

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**БАГАН УЛЬЯНА РОМАНІВНА**

УДК 616.127-005. 8-036. 11-089. 819. 55: [616. 988: 578. 834. 1]

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЧЕРЕЗШКІРНИХ КОРОНАРНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ**  
**ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ**  
**КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ: ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА,**  
**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІСЛЯІНФАРКТНОГО ПЕРІОДУ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

\_\_\_\_\_ У. Р. Баган

Науковий керівник:

**Світлик Галина Володимирівна**

доктор медичних наук, професор

Львів – 2026

## АНОТАЦІЯ

Баган У. Р. Ефективність черезшкірних коронарних втручань при гострому інфаркті міокарда у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу: відновлення перфузії міокарда, клінічні особливості післяінфарктного періоду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України, Львів, 2026.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається однією з провідних причин смертності, що зумовлено доволі частим виникненням ускладнень, потенційно загрозливих для життя пацієнта. Ризик їх появи суттєво зростає за наявності традиційних чинників ризику (ЧР), зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), ожиріння, дисліпідемії, куріння та ін., корекція яких асоціюється з покращенням прогнозу захворювання.

На сьогодні особливого значення набуває такий ЧР як перенесена коронавірусна хвороба (coronavirus disease 2019, COVID-19), патогенез впливу якої включає ендотеліальну дисфункцію, гіперкоагуляцію та запальне ушкодження міокарда, що може модифікувати перебіг ГІМ та результати реперфузійних втручань.

Мета дослідження – оптимізація діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19 та піддавались первинному ЧКВ із стентуванням інфарктпов'язаної коронарної артерії (ІПКА), з врахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда й особливостей перебігу післяінфарктного періоду та з визначенням їх ролі у формуванні близького й віддаленого прогнозу.

Завдання дослідження: виявити особливості відновлення епікардіального коронарного кровоплину (згідно зі шкалою TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction) та перфузії міокарда (згідно зі шкалою MBG – Myocardial Blush Grade) після стентування ІПКА у пацієнтів із STEMI, що перенесли коронавірусну хворобу; з'ясувати вираженість активності системного запалення (згідно з вмістом у крові маркера запалення – С-реактивного протеїну, СРП) і прояви СН (згідно з вмістом у

крові маркера СН NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, N-кінцевого фрагменту пропептиду мозкового натрійуретичного гормону) при виникненні STEMI та динаміку СРП й NT-proBNP упродовж 6 тижнів спостереження, з врахуванням наявності такого ЧР як перенесений COVID-19; оцінити структурно-функціональний стан міокарда (за даними ехокардіографії, ЕхоКГ) в пацієнтів із STEMI й перенесеним COVID-19 (у порівнянні з іншими ЧР) при госпіталізації та його динаміку упродовж 6 тижнів лікування; з'ясувати наявність аритмій у пацієнтів із STEMI й перенесеною коронавірусною хворобою, у порівнянні з іншими ЧР; виявити особливості клінічних проявів STEMI у пацієнтів, що перенесли COVID-19, на стаціонарному етапі лікування й під час амбулаторного спостереження (до 6 місяців з моменту виникнення ІМ) та визначити предиктори появи ускладнень в ранній і віддалений післяінфарктний періоди; з'ясувати вплив застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ2) у складі комплексної терапії на близький та віддалений прогноз пацієнтів із STEMI, що перенесли коронавірусну хворобу.

Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу.

Предмет дослідження: клінічно-анамнестичні дані; анатомія коронарних артерій (КА) згідно з результатами коронароангіографії (КАГ); стан відновлення коронарного кровоплину (згідно зі шкалою TIMI) та перфузії міокарда (згідно зі шкалою MBG) після стентування ІПКА; показники структурно-функціонального стану міокарда (за даними ЕхоКГ – при госпіталізації та через 6 тижнів спостереження); вміст у крові маркерів СН (NT-proBNP) й активності системного запалення (СРП) – при госпіталізації та через 6 тижнів спостереження; порушення ритму і провідності серця, згідно з результатами добового моніторингування (ДМ) електрокардіограми (ЕКГ) – упродовж 24 годин після стентування ІПКА та через 6 тижнів спостереження.

У дослідження було залучено 155 пацієнтів із STEMI, згідно з критеріями включення та виключення. На першому етапі дослідження виділено дві групи хворих, залежно від наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби: основна група (група 1) включала 80 пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19; до групи

порівняння (групи 2) було залучено 75 пацієнтів із STEMI, без наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, без наявності гострої чи хронічної патології та перенесеної коронавірусної хвороби.

На другому етапі дослідження аналізували особливості перебігу STEMI в пацієнтів, що перенесли COVID-19 – на стаціонарному етапі лікування та упродовж амбулаторного спостереження (6 міс. з моменту виникнення STEMI), залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда під час проведення первинного ЧКВ.

Група пацієнтів з повним відновленням епікардіального кровоплину та мікросудинної перфузії – група А (TIMI 3, MBG = 3) налічувала 92 хворих і включала підгрупи 1а (пацієнти з перенесеним COVID-19, n = 47) та 2а (пацієнти без COVID-19 в анамнезі, n = 45). Групу Б склали пацієнти з оптимальним відновленням прохідності ІІКА, проте з недостатньою міокардіальною реперфузією (TIMI 3, MBG ≤ 2) – 63 хворих, серед яких теж було виділено дві підгрупи: 1б (пацієнти з перенесеним COVID-19, n = 33) та 2б (пацієнти без COVID-19 в анамнезі, n = 30). Перебіг STEMI у хворих з перенесеною коронавірусною хворобою порівнювали з відповідним за наявності таких ЧР як АГ, ЦД та ожиріння – з метою з'ясування особливостей вкладу перенесеного COVID-19 у формування клінічних проявів ІМ.

Дослідження проводилось на кафедрі сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» упродовж 2022-2025 років. Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, перебували на стаціонарному лікуванні з приводу STEMI у відділенні кардіології та реперфузійної терапії Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», а також в інфарктному та кардіологічному відділеннях КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

При виконанні дисертаційної роботи використані методи дослідження: загальноклінічні; лабораторні: стан ліпідного обміну та системи зсідання крові, визначення NT-proBNP і СРП у периферичній крові; інструментальні: ЕКГ, ЕхоКГ,

КАГ, ДМ ЕКГ; статистичний аналіз, із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2022, Statistica 10).

Як свідчать *результати дослідження (розділ 2)*, групи пацієнтів 1 (з перенесеним COVID-19) і 2 (без COVID-19 в анамнезі) були репрезентативними за статтю й поширеністю таких ЧР як АГ, ЦД та ожиріння.

ЧКВ із стентуванням ІПКА забезпечило повне відновлення епікардіального коронарного кровоплину (TIMI 3) у всіх пацієнтів. Адекватна перфузія міокарда (MBG = 3) у загальній когорті пацієнтів була досягнута у більш ніж половини хворих (група А, 92 пацієнти, 59,35 (51,54-66,94) %); у 63 хворих (40,65 (33,06-48,46) %) зберігались ознаки недостатнього відновлення мікросудинного кровоплину (група Б, MBG  $\leq$  2); відмінність між групами А і Б була статистично значущою ( $p = 0,02$ ). Середній вік саме цих пацієнтів ( $62,0 \pm 12,1$  років, підгрупа 1б) був достовірно нижчим від відповідного у хворих без COVID-19 в анамнезі (підгрупа 2б;  $68,6 \pm 10,2$  років) ( $p=0,03$ ), що свідчить про залучення більш молодшого контингенту до групи пацієнтів з недостатнім відновленням перфузії міокарда.

Феномен no-reflow (MBG = 1-0) був наявний майже у кожного п'ятого пацієнта загальної вибірки. Відмічена тенденція до частішого його виникнення у хворих, які перенесли COVID-19 ( $p = 0,67$ ).

Серед пацієнтів з недостатнім відновленням мікроциркуляторного кровоплину після стентування ІПКА (MBG  $\leq$  2) достовірно більшою була частка осіб з кількома ЧР (АГ, ЦД, ожиріння), у порівнянні з такою серед хворих з оптимальною реперфузією, що вказує на тісний зв'язок багатокомпонентної коморбідності з недостатньо успішною реперфузією міокарда (*розділ 3*).

За наявності адекватної реперфузії міокарда (TIMI 3, MBG = 3) рівень NT-proBNP у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (0,7 (0,6;1,2) нг/мл) при госпіталізації достовірно перевищував відповідний у хворих без COVID-19 в анамнезі (0,3 (0,3;0,6) нг/мл) ( $p<0,001$ ). При цьому значення NT-proBNP перевищували референтні у групі 1а у 85,1 (73,64-93,72) % пацієнтів, у групі 2а – у 35,6 (22,38-49,96) %. Рівень СРП за наявності повної реперфузії міокарда в осіб з перенесеним COVID-19 (6,7 (4,1;14,9) мг/л) теж був достовірно вищим від відповідного в пацієнтів без цього ЧР (5,3 (2,4;8,9)

мг/л) ( $p=0,048$ ). При цьому в осіб підгрупи 1а підвищені рівні СРП виявляли у 48,9 (34,88-63,08) % випадків, підгрупи 2а – у 44,4 (30,37-58,99) %. Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП у підгрупі 1а був прямим, середньої сили ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,00012$ ), у підгрупі 2а – теж прямим, проте слабким ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,047$ ).

Отже, при COVID-асоційованому STEMI, особливо у випадку недостатнього відновлення мікросудинної перфузії, системне запалення та гемодинамічне перевантаження міокарда шлуночків взаємно посилюють одне одного.

Суттєво вищі вихідні значення NT-proBNP у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (група 1 – в порівнянні з групою 2) незначно знижувались за умов оптимальної реперфузії міокарда (MBG = 3) – від 0,7 (0,6;1,2) до 0,5 (0,3;0,7) нг/мл ( $p = 0,0027$ ) та практично не змінювались за наявності неповної реперфузії (1,1 (0,5;1,5) нг/мл при госпіталізації та 1,1 (0,7;1,7) нг/мл через 6 тижнів спостереження), в обох випадках залишаючись достовірно вищими від відповідних у хворих без COVID-19 в анамнезі.

Отже, найбільш несприятливою динаміка NT-proBNP була в пацієнтів із перенесеним COVID-19 та MBG  $\leq 2$ , що, очевидно, є свідченням поєданого впливу на міокард перенесеної коронавірусної інфекції та недостатнього відновлення мікроваскулярної перфузії після стентування. Таких пацієнтів слід розглядати як групу потенційно високого ризику виникнення хронічної СН.

У пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19), незалежно від ступеня відновлення міокардіальної перфузії (розділ 4), спостерігали (в порівнянні з нормою), збільшення розмірів правого шлуночка (ПШ) і лівого передсердя (ЛП), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки лівого шлуночка, кінцево-діастолічного розміру (КДР) ЛШ, діаметра висхідної аорти, а також зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ ( $p<0,05$ ). Значення цих показників у пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) теж істотно відрізнялись від відповідних у практично здорових осіб ( $p<0,05$ ).

Недостатнє відновлення міокардіальної перфузії (MBG  $\leq 2$ ) асоціювалось зі зсувом структури геометрії ЛШ у бік менш сприятливих варіантів ремоделювання (концентричне та ексцентричне, ексцентрична гіпертрофія), з тенденцією до їх переважання в пацієнтів з перенесеним COVID-19.

У хворих з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ), у порівнянні з оптимальним ( $MBG = 3$ ) (розділ 5), поряд із практично однаковою загальною кількістю суправентрикулярних екстрасистол (ЕС), спостерігалась виражена тенденція до переважання частоти виникнення парних ЕС, триплетів, епізодів бі-, тригеміній, а також суправентрикулярних тахікардій ( $p > 0,05$ ). Шлуночкові екстрасистоли (ШЕ) теж значно частіше реєструвались у пацієнтів із неповним відновленням мікроперфузії міокарда після стентування ПКА (1245,0 (502,8; 3759,5)), в порівнянні з хворими з оптимальним відновленням (802,5 (315,0; 1051,0),  $p = 0,450$ ). За умов недостатньо відновленої мікроциркуляції достовірно частіше, у порівнянні з її оптимальним відновленням, виявлялись ШЕ «R на T» (142,0 (65,0; 172,0 і 40,0 (2,4;67,0) відповідно,  $p = 0,010$ ), триплети ШЕ (26,0 (12,0; 41,0) і 3,5 (1,8; 10,8) відповідно,  $p = 0,020$ ) та бігемінії (46,0 (16,0; 101,5) і 14,0 (4,0; 34,0) відповідно,  $p = 0,022$ ).

Через 6 тижнів лікування спостерігали істотне зменшення частоти суправентрикулярних порушень ритму ( $p < 0,05$ ) та регресію шлуночкових аритмій ( $p < 0,05$ ), з персистенцією складних варіантів останніх у випадку неповної реперфузії.

Згідно з результатами статистичного аналізу (розділ 6), у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ризик появи аритмій був достовірно пов'язаний із підвищенням рівнів NT-proBNP та СРП: їх вплив у цих хворих був достовірно сильнішим, ніж у пацієнтами без COVID-19 в анамнезі (interaction OR 1,28-1,44;  $p < 0,05$ ), що дає підставу вважати нейрогуморальну активацію та системне запалення ключовими механізмами електрофізіологічної нестабільності міокарда за умови перенесеної коронавірусної хвороби. У хворих без COVID-19 в анамнезі аритмічні ускладнення в більшій мірі асоціювались із показниками мікроперфузії та функціональним станом міокарда.

Результати дослідження характеризуються науковою новизною. Розширено наукову уяву щодо особливостей клінічних проявів STEMI за наявності перенесеної коронавірусної хвороби. Вперше показано, що перенесений COVID-19 є суттєвим чинником формування мікрovasкулярної дисфункції після стентування ПКА.

З'ясовано, що в пацієнтів з перенесеним COVID-19 час від появи симптомів до інвазивної процедури достовірно більший, у порівнянні з таким у хворих без цього ЧР ( $p=0,004$ ), що, очевидно, зумовлене схильністю до атипових клінічних проявів ГКС за умови перенесеної коронавірусної хвороби.

Вперше встановлено, що при недостатньому відновленні мікроциркулярної перфузії пацієнти з COVID-19 в анамнезі представлені достовірно молодшим віковим контингентом, у порівнянні з хворими без перенесеної коронавірусної хвороби ( $62,0 \pm 12,1$  проти  $68,6 \pm 10,2$  років відповідно,  $p=0,03$ ), що свідчить про зсув ризику мікросудинних порушень у бік молодших осіб.

Встановлено, що за наявності недостатньої мікросудинної реперфузії (TIMI 3, MBG  $\leq 2$ ), як і за достатньої (TIMI 3, MBG = 3), рівні NT-proBNP та СРП у пацієнтів із перенесеним COVID-19 при поступленні у стаціонар достовірно вищі, ніж у хворих без перенесеного COVID-19 ( $p<0,001$  і  $p=0,03$ , відповідно); прямі, середньої сили кореляційні зв'язки між NT-proBNP та СРП ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,00012$  при MBG=3 і  $r=0,51$ ;  $p=0,002$  при MBG  $\leq 2$ ) у пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою свідчать про взаємне посилення системного запалення та гемодинамічного перевантаження міокарда шлуночків при COVID-асоційованому STEMI.

Вперше встановлено, що (згідно з даними ДМ ЕКГ упродовж 24 год після стентування ІПКА) за умов недостатньо відновленої мікроциркуляції достовірно частіше, у порівнянні з її оптимальним відновленням, виникають ШЕ «R на T» ( $p = 0,010$ ), триплети ШЕ ( $p = 0,020$ ) та бігемінії ( $p = 0,022$ ). У цих же пацієнтів наявна виражена тенденція до переважання парних ШЕ ( $p = 0,170$ ), «пробіжок» ( $p = 0,570$ ) та епізодів ШТ ( $p = 0,050$ ).

Уточнено (згідно з результатами статистичного аналізу), що у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ризик появи аритмій достовірно пов'язаний із підвищенням рівня NT-proBNP та СРП, що дає підставу розглядати нейрогуморальну активацію та системне запалення ключовими механізмами електрофізіологічної нестабільності міокарда.

З'ясовано, що зниження ФВ ЛШ  $< 50$  % за наявності перенесеного COVID-19 прогнозується з доброю точністю (AUC 0,78–0,80), тоді як для пацієнтів без

перенесеного COVID-19 дискримінаційна здатність нижча (AUC 0,70-0,72), з досягненням статистичної значущості між групами ( $p < 0,05$ ).

Результати дисертаційного дослідження мають *практичне значення*, оскільки обґрунтовують доцільність стратифікації пацієнтів з перенесеним COVID-19 та недостатньою мікровазулярною реперфузією у групу високого ризику виникнення ускладнень та формування хронічної СН. Такі пацієнти вимагають ретельного динамічного спостереження та своєчасної, за показами, оптимізації медикаментозної терапії. Ефективність мікровазулярної реперфузії (згідно зі значеннями MBG) після первинного ЧКВ із стентуванням ІПКА слід враховувати для визначення прогнозу пацієнтів та персоналізованих алгоритмів лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділень кардіологічного профілю Львівської та Волинської областей. Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО, а також терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Ключові слова: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, перенесений COVID-19, реперфузія міокарда, ранні прояви серцевої недостатності (згідно зі значеннями NT-proBNP), активність системного запалення (згідно зі значеннями СРП), структурно-функціональний стан міокарда, аритмії, коморбідна патологія.

## ABSTRACT

Bagan U. R. The effectiveness of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction in patients who have had coronavirus disease: restoration of myocardial perfusion, clinical features of the post-infarction period. – Manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Public Non-Profit Institution «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2026.

Acute myocardial infarction (AMI) remains one of the leading causes of mortality, due to the relatively frequent occurrence of complications that are potentially life-threatening to the patient. The risk of their occurrence increases significantly in the presence of traditional risk factors (RF), in particular, arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), obesity, dyslipidemia, smoking, etc., the correction of which is associated with an improvement in the prognosis of the disease.

Currently, a particular concern is the presence of a history of coronavirus disease (coronavirus disease 2019, COVID-19), the pathogenesis of which includes endothelial dysfunction, hypercoagulation, and inflammatory myocardial damage, which can modify the course of AMI and the results of reperfusion interventions.

