

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

ГАЛЬКЕВИЧ МАРТА ПЕТРІВНА

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

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Княк Юліан Григорович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Швед Микола Іванович**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Юзвенко Тетяна Юріївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заступник директора з наукових питань

Захист відбудеться 17 вересня 2020 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 14 серпня 2020 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05
доктор медичних наук, професор

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), належать до основних причин смертності населення у більшості країн світу (Пархоменко О.М. і співавт., 2019; Sanchis-Gomar F. et al., 2016; Lippi G. et al., 2016). 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 %, 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 (Пархоменко О.М. і співавт., 2019; Kristensen S.D. et al., 2014). Тому дуже важливим є перший етап спостереження за пацієнтами з ГКС і стратифікація у них серцево-судинного (СС-) ризику (Жарінов О.Й., 2014).

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 (Кияк Ю.Г. і співавт., 2016; Smyth A. et al., 2016; Mirza A.J. et al., 2018). 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 (Кияк Ю.Г. і співавт., 2012; Rehman K. et al., 2018; Nowicki G.J. et al., 2020). Уникнення ФР і зміна способу життя виправдані в усіх пацієнтів з ГКС (Brunori ENFR et al., 2014; Shafi M. et al., 2017). Тому залишається актуальним поглиблений аналіз ФР ІХС, які можуть негативно впливати на перебіг і прогноз ГКС.

За смертністю ЦД посідає третє місце після ССЗ та злоякісних новоутворень (Юзвенко Т.Ю., 2015) і призводить до ранньої інвалідизації населення, що пов'язано із виникненням 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 (Кошля В.І. і співавт., 2019). У патогенезі виникнення СС-ускладнень за наявності ЦД 2-го типу та інших ФР ІХС важлива роль належить змінам у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу (Zahran A.M. et al., 2018).

За даними експертів American Heart Association (АНА, 2017) і European Society of Cardiology (ESC, 2018, 2019), упродовж останніх років спостерігається стійка тенденція до зниження смертності від ІХС у більшості країн світу завдяки запровадженню технології інтервенційного лікування. В Україні виконано ряд досліджень, присвячених вивченню впливу інвазивних методів лікування на перебіг 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 (Гандзюк В.А., 2014; Борхаленко Ю.А. і співавт., 2018; Швед М.І. і співавт., 2018). Тому актуальним і необхідним є дослідження нових показників, які мають важливе

прогностичне значення у виявленні осіб з підвищеним ризиком несприятливого перебігу ІХС (Воронков Л.Г. і співавт., 2019).

Незважаючи на широке впровадження у практику реваскуляризаційних методів лікування пацієнтів з ГКС, важлива роль належить і фармакотерапії, зокрема оптимізації антитромбоцитарної терапії (Costa F. et al., 2018; Maroso M., 2020). Антиагреганти попереджують агрегацію тромбоцитів (Тр) і еритроцитів, зменшуючи їх адгезивність і прилипання до ендотелію судин, а також позитивно впливають на текучість крові (Ляхощка А.В., 2017). Відомо, що ультраструктурні зміни Тр є раннім предиктором виникнення судинних ускладнень при ЦД. Тому на сьогодні залишається актуальним дослідження ультраструктурних і функціональних змін Тр та морфологічних ознак їх активації під впливом різноманітних ФР ІХС (Перцева Н.О. і співавт., 2019).

За даними багатьох дослідників аспіринорезистентність є дуже важливою проблемою (Walker J. et al., 2020), бо відсутність чутливості до антитромбоцитарних препаратів за різними дослідженнями коливається від 6 до 47 % (Kim J.T. et al., 2015). Доведено, що виникнення гострих СС-ускладнень за наявності терапії аспірином є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень ІХС (Dracoulakis M.D.A. et al., 2019; Wang J. et al., 2019). На сьогодні немає чіткого представлення щодо причин і механізмів виникнення резистентності до антиагрегантів та шляхів подолання цього феномену (Han Y.L., 2016; Du G. et al., 2016). Дослідження агрегаційної здатності Тр, як первинної ланки гемостазу у пацієнтів з ГКС, з урахуванням їх індивідуальної чутливості до антитромбоцитарних 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 «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 антитромбоцитарних 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 показників 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).

Наукова новизна отриманих 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 виникнення ГКС.

Обгрунтована 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 ультраструктурної 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 появи СС-ускладнень, зокрема ГІМ, стенокардії, тромбозу стента чи раптової смерті, зумовлених тромбозом ВА, а також провести корекцію оптимальної медикаментозної терапії.

