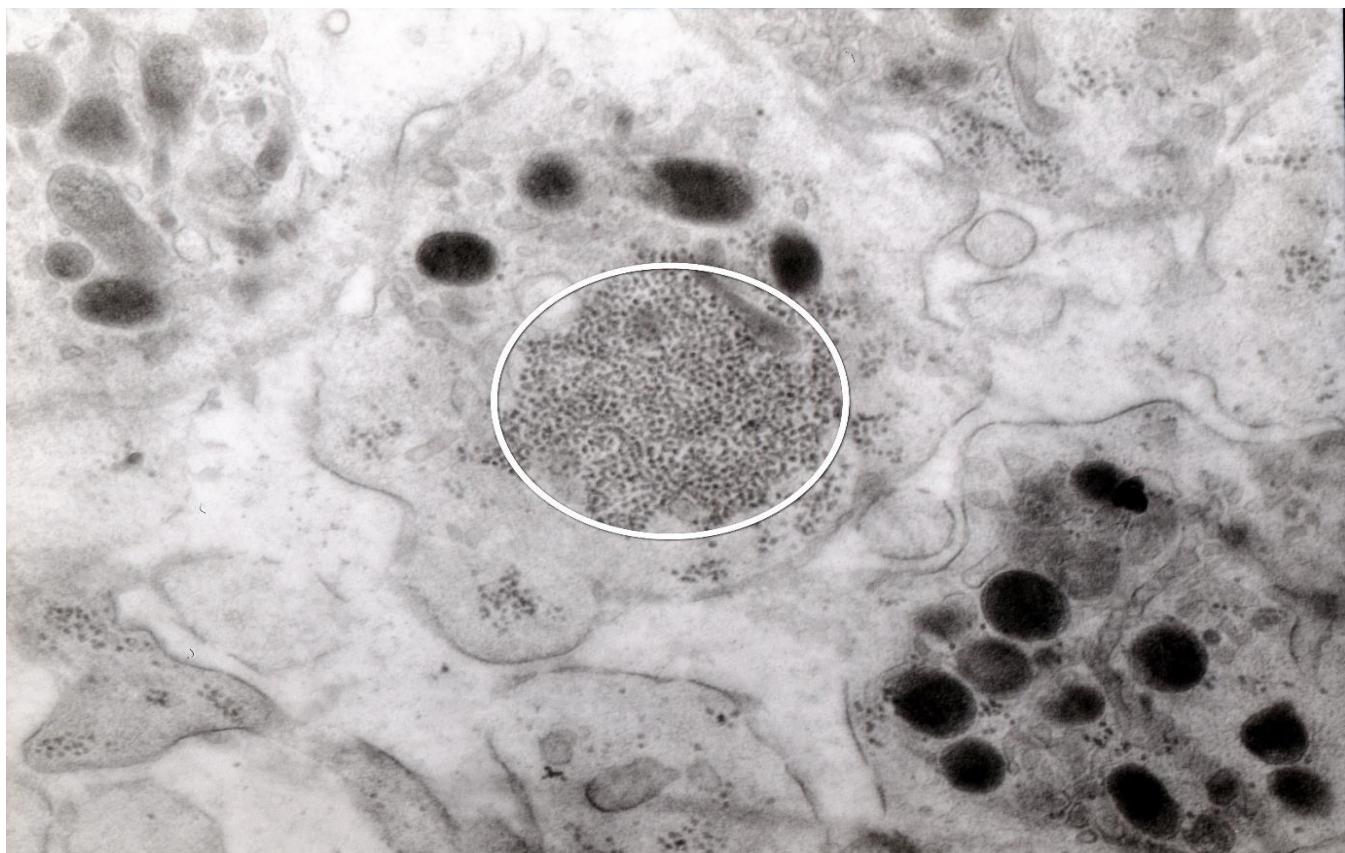


Рисунок 6.8 – Електронна мікрофотографія. Значний набряк і структурно-функціональна неоднорідність тромбоцитів під впливом надмірних доз алкоголю.

Деякі з них частково дегранульовані, а також гіберновані, про що свідчить нагромадження гранул глікогену (О) у центральній частині Тр. Пацієнт К., 54 р.

Повторний ІМ. Гостра СН. Збільш. x 12000.

При ультраструктурному дослідженні крові пацієнтів, що зазнавали впливу професійних шкідливостей, таких як пайка, зварювання, робота з лаками, фарбами, кислотами і лугами, отрутохімікатами та органічними пластмасами, а також праця в умовах пилового забруднення повітря, було виявлено, що Тр були різні за формою та розмірами, з мікроклазматозом псевдоподій. Деякі Тр мали підвищену електронно-оптичну щільність, що свідчило про їх кальцифікацію (рис. 6.9).

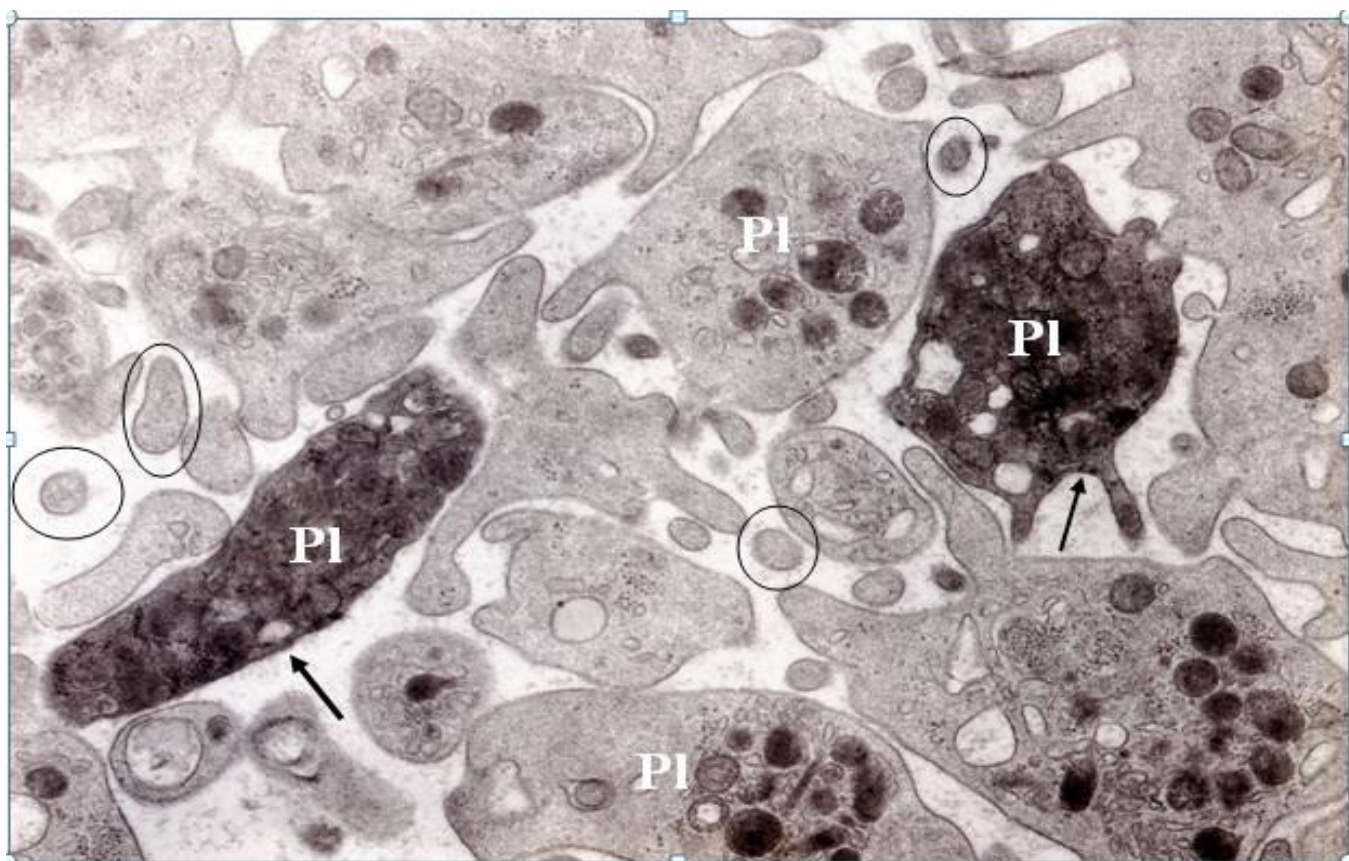


Рисунок 6.9 – Електронна мікрофотографія. Значний поліморфізм тромбоцитів (Pl) з мікроклазматозом деяких псевдоподій (O). Два тромбоцити значної електронно-оптичної щільності (→), як ознака їх кальцифікації і апоптозу. Збільш. x 8000.

Згідно результатів наших досліджень, у пацієнтів контрольної групи більшість Тр мали дископодібну форму без псевдоподій, з рівномірно розподіленими тромбоцитарними та щільними гранулами. У пацієнтів з ГКС Тр переважно були активовані, про що свідчила наявність псевдоподій та зосередження тромбоцитарних гранул у їх центральній частині (з чітко збереженою функціональною активністю). В основній групі пацієнтів за наявності таких ФР ІХС як ЦД, професійні шкідливості (рис. 6.10), гіперхолестеринемія, куріння, вживання надмірних доз алкоголю, похилий вік пацієнтів, більшість Тр набували дегенеративних змін, ознак підвищеної адгезивності, схильності до агрегації, а також кальцифікації, вакуолізації і апоптозу.