The aim of the study is to optimize the diagnostic and therapeutic management of patients with STEMI who have had COVID-19 and undergone primary PCI with stenting of the infarct-related coronary artery (IRCA), taking into account the effectiveness of myocardial perfusion restoration and the characteristics of the post-infarction period, and to determine their role in shaping the short- and long-term prognosis.

Research objectives: to identify the characteristics of epicardial coronary blood flow recovery (according to the TIMI scale – Thrombolysis in Myocardial Infarction) and myocardial perfusion (according to the MBG scale – Myocardial Blush Grade) after PCI stenting in patients with STEMI who have had coronavirus disease; to determine the severity of systemic inflammation (according to the blood content of the inflammation marker C-reactive protein, CRP) and manifestations of HF (according to the blood content of the HF marker NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide) at the onset of STEMI and the dynamics of CRP and NT-proBNP during 6 weeks of observation, taking into account the presence of such a RFas COVID-19; to assess the structural and functional state of the myocardium (according to echocardiography, ECHO) in patients with STEMI and a history of COVID-19 (compared to other CR) at hospitalization and changes in echocardiographic parameters during 6 weeks of treatment; to determine the presence of arrhythmias in patients with STEMI and a history of coronavirus disease, compared to other CR; to identify the characteristics of clinical manifestations of STEMI in patients who have had COVID-19 during inpatient treatment

and outpatient follow-up (up to 6 weeks from the onset of MI) and to determine predictors of complications in the early and remote post-infarction periods; to determine the effect of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) as part of complex therapy on the short- and long-term prognosis of patients with STEMI who have had coronavirus disease.

Object of study: acute myocardial infarction with ST segment elevation in patients who have had coronavirus disease.

Subject of the study: clinical and anamnestic data; anatomy of the coronary arteries (CA) according to the results of coronary angiography (CAG); the state of restoration of coronary blood flow (according to the TIMI scale) and myocardial perfusion (according to the MBG scale) after PCI stenting; indicators of the structural and functional state of the myocardium (according to echocardiography data – at hospitalization and after 6 weeks of observation); blood content of HF markers (NT-proBNP) and systemic inflammation activity (CRP) – at hospitalization and after 6 weeks of observation; heart rhythm and conduction disturbances, according to the results of 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring – within 24 hours after ICP stenting and after 6 weeks of observation.

The study involved 155 patients with STEMI, according to the inclusion and exclusion criteria. At the first stage of the study, two groups of patients were identified, depending on the presence of a history of coronavirus disease: the main group (group 1) included 80 patients with STEMI who had COVID-19; the comparison group (group 2) included 75 patients with STEMI who had no history of coronavirus disease. The control group consisted of 30 practically healthy individuals with no acute or chronic pathology and no history of coronavirus disease.

In the second stage of the study, the characteristics of STEMI in patients who had COVID-19 were analyzed during inpatient treatment and outpatient follow-up (6 weeks from the onset of STEMI), depending on the effectiveness of myocardial perfusion restoration during primary PCI.

The group of patients with complete restoration of epicardial blood flow and microvascular perfusion – group A (TIMI 3, MBG = 3) consisted of 92 patients and included subgroups 1a (patients with a history of COVID-19, n = 47) and 2a (patients without a

history of COVID-19,  $n = 45$ ). Group B consisted of patients with optimal restoration of LCA patency but insufficient myocardial reperfusion (TIMI 3, MBG  $\leq 2$ ) – 63 patients, among whom two subgroups were also identified: 1b (patients with a history of COVID-19,  $n = 33$ ) and 2b (patients without a history of COVID-19,  $n = 30$ ). The course of STEMI in patients with a history of coronavirus disease was compared with that in patients with comorbidities such as AH, DM, and obesity in order to determine the specific contribution of COVID-19 to the clinical manifestations of MI.

The study was conducted at the department of family medicine, cardiology, and emergency medicine of the faculty of postgraduate education of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University during 2022-2025. The patients who participated in the study were hospitalized for STEMI at the department of cardiology and reperfusion therapy of the heart and vascular centre of St. Panteleimon Hospital, Municipal Non-Commercial Enterprise «1st Territorial Medical Association of Lviv», as well as at the infarction and cardiology departments of the Lviv Regional Clinical Diagnostic and Treatment Cardiology Centre

The following research methods were used in the dissertation: general clinical; laboratory: lipid metabolism and blood coagulation system status, determination of NT-proBNP and CRP in peripheral blood; instrumental: ECG, echocardiography, CAG, DM ECG; statistical analysis using Statistica 10 software.

As evidenced by the results of the study (section 2), groups 1 (with a history of COVID-19) and 2 (without a history of COVID-19) were representative in terms of gender and the prevalence of such RF as AH, DM, and obesity.

PCI with stenting of the IRCA ensured complete restoration of epicardial coronary blood flow (TIMI 3) in all patients. Adequate myocardial perfusion (MBG = 3) in the overall cohort of patients was achieved in more than half of the patients (group A, 92 patients, 59.35 (51.54-66.94) %); in 63 patients (40.65 (33.06-48.46) %) there were signs of insufficient restoration of microvascular blood flow (group B, MBG  $\leq 2$ ); no statistically significant differences were found between groups A and B. The average age of these patients ( $62.0 \pm 12.1$  years, subgroup 1b) was significantly lower than that of patients without a history of COVID-19 (subgroup 2b;  $68.6 \pm 10.2$  years) ( $p=0.03$ ), indicating the involvement of a

younger contingent in the group of patients with insufficient restoration of myocardial perfusion.

The no-reflow phenomenon (MBG = 1-0) was present in almost one in five patients in the general sample. There was a tendency for it to occur more frequently in patients who had had COVID-19 ( $p = 0.67$ ).

Among other general clinical characteristics, it should be noted that individuals who had had coronavirus disease had significantly higher levels of low-density lipoprotein cholesterol compared to patients who had not had COVID-19.

In the presence of adequate myocardial reperfusion (TIMI 3, MBG = 3), the NT-proBNP level in patients with a history of COVID-19 (0.7 (0.6; 1.2) ng/mL) at hospitalization was significantly higher than that in patients without a history of COVID-19 (0.3 (0.3;0.6) ng/mL) ( $p < 0.001$ ). At the same time, NT-proBNP values exceeded the reference values in group 1a in 85.1 (73.64-93.72) % of patients, and in group 2a in 35.6 (22.38-49.96) % of patients. The CRP level in the presence of complete myocardial reperfusion in individuals who had COVID-19 (6.7 (4.1;14.9) mg/L) was also significantly higher than that in patients without this RF (5.3 (2.4;8.9) mg/L) ( $p = 0.048$ ). At the same time, elevated CRP levels were found in 48.9 (34.88-63.08) % of cases in subgroup 1a and in 44.4 (30.37-58.99) % in subgroup 2a. The correlation between NT-proBNP and CRP in subgroup 1a was direct and moderate ( $r = 0.53$ ;  $p = 0.00012$ ), while in subgroup 2a it was also direct but weak ( $r = 0.29$ ;  $p = 0.047$ ). Thus, in COVID-associated STEMI, especially in the case of insufficient restoration of microvascular perfusion, systemic inflammation and hemodynamic overload of the ventricular myocardium mutually reinforce each other.

Significantly higher baseline NT-proBNP values in patients with a history of COVID-19 (group 1 compared to group 2) decreased slightly under conditions of optimal myocardial reperfusion (MBG = 3) – from 0.7 (0.6; 1.2) to 0.5 (0.3;0.7) ng/ml ( $p = 0.0027$ ) and remained virtually unchanged in the presence of incomplete reperfusion (1.1 (0.5;1.5) ng/ml at hospitalization and 1.1 (0.7; 1.7) ng/ml after 6 weeks of observation), in both cases remaining significantly higher than those in patients without a history of COVID-19.

Thus, the most unfavorable NT-proBNP dynamics were observed in patients with a history of COVID-19 and  $MBG \leq 2$ , which is apparently evidence of the combined effect

on the myocardium of a previous coronavirus infection and insufficient restoration of microvascular perfusion after stenting. Such patients should be considered as a group at potentially high risk of developing chronic HF.

In patients in group 1 (who had COVID-19), regardless of the degree of myocardial perfusion recovery (section 4), an increase in the size of the right ventricle (RV) and left atrium (LA), the thickness of the interventricular septum (IVST) and the posterior wall of the left ventricle, the end-diastolic dimension (EDD) of the LV, the diameter of the ascending aorta, as well as a decrease in the ejection fraction (EF) of the LV ( $p < 0.05$ ). The values of these indicators in patients in group 2 (without a history of COVID-19) also differed significantly from those in practically healthy individuals ( $p < 0.05$ ).

Insufficient restoration of myocardial perfusion ( $MBG \leq 2$ ) was associated with a shift in LV geometry toward less favorable remodeling patterns (concentric and eccentric, eccentric hypertrophy), with a tendency for these to predominate in patients with a history of COVID-19.

In patients with insufficient restoration of myocardial perfusion ( $MBG \leq 2$ ), compared to optimal ( $MBG = 3$ ) (section 5), along with a practically identical total number of supraventricular extrasystoles (ES), there was a marked tendency toward a predominance of paired ES, triplets, episodes of bigeminy and trigeminy, as well as supraventricular tachycardia ( $p > 0.05$ ). Ventricular extrasystoles (VEs) were also significantly more frequently recorded in patients with incomplete restoration of myocardial microperfusion after PCI stenting (1245.0 (502.8; 3759.5)), compared to patients with optimal recovery (802.5 (315.0; 1051.0),  $p = 0.450$ ). In conditions of insufficiently restored microcirculation, R on T (142.0 (65.0; 172.0 and 40.0 (2.4; 67.0), respectively,  $p = 0.010$ ), triplets of (26.0 (12.0; 41.0) and 3.5 (1.8; 10.8), respectively,  $p = 0.020$ ) and bigemina (46.0 (16.0; 101.5) and 14.0 (4.0; 34.0, respectively,  $p = 0.022$ ).

After 6 weeks of treatment, there was a significant decrease in the frequency of supraventricular arrhythmias ( $p < 0.05$ ) and regression of ventricular arrhythmias ( $p < 0.05$ ), with persistence of complex variants of the latter in cases of incomplete reperfusion.

According to the results of statistical analysis (section 6), in patients with a history of COVID-19, the risk of arrhythmias was significantly associated with increased levels of

NT-proBNP and CRP: their effect in these patients was significantly stronger than in patients without a history of COVID-19 (interaction OR 1.28-1.44;  $p < 0.05$ ), which gives reason to consider neurohumoral activation and systemic inflammation as key mechanisms of myocardial electrophysiological instability in patients with a history of coronavirus disease. In patients without a history of COVID-19, arrhythmic complications were more strongly associated with microperfusion parameters and myocardial function.

The results of the study are characterized by scientific novelty. The scientific understanding of the features of clinical manifestations of STEMI in the presence of a history of coronavirus disease has been expanded. For the first time, it has been shown that a history of COVID-19 is a significant factor in the development of microvascular dysfunction after PCI stenting.

It has been found that in patients with a history of COVID-19, the time from the onset of symptoms to invasive procedures is significantly longer compared to patients without this RF ( $p = 0.004$ ), which is apparently due to a tendency toward atypical clinical manifestations of ACS in the presence of a history of coronavirus disease.

It has been established for the first time that with insufficient restoration of microvascular perfusion, patients with a history of COVID-19 are represented by a significantly younger age group compared to patients without a history of coronavirus disease ( $62.0 \pm 12.1$  vs.  $68.6 \pm 10.2$  years, respectively,  $p = 0.03$ ), indicating a shift in the risk of microvascular disorders toward younger individuals.

It has been established that in the presence of insufficient microvascular reperfusion (TIMI 3, MBG  $\leq 2$ ), as well as in the presence of sufficient reperfusion (TIMI 3, MBG = 3), NT-proBNP and CRP levels in patients with a history of COVID-19 upon admission to the hospital are significantly higher than in patients without a history of COVID-19 ( $p < 0.001$  and  $p = 0.03$ , respectively); direct, moderate correlations between NT-proBNP and CRP ( $r = 0.53$ ;  $p = 0.00012$  at MBG=3 and  $r = 0.51$ ;  $p = 0.002$  at MBG  $\leq 2$ ) in patients with a history of coronavirus disease indicate a mutual exacerbation of systemic inflammation and hemodynamic overload of the ventricular myocardium in COVID-associated STEMI.

It has been established for the first time that (according to ECG data within 24 hours after PCI stenting) in conditions of insufficiently restored microcirculation, R on T ( $p =$

0.010), triplets ( $p = 0.020$ ), and bigeminy ( $p = 0.022$ ) occur significantly more often than with optimal restoration. In these same patients, there is a marked tendency toward a predominance of paired ES ( $p = 0.170$ ), “runs” ( $p = 0.570$ ), and episodes of VT ( $p = 0.050$ ).

It has been clarified (according to the results of statistical analysis) that in patients who have had COVID-19, the risk of arrhythmias is significantly associated with an increase in NT-proBNP and CRP levels, which gives reason to consider neurohumoral activation and systemic inflammation as key mechanisms of myocardial electrophysiological instability.

It has been found that a reduction in LVEF  $< 50\%$  in patients who have had COVID-19 can be predicted with good accuracy (AUC 0.78–0.80), while for patients without a history of COVID-19, the discriminatory ability is lower (AUC 0.70–0.72), with statistical significance between groups ( $p < 0.05$ ).

The results of the dissertation research are of practical importance, as they justify the stratification of patients with a history of COVID-19 and insufficient microvascular reperfusion into a group at high risk of complications and the development of chronic HF. Such patients require careful dynamic monitoring and timely, indicated optimization of drug therapy. The effectiveness of microvascular reperfusion (according to MBG values) after primary PCI with stenting of the LCA should be taken into account when determining the prognosis of patients and personalized treatment algorithms.

The results of the dissertation have been implemented in the practical activities of cardiology departments in the Lviv and Volyn regions. The theoretical provisions of the study are used in the educational process at the departments of family medicine, cardiology, and emergency medicine of the Faculty of Postgraduate Education, as well as therapy No. 1, medical diagnostics, hematology, and transfusiology of the Faculty of Postgraduate Education of the Public Non-Profit Institution «Danylo Halytsky Lviv National Medical University».

Keywords: myocardial infarction with ST segment elevation, previous COVID-19, myocardial reperfusion, early manifestations of heart failure (according to NT-proBNP values), systemic inflammation activity (according to CRP values), structural and functional state of the myocardium, arrhythmias, comorbid pathology.

## Список публікацій здобувача за темою дисертації

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Світлик ГВ, Баган УР, Смалюх ОВ, Сало ВМ. Синдром Веленса на ґрунті критичної оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (клінічний випадок). Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):63-68. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б., О.С., В.С.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., У.Б., О.С., В.С.; написання тексту – У.Б., О.С., В.С.; підготовка статті до друку – Г.С., У.Б.)*
2. Мигович МВ, Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23,2(82,1):35-41. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С., М.М., Р.К.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – М.М., Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – М.М., Р.К., У.Б., Г.С., С.Б.; написання тексту – М.М., Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – М.М., Р.К., У.Б.)*
3. Ковальчук РА, Баган УР. Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)–4(44):53-57. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Р.К., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*
4. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ. Шлуночкові аритмії, що виникають у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж

- першої доби після первинної перкутанної коронарної інтервенції та їх прогностична цінність. Медичні перспективи. 2024;29(3):68-77. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б., Р.К.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б., Р.К.; написання тексту – У.Б., Р.К.; підготовка статті до друку – У.Б., Р.К.)*
5. Ковальчук РА, Баган УР. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від чинників ризику. Art of Medicine. 2023;3(31):13-19. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Р.К., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*
6. Ковальчук РА, Баган УР. Структурно-функціональний стан міокарда та активність системного запалення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії та перенесеного COVID-19. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):83-92. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Р.К., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*
7. Баган УР, Світлик ГВ, Ковальчук РА. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: ускладнення на стаціонарному етапі та в амбулаторних умовах; предиктори несприятливого прогнозу. Львівський клінічний вісник. 2025; 49(1):15-24. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б., Р.К.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б., Р.К.; написання тексту – У.Б., Р.К.; підготовка статті до друку – У.Б., Р.К.)*
8. Світлик ГВ, Баган УР. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли COVID-19: відновлення міокардіальної перфузії,

особливості перебігу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2025, 3:137-144. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*

9. Баган УР, Світлик ГВ. Характер аритмій у пацієнтів зі STEMI після первинного крізьшкірного коронарного втручання зі стентуванням інфарктасоційованої вінцевої артерії з різною ефективністю відновлення міокардіальної перфузії та коморбідними ураженнями. Львівський клінічний вісник. 2025. 52(4): 8-20. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

10. Світлик ГВ, Сало ВМ, Баган УР, Смалюх ОВ, Мигович МВ, Ковальчук РА. Синдром Велленса за наявності оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (випадок із практики). Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України; 20-23 вересня 2022 р., Київ. 2022; Додаток 1:19. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – В.С., У.Б., М.М., Р.К., О.С.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б., Р.К.)*
11. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ, Мигович МВ, Смалюх ОВ. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від факторів ризику. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 19-22 вересня 2023 р., Київ. 2023; Т. 30, Додаток 1:25-26. *(Особистий*

- внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – У.Б., Р.К., М.М., О.С.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б., Р.К.)*
12. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД, Мигович МВ. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за наявності цукрового діабету. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 19-22 вересня 2023 р., Київ. 2023; Т. 30, Додаток 1:29-30. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Р.К., У.Б., С.Б., М.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Р.К., У.Б.)*
13. Ковальчук РА, Баган УР, Мигович МВ, Світлик ГВ, Сороківський МС. Предикторна цінність холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. «ВІМСО Journal» – Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО; 2024, Чернівці. 2024; 78. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С., М.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Р.К., У.Б., М.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Р.К., У.Б.)*
14. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ. Суправентрикулярні аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України, 24-27 вересня 2024 р., Київ. 2024; Т. 31, Додаток 1:76-77. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Р.К., У.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Р.К., У.Б.)*

- 15.Баган УР. Шлуночкові аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинного ЧКВ. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2024, 31:47. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – У.Б.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – У.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б.)*
- 16.Світлик ГВ, Баган УР, Мигович МВ. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: предиктори несприятливого перебігу. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2025, 32(1):49-50. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – У.Б., М.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б.)*

### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

- 17.Світлик ГВ, Гарбар МО, Чмир НВ, Мигович МВ, Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ЮО. Хронічний коронарний синдром: менеджмент пацієнтів (згідно Настанов Європейського товариства кардіологів від 2019 року). Практикуючий лікар. 2023;12(1):27-36. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – О.Г., Н.Ч., М.М., Р.К., У.Б., Ю.С.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., О.Г., Н.Ч.; написання тексту – М.М., Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б., Ю.С.)*
- 18.Світлик ГВ, Ковальчук РА, Мигович МВ, Баган УР. Хронічний коронарний синдром: стенокардія без обструктивного ураження епікардіальних коронарних артерій, рефрактерна стенокардія, безсимптомні пацієнти (згідно з Настановами Європейського товариства кардіологів від 2019 року). Практикуючий лікар. 2023; Т. 12, 2-3(43):24-29. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – Р.К., М.М., У.Б.; аналіз та*

*узагальнення отриманих результатів – Г.С., Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., М.М.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*

19.Світлик ГВ, Баган УР. Гострий коронарний синдром: логістика догоспітальної допомоги та особливості реперфузійної стратегії (згідно з настановою європейського товариства кардіологів від 2023 року). Практикуючий лікар. 2023;12(4):11-17. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*

20.Баган УР, Світлик ГВ. Міокардит у пацієнта з коронавірусною хворобою: клінічний випадок. Практикуючий лікар. 2024, 13(2):56-59. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*

## ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	28
РОЗДІЛ 1. ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ; ПЕРЕНЕСЕНИЙ COVID-19 ЯК ЧИННИК РИЗИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	39
1.1 Гострий коронарний синдром: сучасний стан проблеми; гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST	39
1.2 Чинники ризику ГКС; особливості перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли COVID-19	42
1.3 Ефективність відновлення перфузії міокарда у пацієнтів зі STEMI з урахуванням чинників ризику	49
1.4 Активність системного запалення у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з урахуванням факторів ризику та особливості його проявів за наявності перенесеного COVID-19	54
1.5 Ремоделювання міокарда у пацієнтів зі STEMI після первинного черезшкірного коронарного втручання; NT-proBNP як маркер формування серцевої недостатності	58
1.6 Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: аритмії на стаціонарному та амбулаторному етапах спостереження	61
1.7 Прогноз пацієнта та предиктори несприятливого перебігу	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	68
2.1 Дизайн дослідження, верифікація діагнозу, критерії включення та виключення	68
2.2 Клінічна характеристика пацієнтів	73
2.3 Методи дослідження	87

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ STEMI, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19, З УРАХУВАННЯМ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА	95
3.1 Клінічна характеристика підгруп пацієнтів (1а й 1б та 2а й 2б), з врахуванням відновлення перфузії міокарда після стентування ІПКА та перенесеної коронавірусної хвороби	96
3.2 Активність системного запалення й ранні прояви СН у пацієнтів із STEMI при госпіталізації та їх зв'язок з ефективністю реперфузії міокарда	102
3.3 Зміни показників СРП та NT-proBNP у пацієнтів із STEMI упродовж 6 тижнів спостереження	107
РОЗДІЛ 4. РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА: ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА ЯК ВИЗНАЧАЛЬНИЙ ЧИННИК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН	116
4.1 Структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів із STEMI в першу-другу добу госпіталізації та через 6 тижнів спостереження, з врахуванням перенесеного COVID-19 та ефективності реперфузії міокарда	116
4.2 Ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період, з врахуванням перенесеного COVID-19 та інших ЧР, а також ефективності реперфузії міокарда	121
4.3 Ранні прояви серцевої недостатності у пацієнтів із STEMI, з врахуванням перенесеного COVID-19 та інших чинників ризику, а також активності системного запалення та ефективності реперфузії міокарда	132
4.4 Динаміка показників ЕхоКГ у пацієнтів із STEMI (з врахуванням перенесеного COVID-19) упродовж 6 тижнів лікування із застосуванням в складі комплексної терапії ІНЗКТГ2	134
РОЗДІЛ 5. АРИТМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19; ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ ЇХ ПОЯВИ ВІД ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА	138
5.1 Суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, які виникали упродовж 24 год	

після стентування інфарктпов’язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI	138
5.2 Характер суправентрикулярних аритмій залежно від наявності у пацієнтів перенесеного COVID-19 та іншої коморбідної патології	141
5.3 Характер шлуночкових аритмій залежно від наявності у пацієнтів перенесеного COVID-19 та іншої коморбідної патології – АГ, ЦД та ожиріння	145
5.4 Суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, які реєструвались під час ДМ ЕКГ у пацієнтів із STEMI через 6 тижнів після ПЧКВ	150
РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ STEMI НА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ТА У ВІДДАЛЕНИЙ ПІСЛЯІНФАРКТНИЙ ПЕРІОД	156
6.1 Ускладнення, що виникали в пацієнтів із STEMI упродовж 6 місяців спостереження на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування	156
6.2 Ризик виникнення подій у пацієнтів із STEMI, з врахуванням перенесеного COVID-19	159
6.3 Ризик виникнення подій у пацієнтів із STEMI, з врахуванням перенесеного COVID-19 та значень MBG	165
6.4 Багатофакторний аналіз предикторів ускладнень	166
6.5 Предиктори ремодилювання міокарда	171
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	181
ВИСНОВКИ	199
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	203
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	204
ДОДАТКИ	242
Додаток А Таблиці	242
Додаток Б Список публікацій здобувача за темою дисертації	254
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	260
Додаток Д Акти впроваджень у лікувальний процес	262
Додаток Е Акти впроваджень у навчальний процес	274

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- ГІМ – гострий інфаркт міокарда
- ГКС – гострий коронарний синдром
- ЕКГ – електрокардіограма
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ЄТК – Європейське товариство кардіологів
- ІМ – інфаркт міокарда
- ІНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу
- ІПКА – інфарктпов’язана коронарна артерія
- КА – коронарна артерія
- КАГ – коронароангіографія
- КДР – кінцево-діастолічний розмір
- КСР – кінцево-систолічний розмір
- ЛП – ліве передсердя
- ЛШ – лівий шлуночок
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- ПВР – прискорений ідіовентрикулярний ритм
- ПЧКВ – первинне черезшкірне коронарне втручання
- РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
- СН – серцева недостатність
- СРП – С-реактивний протеїн
- ТГ – тригліцериди
- ТЗС – товщина задньої стінки
- ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки
- ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
- ФП – фібриляція передсердь
- ФСК – феномен сповільненого кровоплину, slow-flow
- ФШ – фібриляція шлуночків

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ЧР – чинники ризику

ШТ – шлуночкова тахікардія

СК-МВ – МВ-ізоформа креатинкінази

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019, коронавірусна хвороба 2019

HsTn – високочутливий тропонін

MBG – Myocardial Blush Grade, ступінь «почервоніння» (контрастування) міокарда

NSTEMI – non ST-elevation myocardial infarction, інфаркт міокарда без елевації сегмента ST

NT-proBNP – мозковий натрійуретичний пропептид

STEMI – ST-elevation myocardial infarction, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

TIMI – The Thrombolysis in Myocardial Infarction, тромболісис при інфаркті міокарда

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) на сьогодні залишається однією з основних причин смертності населення у більшості країн світу, оскільки його перебіг досить часто супроводжується виникненням несприятливих подій, які можуть загрожувати життю пацієнта [113, 192].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) «Четверте універсальне визначення інфаркту міокарда» (2018 р.), діагноз ГІМ встановлюють за наявності гострого пошкодження міокарда, свідченням якого є клінічні ознаки гострої ішемії міокарда та аномальні значення серцевих біомаркерів [13, 264]. Бажаними біомаркерами для оцінки пошкодження міокарда є на сьогодні серцеві тропоніни I (сTnI – характеризує лише ушкодження кардіоміоцитів) і T (сTnT – свідчить про ушкодження кардіоміоцитів та, можливо, скелетних м'язів). Для рутинного клінічного застосування рекомендуються високочутливі (hs)-сTn тести.

Інші біомаркери, в т. ч. МВ ізоформа креатинкінази (СК-МВ), є менш чутливими та специфічними. Пошкодження міокарда підтверджується тоді, коли рівень сTn в крові зростає вище 99-го перцентилю верхньої референтної межі (upper reference limit, URL), гостре пошкодження розцінюється у випадку нещодавно виявленого динамічного росту і/або падіння значень сTn щодо 99-го перцентилю URL [68].

Перебіг ГІМ часто ускладнюється гострою серцевою недостатністю (СН) (I-IV класи за Killip), порушеннями ритму та провідності серця, розривом серця, тромбоемболіями різної локалізації, утворенням тромбів у порожнинах серця, гострими аневризмами серця, синдромом Дресслера, постінфарктною стенокардією (від 72 год до 28 діб) [12].

Появі ускладнень сприяють наявні у хворого (хв.) чинники ризику (ЧР), серед яких важливе місце займають артеріальна гіпертензія (АГ), куріння, дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД), гіподинамія, надмірна маса тіла, ожиріння, зловживання алкоголем. Встановлено, що наявність ЦД збільшує ризик виникнення ускладнень в 4,3 рази ( $p = 0,001$ ); куріння – в 2,988 рази ( $p = 0,001$ ); підвищений індекс маси тіла

(IMT) – в 2 рази ( $p < 0,001$ ). Корекція ЧР значно покращує перебіг ГІМ та прогноз пацієнта [120, 146, 283, 285].

Незважаючи на те, що частка інфарктів міокарда з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) зменшується у країнах з високим рівнем доходу, що, ймовірно, пов'язане з тенденцією до зниження впливу ЧР, більш широким використанням високочутливих тестів для визначення тропоніну (hsTn) з метою діагностики інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI) [44, 72], вдосконаленням логістики надання допомоги та методів інтервенційних втручань, показники внутрішньолікарняної смертності у пацієнтів зі STEMI, зокрема у випадку виникнення кардіогенного шоку, залишаються високими [204]. Стратегія лікування пацієнтів із STEMI полягає у невідкладній реперфузії міокарда в поєднанні з оптимальною медикаментозною терапією [133, 200, 282]. У пацієнтів із STEMI, яким проводиться первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), повна реперфузія з кровоплином за шкалою ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 3 бали досягається у понад 90 % випадків, порівняно з 50-60 % в пацієнтів, які отримували фібринолітичну терапію [282]. Одним із ускладнень, яке може виникнути при ЧКВ, є феномен сповільненого кровоплину (ФСК, slow-flow/no-reflow). Дані щодо частоти виявлення ФСК суттєво відрізняються, що пов'язано з вибором методики його виявлення, методу реваскуляризації (тромболізіс чи перкутанні втручання), часу реєстрації після проведення реваскуляризації, супутньої терапії. Так, у вітчизняних джерелах відмічено, що ФСК після ургентного ЧКВ виникає у 17,1 % випадків [20, 21, 69, 231].

ФСК визначається як неадекватна перфузія міокарда без ознак ангіографічної обструкції, спазму або розшарування епікардіальної коронарної артерії (КА) [23, 98, 122]. Для діагностики цього феномену використовують коронароангіографію (КАГ), з оцінкою ефективності мікроваскулярної реперфузії за шкалою MBG (Myocardial Blush Grade), контрастну ехокардіографію (ЕхоКГ), магнітно-резонансну томографію серця (МРТ), внутрішньосудинне ультразвукове дослідження, оптичну когерентну томографію [21, 98, 122].

ФСК пов'язаний із структурними та функціональними змінами у системі мікроциркуляції, що включає: дистальну атеротромботичну емболізацію, ішемічне та реперфузійне пошкодження, підвищену індивідуальну чутливість коронарної мікроциркуляції [31, 122, 184, 223, 224].

ФСК є чинником, що сприяє ранньому та пізньому ремоделюванню серця, підвищує ризик виникнення несприятливих серцевих подій, таких як повторний інфаркт міокарда (ІМ), СН та раптова смерть [82, 224, 259]. Пацієнти з ФСК мали більш високу частоту смерті через 12 місяців (13% проти 6%,  $p = 0,003$ ) [231]. Серед інших важливих ЧР виникнення цих подій розглядають також зростання активності системного запалення (одним із маркерів якого є С-реактивний протеїн, СРП), а також підвищення вмісту у крові маркера СН – NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, N-кінцевий фрагмент пропептиду мозкового натрійуретичного гормону) [77, 190].

Суттєво вплинула на стан здоров'я населення пандемія коронавірусної хвороби (coronavirus disease, COVID-19). Патологічні зміни в серці при COVID-19 зумовлені різноманітними патогенетичними механізмами, які пов'язані з прямою токсичною дією вірусу, імунопатологічними порушеннями, запальним пошкодженням ендотелію з виникненням його дисфункції, підвищенням коагуляції та зниженням фібринолітичної активності. Взаємодія цих чинників призводить як до запалення, так і до ішемії міокарда [14, 87, 127].

Результати аналізу реєстрів свідчать, що, незважаючи на зниження частоти ІМ в період пандемії, його перебіг став тяжчим, а летальність – вищою [79, 256]. Згідно з даними реєстру «Registry of the French Group of Acute Cardiac Care», ФСК спостерігався частіше у пацієнтів, що хворіли на COVID-19 – у 19,2% проти 3,3% пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) без інфікування вірусом SARS-CoV-2 ( $p = 0,001$ ) [148].

Проблема перенесеного COVID-19 як чинника ризику несприятливого перебігу багатьох хвороб, в т. ч. і ГІМ, є практично нез'ясованою. Отже, проведення дисертаційного дослідження є актуальним і доцільним, як для теоретичної медицини, так і для практичної охорони здоров'я.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертант. Тема дисертації затверджена на засіданні кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 330 від 08.09.2021) та на засіданні факультетської вченої ради ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 346 від 22.09.2022).

**Мета дослідження:** оптимізація діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19 та піддавались первинному ЧКВ із стентуванням інфарктпов'язаної коронарної артерії (ІПКА), з врахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда й особливостей перебігу післяінфарктного періоду та з визначенням їх ролі у формуванні близького й віддаленого прогнозу.

**Завдання дослідження:**

1. Виявити особливості відновлення епікардіального коронарного кровоплину (згідно зі шкалою TIMI) та перфузії міокарда (згідно зі шкалою MBG) після стентування ІПКА у пацієнтів із STEMI, що перенесли коронавірусну хворобу.
2. З'ясувати вираженість активності системного запалення (згідно з вмістом у крові маркера запалення – СРП) і прояви СН (згідно з вмістом у крові маркера СН – NT-proBNP) при виникненні STEMI та динаміку СРП й NT-proBNP упродовж 6 тижнів спостереження, з врахуванням наявності такого ЧР як перенесений COVID-19.
3. Оцінити структурно-функціональний стан міокарда (за даними ЕхоКГ) в пацієнтів із STEMI й перенесеним COVID-19 (у порівнянні з іншими ЧР) при госпіталізації та його динаміку упродовж 6 тижнів лікування.

4. З'ясувати наявність аритмій у пацієнтів із STEMI й перенесеною коронавірусною хворобою, у порівнянні з іншими ЧР.
5. Виявити особливості клінічних проявів STEMI у пацієнтів, що перенесли COVID-19, на стаціонарному етапі лікування й під час амбулаторного спостереження (до 6 місяців з моменту виникнення ІМ) та визначити предиктори появи ускладнень в ранній і віддалений післяінфарктний періоди.
6. З'ясувати вплив застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) у складі комплексної терапії на близький та віддалений прогноз пацієнтів із STEMI, що перенесли коронавірусну хворобу.

*Об'єкт дослідження:* гострий ІМ з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу.

*Предмет дослідження:* клінічно-анамнестичні дані; анатомія КА згідно з результатами КАГ; стан відновлення коронарного кровообігу (згідно зі шкалою ТІМІ) та перфузії міокарда (згідно зі шкалою MBG) після стентування ІПКА; показники структурно-функціонального стану міокарда (за даними ЕхоКГ – при госпіталізації та через 6 тижнів спостереження); вміст у периферичній крові маркерів СН (NT-proBNP) й активності системного запалення (СРП) – при госпіталізації та через 6 тижнів спостереження; порушення ритму і провідності серця, згідно з результатами добового моніторингу (ДМ) електрокардіограми (ЕКГ) – упродовж 24 годин після стентування ІПКА та через 6 тижнів спостереження.

**Методи дослідження:** загальноклінічні; лабораторні: стан ліпідного обміну та системи зсідання крові, визначення NT-proBNP і СРП у периферичній крові; інструментальні: ЕКГ, ЕхоКГ, КАГ, ДМ ЕКГ; статистичний аналіз, із застосуванням програми Statistica 10.

**Дослідження проводилось** на кафедрі сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» упродовж 2022-2025 років. Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, перебували на стаціонарному лікуванні з приводу STEMI у відділенні кардіології та реперфузійної терапії Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне

об'єднання м. Львова», а також в інфарктному та кардіологічному відділеннях КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширено наукову уяву щодо особливостей клінічних проявів STEMI за наявності перенесеної коронавірусної хвороби. Вперше показано, що перенесений COVID-19 є суттєвим чинником формування мікрovasкулярної дисфункції після стентування ІПКА.

З'ясовано, що в пацієнтів з перенесеним COVID-19 час від появи симптомів до інвазивної процедури достовірно більший, у порівнянні з таким у хворих без цього ЧР ( $p=0,004$ ), що, очевидно, зумовлене схильністю до атипичних клінічних проявів ГКС за умови перенесеної коронавірусної хвороби.

Вперше встановлено, що частка осіб з адекватно відновленою перфузією міокарда ( $MBG = 3$ ) після ЧКВ із стентуванням ІПКА (з повним відновленням епікардіального коронарного кровоплину (TIMI 3) у всіх пацієнтів) дещо більша половини хворих ( $59,35 (51,54-66,94) \%$ ) ( $p = 0,02$ ), з тенденцією до меншої кількості таких осіб серед пацієнтів з перенесеним COVID-19; майже у кожного п'ятого пацієнта загальної вибірки наявний феномен no-reflow, з тенденцією до частішого його виникнення у хворих, які перенесли COVID-19.

Вперше встановлено, що при недостатньому відновленні мікрovasкулярної перфузії пацієнти з COVID-19 в анамнезі представлені достовірно молодшим віковим контингентом, у порівнянні з хворими без перенесеної коронавірусної хвороби ( $62,0 \pm 12,1$  проти  $68,6 \pm 10,2$  років відповідно,  $p=0,03$ ), що свідчить про зсув ризику мікросудинних порушень у бік молодших осіб.