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 м. Львова», поліклінічно-консультативного відділення Університетської клініки Одеського національного медичного університету, терапевтичного 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, медичної діагностики та гематології і трансфузіології 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 кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно виконаною 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика пацієнтів та методи дослідження. Дисертаційна 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 (КЛШМД) м. Львова» відповідно до чинних нормативних документів,

протоколів обстеження та лікування. Інвазивне обстеження ВА було проведено у відділенні інтервенційної радіології Комунального некомерційного підприємства «КЛШМД м. Львова». При виконанні роботи дотримані основні вимоги біоетики щодо проведення наукових медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження, підписано добровільну інформовану згоду пацієнта.

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 № 455 від 02.07.2014 р.), 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 № 164 від 03.03.2016 р.), у тому числі згідно з рекомендаціями робочої групи ESC з лікування ГКС.

Критеріями діагнозу ЦД 2-го типу були рівень глюкози капілярної крові натще $> 6,1$ ммоль/л та постпрандіальна глікемія $> 11,1$ ммоль/л або рівень HbA_{1c} $\geq 6,5$ %, 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).

Критеріями включення у дослідження були верифікований діагноз ГКС, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність критеріїв виключення.

У дослідження не включали пацієнтів з ЦД 1-го типу, інсулінозалежним ЦД або ЦД у стадії декомпенсації, гострими запальними чи інфекційними захворюваннями, загостренням хронічних запальних процесів, анемією < 90 г/л, вірусними захворюваннями печінки з лабораторним підтвердженням, захворюваннями сполучної тканини, клапанними вадами серця, онкологічними захворюваннями, печінковою або нирковою недостатністю, гострим порушенням мозкового кровообігу менше ніж 3 місяці тому, коматозними станами будь-якої етіології, психічними захворюваннями, а також осіб, які відмовились від участі у дослідженні.

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

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, торпонін I). Підгрупу ІА склали 49 пацієнтів з ГІМбелST (середній вік – $62,06 \pm 1,58$ pp.), ІБ – 37 осіб з діагнозом НС (середній вік – $61,46 \pm 1,61$ pp.).

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. Детально з'ясовували характер больового синдрому та інших скарг, супутню патологію, спадковість, шкідливі звички і спосіб життя, професію, пов'язану з контактом із ксенобіотиками (важкими металами, лаками, фарбами, клеями, тетраетилсвинцем, органічними сполуками тощо).

Забір крові для лабораторних досліджень, передбачених дисертаційним дослідженням, проводили із ліктьової вени в об'ємі 10,0 мл в першу добу госпіталізації натще після 12-годинного голодування з наступним центрифугуванням упродовж 10 хвилин при 3000 об/хв. Сироватку відбирали в епендорфи і зберігали при температурі -20°C до проведення аналізів.

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

Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним ферментативним методом, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – турбідиметричним методом із використанням тест-системи «Hemoglobin A1c-direct» BioSystems (Іспанія) на автоматичному біохімічному аналізаторі BioSystems (Іспанія).

Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ). Рівень ЗХС визначали за методом Allain C.C. et al. (1974), в модифікації фірми Labsystems (Фінляндія). ХС ЛПВЩ досліджували шляхом визначення холестерину в α -ліпопротеїдах шляхом відокремлення в сироватці крові ХС ЛПВЩ (після осадження ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ) гепарином у присутності іонів марганцю та центрифугування. Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда (ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ / 2,2)). Визначення ТГ проводили за методом Fletcher M.J. (1968), в модифікації фірми Lachema (Чехія).

Для визначення концентрації біомаркерів NT-proBNP і ST2 використовували імуноферментний метод. NT-proBNP у сироватці крові визначали за допомогою реагентів фірми «Вектор-Бест» (Росія). Визначення рівня ST2 у сироватці крові пацієнтів проводили за допомогою реактивів Presage® ST2 Assay фірми Critical Diagnostics (США).

Частина дослідження була присвячена вивченню морфо-функціональних змін клітин крові, зокрема Тр. Проаналізовано 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.

Ультраструктурні зміни Тр венозної крові пацієнтів вивчали за допомогою електронної мікроскопії. Для цього у пацієнтів додатково 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. Отриману «плівку» із зафіксованими клітинами крові поміщали у суміш епону та аральдиту, яку полімеризували в желатинових капсулах при температурі 60 °С. Ультратонкі зрізи готували на ультратонкотомі УМТП-3 за допомогою алмазних ножів. Перед дослідженням зрізи клітин крові контрастували у цитраті свинцю за методикою E. Reynolds (1963). Контрастовані зрізи досліджували та фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЭМ100-01 при збільшенні від 3000 до 12000 разів.