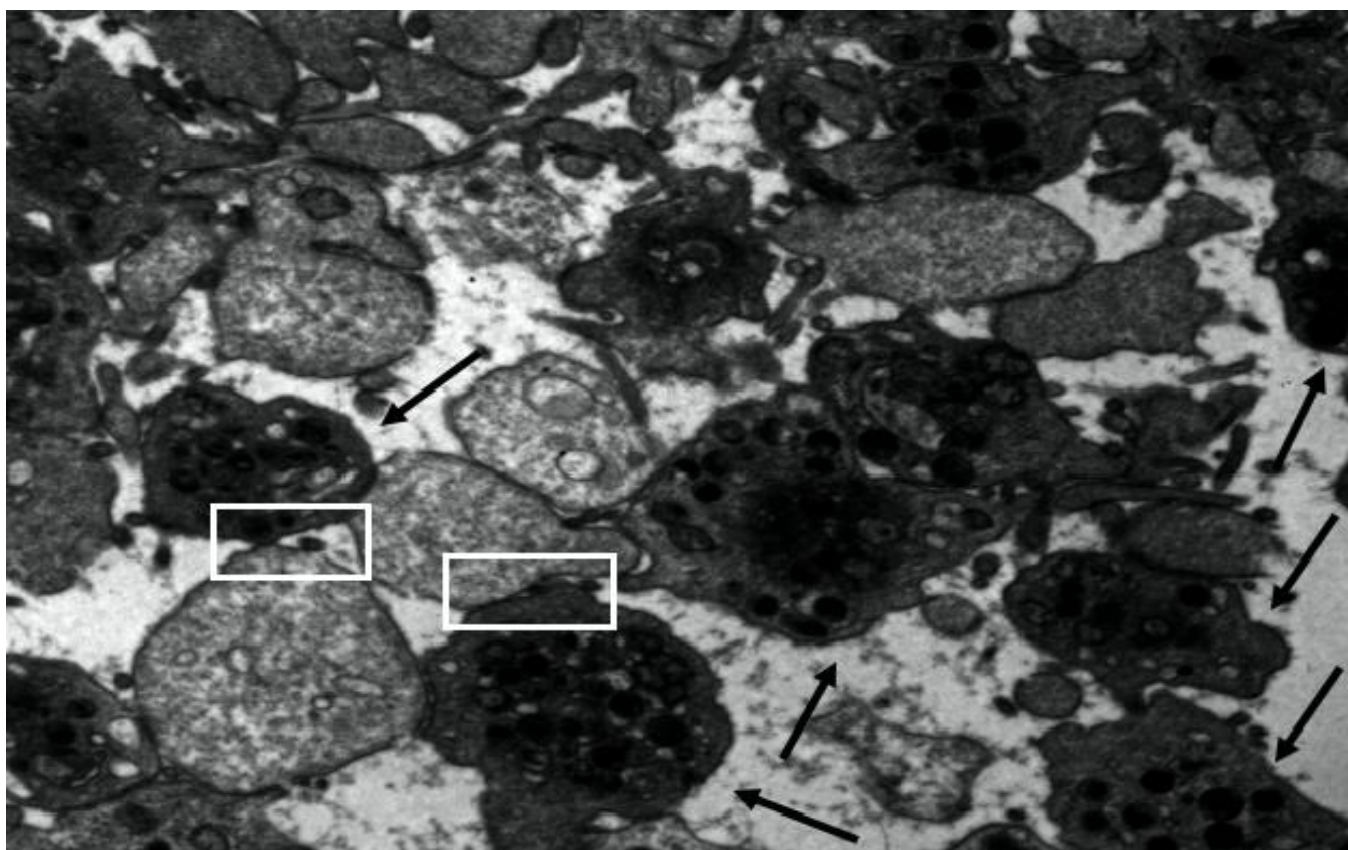


Рисунок 6.10 – Електронна мікрофотографія. Ультраструктурно присутні дві категорії Тр: кальцифіковані (→) з вакуолізацією осміюфільної цитоплазми (класичні ознаки апоптозу Тр) і дегранульовані – з повною відсутністю цитоплазматичних органел. Обидві категорії Тр мають ознаки підвищеної адгезивності (□) та резистентності до антитромбоцитарних препаратів. Пацієнтка П., 61р. Гострий ІМ, повна АВ-блокада. Пароксизм фібриляції передсердь. Гіпертонічна хвороба. ЦД 2 типу. Проф. шкідливість – пайка упродовж 20 років. Збільш. х 6000.

Особливої уваги заслуговують Тр з ознаками кальцифікації цитоплазми, про що свідчить її надмірна осміюфільність (візуально підвищена електронно-оптична щільність цитоплазми Тр) як ознака їх апоптозу. Вказані ультраструктурні зміни Тр, 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 Тр іонами Ca^{2+} , що, очевидно, призводило до зниження функціональних властивостей Тр, їх дегенерації, кальцифікації і апоптозу.

Резюме. За допомогою електронно-мікроскопічних досліджень крові пацієнтів з ГКС і різними факторами ризику ІХС, нами виявлено дегенеративні зміни Тр, 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 Тр є високий ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема розвитку інфаркту міокарда, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом ВА.

Наявність у пацієнтів з ГКС таких факторів ризику ІХС як ЦД 2-го типу та професійних шкідливостей призводить до кальцифікації та підвищення адгезивності Тр, активації процесів апоптозу та руйнування цих клітин крові.

Проведені нами ультраструктурні дослідження Тр крові у пацієнтів з ГКС і ЦД виявили значний відсоток дегенеративно змінених і кальцифікованих (осміофільних) пластинок.

Основні положення розділу дисертації викладені в науковій праці [179], апробовані на науковому форумі [180], а також отримано 1 патент на корисну модель [49].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 167 пацієнтів з ГКС, з яких 81 особа з діагнозом ГКСелST та 86 пацієнтів з ГКСбелST з метою з'ясування особливостей його клінічного перебігу залежно від наявності ЦД 2-го типу та інших факторів ризику ІХС, а саме АГ, дисліпідемії, куріння, надмірного вживання алкоголю, обтяженого спадкового анамнезу чи професійно-шкідливої праці для покращення діагностики і лікування цієї категорії пацієнтів.

Типовий больовий перебіг спостерігали у $85,19 \pm 3,95$ % пацієнтів з ГКСелST і у $82,56 \pm 4,09$ % осіб з ГКСбелST ($p > 0,05$). $18,52 \pm 4,32$ % пацієнтів з ГКСелST скаржились на відчуття задишки у стані спокою, яка була еквівалентом СН, у той час як лише у $6,98 \pm 2,75$ % осіб із ГКСбелST відмічали ці скарги ($p < 0,05$). Задишку при фізичному навантаженні спостерігали у $46,91 \pm 5,54$ % з ГКСелST і $50,00 \pm 5,39$ % з ГКСбелST ($p > 0,05$).

Серед клінічних проявів ГКС у пацієнтів були наявні і інші скарги, зокрема загальна слабкість, нудота, болі в епігастральній ділянці, а також дискомфорт у ділянці серця. Деякі особи відмічали помірні за інтенсивністю стискаючі болі у грудній клітці без типової іррадіації. За наявності коморбідного ЦД 2-го типу велику частку становили асимптомні пацієнти (як наслідок діабетичної автономної кардіальної нейропатії), натомість домінувало відчуття задишки (як еквівалент ангінозного болю).

Різноманітність клінічних проявів зумовлена присутністю у пацієнтів з ГКС різних ФР ІХС і супутніх захворювань (ЦД 2-го типу, АГ, куріння, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, а також професійні шкідливості) та їх поєднанням.

За даними Всесвітнього реєстру GRACE, наявність атипичного больового синдрому у 25 % випадків ГКС викликає значні труднощі у своєчасній діагностиці ГІМ [128]. За нашими спостереженнями $54,32 \pm 5,53$ % осіб з ГКСелST були госпіталізовані упродовж перших 6 годин від моменту захворювання. Ще $29,63 \pm 5,07$ % пацієнтів ГКСелST звернулося за медичною допомогою через 6-12 годин від появи больового синдрому, а $8,64 \pm 3,12$ % осіб – через 12-24 години. Пізня

госпіталізація (після 24 годин) спостерігалась лише у 6 пацієнтів ($7,41 \pm 2,91$ %) з ГКСелST.

Серед пацієнтів з ГКСбелST лише $36,05 \pm 5,18$ % осіб були госпіталізовані у стаціонар упродовж першої доби від моменту захворювання. Решта $63,95 \pm 5,18$ % пацієнтів звернулися за медичною допомогою через 1-3 доби від початку симптомів.

Така ситуація зумовлена відсутністю характерного для ГКС типового больового синдрому, а наявністю атипової симптоматики, яка не розцінювалась пацієнтами як «крик серця про допомогу», а відтак, і пізнім зверненням за медичною допомогою. Таким чином, реваскуляризація міокарда, зокрема стентування ВА, було проведене $87,65 \pm 3,66$ % пацієнтів з ГКСелST. У 10 випадках ГКСелST реваскуляризація міокарда не проводилась у зв'язку з пізньою госпіталізацією понад 24 години (6 осіб), алергічною реакцією на йод (1 пацієнт) та відмовою пацієнтів (3 особи). Серед пацієнтів з ГКСбелST первинне стентування ВА було проведене усім пацієнтам із високим ризиком за шкалою GRACE >140 балів ($50,00 \pm 5,39$ % випадків). 7 пацієнтів було скеровано для проведення АКШ, а ще 8 осіб отримували оптимальне медикаментозне лікування через відмову від стентування.

У 5 осіб з типовою клінічною та ЕКГ-картиною для ГКС під час проведення КАГ виявили ММ. Решта пацієнтів були з низьким ступенем ризику ішемії за шкалою GRACE (1-108 балів) чи відсутністю гемодинамічно значимих уражень ВА за результатами КАГ (23 особи).

За нашими спостереженнями у обох групах пацієнтів з ГКС за наявності ЦД 2-го типу частіше виявляли багатосудинні ураження ВА за результатами КАГ, порівняно з особами без супутнього ЦД ($p > 0,05$), що зумовлювало тяжчий перебіг та гірший прогноз захворювання у цієї категорії пацієнтів.

Ускладнення упродовж госпітального періоду ІМ частіше спостерігалися серед осіб з ГКСелST порівняно з ГКСбелST, особливо у тих осіб, яким реваскуляризація міокарда не була проведена. У пацієнтів з ГКСелST достовірно частіше відмічали гостру СН (III-IV клас за Killip), формування гострої аневризми ЛШ, повну АВ-блокаду, а також синдром подовженого чи вкороченого інтервалу QT, порівняно з

особами з ГКСбелСТ ($p < 0,05$). Диссекція інтими артерії, а також гострий тромбоз стента зустрічались у незначного відсотка осіб при проведенні стентування ВА.