З'ясовано, що серед пацієнтів з недостатнім відновленням мікрovasкулярного кровоплину після стентування ІПКА ( $MBG \leq 2$ ) частка осіб з кількома ЧР (АГ, ЦД, ожиріння) достовірно більша, у порівнянні з такою серед хворих з оптимальною реперфузією ( $MBG = 3$ ) ( $p < 0,05$ ).

Уточнено, що перенесена коронавірусна хвороба сприяє посиленню взаємодії між запальною ланкою патогенезу і тромбоцитарною відповіддю та, як наслідок, погіршенню мікрovasкулярної реперфузії, про що свідчить достовірний кореляційний

зв'язок між кількістю лейкоцитів і тромбоцитів (прямий, середньої сили:  $r = 0,41$ ,  $p = 0,01$ ) у цієї категорії хворих.

Встановлено, що за наявності недостатньої мікросудинної реперфузії (TIMI 3, MBG  $\leq 2$ ), як і за достатньої (TIMI 3, MBG = 3), рівні NT-proBNP та СРП у пацієнтів із перенесеним COVID-19 при поступленні у стаціонар достовірно вищі, ніж у хворих без перенесеного COVID-19 ( $p < 0,001$  і  $p = 0,03$ , відповідно); прямі, середньої сили кореляційні зв'язки між NT-proBNP та СРП ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,00012$  при MBG=3 і  $r = 0,51$ ;  $p = 0,002$  при MBG  $\leq 2$ ) у пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою свідчать про взаємне посилення системного запалення та гемодинамічного перевантаження міокарда шлуночків при COVID-асоційованому STEMI.

Вперше з'ясовано, що суттєво вищі вихідні значення NT-proBNP у пацієнтів з перенесеним COVID-19 знижувались за умов оптимальної реперфузії міокарда (MBG = 3) – від 0,7 (0,6;1,2) до 0,5 (0,3;0,7) нг/мл ( $p = 0,0027$ ) та практично не змінювались за наявності неповної реперфузії (1,1 (0,5;1,5) нг/мл при госпіталізації та 1,1 (0,7;1,7) нг/мл через 6 тижнів спостереження), в обох випадках залишаючись достовірно вищими від відповідних рівнів у хворих без COVID-19 в анамнезі ( $p < 0,05$ ).

Уточнено, що рівні СРП у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в процесі лікування знижувались – як за оптимальної реперфузії міокарда ( $p = 0,083$ ), так і за недостатньої ( $p = 0,031$ ), залишалися достовірно вищими від відповідних у пацієнтів без перенесеного COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

Встановлено кардіопротекторний ефект ІНЗКТГ2 щодо ремоделювання міокарда (згідно з динамікою рівнів NT-proBNP) в пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу.

З'ясовано, що за умов недостатньої мікроваскулярної реперфузії показник ТАС, непрямий ехокардіографічний маркер легеневої гіпертензії, у пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період нижчий від відповідного за наявності адекватної реперфузії ( $p > 0,05$ ); наявна тенденція до більших розмірів ПШ у пацієнтів з перенесеним COVID-19 вказує на внесок у формування легеневої гіпертензії, поряд з неефективною реперфузією міокарда, перенесеної коронавірусної інфекції.

Уточнено, що недостатнє відновлення міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) асоціюється зі зсувом структури геометрії ЛШ у бік менш сприятливих варіантів ремоделювання, зокрема зі зростанням частоти концентричного та ексцентричного ремоделювання та появою ексцентричної гіпертрофії. З'ясовано, що в пацієнтів з перенесеним COVID-19 ці зміни значніші.

Вперше встановлено, що (згідно з даними ДМ ЕКГ упродовж 24 год після стентування ПКА) за умов недостатньо відновленої мікроциркуляції достовірно частіше, у порівнянні з її оптимальним відновленням, виникають ШЕ «R на T» ( $p = 0,010$ ), триплети ШЕ ( $p = 0,020$ ) та бігемінії ( $p = 0,022$ ). У цих же пацієнтів наявна виражена тенденція до переважання парних ШЕ ( $p = 0,170$ ), «пробіжок» ( $p = 0,570$ ) та епізодів ШТ ( $p = 0,050$ ).

Уточнено (згідно з результатами статистичного аналізу), що у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ризик появи аритмій достовірно пов'язаний із підвищенням рівня NT-proBNP та СРП, що дає підставу розглядати нейрогуморальну активацію та системне запалення ключовими механізмами електрофізіологічної нестабільності міокарда. У пацієнтів без COVID-19 аритмічні ускладнення в більшій мірі асоціюються з показниками мікросудинної перфузії та функціональним станом міокарда, тоді як вплив запалення менш виражений. Встановлено, що вплив NT-proBNP та СРП на ризик аритмій достовірно сильніший у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (interaction OR 1,28-1,44;  $p < 0,05$ ).

З'ясовано, що зниження ФВ ЛШ  $< 50\%$  за наявності перенесеного COVID-19 прогнозується з доброю точністю (AUC 0,78–0,80), тоді як для пацієнтів без перенесеного COVID-19 дискримінаційна здатність нижча (AUC 0,70-0,72), з досягненням статистичної значущості між групами ( $p < 0,05$ ).

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, оскільки обґрунтовують доцільність стратифікації пацієнтів з перенесеним COVID-19 та недостатньою мікроваскулярною реперфузією у групу високого ризику виникнення ускладнень та формування хронічної СН. Такі пацієнти вимагають ретельного динамічного спостереження та своєчасної, за показами, оптимізації медикаментозної терапії. Ефективність

мікрovasкулярної реперфузії (згідно зі значеннями MBG) після первинного ЧКВ із стентуванням ІПКА слід враховувати для визначення прогнозу пацієнтів та персоніфікованих алгоритмів лікування.

Виявлені особливості динаміки NT-proBNP та СРП обґрунтовують доцільність їх рутинного визначення для раннього прогнозування ризику виникнення ускладнень (аритмій, СН, повторних госпіталізацій), зокрема в пацієнтів із COVID-19 в анамнезі.

Електрична нестабільність міокарда в пацієнтів із STEMI, значніша за наявності перенесеного COVID-19, вказує на необхідність добового моніторингу ЕКГ у таких пацієнтів – в ранній та віддалений післяінфарктні періоди.

Встановлені особливості структурно-функціонального ремоделювання міокарда у пацієнтів із STEMI обґрунтовують доцільність динамічного ехокардіографічного контролю, зокрема за наявності COVID-19 в анамнезі та при недостатній реперфузії міокарда після стентування ІПКА. Отримані дані підкреслюють доцільність використання інгібіторів НЗКТГ2 як складової комплексної терапії в пацієнтів із STEMI, з метою протекції структурно-функціональних змін міокарда.

Запропонований підхід до менеджменту пацієнтів із STEMI, що поєднує оцінку клінічних даних, показників епікардіальної та мікрovasкулярної перфузії, біомаркерів запалення й СН, ехокардіографічних параметрів, результатів ДМ ЕКГ, сприятиме оптимізації тактики ведення хворих та індивідуалізації лікування.

**Впровадження результатів дослідження.** Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділення інтервенційної радіології та відділення кардіології й реперфузійної терапії Центру серця та судин Лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання м. Львова; відділення інтервенційної радіології (рентгенохірургічний блок) та інфарктного відділення КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»; відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії та відділення кардіології Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології; кардіологічне відділення КНП «Сокальська районна лікарня».

Теоретичні положення дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО, а також терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

**Особистий внесок здобувача.** Спільно з науковим керівником визначено напрямки дослідження, сформульовано його мету та завдання, обґрунтовано актуальність обраної теми. Здобувачкою особисто проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз сучасних літературних джерел за темою дисертаційної роботи. Авторка самостійно здійснила відбір пацієнтів із STEMI, брала участь в організації та проведенні комплексного клінічного, лабораторного й інструментального обстежень, а також у проспективному спостереженні за хворими. Здобувачкою власноруч сформовано електронну базу даних, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Дисертантка самостійно підготувала рукопис дисертації та наукові публікації за темою роботи, виконала інтерпретацію результатів дослідження, а спільно з науковим керівником сформулювала висновки та розробила практичні рекомендації.

Права співавторів публікацій не порушені, конфлікт інтересів відсутній.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на XXIII Національному конгресі кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., Київ: публікація тез – (1); XXIV Національному конгресі кардіологів України, 19-22 вересня 2023 р., Київ: публікація тез (2), стендова доповідь (1); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, ВІМСО, 2024, Чернівці: публікація тез – (1); XXV Національному конгресі кардіологів України, 24-27 вересня 2024 р., Київ: публікація тез – (1), доповідь на конкурсі молодих вчених; XXVI Національному конгресі кардіологів України, 23-26 вересня 2025 р., Київ: публікація тез – (1), стендова доповідь.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 9 статей у фахових наукових виданнях України (з яких 1 стаття – в періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 4 статті в

інших періодичних виданнях України, 7 тез у матеріалах науково-практичних конференцій і національних та міжнародних конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 279 сторінках друкованого тексту, основний текст займає 176 сторінок, ілюстрований 43 таблицями та 24 рисунками. Список використаних джерел налічує 311 посилань, з них 21 кирилицею та 290 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ; ПЕРЕНЕСЕНИЙ COVID-19 ЯК ЧИННИК РИЗИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Гострий коронарний синдром: сучасний стан проблеми; гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

ГКС займає провідні позиції серед причин госпіталізації, інвалідизації та смертності населення, що робить його однією з ключових проблем кардіології та світової системи охорони здоров'я. Незважаючи на значні досягнення у профілактиці, діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань, ІХС залишається провідною причиною смерті у світі, переважаючи інсульт, онкологічну патологію та хронічні захворювання дихальної системи [61, 116]. Згідно з даними дослідження Global Burden of Disease (GBD), кількість випадків ІХС у світі становить близько 254 млн, а кількість смертей наближається до 9 млн на рік. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) загалом спричиняють до 18-19 млн смертей щорічно, що становить близько третини усіх випадків смертності. У 2023 році рівень смертності від серцево-судинних хвороб залишався особливо високим у країнах із низьким соціодемографічним індексом (SDI), де середній вік смерті становив 57-65 років, тоді як у країнах із високим SDI він досягав 80-85 років [295]. Водночас в Україні ситуація також залишається вкрай несприятливою, адже саме серцево-судинні події формують найбільшу частку загальної смертності населення. За сучасними оцінками, частка смертей від хвороб системи кровообігу в Україні складає понад 70-80 % серед усіх причин смерті в окремих вікових групах, а питома вага смерті від ІХС у 3,0–3,2 раза вища за середньосвітовий рівень. За окремими даними, частка STEMІ серед усіх випадків ГІМ в Україні в окремих реєстрах становить понад 60-70 %, що вище, ніж у багатьох країнах Західної Європи, де зростає частка NSTEMІ за рахунок широкого використання високочутливих тропонінових тестів та ранньої діагностики ішемії [240].

ГКС виникає внаслідок раптового порушення кровопостачання міокарда, що здебільшого спричиняється тромбозом КА. Це порушення веде до гострої ішемії серцевого м'яза, яка може швидко прогресувати до некрозу тканини при відсутності своєчасного відновлення кровотоку. У країнах Європи дані реєстрів демонструють, що щорічна захворюваність на ГІМ становить 100-300 випадків на 100 тис. населення, причому частка STEMI серед усіх ГКС коливається у межах 25-50 % залежно від регіону та соціально-економічного статусу країни [95, 213, 281]. STEMI є найбільш небезпечним клінічним варіантом, що характеризується повною гострою оклюзією КА, з частим розвитком трансмурального ушкодження міокарда, та асоціюється з високим ризиком госпітальної летальності, смертності протягом першого року після події та формуванням хронічної СН [61]. В Україні показник смертності від ГКС на стаціонарному етапі лікування залишається високим і перевищує 10 %, при цьому відзначається тенденція до більшої частоти летальних випадків серед чоловіків порівняно з жінками. Згідно з даними реєстрів середній вік пацієнтів із ГІМ становить 65-70 років [49,95].

У структурі ГКС виділяють нестабільну стенокардію, ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) та ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI). Клінічні прояви ГКС можуть коливатись від повністю безсимптомного перебігу до виражених симптомів, що потребують негайної медичної оцінки.

Діагностика пацієнтів із підозрою на ГКС починається з електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях у спокої, яку слід виконати одразу після першого медичного контакту та інтерпретувати кваліфікованим спеціалістом або лікарем екстреної медичної допомоги протягом 10 хвилин. На підставі первинної ЕКГ пацієнти з підозрою на ГКС потребують невідкладного транспортування до центру з цілодобовою можливістю проведення ПЧКВ [2, 7]. Рання реперфузія міокарда за допомогою ЧКВ у поєднанні із своєчасним призначенням антитромботичних препаратів становить базовий та найефективніший підхід у лікуванні ГКС.

Впровадження первинного ЧКВ, удосконалення антитромботичної терапії та програм вторинної профілактики суттєво знизили госпітальну та 30-добову летальність при STEMI у країнах з розвинутою системою надання кардіологічної

допомоги. Однак глобальний тягар захворюваності та смертності, пов'язаний із ГКС, залишається значним, а міжрегіональні відмінності в доступі до реперфузійної терапії, якості довгострокового спостереження та контролю факторів ризику – надзвичайно вираженими [95, 144, 213].

Реєстри EuroHeart та національні реєстри (зокрема SWEDENHEART) показали значні відмінності у частоті реперфузійної терапії, використанні ЧКВ, організації догоспітального етапу та, відповідно, у показниках короткострокової та віддаленої смертності при ГКС [49, 95, 104, 279]. У країнах з добре розвиненою мережею ЧКВ-центрів та чітко організованою логістикою доставлення пацієнтів 30-добова смертність від STEMI сягає 4-6 %, тоді як у регіонах із переважанням фібринолізу або відсутністю реперфузії – може перевищувати 15-20 % [95, 104, 144].

У сучасну кардіологію активно впроваджуються новітні методи реперфузійної терапії та фармакологічного менеджменту ГКС. Зокрема, широко використовуються сучасні транскатетерні технології, включно з біорозчинними стентами та інтраваскулярними методами візуалізації (IVUS, OCT), що дозволяє оптимально відновлювати коронарний кровотік та зменшувати ризик рестенозу [61]. Важливе місце посідає застосування нових антикоагулянтів та антитромбоцитарних препаратів, які підвищують ефективність контролю тромботичних ускладнень. Зокрема, інгібітори рецептора P2Y<sub>12</sub> (prasugrel, ticagrelor) демонструють більшу ефективність порівняно з клопідогрелем у попередженні ішемічних подій [287]. У пацієнтів із супутньою фібриляцією передсердь (ФП) після ГКС або ЧКВ застосування апіксабану забезпечує нижчий ризик кровотеч порівняно з варфарином [165]. Окрім цього, у багатьох країнах впроваджуються телемедичні платформи та мережі швидкого транспортування пацієнтів до центрів ЧКВ 24/7, що дозволяє значно скоротити час від появи симптомів до реперфузії та поліпшити виживаність [29, 191].

## **1.2 Чинники ризику ГКС; особливості перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли COVID-19**

ГКС належить до провідних причин госпіталізації пацієнтів із серцево-судинною патологією, причому повторні коронарні події суттєво погіршують клінічний перебіг і підвищують ризик несприятливих наслідків. Оцінка традиційних чинників ризику (ЧР) ГКС та впливу перенесеної інфекції COVID-19 на перебіг STEMI є важливою для виявлення патофізіологічних передумов ускладнень та стратифікації пацієнтів за ризиком несприятливого прогнозу [43, 271]. Традиційні ЧР – це загальновизнані клінічні та біохімічні показники, наявність яких достовірно підвищує ймовірність розвитку ГКС та інших серцево-судинних захворювань. Серед них виділяють дві великі групи чинників ризику ГКС:

- 1) немодифіковані (вік, стать, спадковість);
- 2) модифіковані (АГ, дисліпідемія, ЦД, тютюнопаління, ожиріння, малорухливий спосіб життя, психосоціальні фактори тощо).

Модифіковані ЧР – це підкатегорія традиційних факторів ризику, на які можна впливати за допомогою змін способу життя, медикаментозної терапії або медично-профілактичних заходів. До модифікованих чинників відносять контроль артеріального тиску, рівня холестерину та глюкози, відмову від куріння, нормалізацію маси тіла, збільшення фізичної активності та дотримання здорової дієти. У великому аналізі даних реєстрів ГКС було показано, що щонайменше один із чотирьох класичних ЧР (АГ, дисліпідемія, ЦД, куріння) був наявний приблизно у 84 % пацієнтів з ГКС, незалежно від статі [43]. Подібні дані отримано і в інших сучасних роботах, які підтверджують, що саме сукупність класичних чинників, а не якийсь один із них, визначає більшість випадків гострих подій. Тобто, вік, у якому вперше виник ГКС, знижувався обернено пропорційно до кількості традиційних ЧР. У порівнянні з пацієнтами без ЧР, наявність усіх чотирьох основних чинників була пов'язана зі зменшенням тривалості життя без ГКС приблизно на 5 років: у жінок –

від  $67,1 \pm 12,0$  до  $61,9 \pm 10,3$  років ( $r = -0,089$ ;  $p < 0,001$ ), у чоловіків – від  $62,8 \pm 12,2$  до  $58,9 \pm 9,9$  років ( $r = -0,096$ ;  $p < 0,001$ ) [33, 59, 142].

АГ є найбільш поширеним чинником ризику. Це хронічне захворювання, що запускає складний каскад структурно-функціональних змін судинної стінки й міокарда, створюючи умови для прогресування атеросклерозу, що в свою чергу веде до виникнення ускладнень [167, 179, 180, 213, 300].

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ серед дорослого населення світу сягає 30-40 %, а після 60 років – понад 60 % [94, 95, 180, 213]. У структурі пацієнтів із ГКС частка хворих з АГ коливається від 60 до 80 % залежно від віку, статі та регіону [95, 255]. Наявність АГ істотно підвищує довічний ризик появи як стабільних форм ІХС, так і гострих коронарних подій. Показано, що у пацієнтів із гіпертензією ризик першого інфаркту міокарда в 2-3 рази вищий, ніж в осіб із нормальним рівнем артеріального тиску (АТ), причому зростання ризику є дозозалежним: кожні додаткові 20 мм рт. ст. систолічного та 10 мм рт. ст. діастолічного тиску асоціюються зі значним приростом частоти ГІМ та інших серцево-судинних подій [179, 180].