Усім пацієнтам проводили стандартне ЕКГ-обстеження у стані спокою з реєстрацією 12 основних відведень за допомогою триканального електрокардіографа Fukuda Denshi «CARDIOMAX FX 326U» (Японія). 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).

Для оцінки стану ВА пацієнтам проводили селективну коронарографію (КАГ) з допомогою ангіокомплексу Axiom Artis компанії Siemens (Model No 10144179) (2007). Вивчали тип коронарного кровообігу, характер, локалізацію та ступінь ураження ВА, а також особливості мікроvasкулярного та колатерального кровотоку. Гемодинамічно незначним вважали стеноз <50 %, гемодинамічно значним – стеноз 50-90 %, критичним >90 %.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів описової та аналітичної статистики з використанням програм Microsoft Excell 2016, Statistica 10 та IBM SPSS Statistics 20. Встановлено гаусівський тип розподілу, відтак для кожного з досліджуваних середніх показників (Mean) визначали стандартне відхилення у вибірці (standards deviation, SD) та похибку ($M \pm m$). Порівняння 2-х груп середніх величин проводили за допомогою непарного критерію Стьюдента (t). Для опису відносних величин розраховували відсоток та його похибку ($P \pm m_p$, %). Для порівняння двох досліджуваних груп за категоріальними змінними та частотами використовували критерій χ^2 Пірсона. 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 ФР у досліджуваних групах обчислювали показник відносного ризику (Relative Risk, RR). При проектуванні результатів на генеральну сукупність розраховували 95% довірчий інтервал.

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.

Порушень морально-етичних норм під час проведення дослідження не виявлено (протокол № 8 від 21 жовтня 2019 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено порівняльний аналіз особливостей клінічних проявів і перебігу ГКС, а також стану коронарного русла за наявності коморбідного ЦД 2-го типу та інших ФР ІХС. Серед осіб І групи (ГКСелST) типовий больовий перебіг ГКС виявлено у $85,19 \pm 3,95$ % пацієнтів, а в осіб II групи (ГКСбелST) – у $82,56 \pm 4,09$ % випадків ($p > 0,05$). В обох групах були наявні 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) ($p > 0,05$). 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 ($p > 0,05$).

Виявлено, що наявність коморбідного ЦД 2-го типу видозмінює клінічну картину ГКС (атиповий або менш виражений больовий синдром, зокрема відчуття задишки як еквівалент ангінозного болю), що утруднює своєчасну діагностику і негативно впливає на подальший його перебіг.

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

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 ($p < 0,05$). 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 м'язових містків, патологічною звивистістю ВА або їх спазмом.

Виявлено, що м'язові містки 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 з'ясування причини ангінозного болю, оцінки стану коронарного русла та вибору оптимального методу лікування доцільно проводити КАГ.

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

Серед 71 особи ($87,65 \pm 3,66$ %) з ГКСелST (I) було проведене первинне стентування ВА. 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 від інвазивних методів лікування (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±5,39 % випадків). У 7 пацієнтів було проведено АКШ. Решта 36 осіб отримували медикаментозне лікування: через відмову від стентування – 8 осіб, за наявності м'язових містків – 5 пацієнтів, у зв'язку з відсутністю гемодинамічно значимих уражень ВА – 23 особи.

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 первинного стентування ВА з огляду на пізню госпіталізацію, застосування лише «оптимальної медикаментозної терапії» частіше супроводжувалося ускладненнями, у тому числі рецидивами ГІМ.

Найчастіше перебіг ГІМ у пацієнтів I групи ускладнювався виникненням гострої СН (III-IV клас за Killip), а також формуванням гострої аневризми ЛШ, тоді як у пацієнтів II групи гостра СН спостерігалась лише у 6,98±2,75 % осіб ($p<0,05$). В обох групах були зареєстровані порушення ритму і провідності, зокрема фібриляція передсердь – у 7,41±2,91 % осіб з ГКСелST (I) та 3,49±1,99 % пацієнтів з ГКСбелST (II). Шлуночкова тахікардія спостерігалась лише у 3 осіб (3,70±2,11 %) I групи. Фібриляцію шлуночків з успішною дефібриляцією спостерігали у 4,94±2,42 % проти 2,33±1,63 % пацієнтів відповідно ($p>0,05$). Гострий тромбоз стента був діагностований у 2 осіб (2,47±1,72%) з ГКСелST за наявності супутнього ЦД 2-го типу.