У той же час, у пацієнтів, які відмовилися від КАГ, а також у яких не було показів до стентування ВА з огляду на пізню госпіталізацію, застосування лише «оптимальної медикаментозної терапії» частіше супроводжувалося ускладненнями, у тому числі рецидивами ГІМ.

За даними багатьох епідеміологічних досліджень велика роль належить атеросклеротичному ураженню стінки артерій внаслідок впливу класичних ФР: АГ, дисліпідемія, ЦД 2-го типу, надмірна маса тіла [218, 238]. У пацієнтів із ССЗ за наявності ЦД 2-го типу є достовірно нижча виживаність та більша кількість судинних ускладнень, порівняно з особами без цього коморбідного захворювання, упродовж 5-річного періоду спостереження [101]. Також ризик розвитку атеросклерозу та ІХС суттєво збільшується через недотримання здорового способу життя та харчування, поширеність куріння, алкоголізму, недостатність фізичної активності, особливо серед молоді та населення працездатного віку [201]. Відомо, що причиною розвитку ГКС у осіб «молодого» віку є вплив ксенобіотиків, які мають прямий токсичний вплив на міокард та ушкоджують ендотелій судин [87, 192, 165].

Результати дослідження EUROASPIRE IV показали, що в Україні поширеність основних ФР ІХС є значно вищою порівняно із загальноєвропейськими державами. У нашій державі АГ зустрічалась у 73 % пацієнтів, дисліпідемія, зокрема підвищення рівня ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л – 88 % осіб, а ЦД 2-го типу і куріння – у 38 і 28 % жителів відповідно [51, 102].

Згідно результатів наших досліджень виявлено, що найбільш поширеними класичними ФР ІХС у пацієнтів з ГКС також є АГ ($95,06 \pm 2,41$ % (I) та $83,72 \pm 3,98$ % (II), $p > 0,05$), дисліпідемія ($53,09 \pm 5,54$ % (I) проти $67,44 \pm 5,05$ % (II), $p < 0,01$) і куріння ($62,96 \pm 5,37$ % (I) проти $46,51 \pm 5,38$ % (II), $p > 0,05$). ЦД 2-го типу було виявлено у $23,46 \pm 4,71$ % пацієнтів з ГКСелСТ та у $13,95 \pm 3,74$ % осіб з ГКСбелСТ ($p > 0,05$). Щодо обтяженої спадковості у розвитку ІХС, а також вживання надмірних доз алкоголю, то не було виявлено достовірної різниці між вказаними групами пацієнтів. Частка осіб, праця яких була пов'язана зі шкідливим виробництвом (контакт з

ксенобіотиками) була достовірно вища у пацієнтів з ГКСбелST, порівняно з особами з ГКСелST ($39,53 \pm 5,27$ % проти $23,46 \pm 4,71$ %) ($p < 0,01$).

У пацієнтів з ГКСелST і ГКСбелST у віці до 44 років поширеність основних ФР ІХС є незначною, але з віком спостерігається тенденція до їх збільшення. Проте у пацієнтів з ГКСбелST у віці понад 60 років достовірно частіше виявляли ЦД 2-го типу ($p < 0,05$).

Відомо, що при поєднанні трьох ФР ІХС, загроза виникнення коронарної смерті зростає у 8 разів, при наявності двох факторів - у 4 рази, одного – удвічі, порівняно з особами цього ж віку, але без наявності вказаних ФР [90, 100]. У нашому дослідженні у більшості пацієнтів обох груп були присутні одразу 3-4 ФР ІХС ($56,79 \pm 5,50$ % (I) і $55,81 \pm 5,36$ % (II), $p > 0,05$). Отримані результати свідчать, що більше уваги слід приділяти боротьбі з ФР ІХС, і таким чином попереджувати розвиток ГКС.

Згідно наших спостережень, встановлено, що відносний ризик виникнення ГКС при наявності ЦД 2-го типу є на 24 % більшим у пацієнтів з ГКСелST, ніж у пацієнтів із ГКСбелST ($RR = 1,24 \pm 0,22$ [0,15-2,34]), а куріння – на 20 % відповідно ($RR = 1,20 \pm 0,16$ [0,15-2,26]). У той же час ризик виникнення ГКС за наявності дисліпідемії є на 56 % більшим у пацієнтів ГКСбелST, ніж у осіб з ГКСелST ($RR = 1,56 \pm 0,17$ [0,40-2,72]). Схожа тенденція спостерігається за наявності в анамнезі у пацієнтів тривалого контакту з виробничими шкідливостями: відносний ризик виникнення ГКС також у пацієнтів ГКСбелST на 53 % більший, порівняно з особами із ГКСелST ($RR = 1,53 \pm 0,19$ [0,35-2,70]).

Серед пацієнтів з ГКСбелST куріння на 53 % ($RR = 1,53 \pm 0,24$ [0,31-2,76]), а вживання надмірних доз алкоголю на 24 % ($RR = 1,24 \pm 0,27$ [0,12-2,36]) сприяє виникненню ГКСбелST. Дисліпідемія у 2,5 рази ($RR = 2,49 \pm 0,33$ [0,70-4,29]) спричинює більший ризик виникнення НС. ЦД 2-го типу на 44 % ($RR = 1,44 \pm 0,36$ [0,14-2,74]) сприяє виникненню НС, обтяжена спадковість – на 23 % ($RR = 1,23 \pm 0,27$ [0,11-2,35]), а професійно-шкідлива праця – на 30 % ($RR = 1,30 \pm 0,25$ [0,16-2,44]).

Біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та прогнозуванні ряду ССЗ, зокрема ІХС і ГКС. Згідно результатів наших досліджень, при аналізі показників біомаркерів NT-proBNP і ST2 виявлено, що при поступленні у стаціонар середні рівні

NT-proBNP були вищими у пацієнтів із ГКСелST ($779,41 \pm 57,86$ пг/мл) порівняно з пацієнтами з ГКСбелST ($588,96 \pm 82,47$ пг/мл, $p > 0,05$). При повторному визначенні NT-proBNP на 10-ту добу перебування у стаціонарі середні рівні показників у цих пацієнтів становили $369,75 \pm 55,22$ пг/мл проти $139,95 \pm 19,57$ пг/мл відповідно ($p < 0,01$).

Рівень ST2 у сироватці крові вказаних пацієнтів із ГКСелST при поступленні у стаціонар достовірно перевищував відповідні показники у осіб з ГКСбелST ($111,71 \pm 12,41$ нг/мл (I) проти $77,58 \pm 6,5$ нг/мл (II), $p < 0,05$). При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів I групи становив $33,43 \pm 4,38$ нг/мл, а у осіб II групи – $30,20 \pm 2,05$ нг/мл ($p > 0,05$). Відомо, що збільшення концентрації ST2 корелює з тяжкістю ГКС, починаючи з перших годин захворювання, а рівні показника NT-proBNP – із наявністю гострої чи хронічної СН [86].

Виявлено, також, достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST. У осіб з ГКСбелST наявні лише прямі кореляційні зв'язки середньої і слабкої сили ($p > 0,05$) між вказаними біомаркерами ремоделювання міокарда. Тому поєднання двох біомаркерів значно покращило можливість оцінки СС-ризик.

Такі показники як sST2 і NT-proBNP дозволяють прогнозувати ризик смерті пацієнтів, без урахування таких ФР ІХС як АГ, ЦД, надмірна маса тіла, тютюнопаління, професійні шкідливості та ін. Відомо, що рівень також sST2 не залежить від функції нирок, на відміну від показників NT-proBNP [123].

За результатами нашого спостереження, при одночасному підвищенні рівнів показників NT-proBNP і ST2 вище їх порогових значень спостерігали підвищений ризик виникнення СС-ускладнень ГІМ упродовж стаціонарного лікування, зокрема гострої СН, гострої аневризми ЛШ, рецидивів ГІМ, а також порушень ритму і провідності. Таким чином, значення ST2 і NT-proBNP тісно пов'язані з важкістю перебігу ГКС упродовж стаціонарного етапу лікування.

Отримані нами результати співзвучні з результатами дослідження MUSIC, в якому підвищення рівнів ST2 і NT-proBNP над пороговими значеннями було пов'язано з високою частотою раптової смерті [196]. Це має дуже вагоме значення,

якщо брати до уваги те, що на сьогодні жоден інший біомаркер не корелює з ризиком раптової смерті у пацієнтів із СН. Важливе прогностичне значення sST2 при ХСН було підтверджене і в таких дослідженнях як HF-ACTION [151] та CORONA [130].

Аналізуючи кореляційні зв'язки, ми встановили, що у пацієнтів з ГКСелST та ГКСбелST при поступленні у стаціонар виявлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP та появою ранніх СС-ускладнень ($r=+0,63$; $p=0,002$ і $r=+0,45$; $p=0,014$ відповідно), а при повторному визначенні цих показників на 10-ту добу лікування у осіб І групи встановлено достовірний прямий сильний зв'язок між показниками ($r=+0,92$; $p<0,001$). При сприятливому перебігу захворювання і показниками ST2 та NT-proBNP таких взаємозв'язків виявлено не було. Отже, підвищені показники ST2 та NT-proBNP слугують предикторами несприятливого прогнозу упродовж госпітального періоду ГКС.

Аналізуючи результати нашого дослідження, можна зробити висновок, що показники ST2 відіграють не тільки важливу роль у прогнозуванні перебігу ГКС і СН, але і доповнюють інформацію, отриману при визначенні NT-проBNP.

Ми проаналізували ультраструктурні зміни Тр за допомогою проспективного і ретроспективного електронно-мікроскопічного дослідження. Ключовим елементом патофізіології тромбоутворення при ГКС, а також при тромбозі стента вважається активація Тр і системи зсідання крові [39]. Проте, варто зазначити, що лейкоцити являються важливим фізіологічним компонентом первинного (клітинного) гемостазу: поряд з кров'яними пластинками вони приймають активну участь в реакціях клітинної агрегації і входять у склад первинного гемостатичного згустка [68]. Інтенсивність цієї лейкоцитарно-тромбоцитарної агрегації залежить від кількості лейкоцитів і їх функціональної активності.