Важливим є не лише наявність АГ, а й тривалість захворювання, рівень контролю АТ та поєднання з іншими факторами ризику – дисліпідемією, ЦД, ожирінням, курінням.

Клінічні реєстри ГКС підтверджують, що АГ не лише підвищує ризик виникнення інфаркту, а й впливає на перебіг і прогноз ГІМ. Пацієнти з гіпертензією частіше мають мультифокальне ураження КА, вираженіше ремоделювання ЛШ, більшу частоту СН вже при первинній госпіталізації [94]. Наявність АГ асоційована з вищим ризиком повторних коронарних подій, виникнення хронічної СН та більшою довгостроковою смертністю після перенесеного інфаркту. Особливо несприятливим вважається поєднання АГ з ЦД, ожирінням та хронічною хворобою нирок (ХХН) – у таких хворих ризик ГІМ та його ускладнень є максимальним [34, 180, 304].

Не менш важливим є вплив рівня контролю АТ. Дані великих рандомізованих досліджень показали, що ефективне зниження АТ значно зменшує ризик першого та повторного ІМ. Досягнення цільових значень систолічного тиску  $<130$  мм рт. ст. у

пацієнтів високого ризику супроводжується істотним зниженням частоти гострих коронарних подій у порівнянні з групами, де контроль був недостатнім. Водночас надмірно агресивне зниження тиску у певних категорій хворих (похилий вік, тяжкий стеноз КА, виражений атеросклероз магістральних судин) може супроводжуватися ризиком гіперперфузії та погіршенням коронарного кровоплину, що вимагає індивідуалізації цільових рівнів АТ [149, 213, 220, 263].

Дисліпідемія – один із ключових модифікованих ЧР виникнення атеросклерозу та ГІМ. Порушення ліпідного обміну, що проявляється підвищенням рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) або зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), є основним патогенетичним чинником формування атеросклеротичних бляшок і розвитку атеротромбозу [30, 101, 159, 218].

Згідно з даними метааналізів, підвищений рівень ЛПНЩ є прямою причиною появи атеросклерозу і має лінійний дозозалежний зв'язок з ризиком ІМ: кожне збільшення рівня ЛПНЩ на 1 ммоль/л асоціюється із зростанням ризику коронарних подій на 20–25 % [60, 170, 242]. Зниження ЛПНЩ відповідно зменшує ймовірність виникнення ІХС та гострих коронарних подій, що було підтверджено численними рандомізованими контрольованими дослідженнями із застосуванням статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9 [63, 170, 230].

Тригліцериди та залишковий холестерин також відіграють незалежну роль у прогресуванні атеросклерозу, особливо у пацієнтів із метаболічним синдромом або ЦД [89, 175].

Гіпоальфа-ліпопротеїнемія (рівень ЛПВЩ <1,0 ммоль/л у чоловіків та <1,3 ммоль/л у жінок) вважається незалежним чинником серцево-судинного ризику, навіть за умов контрольованого ЛПНЩ [33]. ЛПВЩ виконують антиоксидантну, антиатерогенну та протизапальну функцію, беручи участь у зворотному транспорті холестерину та стабілізації атеросклеротичних бляшок [101, 159, 170, 277].

Встановлено, що низький рівень ЛПНЩ є критично важливим терапевтичним завданням як у первинній, так і у вторинній профілактиці ГКС. Європейські рекомендації від 2025 року визначають такі цільові значення ЛПНЩ:

- < 1,4 ммоль/л – для пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком;
- < 1,8 ммоль/л – для пацієнтів високого ризику;
- < 2,6 ммоль/л – для пацієнтів помірного ризику [28].

Патофізіологічно дисліпідемія виступає провідним тригером виникнення атеротромботичних ускладнень. Підвищена концентрація ЛПНЩ сприяє інтенсивному відкладенню атерогенних ліпідів у стінці судини, активації запальних механізмів та прогресуванню атеросклеротичного процесу. Це проявляється: накопиченням окиснених ліпідів у зоні атероми, залученням моноцитів/макрофагів та формуванням пінистих клітин, збільшенням некротичного ядра атеросклеротичної бляшки, ослабленням та стоншенням фіброзної капсули, посиленням ендотеліального запалення й виникненням неоваскуляризації, підвищенням схильності бляшки до розриву з подальшим тромбоутворенням [24, 130, 166, 170, 230, 277].

Відносно новим ЧР є рівень ліпопротеїну (а) Lp(a), який пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями, незалежно від ЛПНЩ. Підвищений рівень Lp(a) є незалежним генетично обумовленим ЧР інфаркту міокарда. Lp(a) поєднує проатерогенні, прозапальні та протромбогенні властивості, що сприяє прискоренню атеросклерозу та підвищенню ймовірності розриву бляшки. Пацієнти з рівнем Lp(a)  $\geq 30$  мг/дл мали втричі вищий ризик ГІМ порівняно з пацієнтами з нижчим рівнем, незалежно від традиційних ЧР, таких як холестерин, куріння та маса тіла. Високі рівні Lp(a) також були пов'язані з гіршими довгостроковими результатами після ГІМ, що робить його корисним у скринінгу пацієнтів з високим ризиком [47, 76, 58].

ЦД, насамперед 2 типу, належить до провідних метаболічних ЧР серцево-судинних захворювань і розглядається як одна з ключових причин виникнення ІХС та ГІМ. За даними глобальних оцінок, поширеність діабету впродовж останніх десятиліть неухильно зростає: понад 80 % випадків припадає на ЦД 2 типу, а загальна кількість хворих перевищує пів мільярда людей у світі, роблячи діабет одним із провідних чинників втрати років життя з поправкою на інвалідність (DALY) від неінфекційних хвороб [36, 48, 115, 51, 57].

Встановлено, що пацієнти з ЦД мають удвічі вищий ризик появи ІХС та ГІМ порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну [141]. У низці досліджень показано, що пацієнти з ЦД 2 типу без ІХС в анамнезі мають такий самий ризик великих коронарних подій, як і пацієнти з ІХС. Крім того, в осіб із ЦД, які вже мали ГІМ, ймовірність повторного інфаркту та смерті протягом наступних років залишається значно вищою, ніж у пацієнтів без діабету та становить > 40 % [36, 75].

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі виникнення ГКС у пацієнтів із ЦД, охоплюють чотири ключові компоненти: інсулінорезистентність, ендотеліальну дисфункцію, структурні зміни атеросклеротичної бляшки та посилення тромбоцитарної активації з появою коагулопатії. Сукупність цих порушень ініціює каскад сигнальних реакцій, які впливають на ендотеліальні клітини, гладенькі м'язові клітини судин, макрофаги та тромбоцити, сприяючи формуванню вираженого атеросклеротичного, прозапального та протромботичного фенотипу [36, 73, 248, 229 257].

Унаслідок цього у пацієнтів із ЦД формуються дифузні, часто багатосудинні ураження КА із великою кількістю вразливих бляшок, схильних до розриву та тромбозу, що безпосередньо веде до ГКС.

Тривалість захворювання на ЦД має додаткове прогностичне значення: чим більша тривалість діабету, тим вищий ризик ІМ та несприятливих серцево-судинних подій, що пов'язано з кумулятивним впливом метаболічних порушень на судини та міокард [73, 257].

Сучасні дані свідчать, що хворі на ЦД із ГКС мають більш тривалу госпіталізацію, вищу 30-добову та довгострокову смертність, а також більший ризик повторних інфарктів, рестенозу та потреби в реваскуляризації порівняно з пацієнтами без діабету. ЦД має виражений негативний вплив на прогноз ГКС, який особливо помітний у жінок і молодих пацієнтів. У цих групах діабет фактично усуває притаманну жінкам «гендерну перевагу» щодо нижчого серцево-судинного ризику та зрівнює, а інколи навіть перевищує рівень ризику, характерний для чоловіків [75, 247].

За даними глобальних епідеміологічних оцінок, тютюнопоління щороку спричиняє понад 2,2 млн смертей від серцево-судинних хвороб, включно з інфарктом міокарда, і залишається провідною причиною передчасної смертності серед чоловіків у більшості країн світу [114, 232].

Припинення куріння є одним із найбільш ефективних втручань у профілактиці ГКС. Вже через 1 рік після відмови ризик повторного інфаркту або кардіальної смерті знижується на 50 %, а через 3-5 років ризик серцево-судинних подій наближається до такого у некурців [288].

Ожиріння та метаболічний синдром формують метаболічне підґрунтя для появи АГ, ЦД та порушень ліпідного обміну. Зокрема, абдомінальне ожиріння тісно асоціюється з інсулінорезистентністю і дисфункцією ендотелію, що є ключовими механізмами прогресування атеросклерозу [225, 239].

Окрім класичних чинників, дедалі більше уваги приділяють так званім нетрадиційним ЧР: психосоціальному стресу, депресії, порушенням сну, автоімунним захворюванням, зловживанню наркотиками, а також гормонально-репродуктивним факторам у жінок (пreekлампсія, гестаційний діабет, передчасні пологи) [134, 302].

Окремою, відносно новою групою чинників ризику ГКС стали перенесені вірусні інфекції, в цьому контексті COVID-19 розглядають як потенційний фактор, що підсилює ризик гострих коронарних подій як у гострому періоді інфекції, так і в постковідному періоді, оскільки ця інфекція асоціюється з появою ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень і підвищеною частотою гострих коронарних подій [171, 210, 202, 258].

За даними світової статистики, у пацієнтів, які перенесли COVID-19, ризик виникнення ГІМ у перші 4–6 тижнів після хвороби підвищується у 3-8 разів (порівняно з популяцією, що не хворіла на COVID-19), а ризик серцево-судинної смерті – в 1,8 раза [75-77, 99, 100]. Найвищий ризик спостерігається у чоловіків віком понад 50 років із супутніми АГ, ЦД, ожирінням або дисліпідемією [154, 250].

COVID-19 має декілька механізмів впливу на серцево-судинну систему. При потраплянні в організм вірус SARS-CoV-2 здійснює пряму кардіоміцитотоксичну дію шляхом експресії ангіотензинперетворювального ферменту 2 на клітинах

міокарда. Коронавірус зумовлює появу ендотеліальної і мікросудинної дисфункції. Поряд з цим, за наявності вірусу SARS-CoV-2 виникає дезадаптивна відповідь імунної системи – «цитокіновий шторм». Запальні цитокіни, такі як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6, індукують синтез печінкою білків гострої фази, включаючи фібриноген, тим самим зумовлюючи гіперкоагуляцію. Надлишок прозапальних цитокінів може призвести до запалення судин, міокарда, нестабільності бляшок. Найчастішими серцево-судинними проявами COVID-19 є міокардит, ІМ, аритмії, СН, артеріальна та венозна тромбоемболія, кардіогенний шок [171, 226, 228, 241]. Результати досліджень демонструють наявність мікротромбів у судинах міокарда навіть за відсутності значущого стенозу епікардіальних КА, що підкреслює визначальну роль мікросудинної дисфункції та порушень мікроциркуляції у патогенезі постковідного інфаркту міокарда [210, 222].

Пацієнти з COVID-19, які перенесли ГІМ і вижили, мають високий ризик появи несприятливих серцево-судинних подій та підвищену смертність, порівняно з загальною популяцією [241], про що свідчить аналіз результатів довгострокових спостережень за такими особами під час пандемії [171, 199, 226].

Особливу увагу привертають феномени «no-reflow» та «slow-flow», які спостерігаються після успішного ЧКВ у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Ці феномени зумовлені ураженням ендотелію, капілярною обструкцією та мікротромбозом і проявляються відсутністю мікроперфузії чи недостатнім її відновленням навіть при повній прохідності епікардіальних артерій (TIMI 3) [39, 145, 202]. Частота виявлення цих станів у пацієнтів із постковідним ІМ сягає 20-30 %, що значно перевищує аналогічний показник серед осіб без попередньо перенесеної коронавірусної хвороби [58].

За результатами клінічних спостережень, у пацієнтів, які перенесли COVID-19, ГІМ має тяжчий перебіг із вищою частотою ускладнень – таких, як кардіогенний шок, серцева недостатність, повторні ішемічні події, шлуночкові аритмії [86-87]. Також відзначено збільшення частоти ураження багатьох коронарних судин і появу мультифокального тромбозу, що свідчить про системний характер ендотеліального пошкодження [123, 217].

Дослідження з використанням МРТ показали наявність ознак міокардиту, дифузного фіброзу та мікросудинних порушень у 45-60 % пацієнтів навіть через декілька місяців після перенесеного COVID-19, що може пояснювати підвищений ризик аритмій і електричної нестабільності міокарда [132, 217, 221].

Після коронавірусної хвороби у значної частини пацієнтів спостерігається підвищена аритмогенна активність міокарда. Частота шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, епізодів тахікардії та ФП у таких хворих є суттєво вищою, ніж у пацієнтів з інфарктом без перенесеної інфекції [19]. Зв'язок цих порушень із мікрovasкулярною ішемією підтверджується дослідженнями з оцінки перфузії міокарда за шкалами MBG та показниками варіабельності ритму [199].

Таким чином, ГІМ у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, характеризується більш складним патогенезом, у якому поєднуються атеротромботичні, запальні та мікроциркуляторні механізми. Ця категорія хворих потребує ретельного післяковідного кардіологічного моніторингу, індивідуалізованої анти тромботичної терапії та раннього виявлення феноменів мікрovasкулярної ішемії для попередження повторних ішемічних подій [53, 119].

### **1.3 Ефективність відновлення перфузії міокарда у пацієнтів зі STEMI з урахуванням чинників ризику**

Основою ефективного лікування пацієнтів із ГКС є відновлення коронарного кровоплину шляхом ПЧКВ. Ефективність реперфузійної терапії у пацієнтів зі STEMI є ключовим фактором, що визначає обсяг ішемічного ураження, ступінь збереження життєздатного міокарда та прогноз виживання. Незважаючи на значний прогрес у стратегіях ЧКВ, клінічні результати суттєво варіюють залежно від наявності та вираженості чинників ризику, що впливають на величину некрозу, швидкість формування колатерального кровотоку та реактивність мікроциркуляторного русла [46, 138].

Традиційно ефективність реперфузії оцінюють за відновленням швидкості епікардіального кровоплину за шкалою TIMI (The Thrombolysis in Myocardial

Infarction). Згідно із цією шкалою, оцінка кровоплину проводиться за чотирибальною системою (0 – 3).

Для оцінки рівня мікросудинної перфузії міокарда після відновлення кровоплину в епікардіальних КА використовують шкалу MBG (Myocardial Blush Grade). Вона базується на динаміці контрастування міокарда під час ангіографії та дозволяє кількісно оцінити ефективність тканинної реперфузії. Застосування шкали MBG у клінічній практиці дозволяє ідентифікувати пацієнтів з мікросудинним феноменом *no-reflow*, навіть якщо епікардіальний кровоплин відновлено (TIMI 3), що має важливе значення для прогнозування віддалених клінічних результатів та вибору додаткових терапевтичних стратегій[7, 56, 70].

Найвні два підходи до трактування феномену «*no-reflow*» – класичний та сучасний розширений. Класичне визначення розглядає «*no-reflow*» як мікросудинну дисфункцію, що виникає після відновлення прохідності епікардіальної артерії. У цьому випадку спостерігається нормальний епікардіальний кровоплин (TIMI 3), однак перфузія міокарда залишається недостатньою, що відображається міокардіальним blush grade (MBG) 0-1. Такий варіант є найбільш типовим для реперфузійних порушень після первинного ЧКВ. Сучасне розширене визначення, представлене у новітніх оглядових роботах, трактує феномен «*no-reflow*» ширше – як нездатність забезпечити адекватну тканинну перфузію міокарда, незалежно від рівня порушення, виділяючи два підтипи цього феномену:

- епікардіальний феномен «*no-reflow*» – неповне відновлення кровоплину на рівні артерії (TIMI 0-2);
- мікросудинний феномен «*no-reflow*» – нормальний епікардіальний потік (TIMI 3) у поєднанні зі значним зниженням мікросудинної перфузії (MBG 0-1).

На відміну від епікардіального кровоплину, який відображає прохідність великих КА, мікросудинна перфузія характеризує функціональний стан та пропускну здатність артеріоло-капілярного русла. Саме цей рівень визначає ефективність доставки кисню й метаболітів до ішемізованого міокарда та ступінь повноцінності тканинної реперфузії після відновлення просвіту епікардіальної артерії[187, 207].

Таким чином, феномен «no-reflow» може бути наслідком як незадовільної реканалізації епікардіальної артерії, так і вираженої дисфункції мікроциркуляторного русла, що зрештою призводить до недостатнього кровопостачання ішемізованого міокарда, незважаючи на відновлення коронарного просвіту (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

### Критерії феномену «no-reflow»

Рівень кровоплину	TIMI	MBG	Інтерпретація	Феномен «no-reflow»
Відсутній	0	0	Відсутній антеградний кровоплин дистально від оклюзії	Епікардіальний «no-reflow»
Частковий	1	0-1	Контраст частково проникає за межі оклюзії, дистальне заповнення неповне	Епікардіальний «no-reflow»
Повільний	2	0-1	Контраст досягає дистального сегмента, але надходження і виведення сповільнене	Епікардіальний «no-reflow»
Нормальний епікардіальний потік	3	0-1	Просвіт артерії відновлений, проте мікросудинна перфузія знижена	Мікросудинний «no-reflow»
Повністю відновлена перфузія	3	2-3	Епікардіальний кровоплин та мікросудинна перфузія в межах норми	Відсутність «no-reflow»

Патогенез «no-reflow» є багатофакторним і включає низку структурних, мікротромботичних, вазомоторних і запальних механізмів, що взаємодіють між собою. Сучасна концепція виділяє чотири основні патогенетичні компоненти [187, 207].

Пролонгована ішемія зумовлює тяжке ураження ендотеліальних клітин, що призводить до порушення ендотелійзалежної вазодилатації, що обумовлено зниженням синтезу та біодоступності оксиду азоту. Підвищується проникність ендотелію, внаслідок чого формується його набряк та дестабілізація судинного бар'єру. Це у свою чергу призводить до потовщення стінки судин мікроциркуляторного русла, що зменшує їх гнучкість та здатність до адекватної дилатації. Додатково ішемія зумовлює виражений набряк кардіоміоцитів та інтерстицію. Зростання інтерстиціального та інтракапілярного тиску механічно обмежує мікросудинний кровотік у постішемичних ділянках. Сукупність цих морфологічних та функціональних змін формує структурні зміни мікросудин, які характеризуються мінімальною чутливістю до фармакологічної корекції і часто визначають несприятливий прогноз відновлення мікросудинної перфузії [145, 196, 289].