Проведено аналіз поширеності основних ФР ІХС та їх вплив на ризик виникнення ГКС у пацієнтів з ГКСелST (I) та ГКСбелST (II). Виявлено, що АГ була найбільш поширеним ФР ІХС в обстежених пацієнтів, хоча достовірної різниці між вказаними групами не виявлено (95,06±2,41 % (I) проти 83,72±3,98 % (II), $p>0,05$). Щоденне активне чи пасивне куріння спостерігалось у 62,96±5,37 % пацієнтів I групи та у 46,51±5,38 % осіб II групи ($p>0,05$). Частка осіб із дисліпідемією (ЗХС > 4,5 ммоль/л і/або ХС ЛПНЩ > 1,8 ммоль/л) була достовірно вища у пацієнтів II групи порівняно з особами I групи (67,44±5,05 % проти 53,09±5,54 %) ($p<0,01$), проте при аналізі показників ліпідного спектру крові у пацієнтів обох груп достовірної різниці між ними не було виявлено ($p>0,05$).

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

ЦД 2-го типу було виявлено у 23,46±4,71 % пацієнтів I групи та у 13,95±3,74 % осіб II групи ($p>0,05$). Середній вік пацієнтів з ГКС за наявності цього коморбідного захворювання становив 64,37±8,5 років у I групі (ГКСелST) і 66,33±7,7 років у II групі (ГКСбелST). Середня тривалість захворювання на ЦД 2-го типу складала 6,16±4,13 років у пацієнтів I групи (ГКСелST) і 6,08±2,88 років у осіб II групи (ГКСбелST) ($p>0,05$).

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

У пацієнтів з ГКСелST і ГКСбелST у віці до 44 років поширеність основних ФР ІХС була незначною ($1,3-4,55$ %), але з віком спостерігається тенденція до їх збільшення. У осіб віком понад 60 років основні ФР зустрічалися у $47-68$ % пацієнтів з ГКСелST (I) і у $45-68$ % випадків серед осіб II групи. Проте у пацієнтів з ГКСбелST у віці понад 60 років достовірно частіше виявляли ЦД 2-го типу ($p < 0,05$).

За результатами 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), $p > 0,05$). Відповідно частки пацієнтів з 1-2 ФР та >5 ФР у осіб з ГКСелST становили $30,86 \pm 5,13$ % і $12,35 \pm 3,66$ %, а у пацієнтів з ГКСбелST – $32,56 \pm 5,05$ % і $11,63 \pm 3,46$ % ($p > 0,05$).

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

Встановлено, що відносний ризик виникнення ГКС за наявності дисліпідемії є на 56 % більшим у пацієнтів II групи, ніж у пацієнтів I групи ($RR = 1,56 \pm 0,17$ [$0,40-2,72$]). 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 ($RR = 1,53 \pm 0,19$ [$0,35-2,70$]).

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

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 (IIA). Дисліпідемія у $2,5$ рази ($RR = 2,49 \pm 0,33$ [$0,70-4,29$]) спричиняє більший ризик виникнення НС (ІІБ); ЦД 2-го типу на 44 % ($RR = 1,44 \pm 0,36$ [$0,14-2,74$]) сприяє виникненню НС (ІІБ), обтяжена спадковість – на 23 % ($RR = 1,23 \pm 0,27$ [$0,11-2,35$]), а професійно-шкідлива праця – на 30 % ($RR = 1,30 \pm 0,25$ [$0,16-2,44$]).

Проведено аналіз динаміки змін показників біомаркерів NT-proBNP і ST2 залежно від перебігу госпітального періоду ГКС та їх прогностичне значення у розвитку СС-ускладнень. При поступленні у стаціонар середні рівні NT-proBNP і ST2 достовірно перевищували свої референтні значення в обох групах пацієнтів ($p < 0,01$). Упродовж стаціонарного етапу лікування спостерігали тенденцію 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.

Виявлено достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелСТ (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). В осіб з ГКСбелСТ (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 ЛШ.

У пацієнтів з ГКСелСТ (I) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі встановлено зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між ступенем підвищення NT-proBNP та фракцією викиду (ФВ) ЛШ ($r = -0,37$; $p = 0,0004$ і $r = -0,62$; $p < 0,0001$ відповідно). У пацієнтів з ГКСбелСТ (II) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі встановлено зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між ступенем підвищення NT-proBNP та ФВ ЛШ ($r = -0,43$; $p = 0,00002$ і $r = -0,31$; $p = 0,003$ відповідно), а також прямий середньої сили зв'язок – із кінцево-діастолічним розміром (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 ГКСелСТ (I) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі встановлено зворотний 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. У пацієнтів з ГКСбелСТ (II) при поступленні у стаціонар встановлено зворотний 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 ($r = +0,28$; $p = 0,008$).