Вважається, що вирішальне значення у виникненні як тромбозу ВА так і тромбозу стента належить Тр, а також наявність гіперкоагуляції. Відомо, що Тр – це без'ядерні клітини крові дископодібної форми, діаметром 1,5-3,0 мкм, які мають досить складну ультраструктурну будову цитоплазми. В нормі вони вільно циркулюють в кровоносному руслі і не прилипають до неушкодженого ендотелію [39,

99]. У цитоплазмі Тр знаходяться α -гранули, що містять V, VIII, XIII фактори зсідання крові, фактор Віллебранда і фібриноген, а також щільні β -гранули, які містять АДФ, серотонін, АТФ та іони кальцію; крім того - лізосоми, що містять гідролітичні ферменти та пероксисоми (містять каталазу) [99].

За нашими спостереженнями, нейтрофільні лейкоцити часто контактують з Тр за допомогою псевдоподій, що в подальшому призводить до їх активації та утворення тромбів. При активації Тр набувають сферичної форми, округлюються, у них з'являються псевдоподії. Агрегація Тр відбувається при їх контакті з ушкодженим ендотелієм, колагеновими фібрилами субендотеліального шару судин. Агрегації Тр сприяють тромбін, АДФ, тромбоксан A_2 , адреналін, імунні комплекси та жирні кислоти. Під час агрегації тромбоцитарні гранули концентруються у центрі клітин і настає їх дегрануляція [39]. Лейкоцити при цьому не руйнуються, хоча і перебувають в оточенні дегранульованих Тр та середовищі біологічно активних субстанцій високої концентрації.

Дегрануляція поодиноких Тр переважно не супроводжується тромбоутворенням і не призводить до ушкодження ендотеліальних клітин, але дегрануляція значної кількості Тр, які входять до складу тромбів або тромбоцитарних агрегатів, супроводжується спазмом артеріол, набряком та ушкодженням ендотелію. При тромбозі ВА кровоплин в артеріолах та капілярах сповільнюється або припиняється. Дегрануляція Тр переважно супроводжується утворенням тромбів, морфологічним проявом яких є наявність фібрину на мембранах агрегованих клітин крові [86]. До фібрину, який є тромбогенним білком, прилипають еритроцити та лейкоцити. Таким чином виникають змішані (тромбоцитарно-еритроцитарно-лейкоцитарні) тромби, які здебільшого трапляються у просвіті ВА при ГІМ [39].

У експрес-некроптатах і періопераційних біоптатах міокарда пацієнтів з ІЦД нами виявлено домінування процесів гіперкоагуляції у мікросудинах міокарда у результаті активності системи зсідання крові за відсутності безпосередньої участі Тр [39], бо частина з них були кальцифіковані (осміофільні) і мали знижену функціональну здатність.

У патогенезі розвитку СС-ускладнень при ЦД та інших ФР ІХС важлива роль належить змінам у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу [239]. Відомо, що ультраструктурні зміни Тр є раннім предиктором розвитку судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу, а морфологічні ознаки судинно-тромбоцитарного гемостазу відіграють важливу роль у діагностиці ендотеліальної дисфункції [78].

Проведені нами ультраструктурні дослідження Тр крові у пацієнтів з ГКС і ЦД 2-го типу виявили значний відсоток дегенеративно змінених і осміофільних пластинок, які, очевидно, втрачають свої функціональні властивості. Ми вперше виявили, що ЦД призводить до дегенеративних змін Тр і їх кальцифікації.

Проблема неефективного пригнічення агрегації Тр аспірином і недостатня профілактика тромбоутворення антитромботичними препаратами є темою інтенсивного обговорення упродовж останніх декількох років. Більшість клінічних досліджень з вивчення агрегації Тр проводилися в когортах пацієнтів зі стабільною ІХС після планових ЧКВ або в неселективних групах. Значно менше спостережень проведено у пацієнтів з ГКС і тромбозом стентів [143].

Тромбоз стента є доволі рідкісним, але загрозливим для життя ускладненням, яке може призвести до ІМ, НС або раптової коронарної смерті [153, 226]. Удосконалення техніки імплантації стентів та застосування схеми подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) значно зменшило частоту цього ускладнення [153]. Розрізняють гострі, підгострі, пізні та дуже пізні ТС [176]. Гострі тромбози виникають під час стентування ВА або впродовж 24 годин після цього втручання, підгострі – від 24 годин до 30 днів, пізні – від 30 днів до року, а дуже пізні – понад один рік [162, 226].

Обставини, що впливають на тромбоз стента, поділяють на 3 групи: залежні від пацієнта і супутніх захворювань, зумовлені ЧКВ, а також залежні від якості стента. З точки зору ранніх тромбозів, процедурні фактори є найважливішими. Частими предикторами тромбозу стента є стент, що не відповідає протяжності й діаметру ураженої ВА, наявність її залишкової диссекції, а також порушення потоку TIMI [132].

Щодо ФР, залежних від стану здоров'я пацієнта, то основними є знижена ФВ ЛШ і резистентність до аспірину та антагоністів АДФ-рецепторів Тр (клопідогрель, тікагрелор). Передбачається, що передчасне припинення ПАТТ (до 30 днів після стентування ВА) є найважливішим предиктором тромбозу. До тих пір, поки стент ще не ендотелізований, то припинення ПАТТ може бути фатальним і спровокувати тромбоз стента. Стентування ВА у протромботичних умовах, характерних для ГКС, також суттєво впливає на ранні тромбози [139]. Крім того, цілий ряд досліджень виявили зв'язок між високою протромботичною реактивністю Тр і ризиком тромбозу стента [132]. Відомо, що ранній тромбоз металевих стентів виникає частіше, ніж стентів покритих ліками, бо їх полімерні покриття зменшують тромбогенність [132, 143].

ЧКВ є домінуючою стратегією у лікуванні ГКС. Тромбоз стента належить до одного з найтяжчих ранніх ускладнень ЧКВ. Незважаючи на те, що комбінація аспірину та тієнопіридинів є досить ефективною для запобігання тромбозу стента, це ускладнення зустрічається у 1-2 % пацієнтів [115].

Дегенеративні зміни Тр і їх кальцифікація вимагають, імовірно, першочергового призначення антикоагулянтів, у випадках активації системи зсідання крові та підвищеної загрози тромбоутворення у пацієнтів з високим ризиком коронаротромбозу і тромбозу стента [110].

Дотепер агрегацію Тр традиційно попереджували призначенням аспірину і клопідогрелю або тікагрелору, але у частини пацієнтів, зокрема при ЦД, зустрічається резистентність до цих препаратів. Аспірин блокує тільки один із шляхів активації Тр, пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази і утворенням тромбоксану A_2 [65-66]. Клопідогрель гальмує АДФ-залежну активацію Тр, що призводить до пригнічення зв'язку фібриногену з комплексом GP IIb/IIIa [66]. У пацієнтів із ГКС белST комбінована терапія з одночасною блокадою тромбоцитарної ЦОГ-1 аспірином і рецепторів P2Y₁₂ до АДФ клопідогрелем сприяє адитивному ефекту і зменшує частоту виникнення СС-смертності, нефатального ІМ і інсульту на 20 % порівняно з монотерапією аспірином.

За останні роки появилися нові пероральні антикоагулянти (НОАК), які мають додатковий позитивний ефект у пригніченні системи зсідання крові та профілактиці коронаротромбозів, зокрема і тромбозу стента, у пацієнтів високого ризику, до яких належать пацієнти з ГКС і ЦД. Згідно дослідження ATLAS ACS 2 TIMI 51 trial включення НОАК до антиагрегантної терапії у пацієнтів з високим ризиком ускладнень ІХС зменшує ризик СС-смертності на 45 %, смерті від усіх причин на 42 % і тромбозу стента на 35 % [185].

Тому застосування НОАК у пацієнтів з ІХС за наявності ЦД 2-го типу і підвищеного ризику СС-ускладнень заслуговує подальших досліджень, враховуючи виявлені нами ознаки кальцифікації Тр при ЦД 2-го типу та їх знижену реактивність.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано нові наукові результати, які в сукупності вирішують актуальне завдання сучасної клінічної медицини щодо впливу різних факторів ризику ІХС на виникнення і перебіг ГКС. Визначення особливостей ультраструктурних змін тромбоцитів під впливом основних факторів ризику ІХС дає змогу по-новому оцінити причини виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ГКС, відтак оптимізувати підходи до попередження тромбоутворення при ІХС.

1. Наявність цукрового діабету 2-го типу в поєднанні з іншими факторами ризику ІХС (гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, надмірне вживання алкоголю, куріння, професійні шкідливості) видозмінює клінічну картину ГКС, що утруднює своєчасну діагностику гострих форм ІХС. Відтак в усіх пацієнтів з ГКС для оцінки стану коронарного русла необхідно проводити КАГ з метою з'ясування причини ангінозного болю та вибору оптимального методу лікування. У пацієнтів з ГКС, яким проводилися КАГ і стентування вінцевих артерій, значно рідше виникали ускладнення упродовж госпітального періоду захворювання.

2. Найбільш поширеними факторами ризику виникнення ІХС у пацієнтів з ГКСелST і ГКСбелST є артеріальна гіпертензія ($95,06 \pm 2,41$ % проти $83,72 \pm 3,98$ %, $p > 0,05$), дисліпідемія ($53,09 \pm 5,54$ % проти $67,44 \pm 5,05$ %, $p < 0,01$) і куріння ($62,96 \pm 5,37$ % проти $46,51 \pm 5,38$ %, $p > 0,05$); при цьому у більшості осіб виявлено одразу поєднання 3-4 факторів ризику ІХС ($56,79 \pm 5,50$ % і $55,81 \pm 5,36$ %, $p > 0,05$). Цукровий діабет 2-го типу і куріння у більшій мірі зумовлювали виникнення ГКСелST ($RR=1,24 \pm 0,22$ [0,15-2,34] і $RR=1,20 \pm 0,16$ [0,15-2,26] відповідно, $p < 0,05$), натомість дисліпідемія і професійні шкідливості переважно сприяли виникненню ГКСбелST ($RR=1,56 \pm 0,17$ [0,40-2,72] і $RR=1,53 \pm 0,19$ [0,35-2,70], $p < 0,05$).