До механізмів виникнення феномену «no-reflow» також належить дистальна атеротромботична емболізація, що виникає під час ПЧКВ в зоні тромботичної оклюзії. Механічний вплив провідника, балона або стента на нестабільну атеросклеротичну бляшку сприяє відриву її компонентів – фрагментів тромбу, ліпідного ядра та кальцинованих частинок. Потрапляючи у дистальні артеріоли, цей матеріал викликає: оклюзію дрібних судин і капілярів, що різко зменшує перфузійний резерв; вторинне мікротромбоутворення внаслідок місцевої активації тромбоцитів і коагуляційного каскаду; локальну ішемію та загибель кардіоміоцитів, що поглиблює реперфузійне ушкодження. Все це призводить зменшення площі життєздатного міокарда через «мікрovasкулярний інфаркт», який не виявляється під час КАГ, оскільки може виникати навіть за повної реканалізації епікардіальної артерії (TIMI 3). Цей механізм є одним із найбільш клінічно значущих, оскільки його інтенсивність прямо корелює з розміром інфаркту, частотою серцевої недостатності та смертністю [31, 235].

Ендотеліальна дисфункція, що виникає внаслідок ішемії-реперфузії, супроводжується різким зниженням синтезу оксиду азоту та підвищенням утворення вазоконстрикторних агентів – ендотеліну-1, тромбоксану  $A_2$  та супероксидних

радикалів. Надлишок цих медіаторів зумовлює стійке звуження артеріол і прекапілярів, які залишаються у стані спазму навіть після відновлення макросудинного кровоплину. Такий механізм відіграє ключову роль у виникненні феномену «no-reflow» та патогенетично обґрунтовує застосування внутрішньокоронарних вазодилататорів, зокрема аденозину, нітропрусиду натрію, нітрогліцерину та блокаторів кальцієвих каналів [88, 145, 203].

Раптове відновлення кровоплину на рівні порушеної мікроциркуляції, навпаки, ініціює пряме реперфузійне пошкодження кардіоміоцитів із напливом запальних нейтрофілів та макрофагів під час реперфузії, що сприяє виробленню прозапальних цитокінів, зокрема IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , радикалів вільного кисню, вазоактивних речовин і протеолітичних ферментів. Наявність попередньої ендотеліальної дисфункції або генетичних мутацій, таких як поліморфізм 1976TC гена для аденозинових рецепторів і різних іонних каналів, підвищує схильність до мікросудинної дисфункції та появи «no-reflow», посилюючи процеси апоптозу та некрозу кардіоміоцитів [145, 207, 298]. Феномен «no-reflow» збільшує кінцевий розмір інфаркту на 20-40 % та є незалежним предиктором несприятливих подій протягом 3-5 років [37, 197].

Одним із найпотужніших факторів, що впливає на ефективність реперфузії, є час від початку симптомів до відкриття КА. Концепція «time is muscle» підтверджена великими реєстровими дослідженнями SWEDENHEART та FAST-MI, які засвідчили: кожні 30 хв затримки реперфузії збільшують смертність на 7-10 % [91, 238]. Доведено, що навіть при досягненні TIMI 3 пацієнти з тривалістю ішемії понад 6 годин мають значно гірші результати відновлення функції ЛШ та вищий ризик госпітальної смертності [19, 207].

Ефективність відновлення перфузії міокарда при STEMI визначається не лише технічним успіхом первинного ЧКВ, але й комплексом клінічних, метаболічних та анатомічних чинників ризику. АГ, ЦД, дисліпідемія, тютюнокуріння, ожиріння та супутні захворювання формують підґрунтя для хронічної дисфункції вінцевого русла та зниженої реактивності мікроциркуляції.

Пацієнти з множинними ЧР демонструють гірші результати реперфузії, більший розмір інфаркту, повільнішу відновну функцію ЛШ та вищий ризик госпітальних і віддалених ускладнень.

#### **1.4 Активність системного запалення у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з урахуванням факторів ризику та особливості його проявів за наявності перенесеного COVID-19**

Системне запалення відіграє ключову роль у патогенезі ГКС, асоціюючись з ендотеліальною дисфункцією, підвищеною агрегацією тромбоцитів та прокоагулянтною активністю крові. ГКС слід розглядати не лише як наслідок локального ураження КА, а як прояв системної запальної відповіді, що формується на тлі метаболічних порушень та імунної дисрегуляції й визначає прогноз пацієнта [93, 265, 267, 299].

Активація системного запалення відіграє суттєву роль у визначенні розміру зони некрозу та патологічному ремоделюванні ЛШ [137, 211]. Початкова прозапальна відповідь при ІМ супроводжується протизапальною репаративною фазою, яка сприяє стабілізації міокарда, тим самим запобігаючи розриву серця. Перехід між цими двома фазами є чітко регульованою, але складною взаємодією між клітинами в самому серці (включаючи кардіоміоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти, інтерстицій) і компонентами імунної відповіді (включаючи нейтрофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини та лімфоцити). Порушення балансу між прозапальними та протизапальними елементами може погіршити перебіг ІМ та сприяти виникненню СН [205].

Одним із прозапальних маркерів є СРП – білок гострої фази, що в основному синтезується в печінці. СРП на сьогодні є визнаним маркером активності запалення й широко використовується в повсякденній клінічній практиці. Високі значення СРП асоціюються з вищим рівнем смертності серед пацієнтів з ГІМ. Результати досліджень свідчать, що рівень СРП при госпіталізації є придатним для прогнозування важкості СН у пацієнтів з ГІМ. Пікове значення СРП є сильним

незалежним предиктором загальної смертності та смертності від СН упродовж одного року після перенесеного ІМ [28, 29]. У дослідженні ASCEND-HF було виявлено, що рівні СРП значно підвищені у пацієнтів із гострою СН, а підвищені значення СРП через 30 днів після виписки зі стаціонару асоціюються з вищою смертністю через 180 днів [140].

Системне запалення суттєво модифікує перебіг ішемії-реперфузії, впливає на частоту ускладнень і визначає ефективність реперфузійної терапії при STEMI. У фазу реперфузії активовані прозапальні механізми сприяють виникненню мікросудинної обструкції, зниженню ефективності антероградного кровоплину та формуванню феноменів «no-reflow» і «slow-flow» [299].

За даними клінічних досліджень, підвищений рівень СРП при госпіталізації корелює зі зниженням ймовірності досягнення оптимального коронарного кровоплину (TIMI 3) після первинного ЧКВ та з більшим обсягом некрозу міокарда [198, 299].

Запальна активація впливає й на відновлення мікроциркуляції на клітинному рівні: надмірне залучення нейтрофілів, висока продукція активних форм кисню та активація протеаз призводять до додаткового ураження ендотелію і кардіоміоцитів у фазу реперфузії. Як наслідок, розмір інфаркту може збільшуватися на 10-25 %, що асоціюється з вищою частотою виникнення гострої СН протягом госпітального періоду [93, 198, 265, 267, 299].

Таким чином, системне запалення є ключовим модифікатором ефективності реперфузійної терапії, визначаючи якість відновлення коронарного кровоплину, ступінь мікроваскулярного ушкодження та прогноз пацієнтів з ГІМ.

АГ супроводжується ендотеліальною дисфункцією, яка проявляється посиленням синтезом прозапальних цитокінів, надмірним утворенням супероксид-аніонів та зменшенням біодоступності NO [182, 193, 268]. У пацієнтів з АГ часто спостерігається дисліпідемія, Поєднання АГ та дисліпідемії посилює ендотеліальну дисфункцію та системне запалення. Ліпопротеїн (а) проявляє виражені прозапальні властивості: він стимулює експресію адгезивних молекул ендотелію, зокрема VCAM-1 та ICAM-1, а також підвищує синтез прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6.

Високі концентрації ЛП(а) асоціюються з посиленою системною запальною відповіддю під час STEMI, що негативно впливає на ефективність реперфузії та прогноз пацієнтів [237, 311].

Крім АГ, інші класичні ЧР – ЦД, ожиріння, ХХН та метаболічний синдром також посилюють системну запальну відповідь, погіршують стан ендотелію та модифікують перебіг ішемії-реперфузії. Підвищений запальний статус у таких пацієнтів асоціюється з більшим обсягом некрозу міокарда, частішим виникненням порушень ритму і провідності та вищим ризиком майбутніх серцево-судинних подій [117, 153, 160, 214].

Особливої уваги вимагають пацієнти, що хворіли на COVID-19. Аналіз стану здоров'я понад 20,8 млн осіб (M. Zuin et al., 2023) показав, що частота гострого ІМ у тих, хто переніс коронавірусну хворобу, становила 3,5 випадків на 1000 осіб, тоді як у контрольній групі без COVID-19 в анамнезі – 2,02 на 1000. У цій же роботі показано, що ризик інфаркту зростає з віком та є вищим у чоловіків, а зі збільшенням тривалості спостереження відносний ризик в цілому дещо зменшується, що вказує на найбільшу небезпеку щодо появи ІМ в перші місяці після перенесеного COVID-19, однак такий ризик залишається підвищеним щонайменше упродовж 12 місяців [290, 310].

У пацієнтів, які перенесли COVID-19, ГКС характеризується значно інтенсивнішою системною запальною відповіддю порівняно з особами без такої інфекції в анамнезі. Це пов'язано з особливостями патофізіологічної дії вірусу SARS-CoV-2 на ендотеліальні клітини, імунну систему, коагуляційний каскад і структуру мікросудин. Сукупність цих процесів формує стан персистуючого запалення та ендотеліопатії, який зберігається протягом тижнів і місяців після клінічного одужання [268].

SARS-CoV-2 безпосередньо уражає ендотелій через рецептор ACE2, зумовлюючи дифузний ендотеліт, деструкцію клітинної мембрани та дисфункцію вазорегуляції [162, 292]. Доведено, що навіть після одужання пацієнти мають знижений рівень ендотеліальних клітин-попередників, порушену продукцію NO та підвищену експресію молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), що сприяє тривалому запаленню й тромбоутворенню [32, 155, 244].

Клінічні й експериментальні дані свідчать, що після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції у частини пацієнтів формується стан тривалої імунної дисрегуляції, який включає: підвищену експресію Toll-подібних рецепторів (TLR-2, TLR-4); активацію моноцитів із підвищеним синтезом IL-1 $\beta$ ; зростання кількості прозапальних субпопуляцій Т-лімфоцитів [181, 260, 261]. Існує гіпотеза, що у частини пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, може формуватись своєрідна «гіпервідповідь» на ішемічний стрес через персистуючу імунну дисрегуляцію, ендотеліальне ушкодження та виражений оксидативний стрес. Ця гіперреактивність може потенційно посилювати ішемічно-реперфузійні ушкодження, але на сьогодні дані, що підтверджують такі твердження, обмежені й потребують подальших досліджень [261]. Таким чином, за наявності перенесеного COVID-19 ішемія при ГКС накладається на вже активовану імунну систему, що призводить до значно інтенсивнішого вивільнення цитокінів і медіаторів запалення, які в свою чергу посилюють дестабілізацію атеросклеротичної бляшки, тромбоутворення та поглиблюють реперфузійне ушкодження. Підвищений рівень IL-6 незалежно асоціюється з вищим ризиком смерті та повторного ІМ протягом року після події [111]. SARS-CoV-2 зумовлює виражене ушкодження мікросудин (ендотеліопатію), що проявляється дифузним ендотеліїтом. Це ушкодження ендотелію призводить до гіперкоагуляційного стану з підвищенням Д-димеру, фактора VIII, фібриногену. Посилюється теж прозапальна відповідь та дисфункція на рівні мікроциркуляції, що може ускладнювати перебіг ГКС та інших серцево-судинних подій [276].

Отже, ГКС у пацієнтів, які перенесли COVID-19, характеризується значно вищою активністю системного запалення, порівняно із загальною популяцією. Постковідне ураження ендотелію, тривала дисрегуляція імунної відповіді, гіперкоагуляційний стан та підвищена тромботична активність формують особливий фенотип перебігу STEMI та NSTEMI. Це зумовлює більший обсяг інфаркту, гірші результати реперфузійної терапії та вищий ризик ускладнень. Таким чином, перенесений COVID-19 є важливим клінічним фактором, що впливає на перебіг ГКС та повинен враховуватися при оцінці ризику, виборі тактики лікування й прогнозуванні результатів.

## **1.5 Ремоделювання міокарда у пацієнтів зі STEMI після первинного черезшкірного коронарного втручання; NT-proBNP як маркер формування серцевої недостатності**

ГІМ з елевацією сегмента ST запускає каскад структурних та функціональних змін у лівому шлуночку (ЛШ), які в сукупності формують процес постінфарктного ремоделювання. Постінфарктне ремоделювання ЛШ є однією з основних причин появи СН, яка виникає майже у 30 % пацієнтів із попереднім переднім ІМ і лише у приблизно 17 % з непереднім інфарктом [176]. Цей процес починається вже в перші години після появи некрозу і продовжується протягом тижнів та місяців.

Постінфарктне ремоделювання ЛШ охоплює як ішемізовану, так і віддалену ділянку міокарда, яка не зазнала прямого впливу ішемії, та включає дві послідовні фази. Рання фаза ремоделювання формується безпосередньо в зоні інфаркту протягом перших годин після гострої коронарної оклюзії і триває приблизно тиждень. У цей період персистуюче розтягнення кардіоміоцитів зумовлює їх деформацію та активує механочутливі сигнальні шляхи через інтегринові механосенсиори. Виникає патологічна трансформація міокарда, що проявляється гіпертрофією кардіоміоцитів, їх апоптозом та перебудовою позаклітинного матриксу з формуванням фіброзу. Подовження і гіпертрофія кардіоміоцитів на цьому етапі виступають компенсаторним механізмом для підтримання ударного об'єму за умов втрати частини скоротливого міокарда [48, 102, 156]. Пізня фаза ремоделювання розпочинається приблизно через місяць після ІМ та характеризується потенційно зворотними структурними й біохімічними змінами. Вона виникає у віддалених від зони некрозу ділянках, що містять життєздатні кардіоміоцити. У відповідь на зростання проявів стресу неуражене міокардіальне волокно піддається гіпертрофії та дилатації як адаптивній реакції на втрату скоротливості в зоні інфаркту. Важливо, що пізня фаза ремоделювання не обов'язково настає після кожного ІМ та не завжди має прогресуючий характер [ 156, 269, 294, 309]. Ступінь і швидкість ремоделювання

залежать насамперед від об'єму некрозу, глибини ураження мікроциркуляторного русла та ефективності реперфузії [164].

ПЧКВ є ключовим методом обмеження розміру некрозу міокарда та відіграє провідну роль у запобіганні патологічному ремоделюванню ЛШ. Рання реперфузія сприяє збереженню життєздатних кардіоміоцитів, зменшує післянавантаження та рівень внутрішньощлуночкового стресу [66, 201].

Водночас, навіть за умови технічно успішного відновлення прохідності ПКА, у значної частини пацієнтів відмічається поступове збільшення кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів ЛШ [40]. Такі зміни зумовлені тяжкістю первинного ушкодження, інтенсивністю запальної відповіді, наявністю мікросудинної обструкції, виникненням рубцевої трансформації міокарда, а також впливом супутніх ЧР, зокрема таких як АГ, ЦД, ожиріння та дисліпідемії [103, 278].

Процеси ремоделювання призводять до погіршення скоротливої функції та підвищення сферичності ЛШ, зростання тиску наповнення, прогресування діастолічної дисфункції, що в кінцевому результаті веде до виникнення СН [161].

СН, відповідно до сучасного універсального визначення, розглядається як клінічний синдром, що характеризується наявністю симптомів та/або клінічних проявів, спричинених структурними чи функціональними порушеннями серцевої діяльності. Її наявність підтверджується підвищенням концентрації натрійуретичних пептидів та/або об'єктивними даними, які свідчать про легеневий чи системний застій [54].

До чинників, що сприяють виникненню СН у пацієнтів з ІМ на момент госпіталізації, належать некроз або тимчасове оглушення міокарда, а також механічні ускладнення, такі як розриви папілярних м'язів, дефект міжшлуночкової перегородки та розрив стінки ЛШ.

У пацієнтів, які перенесли ІМ, СН на амбулаторному етапі виникає досить часто. Через 30 днів після виписки вона виявляється приблизно у 13 % пацієнтів, а протягом року – у 20-30 %. Найвищий ризик виникнення СН спостерігається в перші місяці після виписки, після чого частота її появи знижується і стабільно підтримується на рівні 1,3-2,2 % щороку [35, 140].

Виникнення СН після ІМ значно погіршує перебіг післяінфарктного періоду, підвищуючи загальний ризик смерті у три рази та серцево-судинну смертність у чотири рази. Важливу роль відіграє також час появи СН: якщо вона виникає більш ніж через 3 дні від початку ІМ, ризик летальності пацієнтів зростає на 43 % порівняно з тими, у кого СН маніфестувала в перші 3 дні [126]. Крім того, патологічне ремоделювання виступає як самостійний чинник погіршення прогнозу після перенесеного ІМ. У пацієнтів, у яких протягом перших шести місяців спостерігається збільшення об'єму ЛШ на 20 % і більше, ризик повторних госпіталізацій, появи симптомів СН та смертності зростає у декілька разів [161].

N-кінцевий промозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP) посідає провідне місце в оцінці ремоделювання та ризику виникнення СН після ІМ. Натрійуретичні пептиди, включно з мозковим натрійуретичним пептидом (BNP) та його неактивним N-кінцевим фрагментом, виділяються міокардом у відповідь на підвищене навантаження стінки та перевантаження об'ємом [190]. Рівні NT-proBNP зростають у перші години гострого інфаркту і відображають ступінь гемодинамічного навантаження, об'єм некрозу та тяжкість мікросудинної дисфункції. Підвищені значення цього маркера в гострий період асоціюються з більшим розміром інфаркту, вищою частотою ранньої та віддаленої СН та менш сприятливим відновленням функції ЛШ. У клінічній практиці NT-proBNP демонструє високу чутливість для прогнозу ремоделювання. Значення, визначені на 2–3 добу після інфаркту, найточніше відображають подальшу динаміку змін ЛШ. Пацієнти зі стабільно високими рівнями NT-proBNP у гострий період та впродовж першого тижня після ЧКВ мають значно більшу ймовірність дилатації ЛШ та формування систолічної дисфункції через 6 місяців [96, 128, 187, 272]. Навпаки, нижчі рівні NT-proBNP у ранній постінфарктний період пов'язані з меншим ризиком патологічного ремоделювання ЛШ та кращим відновленням його систолічної функції у віддаленій перспективі [77].