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

При поступленні у стаціонар середні показники NT-proBNP були достовірно вищими за референтні значення ($p < 0,05$), незалежно від перебігу захворювання (табл. 1), проте достовірної різниці у пацієнтів між групами I і II виявлено не було ($p > 0,05$). У 1-й день стаціонарного лікування концентрація NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів з ГКСелСТ (I), у яких в подальшому спостерігали появу ранніх СС-ускладнень, перевищувала аналогічний показник у хворих без СС-ускладнень на 15,38 %, а у осіб з ГКСбелСТ (II) – на 62,03 % відповідно ($p > 0,05$).

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

У пацієнтів з ГКСелСТ (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 перебігало без ускладнень – на 66,95 % ($p < 0,001$). У пацієнтів II групи (ГКСелСТ), в яких на госпітальному етапі виникли ранні СС-ускладнення, спостерігали зниження концентрації NT-proBNP на 56,49 % ($p < 0,01$), а в осіб з позитивною динамікою захворювання – на 47,78 % ($p > 0,05$).

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.

Таблиця 1 – 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 та на 10-ту добу лікування

	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. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ різниці між показниками і їх референтними значеннями;

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

При поступленні у стаціонар концентрація ST2 у сироватці крові пацієнтів з ГКСелСТ (I), у яких в подальшому спостерігали виникнення 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 % ($p < 0,01$). При цьому в осіб з ГКСелСТ (I) при позитивній динаміці захворювання спостерігали достовірне зниження рівнів ST2 у 3,85 рази ($p < 0,01$). У пацієнтів I групи, у яких відмічали виникнення 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 ГКСелСТ (II), у яких виникли ранні СС-ускладнення, достовірно перевищувала аналогічний показник в 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. В 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) ($p < 0,05$).

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 частіше виникнення СС-ускладнень.

Аналізуючи кореляційні зв'язки, ми встановили, що у пацієнтів з ГКСелST (I) та ГКСбелST (II) при поступленні у стаціонар виявлено достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP і появою ранніх СС-ускладнень ($r = +0,63$; $p = 0,002$ і $r = +0,45$; $p = 0,014$ відповідно), таких як гостра СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, порушення ритму і провідності. При повторному визначенні цих показників на 10-ту добу лікування в осіб I групи встановлено достовірний прямий сильний зв'язок між показниками ($r = +0,92$; $p < 0,001$).

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 (чутливість – 92,5 %, специфічність – 74,2 %, AUC – 0,893, $p < 0,05$).

За допомогою електронно-мікроскопічного дослідження проаналізовано ультраструктурні зміни клітин крові у пацієнтів з ГКС, а також морфологічні ознаки здатності Тр до активації за наявності ЦД 2-го типу та під впливом інших ФР ІХС. При ультраструктурному дослідженні клітин крові пацієнтів з групи контролю Тр мали переважно дископодібну форму. Вони були обмежені цитоплазматичною мембраною, схожі між собою за розмірами, конфігурацією, електронно-оптичною щільністю цитоплазми та містили класичний набір органел, зокрема поодинокі мітохондрії, тромбоцитарні та щільні гранули, відкриту каналцеву систему, мікротрубочки і мікрофіламенти.

Серед Тр переважно знаходилося 10 % «старих» кров'яних пластинок, які містили незначну кількість органел, натомість «молоді» Тр складала 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.

У пацієнтів із ГКС Тр мали класичні ознаки активації, які проявлялися скупченням тромбоцитарних гранул у центральній частині пластинок, а також наявність мікроворсинок (рис. 1). Деякі з них були частково або повністю дегранульовані, що не спостерігалось в групі контролю (рис. 2). При цьому Тр утворювали численні вирости цитоплазми (псевдоподії), якими вони контактували між собою та з іншими клітинами крові, утворюючи клітинні асоціації або конгломерати.