3. Показники ST2 і NT-proBNP тісно пов'язані з важкістю перебігу ГКС упродовж стаціонарного етапу лікування. Виявлено достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST при поступленні у стаціонар і на 10-ту добу лікування ($r=+0,43$; $p=0,03$ і

$r=+0,85$; $p=0,0001$ відповідно). В осіб з ГКСбелST наявні лише прямі кореляційні зв'язки середньої і слабкої сили ($r=+0,35$; $p=0,11$ і $r=+0,01$; $p>0,05$) між вказаними біомаркерами ремоделювання міокарда. Одночасне підвищення рівнів ST2 і NT-proBNP вище їх порогових значень у пацієнтів з ГКСелST (чутливість – 92,5 %, специфічність – 74,2 %, AUC – 0,893, $p<0,05$) дозволяє прогнозувати важкий перебіг захворювання та загрозу появи серцево-судинних ускладнень (гостра серцева недостатність, гостра аневризма лівого шлуночка, рецидивуючий перебіг інфаркту міокарда, порушення ритму і провідності) у гострому періоді інфаркту міокарда.

4. Наявність у пацієнтів з ГКС таких факторів ризику ІХС, як цукровий діабет 2-го типу, куріння та професійні шкідливості, призводить до ознак кальцифікації та підвищення адгезивності тромбоцитів, активації процесів їх дегенерації та апоптозу. За цих ультраструктурних змін наявний підвищений ризик виникнення ГКС та раптової смерті, зумовлених тромбозом вінцевих артерій.

5. За результатами електронно-мікроскопічних досліджень клітин крові у пацієнтів з ІХС за наявності цукрового діабету 2-го типу та інших факторів ризику виявлено дегенеративні зміни тромбоцитів, їх гібернацію, дистрофію, а також кальцифікацію, що може призводити до появи резистентності до аспірину та інших антитромбоцитарних препаратів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В усіх пацієнтів з гострим коронарним синдромом для з'ясування причини ангінозного болю, оцінки стану коронарного русла та вибору оптимального методу лікування доцільно проводити коронароангіографію.
2. Для попередження виникнення гострого коронарного синдрому слід приділяти увагу профілактиці, активному виявленню і корекції факторів ризику ішемічної хвороби серця (модифікація способу життя, контроль рівня артеріального тиску, а також показників ліпідного та вуглеводного обмінів, відмова від шкідливих звичок).
3. Використання біомаркерів ST2 та NT-proBNP у клінічній практиці сприятиме швидшій і більш точній діагностиці гострого коронарного синдрому та серцевої недостатності, а також дозволить покращити прогнозування перебігу захворювання упродовж госпітального етапу лікування.
4. Для діагностики резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця за наявності цукрового діабету 2-го типу та інших факторів ризику доцільно візуалізувати зміни тромбоцитів за допомогою їх електронно-мікроскопічного дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алиева АМ, Резник ЕВ, Гасанова ЭТ, Жбанов ИВ, Нкитин ИГ. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;5:333-45.
2. Аметов АС, Пьяных ОП, Асландзия ЕН. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом 2 -го типа. Терапевтический архив. 2011;9:66-70.
3. 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.
4. 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.
5. Барна ОМ, Гойда НГ, Корост ЯВ. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів літнього віку. Ліки України плюс. 2014;1:33-4.
6. 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 плюс. 2019;2(38):27-31.
7. 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.
8. Барнетт ОЮ, Світлик ГВ, Галькевич МП, Луців НЗ. Ремодельовання 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.

9. Бильченко АВ. Лечение артериальной гипертензии у женщин. здоров'я України. 2012;3:30-1.
10. Боднар ПН, Міхальчишин ГП. Особливості терапії цукрового діабету типу 2. Мистецтво лікування. 2005;4:56-66.
11. Борхаленко ЮА, Жарінов ОЙ, Міхалєв КО, Єпачінцева ОА, Тодуров БМ. Зміни якості життя пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка після аортокоронарного шунтування або стентування під час 6-місячного спостереження. Серце і судини. 2018;3:66-75.
12. Вакалюк ІП, Альгзаві ІАІ. Головні чинники кардіоваскулярного ризику в хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(2):91-3.
13. Видиборець СВ, Гайдукова СМ, Мулярчук ОВ. Тромбоцити: структура і функції (лекція). Семейная медицина. 2018;2(76):103-8.
14. Возна ХІ, Москалюк ВД, Сорохан ВД. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з результатами власних досліджень). Клінічна та експериментальна патологія. 2015;Т.XIV,1(51):209-14.
15. Воронков ЛГ, Березін ОС, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, та ін. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Український кардіологічний журнал. 2019;26(2):11-22.
16. Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Луців НЗ. Адаптаційні реакції у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (NSTEMI) після стентування вінцевих артерій (ВА). Матеріали X наук-практ. конф. (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм»; 2017 жовт. 5-6; Тернопіль. Тернопіль: 2017, с.10-11.
17. Галькевич МП. Клінічні та електрокардіографічні покази до інвазивних методів лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST. 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.11-2.

18. Галькевич МП. Кореляційні зв'язки між електрокардіографічними та коронарографічними ознаками гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у пацієнтів з ІХС. Матеріали міжнародної наук-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 2018 бер. 23; Київ. Київ: 2018, с.93-4.

19. Галькевич МП. Оптимальні підходи до лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (NSTEMI). Матеріали міжнародної наук-практ. конф. з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України); 2018 квіт. 19-21; Київ. Київ: НМАПО; 2018, с.65-6.

20. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Український кардіологічний журнал. 2014;3:45-52.

21. Горбась ІМ. Дисліпідемії: епідеміологічний погляд. Практическая ангиология. 2011;1:28-31.

22. Горбась ІМ. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії. Український кардіологічний журнал. 2010;1:16-21.

23. Горбась ІМ. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. Здоров'я України. 2009;3(1):34-5.

24. Горячковський АМ. Клиническая биохимия. Одеса. 1998; 335-72.

25. Довгань НВ, Пархоменко АН, Лутай ЯМ. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клиничкоанамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018;4:48-56.

26. Дорошенко ОВ. Особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013;2:280-4.

27. Жарінов ОЙ, Студнікова ВВ, Єпанчіцева ОА, Тодуров БМ. Реваскуляризація міокарда в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2013;3:6-13.
28. Жарінов ОЙ, Студнікова ВВ, Міхалєв КО, Надорак ОП, Єпанчіцева ОА, Тодуров БМ. Предиктори виникнення ранніх ускладнень після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом. Український кардіологічний журнал. 2014;5:28-34.
29. Жарінов ОЙ, Студнікова ВВ, Надорак ОП, Міхалєв КО, Єпанчіцева ОА, Тодуров БМ. Ранні ускладнення після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутнім цукровим діабетом. Український кардіологічний журнал. 2014;2:55-61.
30. Жарінов ОЙ. Лікування артеріальної гіпертензії з супутньою ішемічною хворобою серця. Мистецтво лікування. 2012;2-3(88-89):61-3.
31. Жарінов ОЙ. Стратифікація ризику як найважливіший аспект ведення пацієнтів з ГКС. Здоров'я України. 2014;2(33):38-9.
32. Журавлева ЛВ, Лопина НА, Кузнецов ИВ, Коноз ВП, Бондаренко ДА. Нарушения липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и характера поражения коронарных артерий. Серце і судини. 2016;2:63-71.
33. Заїкіна ТС, Цівенко ВМ, Глєбова 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.
34. Заремба ЄХ, Сало ВМ, Мизак ЯВ. Зміни коронарних артерій при гострому коронарному синдромі. Семейная медицина. 2015;2:63-6.
35. Зербіно ДД, Соломенчук ТМ, Скибчик ВА. Інфаркт міокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу. Український кардіологічний журнал. 2004;4:89-94.

36. Калининская АИ, Уразовская ИЛ, Васильева ЕЮ, Шпектор АВ. Спонтанный тромболизис у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Креативная кардиология. 2012;1:19-25.
37. 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.
38. 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.
39. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ, Ковалишин ВІ, Кияк ГЮ. Кореляції між клінічною і клітинною кардіологією (клініко-ультраструктурні дослідження). Львів: Кварт; 2012. 160 с.
40. Кияк ЮГ, Барнетт ОЮ. Ремодельовання, гібернація і апоптоз кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та інфаркті як предиктор серцевої недостатності. Ліки України плюс. 2011;2:27-34.
41. 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.
42. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Кияк ГЮ. Позитивна динаміка ЕКГ- і Ехо-КГ змін при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST після стентування коронарних артерій як ознака зворотності гібернації міокарда. Ліки України плюс. 2017;№3(32). Офіційний каталог конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна»; 2017 вер. 28-29; Харків. Харків: 2017, с.15.
43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. Кияк ЮГ, Когут МА, Андрушевська ОЮ, Когут ЛМ, Кияк ГЮ, Барнетт ОЮ. Кальцифікація й апоптоз клітин крові як маркер наявності, тяжкості і прогресування ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу: ультраструктурні та цитологічні дослідження. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;4:15-21.

48. 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.

49. 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 №140630. 2020 бер. 10.

50. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Несукай ОГ, Нудченко ОО, Лур'є СЗ. Поширеність тривожно-депресивних розладів та їх вплив на серцево-судинні фактори ризику за даними дослідження EUROASPIRE IV – Первинна ланка медичної допомоги. Український кардіологічний журнал. 2015;додаток 1:11-5.