Рівні NT-proBNP дають змогу розподілити пацієнтів за ризиком прогресування СН: концентрації нижче 1 000 пг/мл асоціюються з низьким ризиком ремоделювання, тоді як значення понад 3 000–4 000 пг/мл вказують на високий ризик погіршення. При

цьому рівні, що перевищують 8 000 пг/мл, корелюють із несприятливими клінічними подіями – підвищеною смертністю та частими повторними госпіталізаціями [136, 227, 273, 284].

Важливо підкреслити, що NT-proBNP відображає не лише структурні зміни міокарда, але й системні процеси, які супроводжують ІМ. Зокрема, його рівень підвищується у відповідь на активацію нейрогуморальних механізмів, порушення діастолічної функції, а також перевантаження об'ємом і післянавантаженням [249]. Цей маркер дозволяє оцінити ефективність лікування та модифікації чинників ризику, зокрема таких як АГ, гіперглікемія, надмірна маса тіла та дисліпідемія.

Пацієнти, які перенесли COVID-19, становлять окрему групу ризику. У них частіше спостерігаються ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції, активація системного запалення та схильність до тромбозу. Ці зміни поглиблюють ішемічне ураження міокарда, сприяють більшій площі некрозу та формують значне ремоделювання. У таких пацієнтів рівні NT-proBNP часто вищі, ніж в осіб без перенесеної коронавірусної хвороби, навіть при зіставному розмірі інфаркту, що свідчить про додаткове гемодинамічне навантаження та погіршення функції ЛШ [41,215, 236,246].

Таким чином, постінфарктне ремоделювання є ключовим процесом, що визначає прогноз пацієнтів з ІМ, зокрема зі STEMI – після первинного ЧКВ. NT-proBNP є чутливим та інформативним маркером, який дозволяє оцінити ступінь ураження міокарда, прогнозувати виникнення СН та виділяти пацієнтів із високим ризиком несприятливих подій. Його застосування є важливою складовою сучасної стратегії ведення хворих після ІМ.

## **1.6 Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: аритмії на стаціонарному та амбулаторному етапах спостереження**

Найбільш ефективною стратегією лікування пацієнтів зі STEMI визнано первинне ЧКВ з імплантацією стента в інфарктасоційовану коронарну артерію (ШКА) [61, 112, 240]. Ефективність такої стратегії значно зросла за останні

десятиліття завдяки покращенню логістики догоспітальної допомоги, що передбачає трансфер пацієнта до центру з можливостями цілодобового проведення ЧКВ, а також вдосконаленню алгоритмів реваскуляризації міокарда та розширенню можливостей інтервенційної кардіології. Водночас, залишаються й численні виклики, серед яких – проблема появи аритмій у пацієнтів із STEMI, яким була відновлена прохідність ПКА шляхом первинного ЧКВ.

У клінічній практиці аритмії в пацієнтів із STEMI можуть виникати на різних етапах: на момент виникнення ішемії міокарда та впродовж усього часу до реваскуляризації, безпосередньо під час відновлення кровоплину, а також у ранньому та пізньому післяінфарктних періодах [109, 139]. У контексті реперфузійної курації аритмії заслуговують окремої уваги, тому що вони можуть бути не лише проявом відновлення кровопостачання (наприклад, класичний прискорений ідіовентрикулярний ритм (ПІВР) після відкриття КА), але й маркером реперфузійного ушкодження міокарда, чи мікрovasкулярної дисфункції [65, 112]. Взаємозв'язок між ефективністю реперфузії, що оцінюється за допомогою шкал TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – TIMI, тромболізис при інфаркті міокарда) і MBG (Myocardial Blush Grade – MBG, ступінь «почервоніння» (контрастування) міокарда), та виникненням аритмій у пацієнтів із STEMI на сьогодні залишається з'ясованим недостатньо та вимагає проведення подальших досліджень.

Згідно реєстру ACVC-EAPCI EORP STEMI (Association for Acute Cardiovascular Care and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions under the EURObservational Research Programme STEMI – ACVC-EAPCI EORP STEMI, Асоціація невідкладної кардіологічної допомоги та Європейська асоціація ЧКВ у рамках європейської програми спостережних досліджень STEMI), первинне ЧКВ застосовується в європейських країнах близько в 72,0 % пацієнтів із STEMI, однак затримки, асоційовані з часом між першим медичним контактом та доставкою пацієнта в катетеризаційну лабораторію, залишаються значущими майже в 40,0 % випадків. Згідно з результатами реєстру, середній проміжок часу між появою симптомів і першим медичним контактом становив 221,6 хв, а середній час між першим медичним контактом і первинним ЧКВ – 195,2 хв. Серед причин

непроведення гострої реперфузійної курації були заборона до застосування антикоагулянтів та/або антитромбоцитних засобів, а також пізня маніфестація симптомів, спонтанна реперфузія, неправильний діагноз, відмова пацієнта [304].

Водночас з'ясувалось, що ускладнення після реперфузії міокарда, зокрема поява аритмій, здатні впливати на коротко- та середньостроковий прогноз і вказують на необхідність оптимізації курації таких хворих, із вдосконаленням критеріїв їх відбору для моніторингу та профілактики аритмій.

Відомо, що реперфузія міокарда після тривалої ішемії супроводжується цілою низкою біохімічних та електрофізіологічних змін, які можуть сприяти виникненню аритмій [139, 253, 304].

Важливо, що не всі аритмії після реперфузії мають однакове значення: так, класичний ПШВР часто вважається «реперфузійним маркером» і не потребує спеціального лікування; натомість виникнення шлуночкової тахікардії (ШТ) чи фібриляції шлуночків (ФШ) у ранній фазі може бути сигналом значного ураження міокарда або недостатньої мікроvasкулярної перфузії [65, 251].

Ефективність реперфузії міокарда після початку первинного ЧКВ оцінюється за кількома параметрами, серед яких – ступінь відновлення епікардіального кровоплину, який характеризується показником ТІМІ; дослідження показують, що відновлення перфузії ТІМІ 3 чи ТІМІ 2 має значно кращий прогноз, ніж нижчі ступені [78]. Важливими маркерами ефективності реперфузії міокарда є також швидкість і ступінь нормалізації сегмента ST на ЕКГ; показники мікроvasкулярної перфузії, з констатацією феномену невідновленого кровоплину («no-reflow»); показники маркерів некрозу [106, 275]. Відмічена значуща кореляція між «спалахами» шлуночкових аритмій після реперфузії і обсягом інфаркту, навіть за наявності ТІМІ 3. Відомо також, що на ефективність відновлення перфузії міокарда суттєво впливає так званий «час ішемії» – час від початку симптомів до відкриття артерії [57, 78].

Отже, ефективність ревазуляризації безпосередньо впливає на розмір ішемічного пошкодження, дисфункцію міокарда, а також на ризик і характер післяінфарктних ускладнень, серед яких – аритмії, що нерідко можуть загрожувати життю пацієнта.

Доступна інформація свідчить про те, що аритмії модифікуються якістю та швидкістю реперфузії. Так, у дослідженні із 128 пацієнтами із переднім STEMI та відновленням прохідності КА з характеристикою TIMI 3 спостерігалась поява шлуночкових аритмій після реперфузії, складність яких корелювала з більшим розміром інфаркту та гіршою фракцією викиду (ФВ) ЛШ, незважаючи на успішне відкриття епікардіальної КА [172].

У консенсусному документі Європейської асоціації ритму серця (European Heart Rhythm Association – EHRA, 2019 р.) відзначено, що реперфузійні ШТ/ФШ (виникають під час чи зразу ж після відновлення коронарного кровоплину) складають приблизно 4,0-5,0 % у пацієнтів із STEMI, тоді як ПШВ трапляється суттєво частіше – у 15,0-42,0 % випадків. Зазначено, що хоч аритмії після реперфузії виникають досить часто, їх роль як прогностичного маркера є суперечливою – деякі дослідження не виявили збільшення довготривалої смертності, тоді як інші повідомляли про підвищений ризик ранньої смертності або ускладнень [139].

Отже, питання взаємозв'язку між швидкістю та успішністю реперфузії й ризиком появи аритмій, зокрема шлуночкових, набуває на сьогодні особливого клінічного значення. В умовах, коли первинне ЧКВ стало стандартом лікування STEMI, дослідження механізмів виникнення аритмій залежно від якості реперфузії та з'ясування предикторів їх появи є надзвичайно важливим для практичної кардіології, оскільки нерідко, навіть за наявності успішного відновлення прохідності КА (TIMI 3) ступінь відновлення перфузії міокарда (згідно з оцінкою за шкалою MBG) залишається недостатнім, з реєстрацією в окремих пацієнтів феномену «no-reflow». Такі пацієнти демонструють частіше виникнення несприятливих подій, як в ранній, так і віддалений періоди спостереження, формування патологічного ремоделювання міокарда, появу та наростання тяжкості СН, що зумовлює електричну нестабільність міокарда та сприяє виникненню аритмій.

Таким чином, вивчення генезу аритмій у пацієнтів із STEMI, з урахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда, як епікардіальної, так і мікроваскулярної, є актуальним та доцільним на сьогодні.

## 1.7 Прогноз пацієнта та предиктори несприятливого перебігу

Прогноз пацієнтів із STEMI формується під впливом комплексу гемодинамічних, метаболічних, імунологічних та морфофункціональних чинників, що визначають обсяг ішемічного ушкодження та темпи відновлення життєздатності міокарда. За сучасними даними (ESC, 2023), навіть після успішного відновлення епікардіального кровоплину шляхом первинного ЧКВ у значної частини пацієнтів наявне неповне відновлення мікросудинної перфузії, що суттєво погіршує прогноз. Нерідко недостатня міокардіальна реперфузія присутня у хворих, які перенесли COVID-19, оскільки у них тривало зберігаються зумовлені коронавірусом ендотеліальні, мікросудинні та імунні порушення [61].

Відновлення перфузії є ключовим фактором, що визначає виживаність та ризик ускладнень. Хоча досягнення TIMI 3 традиційно вважається критерієм успішності ЧКВ, численні дослідження показали, що нормалізація епікардіального кровотоку не гарантує адекватної мікросудинної циркуляції [118, 275]. У пацієнтів з феноменом «no-reflow» / «slow-flow» (який реєструється у 15-30 % випадків STEMI) ризик появи гострої СН, ремоделювання ЛШ та ранньої смертності у 3-5 разів вищий порівняно з пацієнтами з оптимальним відновленням мікросудинного кровоплину [31, 195, 208]. Важливим прогностичним показником є ступінь резольуції сегмента ST у перші 60-90 хв після проведення ЧКВ. Неповна резольуція (< 50 %) пов'язана зі збільшенням об'єму некрозу, вищими рівнями тропоніну та КФК-МВ, більшою протяжністю ураження міокарда та суттєво підвищеним ризиком раннього ремоделювання ЛШ [97, 168, 275].

Ключову роль у прогнозуванні відіграють ЧР, зокрема коморбідна патологія. АГ, ЦД, дисліпідемія, ожиріння, ХХН, а також похилий вік суттєво збільшують ймовірність несприятливих подій після ІМ. Особливу увагу привертають пацієнти з перенесеним COVID-19. За даними мультицентрових досліджень, постковідні пацієнти демонструють значно вищі рівні маркерів ендотеліальної дисфункції (фактор фон Віллебранда, ICAM-1); у них тривало зберігаються мікротромбоутворююча активність і підвищені рівні IL-6, TNF- $\alpha$  та СРП, що

призводить до порушення реактивності коронарного мікросудинного русла, ендотеліальної ригідності та зниження коронарного резерву. Навіть за умови своєчасного реперфузійного втручання пацієнти, що перенесли COVID-19, демонструють вищу частоту мікросудинних реперфузійних порушень (до 40 % у деяких когортах), що зумовлює гірший прогноз та підвищення смертності у ранньому та віддаленому періодах [131, 163].

Системне запалення є одним із ключових предикторів несприятливого перебігу STEMI. Підвищення рівнів СРП, феритину, IL-6 та інших маркерів цитокінової активації корелює з тяжкістю реперфузійного ушкодження та обсягом інфарктної зони [129, 186, 262, 266, 267]. Роль запалення у патологічному ремоделюванні міокарда підтверджена результатами дослідження CANTOS, які показали, що модуляція IL-1 $\beta$ -опосередкованих шляхів знижує ризик серцево-судинних подій. У хворих після COVID-19 запальна відповідь є довготривалою та більш вираженою, що пояснюється поствірусною органною дисфункцією, насамперед ендотеліальною, та збереженням низькорівневої цитокінової активації протягом місяців.

Окреме значення для прогнозу має електрична нестабільність міокарда. Шлуночкові аритмії після STEMI, включаючи нестійну та стійку ШТ, фібриляцію шлуночків, ранні реперфузійні аритмії, є маркерами великого об'єму некрозу та глибокого ушкодження мікросудинного русла [245]. У пацієнтів, що перенесли COVID-19, наявні мікроаритмічні субстрати, включаючи дифузний фіброз, постміокардитичний склероз та порушення внутрішньошлуночкової провідності, що значно підвищує ризик аритмій у ранньому та пізньому післяінфарктному періодах [174, 183, 209].

Ремоделювання міокарда є одним із визначальних процесів, що впливають на віддалений прогноз. У хворих із неповною реперфузією, високою запальною активністю та зниженою ФВ ЛШ ремоделювання відбувається швидше та набуває дилатаційного типу [110, 274]. Дані досліджень свідчать, що патологічне ремоделювання є основним механізмом переходу гострого ІМ у хронічну СН [67, 137]. У пацієнтів після COVID-19 цей процес активніший, що зумовлене поєднанням ішемічного та запального ушкодження міокарда, порушенням ангиогенезу та фіброзної

відповіді. За даними досліджень MADIT II та DINAMIT, саме зниження ФВ ЛШ < 40 % є найпотужнішим незалежним предиктором раптової серцевої смерті [188].

Віддалений прогноз визначається сукупністю зазначених механізмів. Пацієнти із перенесеним COVID-19 мають на 25-40 % вищий ризик повторних серцево-судинних подій, підвищену смертність протягом 6-12 місяців та частішу потребу у госпіталізації з приводу появи СН. Порівняно із загальною популяцією STEMI, у цих хворих частіше спостерігаються недостатня резолюція ST, знижені значення MBG, гірші показники скоротливості ЛШ, а рівні тропоніну залишаються підвищеними протягом тривалішого часу.

Прогноз пацієнтів, які перенесли COVID-19, є менш сприятливим, чому сприяє наявність в таких осіб патологічних змін, зумовлених коронавірусом, суттєвими серед яких є мікросудинна дисфункція, збереження запального процесу, ендотеліальної дисфункції та підвищеної тромбогенності, схильність до аритмій і ремоделювання міокарда. Встановлення таких предикторів несприятливого прогнозу має вирішальне значення для формування персоналізованих стратегій лікування, з оптимізацією реперфузійних підходів, протизапальної та антитромботичної терапії, а також для вдосконалення стратегії тривалого амбулаторного спостереження.

Підсумовуючи результати аналізу літературних джерел, можна зробити висновок, що багато питань, що стосуються менеджменту пацієнтів із STEMI, зокрема тих, що перенесли COVID-19, залишаються на сьогоднішній день до кінця не з'ясованими. Подальшого вивчення вимагають механізми недостатньої реперфузії міокарда після стентування ПКА, а також вплив мікроваскулярної дисфункції, в комплексі з активністю системного запалення, на структурно-функціональний стан міокарда, формування СН, виникнення аритмій. Таким чином, завдання дисертаційного дослідження є актуальними для клінічної медицини, а їх розв'язання створює умови для оптимізації стратегії ведення пацієнтів із STEMI, зокрема за наявності такого ЧР як перенесена коронавірусна хвороба.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1 Дизайн дослідження, верифікація діагнозу, критерії включення та виключення**

Проведено одноцентрове, когортне, проспективне дослідження на базі відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Пантелеймона» комунального некомерційного підприємства «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», що є клінічною базою кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Під час проведення дослідження вдалось поєднати практичний досвід ведення пацієнтів із ГКС та науковий підхід до аналізу тих подій, які супроводжували перебіг ІМ в кожного конкретного хворого.

Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів, у рандомізований спосіб у дослідження були включені 155 пацієнтів, госпіталізованих у клініку з приводу STEMI.

Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження були наявність STEMI та перенесена коронавірусна хвороба.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи, на першому етапі дослідження виділено дві групи хворих, залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19 (рис. 1). Такий підхід до визначення дизайну дослідження дав можливість з'ясувати особливості перебігу STEMI в пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу, та оцінити ефективність діагностично-лікувальних підходів.