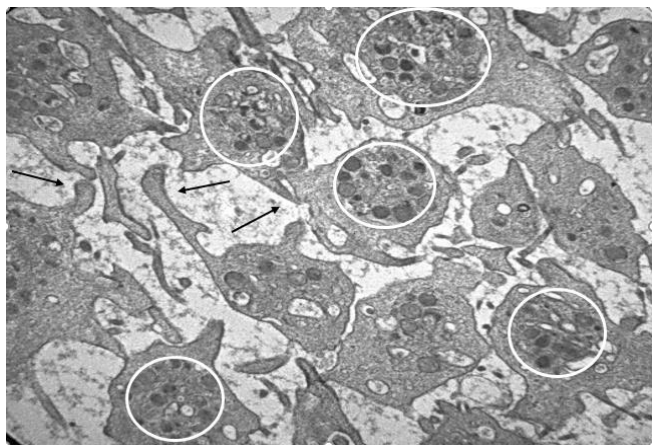


Рис. 1. Ультраструктура «активованих» і дегранульованих Тр венозної крові. Вони мають неправильну конфігурацію і утворюють чисельні псевдоподії та цитоплазматичні виступи, якими контактують між собою (→). У активованих Тр тромбоцитарні гранули сконцентровані у центральній частині пластинок (○). Пацієнтка Ф., 79 р. Гострий ІМ, рецидивуючий перебіг. Кардіогенний шок. Повна АВ-блокада. Збільш. x 7000.

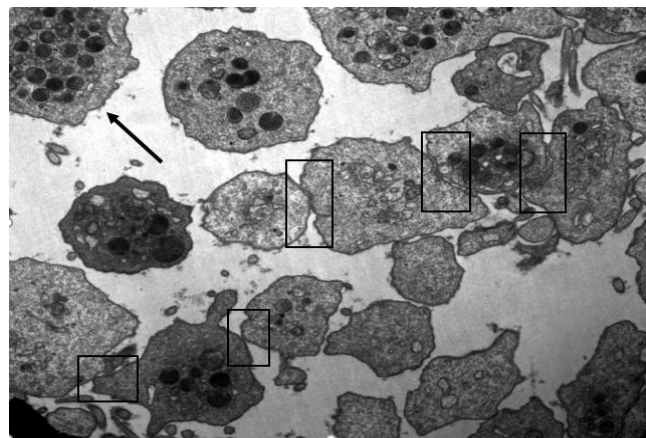


Рис. 2. Ультраструктура переважно дегранульованих і дегенеративно змінених Тр, що свідчить про їх підвищену адгезивність (□). Серед «тіней» Тр присутня тільки одна ще структурно збережена пластинка (→), яка містить значну кількість центрально розташованих гранул. Пацієнтка С., 78 р. Гострий повторний ІМ. Післяінфарктний кардіосклероз. набряк легень. Збільш. x 6000.

У пацієнтів із ГКС за наявності ЦД 2-го типу було виявлено значний поліморфізм Тр і підвищену електронно-оптичну щільність цитоплазми (як ознака їх кальцифікації). Домінували дегенеративно змінені Тр, а також спостерігалися зруйновані і кальцифіковані (осміофільні) пластинки, що свідчило про їх знижену функціональну здатність, але підвищену адгезивність (рис. 3), а відтак – можливу появу резистентності до антитромбоцитарних препаратів..

За наявності ЦД 2-го типу Тр переважно мали ознаки зниженої реактивності, що проявлялося заокругленням їхньої форми і зменшенням кількості тромбоцитарних гранул (рис. 4). Дегранульовані Тр мали тенденцію до набряку і гинули шляхом некрозу. Деструктивні зміни пластинок 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.

Значні зміни Тр спостерігались у пацієнтів з АГ і дисліпідемією. Звертала на себе увагу вакуолізація цитоплазми Тр та їх деформація, а також мікроклазматоз (відщеплення) цитоплазматичних виступів і псевдоподій, що належить до класичних ознак їхнього руйнування і загибелі шляхом апоптозу. При цьому Тр набували підвищеної адгезивності і здатності до агрегації між собою, що призводило до розладів мікроциркуляції.

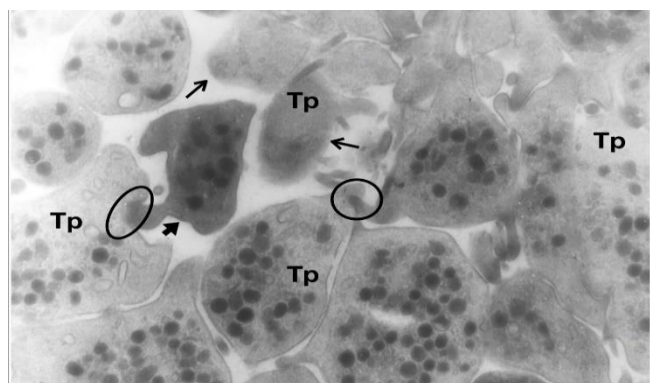


Рис. 3. Електронна мікрофотографія. Більшість Tr переважно набряклі, що свідчить про їх знижену реактивність. Вони заокругленої форми і без псевдоподій, але підвищеної адгезивності (O). Деякі Tr значно кальцифіковані (▶) і дегранульовані (→). Пацієнтка Л., 75 р. Гострий ІМ. ЦД 2-го типу, середньої важкості. набряк легень. Збільш. x 9000.