51. 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.
52. Ковальова ОМ, Амбросова ТМ. Гендерні особливості перебігу серцево-судинних захворювань: фокус на гормони. Кровообіг і гемостаз. 2012;3:17-9.
53. Колб ВГ, Камышников ВС. Справочник по клинической химии. Минск;1982. 367с.
54. Колиушко ГИ. Клиника, диагностика некоторых аномалий коронарных артерий (мышечные «мостики»). Ліки України. 2015;7(193):42-4.
55. 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.
56. Кошля ВІ, Піскун АВ. Когортне проспективне дослідження стану серця та судин у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2019;4(31):8-14.
57. Кузник БИ, Скипетров ВП. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. Москва: Медицина; 1974. 308 с.
58. 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.
59. 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.
60. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2017;1(207):38-41.

61. Маньковский БН, Барна ОН. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и неврологу. Ліки України. 2010;4:24-8.
62. Маньковский БН. Терапия СД 2 типа: вчера, сегодня, завтра. Результаты исследования ADVANCE. Здоров'я України. 2008;15-16:12-3.
63. Мітченко ОІ, Руденко АВ, Романов ВЮ, Гвоздик МВ, Гельмедова ММ, Гутовський ВВ. Атеросклероз вінцевих артерій у пацієнтів з цукровим діабетом та гіпотиреозом. Український кардіологічний журнал. 2013;5:71-9.
64. Мышечные «мостики» миокарда. Medicine Review. 2008;1:60-1.
65. Нетяженко ВЗ, Мальчевська ТЙ. Тієнопіридини у лікуванні і профілактиці ускладнень атеротромбозу. Мистецтво лікування. 2005;11:64-70.
66. 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.
67. 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.
68. Остапець МО, Волковой ВА, Березнякова МЄ, Карабут ЛВ, Фоміна ГП. Сучасні уявлення про систему гемостазу. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2017;2(48):18-24.
69. 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(44):49-55.
70. Паньків ВІ. Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):93-8.

71. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Паньків ІВ. Особливості артеріального тиску та дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу і первинний гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;2(62):28-33.
72. Пархоменко ОМ, Лутай ЯМ, Білий ДО, Іркін ОІ, Степура АО, Кушнір СП. Маркери ризику ускладнень гострого інфаркту міокарда при довготривалому спостереженні залежно від віку пацієнтів. Український медичний часопис. 2019;4(2)(132):1-6.
73. Пархоменко ОМ, Лутай ЯМ, Білий ДО, Іркін ОІ, Степура АО, Кушнір СП, та ін. Особливості лабораторно-діагностичних показників у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2019;26(1):31-9.
74. Пархоменко ОМ, Лутай ЯМ, Іркін ОІ, Білий ДО, Степура АО, Кушнір СП, та ін. Клініко-анамнестична характеристика та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2018;4:31-9.
75. Пархоменко ОМ, Лутай ЯМ, Іркін ОІ, Білий ДО, Степура АО, Кушнір СП, та ін. Характеристика коронарного судинного русла, структурно-функціонального стану серця та ендотелійзалежної вазодилатації у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2019;26(3):35-44.
76. Перцева Н. О., Твердохліб І. В. Цукровий діабет 2 типу: ендотеліальна функція та тромбоцитарний гемостаз. Київ : Доктор-медіа, 2016. 420 с.
77. 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.
78. 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.

79. Попова КІ, Целуйко ВЙ, Крайз ІГ, Картвелішвілі ГЮ. Особливості клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда залежно від наявності та ступеня атеросклеротичного ураження артерій вінцевого русла. Медицина транспорту України. 2009;1:20-5.
80. 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.
81. Приступляк ОМ. Пластичність еритроцитів і чинники серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;3:47-50.
82. Саханда ІВ, Негода ТС, Сятиня МЛ. Фактори ризику виникнення, структура і динаміка розвитку серцево-судинної захворюваності населення України. Ліки України. 2015;4:116-8.
83. 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.
84. Світлик ГВ. Вплив ксенобіотиків на перебіг гострого інфаркту міокарда. Світ медицини та біології. 2018;1(63):69-74.
85. Світлик ГВ. Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда. Метод. реком. Львів; 2017. 28 с.
86. Севостьянова С. Выбор антиагреганта для пациентов с ОКС после фибринолиза: результаты исследования TREAT. Medicine review. 2018;2(49):47-50.
87. 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.
88. Сіренко ЮМ. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. довідкове вид. Київ: Здоров'я; 2009. 240 с.

89. Січкарук ІМ, Сидор НД, Кияк ЮГ, Духневич ЛП, Базилевич АЯ, Ягенський АВ. Поширеність основних факторів ризику у хворих після інфаркту міокарда. Запорізький медичний журнал. 2010;12(4):37-41.
90. Скибчик ВА, Бабляк СД, Матвієнко ЮО. Прогностична цінність факторів ризику серцево-судинних захворювань для визначення тривалості життя 50-річних жінок. Український медичний часопис. 2012;1:130-2.
91. Скибчик ВА, Мелень ЮП. Метод коронарографії та стентування коронарних артерій в сучасній кардіологічній практиці. Мистецтво лікування. 2017;1-2(137-138):4-14.
92. Склярів ЄЯ, Максимець ТА. Фактори ризику і предиктори виникнення ішемічної хвороби серця у жінок. Львівський клінічний вісник. 2013;4(4):52-5.
93. Соломенчук ТМ, Скибчик ВА. Атерогенна дисліпідемія чи ксенобіотики: що насамперед визначає кардіоваскулярний ризик осіб віком до 50 років? Український медичний часопис. 2006;3(53):84-9.
94. Терещенко О. Резистентність до антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Здоров'я України. 2018;10:29-30.
95. Трускавецький БЛ, Лошак МЯ, Логойда ВВ. Міокардіальні м'язові містки: визначення, діагностика, лікування. Науковий вісник Ужгородського Університету. 2013;3(48):265-71.
96. Файник АФ, Файник МА. Сучасні успіхи та доказовість за результатами Європейського конгресу кардіологів у Амстердамі (30.08.–04.09.2013). Львівський клінічний вісник. 2013;4(4):56-60.
97. Ханюков ОО, Сапожниченко ЛВ, Калашникова ОС, Вальчук ДС. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у студентів VI курсу медичної академії. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(1)(153):162-9.
98. Хіміон ЛВ, Ященко 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.
99. Хоффбранд В, Петтит Д. Гематология. Атлас-справочник. Москва: Практика. 2007; 408с.

100. Чернишов ВА. Вплив немодифікованих класичних чинників ризику на зміни показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця. Український кардіологічний журнал. 2005;1:11-5.
101. Чернявська ІВ. Поєднання цукрового діабету 2 типу та серцево-судинної патології: структура, особливості клінічного профілю і зміни метаболізму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015;4(52):31-6.
102. 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.
103. Швед МІ, Ганич ТМ. Характеристика гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST на тлі есенціальної артеріальної гіпертензії в чоловіків та жінок, інфікованих *Helicobacter pylori*. Український кардіологічний журнал. 2018;6:59-64.
104. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Левицька ЛВ. Сучасні принципи кардіореабілітації пацієнтів після гострого коронарного синдрому (огляд літератури та власні дослідження). Вісник наукових досліджень. 2018;4:6-12.
105. Шилова АС, Шерашов АВ, Першина ЕС, Щекочихин ДЮ, Гиляров МЮ. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике. Клиницист. 2018;12(3-4):10-14.
106. Юзвенко ТЮ. Фібринолітична активність крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;3(67):39-42.
107. Юсупова АО, Лишута АС. Алкоголь и нарушения сердечного ритма. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):317-26.
108. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37:2129–200.
109. 2017 AHA/ACC Special Report: CPG Implementation Strategies. JACC. 2017;69(8):1076-92.
110. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2017;39:119-77.

111. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165.
112. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77.
113. 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.
114. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal*. 2011;32(4):404-11.
115. 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.
116. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic Determination of Total serum Cholesterol. *Clin. Chem*. 1974;20(4):470-5.
117. Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W. Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*. 1967;89:1040-7.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, Lutsiv N, Hrytsak R, Blazhivska I, et al. 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).

122. 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.
123. 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.
124. Bennet MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart.* 2002;87(5):480-7.
125. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(15):1503-16.
126. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail* 2008;14(9):732-8.
127. Bonvini RF, Reny JL, Mach F, Zeller T, Fontana P. Acute coronary syndrome and its antithrombotic treatment: focus on aspirin and clopidogrel resistance. *Curr. Vasc. Pharmacology.* 2009;7(2):198-208.
128. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction – 2002. Summary article. *Circulation.* 2002;106(14):1893-1900.
129. 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.
130. 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.
131. Brunori EHFR, Lopes CT, Cavalcante AMRZ, Santos VB, de Lima Lopes J, de Barros ALBL. Association of cardiovascular risk factors with the different presentations of acute coronary syndrome. *Revista latino-americana de enfermagem* 2014;22(4):538-46.

132. 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.
133. Canto J, Kiefe C, Rogers W, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306(19):2120-7.
134. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *Jama*. 2012;307:813-22.
135. Carità P, Guaricci AI, Muscogiuri G, Carrabba N, Pontone G. Prognostic value and therapeutic perspectives of coronary CT angiography: A literature review. *BioMed Research International*. 2018; ArticleID 6528238, 13pages. <https://doi.org/10.1155/2018/6528238>
136. Carrié D. The use of the Cre8 Stent in Patients With Diabetes Mellitus. *Interv Cardiol*. 2016 May;11(1):47-50.
137. Chandra S, Singh V, Nehra M, Agarwal D, Singh N. ST-segment elevation in non-atherosclerotic coronaries: a brief overview. *Intern Emerg Med*. 2011;6:129-39.
138. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pre-treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1122-6.
139. Claessen BE, Henriques JP, Jaffer FA, Mehran R, Piek JJ, Dangas GD. Stent Thrombosis. A Clinical Perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1081-92.
140. Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, Rasoul-Arzrumly E, McDaniel M, Mekonnen G, et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *JACC*. 2014;63(22):2346-55.
141. Costa F, Brugaletta S. Antithrombotic therapy in acute coronary syndrome: striking a happy medium. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(10):782-6.
142. Creager MA, Dzau VJ, Loscalzo J. Vascular medicine: a companion to Braunwald's heart disease – 1st ed. Elsevier, USA; 2006. 1000p.
143. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.

144. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *JACC*. 2007;50(25):2357-68.
145. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:20-6.
146. 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.
147. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, et al. Acute myocardial infarction in the young – The University of Michigan experience. *Am. Heart J*. 2002;143:56-62.
148. Dracoulakis MDA, Gurbel P, Cattaneo M, Martins HS, Nicolau JC, Kalil FR. High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019;113(3):357-63.
149. Du G, Lin Q, Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:21-6.
150. Favoloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging Hemostasis: Changes to laboratory markers of hemostasis as we age – a narrative Review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;40(6):621-33.
151. 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.
152. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thrombosis Research*. 1999;93(6):271-8.
153. Ganiukov VI, Shilov AA, Bokhan NS, Moiseenkov GV, Barbarash LS. The Causes of Thrombosis in the Coronary Artery Stent. *Int J Intervent Cardioangiolog*. 2011/2012;27/28:26-30.

154. 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
155. Giugliano R, Cannon C, Blazing M, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571-82.
156. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):191-204.
157. Griep PR, Gralnick HR. Platelet to leukocyte adherence phenomenon associated with thrombocytopenia. *Blood*. 1976;47:513-21.
158. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013;34:3175-81.
159. 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.
160. Han YL. Aspirin resistance in coronary heart disease: Current understandings and strategies. *J Transl Int Med*. 2016;4(1):1-10.
161. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Europ. Heart J*. 2003;24(10):937-45.
162. Holmes DR, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et. al. Stent Thrombosis. *JACC* . 2010 Oct19;56(17):1357-65.
163. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, Tikkanen JT, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, et al. Causes of non ischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011;8:1570-5.
164. Horton JW, White JD. Cardiac contractile and sarcoplasmic reticulum function after acute ethanol consumption. *J Surg Res*. 1996;64:132-8.

165. Huxley R, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378(9799):1297-1300.
166. Hvas AM. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):183–94.
167. 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.
168. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967;89:815-24.
169. Kim JT, Heo SH, Choi KH, Nam TS, Choi SM, Lee SH, et al. Clinical implications of changes in individual platelet reactivity to aspirin over time in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46:2534-40.
170. 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.
171. Kiyak J. Pathophysiology of variant angina: coronary spasm or coronary thrombosis? Heart Disease. New trends in research, diagnosis and treatment. 2nd International Congress on Heart Disease. Washington, DS, USA. 2001;219-22.
172. Kocka V. The coronary angiography – An old-timer is great shape. *Cor et Vasa*. 2015;57(6):e419-24.
173. Kotseva K, on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Lessons from EUROASPIRE I, II, and III surveys. *Heart Metab*. 2011;50:32-5.
174. 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.
175. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial

infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur. Heart J.* 2014;35 (29):1957-70.

176. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha S, Clavijo LC, et al. Correlates and Long-Term Outcomes of Angiographically Proven Stent Thrombosis With Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation.* 2006;113:1108-13.

177. Kukula K, Klopotoski M, Kunicki PK, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, et al. Platelet aggregation and risk of stent thrombosis or bleeding in interventionally treated diabetic patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2016;16(252):1-8.

178. 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.

179. 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.

180. 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.

181. Lee MS, Cheng-Han C. Myocardial Bridging: An Up-to-Date Review. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(11):521-8.

182. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Chest pain, dyspnea and other symptoms in patients with type 1 and 2 myocardial infarction. A literature review. *Int J Cardiol* 2016;215:20-2.

183. Maroso M. Optimizing antithrombotic therapy. *Science.* 2020;369(6501):264-6.

184. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS. Med.* 2011;3:e442.

185. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J, Bhatt DL, Bode C, et. al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.

186. 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.
187. Mirza AJ, Taha AY, Khdhir BR. Risk factors for acute coronary syndrome in patients below 40 years old. *The Egyptian Heart Journal*. 2018;70(4):233-5.
188. 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.
189. 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.
190. Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, Krüger JC, Engelhardt A, Lask S, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – The BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Medicine*. 2011;9(3):1-12.
191. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J*. 2013;34:3028-34.
192. 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.
193. Office of National Statistics. Weekly incidence of heart attacks. <http://www.statistics.gov.uk/morbidity/cardiovascular diseases>.
194. 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.
195. 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.

196. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, et al. MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2174-9.
197. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70.
198. Patel VC, Why HJ, Richardson PJ, Preedy VR. The effects of alcohol on the heart. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1997;16:15-43.
199. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J. Throm. Hoemost*. 2003;1:1710-3.
200. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
201. 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.
202. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, ten Berg JM, Jukema JW, deWinter RJ, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Netherlands Heart Journal*. 2019; <https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6>
203. Rampersaud E, Bielak LF, Parsa A, Shen H, Post W, Ryan KA, et al. The Association of Coronary Artery Calcification and Carotid Artery Intima-Media Thickness With Distinct, Traditional Coronary Artery Disease Risk Factors in Asymptomatic Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168:1016-23.
204. Ratliff NB, Gerrard GM, White JG. Platelet-leukocyte interactions following arterial endothelial injury. *Am J Pathol*. 1979;96:567-80.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. Ripa C, Melatini MC, Olivieri F, Antonicelli R. Myocardial bridging: A ‘forgotten’ cause of acute coronary syndrome – a case report. *Int J Angiol*. 2007;16(3):115-8.
209. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100(12):1673-85.
210. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory Mechanisms in Atherosclerotic Calcification. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(9):528-36.
211. Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, 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.
212. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256.
213. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479–90.
214. Sciahbasi A, Summaria F, Patrizi R, Lioy E. Cardiac Arrest and Myocardial Bridging. *Ital Heart J*. 2004;5:869-71.
215. 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.
216. Shafi MA, Gallagher P, Stewart N, Martinotti G, Corazza O. The risk of violence associated with novel psychoactive substance misuse in patients presenting to acute mental health services. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32(3). <https://doi:10.1002/hup.2606>.
217. 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.

218. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S. On behalf of the INTERHEART investigators. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction. The INTERHEART study. *Circulation*. 2016;134:1059-67.
219. Sones Jr FM. Cine-coronary arteriography. *Ohio Medicine*. 1962;58:1018-9.
220. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(1):1-109.
221. Stimler NP, Hugli TE, Bloor CM. Pulmonary injury introduced by C3a and C5a anaphylatoxins. *Am J Pathol*. 1980;10:327-48.
222. Tak BT, Balci KG, Erken H, Gerede DM, Tak S, Göksülük H, et al. Evaluation of endothelial dysfunction with flow-mediated dilatation after transradial coronary angiography. *Acta Cardiologica*. 2017;72(3):305-10.
223. 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. *Diabetologia*. 1998;41(4):416-23.
224. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;210:3-22.
225. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*. 1989;258(2):301–304.
226. Tyczynski P, Karcz M, Kalinczuk L, Fronczak A, Witkowski A. Early stent thrombosis. Aetiology, treatment and prognosis. *Postep Kardiol Inter*. 2014.Oct;4(38):221-5.
227. Vanderheyden M, Bartunek J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J of Heart Fail*. 2004;3:261-7.
228. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2004;286:686-96.
229. Vinik AI, Erbas N, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1476-85.
230. Walker J, Cattaneo M, Badimon L, Agnelli G, Chan AT, Lanas A, et al. Highlights from the 2019 International Aspirin Foundation Scientific

Conference, Rome, 28 June 2019: benefits and risks of antithrombotic therapy for cardiovascular disease prevention. *Ecancer*. 2020;14(998):1-24.

231. Wang J, Liu J, Zhou Y, Wang F, Xu K, Kong D, et al. Association among PLA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(13177). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49123-y>.

232. Wei J, Rooks C, Ramadan R, Shah AJ, Bremner JD, Quyyumi AA, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 2014;114:187-92.

233. 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.

234. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation*. 2003;107(5):721-6.

235. World Health Organization, 2016. WHO Global Report on Diabetes. Retrieved. URL:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf>(accessed on Dec 12, 2016).

236. Wurtz M, Grove EL. Interindividual Variability in the Efficacy of Oral Antiplatelet Drugs: Definitions, Mechanisms and Clinical Importance. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(33):5344-61.

237. Yancy CW, Jessup M, Bozcurt B, Butler J, Casey DE, 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;62(16):e147-e239.

238. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

239. 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.
240. Ziori ChCh, Zioris ChTh, Kyriakidis MK. Apoptosis in Heart Failure. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2003;44:56-70.

ДОДАТКИ

Додаток А

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, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

2. 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. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

3. Світлик ГВ, Кияк ЮГ, Гарбар МО, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Кияк ГЮ, Світлик ЮО. Ремодельовання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: участь техногенних ксенобіотиків. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;Т.XVII, №1(63):105-12. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження частини пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

4. 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, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

5. 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).*

6. 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 плюс. 2019;2(38):27-31. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

7. 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).*

8. Kyuyak YH, Barnett OY, Halkevych MP, Labinska OY, Kyuyak 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).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Кияк ГЮ. Позитивна динаміка ЕКГ- і Ехо-КГ змін при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST після стентування коронарних артерій як ознака зворотності гібернації міокарда. Ліки України плюс. 2017;№3(32). Офіційний каталог конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна»; 2017 вер. 28-29; Харків. Харків: 2017, с.15. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження*

пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

10. Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Луців НЗ. Адаптаційні реакції у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (NSTEMI) після стентування вінцевих артерій (ВА). Матеріали X наук-практ. конф. (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм»; 2017 жовт. 5-6; Тернопіль. Тернопіль: 2017, с.10-11. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

11. Барнетт ОЮ, Світлик ГВ, Галькевич МП, Луців НЗ. 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. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

12. Галькевич МП. Кореляційні зв'язки між електрокардіографічними та коронарографічними ознаками гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у пацієнтів з ІХС. Матеріали міжнародної наук-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 2018 бер. 23; Київ. Київ: 2018, с.93-4. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

13. Галькевич МП. Оптимальні підходи до лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (NSTEMI). Матеріали міжнародної наук-практ. конф. з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України); 2018 квіт. 19-21; Київ. Київ: НМАПО; 2018, с.65-6. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів,*

статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

14. 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). *(Здобувач здійснила підбір і обстеження частини пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

15. 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. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

16. 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, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

17. 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, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

18. 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).*

19. Галькевич МП. Клінічні та електрокардіографічні покази до інвазивних методів лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST. 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.11-2. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

20. Кууак УН, Labinska ОУ, Halkevych МР, Кууак НУ, Barnett ОУ. 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).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

21. 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 №140630. 2020 бер. 10. *(Здобувач здійснила огляд*

літератури, підбір і обстеження частини пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Кияк ГЮ. Позитивна динаміка ЕКГ- і Ехо-КГ змін при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST після стентування коронарних артерій як ознака зворотності гібернації міокарда. Ліки України плюс. 2017;№3(32). Офіційний каталог конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна»; 2017 вер. 28-29; Харків. Харків: 2017, с.15. – Публікація тез.

2. Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Луців НЗ. Адаптаційні реакції у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (NSTEMI) після стентування вінцевих артерій (ВА). Матеріали X наук-практ. конф. (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм»; 2017 жовт. 5-6; Тернопіль. Тернопіль: 2017, с.10-11. – Публікація тез, усна доповідь.

3. Барнетт ОЮ, Світлик ГВ, Галькевич МП, Луців НЗ. 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. – Публікація тез.

4. Галькевич МП. Кореляційні зв'язки між електрокардіографічними та коронарографічними ознаками гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у пацієнтів з ІХС. Матеріали міжнародної наук-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України; 2018 бер. 23; Київ. Київ: 2018, с.93-4. – Публікація тез.

5. Галькевич МП. Оптимальні підходи до лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (NSTEMI). Матеріали міжнародної наук-практ. конф. з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України); 2018 квіт. 19-21; Київ. Київ: НМАПО; 2018, с.65-6. – Публікація тез.

6. 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). – Публікація тез, стендова доповідь.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Галькевич МП. Клінічні та електрокардіографічні покази до інвазивних методів лікування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST. 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.11-2. – Публікація тез, стендова доповідь.

13. Кууак УН, Labinska ОУ, Halkevych МР, Кууак НУ, Barnett ОУ. 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.

14. 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.

15. 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.

ДОДАТОК В

Акти впровадженнь у лікувальний процес



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Метод діагностики гострого інфаркту міокарда поєднаного із цукровим дабетом 2-го типу.
*найменування пропозиції для впровадження*²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Кияк Ю. Г., Лабінська О. Є., Галькевич М. П., Барнетт О. Ю., Кияк Г. Ю., Ковалишин В. І.
*установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів*²
3. Гострий тромбоз стента при інфаркті міокарда, ускладненому кардіогенним шоком, за наявності цукрового діабету 2-го типу/ Ю. Г. Кияк, О. Є. Лабінська, М. П. Галькевич, О. Ю. Барнетт, Г. Ю. Кияк, 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.*²
4. Впроваджено в роботу клінік кафедри терапії і сімейної медицини ІФНМУ
*найменування лікувально-профілактичного закладу*⁴
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 стенозування вінцевих артерій на основі вивчення ультраструктурних змін тромбоцитів.

Показники ⁵	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 реваскуляризації.	ІФНМУ ім. Д.Галицького
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.	Ознаки гіперкоагуляції, кальцифікації тромбоцитів

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»



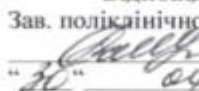
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів з професійно-шкідливою працею.
*найменування пропозиції для впровадження*²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Світлик Г.В., Кияк Ю.Г., Гарбар М.О., Галькевич М.П., Барнетт О.Ю., Кияк Г.Ю., Світлик Ю.О.
*установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів*²
3. Ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: участь техногенних ксенобіотиків / Г.В. Світлик, Ю.Г. Кияк, М.О. Гарбар, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.Ю. Кияк, Ю.О. Світлик // «Клінічна та експериментальна патологія», – м. Чернівці. – 2018. – Т.17, № 1(63) – С. 105-112.
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.*²
4. Впроваджено у поліклінічно-консультативне відділення Університетської клініки ОНМедУ,
ехокардіографії
*найменування лікувально-профілактичного закладу*⁴
5. Термін впровадження⁴ з 01.05.2018 р. по 01.05.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 34
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Підвищити ефективність діагностики гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів з професійно-шкідливою працею за допомогою Ехо-КГ.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Результати Ехо-КГ (КДР ЛШ, ФВ ЛШ)	Упродовж стаціонарного етапу лікування у 78% пацієнтів з ГІМ із ПШП менша очікувана позитивна динаміка ФВ ЛШ порівняно з пацієнтами з ГІМ без ПШП.	80%

8. Зауваження, пропозиції⁴ Пацієнти із гострим інфарктом міокарда з ПШП мають більш важкий перебіг захворювання порівняно з пацієнтами без ПШП, що впливає на прогноз захворювання та розвиток ускладнень (формування аневризми ЛШ).
- 9.

Відповідальний за впровадження:

Зав. поліклінічно-консультативним відділенням
 Саморукова Вікторія Володимирівна
 "30" "04" 2019 р.

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.



Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом.
*найменування пропозиції для впровадження*²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Кияк Ю.Г., Галькевич М.П., Барнетт О.Ю., Світлик Г.В., Сало В.М.
*установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів*²
3. Високі «коронарні» зубці Т як рання ЕКГ-ознака тромбозу вінцевої артерії у пацієнта з дисекцією інтими та інфарктом міокарда / Ю.Г. Кияк, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.В. Світлик, В.М. Сало // «Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії». – м. Полтава. – 2018. – Т.18, № 1 (61) – С. 47 – 51.
*назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні 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 01.05.2018р. по 01.10.2018р.
6. Загальна кількість спостережень⁴ 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Підвищити ефективність діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою коронарографії з подальшою реваскуляризацією.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Клінічне та ЕКГ-обстеження пацієнтів з гострим коронарним синдромом.	Наявність таких факторів ризику як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, надмірна маса тіла, зловживання алкоголем, професійні шкідливості утруднює клінічну і ЕКГ-діагностику ІХС і вимагає частішого використання коронарографії, а інколи і реваскуляризації.	

8. Зауваження, пропозиції⁴ Рекомендовано пацієнтам з гострим коронарним синдромом проведення коронарографії і реваскуляризації для покращення клінічного перебігу ішемічної хвороби серця.

«28» вересня 2018 р.

Відповідальний за впровадження

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 вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
ВАТ «Бібльос» у Львові з. 136 т. 1000.

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція ¹

29 11 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.Є., 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.Є. Лабінська, Ю.Г. Кияк // «Ліки України плюс», — м. Київ, — 2019, — № 2(38) — С. 27-31.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні 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, 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	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



посада, підпис, 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 «Біблос» у Львові з. 136 т. 1000.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція ¹
 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностики і лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом.
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.Є., 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.Є. Лабінська, Ю.Г. Кияк // «Ліки України плюс». – м. Київ. – 2019. – № 2(38) – С. 27-31.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні 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 впровадження ⁴ з 01.09.2019р. по 01.11.2019р.
6. Загальна кількість спостережень ⁴ 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, пропозиції ⁴ 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. завідуючого 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 «Біблос» у Львові з. 136 т. 1000.

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція ¹
 31 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Оцінка факторів ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST.
 найменування пропозиції для впровадження ²
- Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Кияк Ю.Г., Галькевич М.П., Лабінська О.С.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів ²
- Вплив факторів ризику ішемічної хвороби серця на розвиток гострого коронарного синдрому / Ю.Г. Кияк, М.П. Галькевич, О.С. Лабінська // Вісник проблем біології і медицини. – м. Полтава. – 2019. – В.4, Т.1(153) – С. 94-97. ³
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п. ²
- Впроваджено в терапевтичне відділення КНП «Городоцька ЦРЛ»
 найменування лікувально-профілактичного закладу ⁴
- Термін впровадження ⁴ з 01.11.2019р. по 01.02.2020р.
- Загальна кількість спостережень ⁴ 81
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3) Підвищення ефективності діагностики пацієнтів з гострим коронарним синдромом за допомогою детального аналізу факторів ризику ішемічної хвороби серця.

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Підвищення відносного ризику розвитку ГКС з елевациєю сегмента ST за наявності: - ЦД 2-го типу; - куріння	на 24 % на 20 %	20 % 25%

- Зауваження, пропозиції ⁴ Рекомендовано широко аналізувати фактори ризику ІХС у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

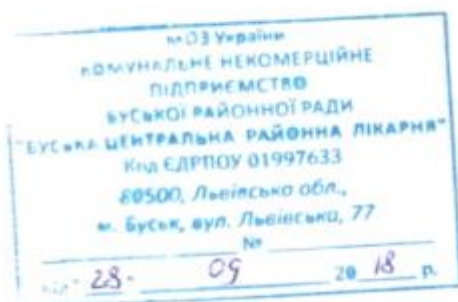
„ 31 „ січня 2020 р.

Відповідальний за впровадження

б.о. зов. бур'яна Криж

посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

- Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.
- Заповнюється розробником.
- Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
- В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
 ВАТ «Біблос» у Львові з. 136 т. 1000.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹

28 09 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, Княк Ю.Г., Галькевич М.П., Лабінська О.Є., Барнетт О.Ю.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
3. Гострий коронарний синдром, зумовлений м'язовим містком: електрокардіографічні та коронароангіографічні ознаки / Ю.Г. Княк, 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 закладу⁴
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 обстеження, 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. Зауваження, 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, підпис, 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 «Бібльос» у Львові з. 136 т. 1000.

Акти впровадженнь 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.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 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 імуноферментного 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. Скляр С.Я. Скляр

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України
д.мед.н., проф. М.Р. Гжегоцький

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:** 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.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО
- Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для лікарів-інтернів
- Термін впровадження** з вересня 2019 р.
- 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 »

09

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. Ремодельовання 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, Kumurzhii 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 імуноферментного 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.



Залюбовська 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. Кияк, О.Є. Лабінська, М.П. Галькевич, О.Ю. Барнетт, Г.Ю. Кияк, 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 ультразвукового 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