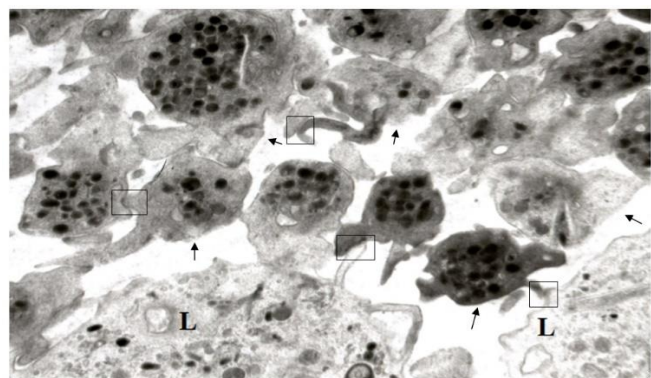


Рис. 4. Електронна мікрофотографія кальцифікованих, некротично-змінених і адгезивних Tr. Адгезія (□) різних за розмірами Tr (→) з ознаками їх кальцифікації (підвищена осміюфільність), апоптозу і вторинного некрозу (O). Поліморфноядерний лейкоцит (L) контактує з поряд розташованими осміюфільними тромбоцитами. Пацієнтка Н., 73 р. Гострий ІМ. ЦД 2-го типу. набряк легень. Збільш. x 6000.



Рис. 5. 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 (O) у центральній частині Tr. Пацієнт К., 54 р. Повторний ІМ. Гостра СН. Збільш. x 12000.

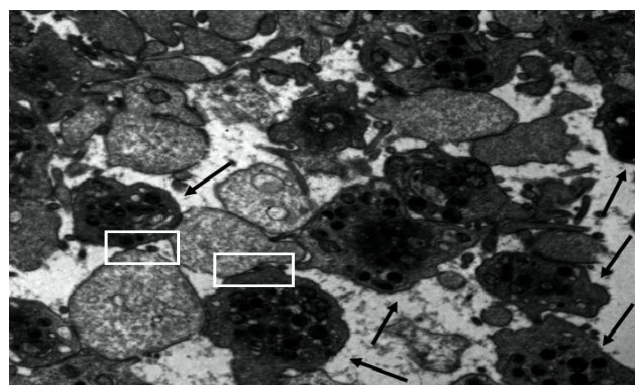


Рис. 6. Електронна мікрофотографія. Ультраструктурно присутні дві категорії Tr: кальцифіковані (→) з вакуолізацією осміюфільної цитоплазми (класичні ознаки апоптозу Tr) і дегранульовані – з повною відсутністю цитоплазматичних органел. Обидві категорії Tr мають ознаки підвищеної адгезивності (□). Пацієнтка П., 61 р. Гострий ІМ, повна АВ-блокада. Фібриляція передсердь. Гіпертонічна хвороба. ЦД 2-го типу. Проф. шкідливість – пайка упродовж 20 років. Збільш. x 6000.

У пацієнтів, які зловживали алкоголем і захворіли на ГІМ, домінував набряк Тр, відтак і збільшення їх розмірів (рис. 5). Вони містили дегенеративно змінені органели, що свідчило про зменшення їхніх функціональних властивостей, але збільшену адгезивність, подібну до того, що спостерігалось у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Частина Тр мала ознаки вуглеводної дистрофії (гібернації), що проявлялося нагромадженням надмірної кількості гранул глікогену переважно в центральній частині пластинок.

При ультраструктурному дослідженні крові пацієнтів, що зазнавали впливу професійних шкідливостей (рис. 6), таких як пайка, зварювання, робота з лаками, фарбами, кислотами і лугами, отрутохімікатами та органічними пластмасами, а також праця в умовах пилового забруднення повітря, виявлено, що Тр були різні за формою та розмірами, з мікроклазматозом псевдоподій. Деякі Тр мали підвищену електронно-оптичну щільність, що свідчило про їх кальцифікацію. Більшість Тр набували дегенеративних змін, ознак підвищеної адгезивності, схильності до агрегації, а також кальцифікації, вакуолізації і апоптозу.

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 ГКСелСТ і ГКСбелСТ 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 ГКСелСТ ($RR=1,24 \pm 0,22$ [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 ГКСбелСТ ($RR=1,56 \pm 0,17$ [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 важчий 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ 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. 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. *(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 тромболізу 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. Кууак ҮН, Barnett OY, Halkevych MP, Labinska OY, Кууак НҮ, 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).*

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

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).*

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертація присвячена вивченню впливу окремих факторів ризику ІХС та їх поєднання на виникнення і перебіг ГКС, а також ризик виникнення ускладнень упродовж стаціонарного етапу лікування. Уточнено взаємозв'язки між клінічним перебігом ГКС і появою СС-ускладнень (гостра чи хронічна СН, гостра аневризма ЛШ, рецидив ГІМ, порушеннями ритму і провідності) та рівнями маркерів СН і міокардіального стресу у вигляді N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду плазми крові (NT-proBNP) і стимулюючого фактора росту (ST2), визначено їхнє прогностичне значення у перебігу ІХС. 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 факторів ризику ІХС на морфо-функціональний стан Тр як первинної ланки гемостазу за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень.

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.

АННОТАЦИЯ

Галькевич М.П. Особенности течения острого коронарного синдрома при наличии сахарного диабета 2 типа и других факторов риска ишемической болезни сердца. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Диссертация посвящена изучению влияния отдельных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) и их сочетания на развитие и течение острого коронарного синдрома (ОКС), а также риск возникновения осложнений в течение стационарного этапа лечения. Уточнены взаимосвязи между клиническим течением ОКС, развитием сердечно-сосудистых осложнений (острая или хроническая сердечная недостаточность (СН), острая аневризма левого желудочка, рецидив инфаркта миокарда, нарушения ритма и проводимости), уровнями маркеров развития СН и миокардиального стресса в виде N-конечного мозгового натрийуретического пептида плазмы крови (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста (ST2), определено их прогностическое значение в течении ИБС. Получены дополнительные данные о результатах воздействия первичного коронарного стентирования на развитие ранних осложнений заболевания в

течение госпитального периода. Расширены научные данные о влиянии СД 2-го типа и других факторов риска ИБС на морфо-функциональное состояние тромбоцитов как первичного звена гемостаза с помощью электронно-микроскопических исследований.

Разработан способ диагностики резистентности тромбоцитов у пациентов с ИБС при наличии СД 2-го типа с помощью их электронно-микроскопического исследования.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2-го типа, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, тромбоциты.

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. – On the rights of manuscript.

The dissertation for the Candidate degree in Medical Sciences in specialty 14.01.02 - Internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The thesis is devoted to the improvement of the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (ACS) by studying the impact of individual ischemic heart disease (IHD) risk factors (RFs) and their combination on the development and course of ACS.

The research study was based on the results of complex examination of 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 (ACSelST) (mean age 61.67 ± 1.13 years); group II – 86 patients with ACS without ST-segment elevation (ACSnelST) (mean age 61.80 ± 1.13 years). Additionally, 50 electron microscopic studies of patients were used to investigate the ultrastructural platelet (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 ACSelST 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 coronary angiography results, it was established that ACSelST patients were significantly more likely to have two-vessel lesions and hemodynamically significant coronary artery (CA) damage, and those with ACSnelST had multivascular lesions and cases of "intact coronary arteries".

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) vs 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 ACSnelST patients compared to ACSelST 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 acute myocardial infarction (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 ACSelST patients (I) than in ACSnelST 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]). 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]).

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. Significant direct correlations of moderate and high strength were also found between ST2 and NT-proBNP levels in patients with ACSelST (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 ACSnelST 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 cardiovascular (CV) complications (acute or chronic HF, acute LV aneurysm, recurrent AMI, 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 PLT adhesiveness. Under these circumstances, degeneration and apoptosis of the PLTs 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, 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, type 2 diabetes mellitus, risk factors, ischemic heart disease, coronary angiography, platelets.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ВА	– вінцеві артерії
ГІМ	– гострий інфаркт міокарда
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
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
ЛШ	– лівий шлуночок
НС	– нестабільна стенокардія
СС-	– серцево-судинні
СН	– серцева недостатність
ТГ	– тригліцериди
Тр	– тромбоцити
ФВ	– фракція викиду
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
НbA1c	– глікозильований гемоглобін
NT-proBNP	– мозковий фрагмент натрійуретичного пептиду
sST2	– стимулюючий фактор росту
RR	– відношення шансів

Підписано до друку 12.08.20
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №12/08-1
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.