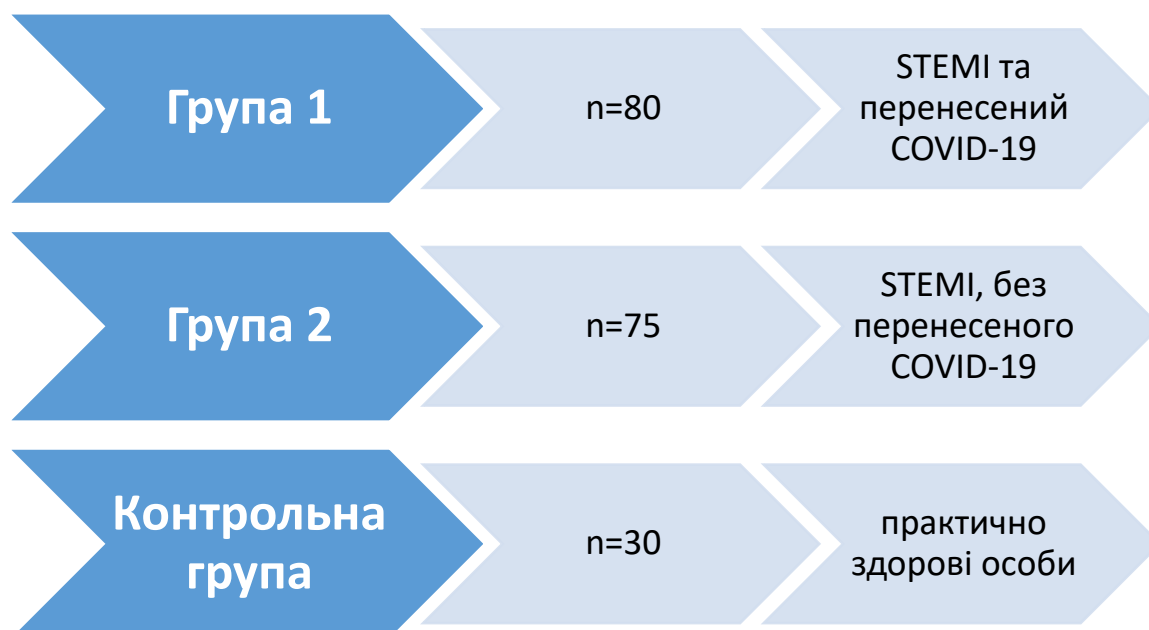


Рисунок 1 – Дизайн першого етапу дослідження

Основна група (група 1) включала 80 пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19. До групи порівняння (групи 2) було залучено 75 пацієнтів зі STEMI, в анамнезі яких не відмічалась перенесена коронавірусна хвороба. Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних клінічних протоколів, що регламентують надання медичної допомоги при ГКС, яке передбачало проведення первинного ЧКВ упродовж 24 годин від моменту появи симптомів, а також застосування оптимізованої фармакотерапії з урахуванням індивідуального стану хворих. Така лікувальна тактика дала змогу знизити ризик появи гострих ускладнень і позитивно вплинув на перебіг STEMI та клінічний прогноз пацієнта.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, без наявності хронічної патології та перенесеної коронавірусної хвороби. Усі учасники цієї групи були співставні за віком і статтю з пацієнтами основної та порівняльної груп, що забезпечувало коректність аналізу отриманих результатів. Контрольна група використовувалася для визначення клінічних, лабораторних та інструментальних показників у межах фізіологічної норми, а також для з'ясування ступеня відхилення значень цих показників від параметрів у пацієнтів із ГІМ.

На другому етапі дослідження (рис. 2) аналізували особливості перебігу STEMI в пацієнтів, що перенесли COVID-19 – на стаціонарному етапі лікування та упродовж амбулаторного спостереження (з повторним комплексним обстеженням через 6 тижнів з моменту появи симптомів), залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда під час проведення ПЧКВ. Отримані результати порівнювали з відповідними за наявності таких ЧР як АГ, ЦД та ожиріння.

Група пацієнтів з повним відновленням епікардіального кровоплину та мікросудинної перфузії – група А (TIMI 3, MBG = 3) налічувала 92 хворих і включала підгрупи 1а (пацієнти з перенесеним COVID-19, n = 47) та 2а (пацієнти без COVID-19 в анамнезі, n = 45). Групу Б представляли пацієнти з оптимальним відновленням прохідності ІПКА, проте з недостатньою міокардіальною реперфузією (TIMI 3, MBG ≤ 2) – 63 хворих, серед яких теж було виділено дві підгрупи: 1б (пацієнти з перенесеним COVID-19, n = 33) та 2б (пацієнти без COVID-19 в анамнезі, n = 30) .

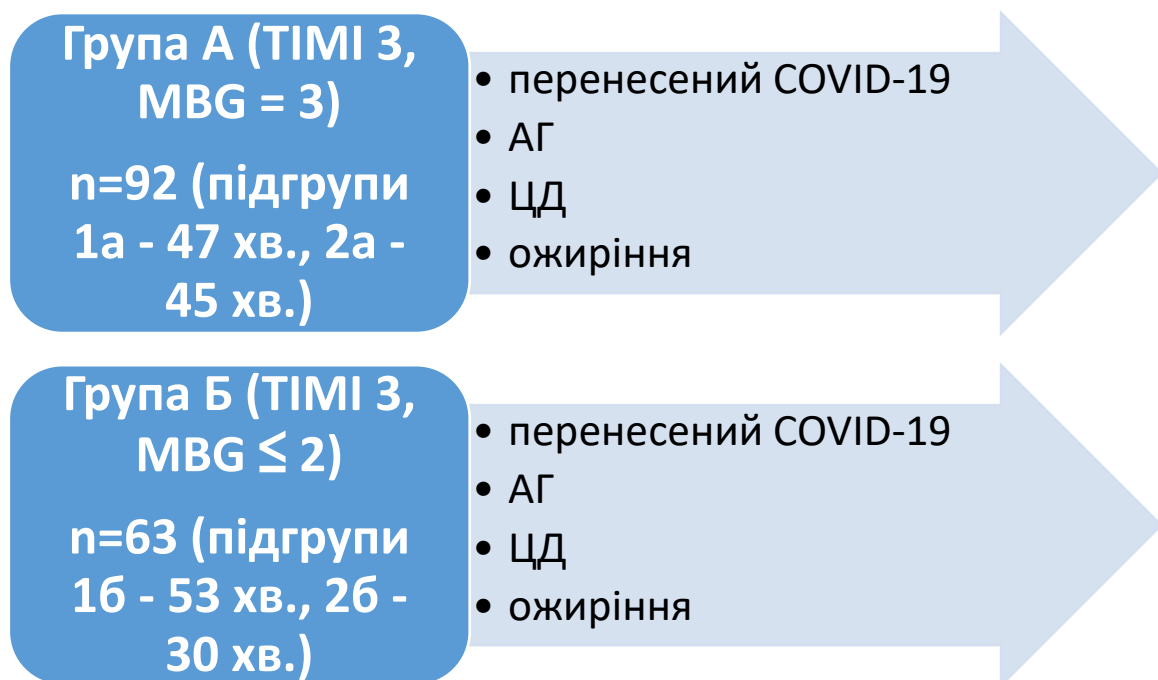


Рисунок 2 – Дизайн другого етапу дослідження

Діагноз гострого інфаркту міокарда встановлювали згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1936 від 14.09.2021 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої),

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» й рекомендаціями ЄТК (2017 р., 2018 р., 2023 р.).

Відповідно до четвертого універсального визначення інфаркту міокарда, діагноз STEMI встановлювали за наявності гострого пошкодження міокарда, свідченням якого є клінічні ознаки гострої ішемії міокарда й підвищенні рівні високочутливого тропоніну I/T вище 99-го перцентилю верхньої межі норми з характерною динамікою підйому або падіння біомаркера та з наявністю одного з наступних критеріїв:

- ST-елевація  $\geq 1$  мм у двох суміжних відведеннях або вперше виявлена блокада лівої ніжки пучка Гіса;
- наявність локальних порушень скоротливості за даними ЕхоКГ;
- наявність гемодинамічно значущого стенозу, тромбозу, оклюзії під час проведення (КАГ).

*Критерії включення:*

1. ГІМ з елевацією сегмента ST на ЕКГ.
2. Стентування ІПКА впродовж 24 год з моменту появи клінічних проявів хвороби.
3. Перенесена пацієнтом коронавірусна хвороба, що підтверджено:
  - позитивним результатом ПЛР-тесту або тесту на антиген SARS-CoV-2;
  - та/або документально – записом у медичній документації (виписка зі стаціонару, амбулаторна карта).
4. Часовий інтервал між перенесеним COVID-19 та виникненням STEMI не менше 6 місяців.
5. Індивідуальна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Про перенесений COVID-19 свідчили дані анамнезу та амбулаторних карт пацієнтів: виявлення геному вірусу SARS-CoV-2 у змивах з носоглотки з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції; інформація, наявна в медичній документації (форма № 027/0).

*Критерії виключення:*

1. Пацієнти зі STEMI, яким не проводилось ЧКВ упродовж 24 год з моменту появи симптомів.
2. Наявність клінічних та лабораторних ознак гострої інфекції SARS-CoV-2 на момент госпіталізації з приводу STEMI.
3. Виражені ниркова та печінкова недостатність.
4. Онкологічні захворювання, системні хвороби сполучної тканини.
5. Наявність іншої хронічної патології з вираженою клінічною симптоматикою.
6. Клапанні вади серця, які потребують хірургічної корекції.
7. Відмова пацієнта щодо підписання інформаційної згоди.

Дослідження включало формування вибірки пацієнтів, комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень і багаторівневий статистичний аналіз даних та включало наступні кроки.

#### *Крок 1. Формування вибірки дослідження*

Крок 1 включав відбір пацієнтів, госпіталізованих з приводу STEMI, з врахуванням такого ЧР як перенесений COVID-19, яким упродовж 24 год з моменту клінічної маніфестації ІМ проводилось ПЧКВ із стентуванням ІПКА – за умови підписання інформованої добровільної згоди.

#### *Крок 2. Клінічно-лабораторні та інструментальні дослідження*

Під час госпіталізації оцінювали:

- лабораторні показники (загальний аналіз крові, показники ліпідного обміну, СРП, коагулограма, NT-proBNP);
- відновлення коронарного кровоплину (за шкалою ТІМІ) та перфузії міокарда (за шкалою MBG), згідно з результатами КАГ;
- структурно-функціональні параметри серця (за даними ЕхоКГ);
- результати ДМ ЕКГ (із застосуванням 7-канального реєстратора Solvaig 06000.7 з подальшою комп'ютерною обробкою з допомогою програми DiaCard2).

Через 6 тижнів від появи симптомів повторно виконували:

- клінічно-лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, ліпідний профіль, СРП, коагулограма, NT-proBNP);
- ЕхоКГ;

– ДМ ЕКГ.

Амбулаторне спостереження тривало 6 міс. і включало реєстрацію серцево-судинних подій (повторні госпіталізації з приводу ішемії міокарда, декомпенсації СН; інші кардіальні та некардіальні події).

### *Крок 3. Статистичний аналіз результатів*

Проаналізовано отримані, з врахуванням ЧР; фактичний матеріал опрацьовано із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2022, Statistica 10). Застосовано описові методи статистичного аналізу: середнє арифметичне та його стандартне відхилення, медіана та процентиль, частки та їхні 95% довірчі інтервали, розраховані за методами Абрахама Вальда та Рональда Ейлмера Фішера; непарний критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета). Статистично достовірною вважали різницю, якщо  $p < 0,05$ . Для визначення діагностичної цінності досліджуваних показників, оцінки їх чутливості й специфічності, вибору оптимальних порогових значень предикторів застосовували ROC-аналіз.

## **2.2 Клінічна характеристика пацієнтів**

У дослідження було залучено 155 пацієнтів із STEMI, Згідно з критеріями включення та виключення. Усі хворі були розподілені на 2 групи залежно від наявності перенесеного COVID-19.

Серед усіх пацієнтів частка чоловіків склала 70,97 (63,59-77,82) %, жінок – 29,03 (22,18-36,41) %. Середній вік усієї вибірки –  $63,7 \pm 11,3$  років. У групі 1 чоловіків було 61, що становить 76,25 (66,37-84,87) %, жінок – 19 (23,75 (15,13-33,63) %). Середній вік пацієнтів, що перенесли COVID-19, становив  $61,1 \pm 10,8$  років. У групі 2 було 65,33 (54,26-75,62) % і 34,67 (24,38-45,74) % жінок, їх середній вік становив  $66,5 \pm 11,3$  років.

Порівняння основних демографічних та клінічних характеристик пацієнтів із перенесеним COVID-19 (n=80) та осіб без COVID-19 в анамнезі (n=75) наведено в таблиці 1. Виявлено статистично значущу різницю між групами за віком, у 5,4 роки. За результатами t-критерію Стьюдента встановлено достовірне підвищення

середнього віку у пацієнтів без перенесеного COVID-19 ( $p=0,0025$ ), що свідчить про переважання старшої вікової категорії в цій групі.

Статевий склад груп статистично не відрізнявся. Частка жінок становила 23,75 (15,13-33,63) % у групі 1 та 34,67 (24,38-45,74) % – у групі 2. За результатами  $\chi^2$ -критерію різниця не була достовірною ( $p=0,135$ ), що вказує на репрезентативність груп щодо статі.

Аналіз поширеності чинників ризику продемонстрував відсутність статистично значущих відмінностей щодо частоти виявлення такої коморбідної патології (КП) як АГ, ЦД, ожиріння. Частка пацієнтів з АГ становила 77,5 (67,76-85,92) % у групі з перенесеним COVID-19 та 78,67 (68,74-87,13) % у групі без COVID-19 ( $p=0,86$ ). Поширеність ЦД серед пацієнтів обох груп була ідентичною – 22,5 (14,08-32,24) % та 24,0 (15,08-34,25) % відповідно ( $p=0,86$ ). Ознаки ожиріння виявили у 35,0 (24,99-45,73) % хворих групи 1 та в 33,3 (23,18-44,34) % групи 2 ( $p=0,71$ ).

Таблиця 2.1

### Характеристика пацієнтів за статтю та наявністю коморбідної патології

Показники	Група 1 (n=80)		Група 2 (n=75)		P
	n	%	n	%	
Жінок	19	23,75	26	34,67	0,135
Чоловіків	61	76,25	49	65,33	0,135
АГ	62	77,50	59	78,67	0,86
ЦД	18	22,50	18	24,00	0,86
Ожиріння	28	35,00	25	33,33	0,71
Середній вік (років)	61,1±10,8		66,5±11,3		0,0025

Примітка: p – достовірність різниці між групами пацієнтів.

Таким чином, групи пацієнтів виявилися репрезентативними та порівнюваними за статевою структурою і такими ЧР як АГ, ЦД та ожиріння. Єдина статистично значуща відмінність стосувалася віку, який був достовірно вищим у пацієнтів без перенесеного COVID-19.

Оцінка статусу вуглеводного обміну була однією із складових дослідження, оскільки метаболічні порушення впливають на перебіг ГКС та формування ускладнень. З огляду на це, у всіх пацієнтів при поступленні у стаціонар досліджували показники глікемічного профілю з наступним врахуванням особливостей метаболічного стану при визначенні діагностично-лікувальної тактики.

Наявність ЦД встановлювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «ЦД 2 типу» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118), Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «ЦД 2 типу у дорослих» (Наказ МОЗ України від 24.07.2024 № 1300), Настановами ЄТК (2019, 2023 рр) та Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021, 2023 рр).

У пацієнтів групи 1 середній рівень глікемії становив 7,3 ммоль/л із міжквартильним діапазоном (6,2-8,9 ммоль/л). У підгрупі хворих із ЦД середній рівень глюкози був значно вищим – 9,9 (7,4-16,1) ммоль/л, що очікувано відображає декомпенсацію вуглеводного обміну у цієї категорії пацієнтів. У групі 2 аналогічна тенденція зберігалася: середній рівень глюкози становив 7,3 (5,8-9,8 ммоль/л), тоді як у пацієнтів із діабетом він був вищим – 10,5 (8,4-13,0 ммоль/л). Таким чином, в обох групах відмічено вищі показники глюкози у пацієнтів із ЦД.

Оцінку наявності та ступеня ожиріння проводили відповідно до загальноприйнятих антропометричних критеріїв. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле як співвідношення маси тіла (кг) до квадрату зросту ( $m^2$ ). Класифікацію ІМТ здійснювали згідно з рекомендаціями ВООЗ: нормальна маса тіла – 18,5-24,9  $kg/m^2$ , надмірна маса – 25,0-29,9  $kg/m^2$ , ожиріння I ступеня – 30,0-34,9  $kg/m^2$ , II ступеня – 35,0-39,9  $kg/m^2$ , III ступеня -  $\geq 40$   $kg/m^2$ .

У групі 1 середній індекс маси тіла становив  $28,8 \pm 3,8$   $kg/m^2$ , що відповідає діапазону надмірної маси тіла. Нормальна маса тіла реєструвалася у 10,0 (4,44–17,48) % пацієнтів. Переважна частка хворих мала надмірну масу тіла – 56,3 (45,32–66,88) %. Ожиріння I ступеня виявлено у 26,3 (17,25–36,38)% пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 7,5 (2,79-14,24) %. Випадків ожиріння III ступеня у цій групі не відзначалося.

У групі 2 середній ІМТ становив  $28,3 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>. Частка пацієнтів із нормальною масою тіла становила 10,7 (4,74-18,60) %, надмірну масу мали 56,0 (44,71-66,99) % хворих. Ожиріння I ступеня спостерігалось у 30,7 (20,81–41,51) % пацієнтів, тоді як ожиріння II ступеня – у 2,7 (0,26-7,49) %. Ожиріння III ступеня, як і в першій групі, не реєструвалося.

Таким чином, обидві групи характеризувалися переважанням пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням I ступеня, без статистично значущих відмінностей у розподілі ІМТ між групами. Загальний профіль маси тіла був порівнюваним, що свідчить про однорідність вибірок за антропометричними показниками.

Дисліпідемію оцінювали на підставі результатів ліпідограми, що включала визначення загального холестерину (ЗХ), ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ТГ та розрахунок холестерину не-ЛПВЩ. Діагностику дисліпідемії здійснювали згідно з рекомендаціями ЄТК та Європейського товариства з атеросклерозу (ESC/EAS) (2019, 2021, 2025 pp), відповідно до порогових значень.

Аналіз основних показників ліпідного спектра продемонстрував загалом подібні значення у пацієнтів із перенесеним COVID-19 та без нього. Рівень загального холестерину в групі 1 становив  $5,5 \pm 1,2$  ммоль/л, що не відрізнявся від показника у пацієнтів без COVID-19 групи 2 –  $5,4 \pm 1,4$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Концентрація холестерину ЛПВЩ також була співставною:  $1,1 \pm 0,3$  ммоль/л проти  $1,2 \pm 0,4$  ммоль/л відповідно ( $p > 0,05$ ). Рівень холестерину ЛПНЩ у групі 1 становив  $3,2 \pm 0,8$  ммоль/л, тоді як у групі 2 –  $2,9 \pm 1,1$  ммоль/л. Виявлена різниця була статистично значимою ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вищі значення ХС ЛПНЩ у пацієнтів із перенесеним COVID-19. Показники ТГ були однаковими у двох групах –  $1,8 \pm 0,9$  ммоль/л проти  $1,8 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), що вказує на відсутність суттєвих відмінностей між цим компонентом ліпідного профілю. Коефіцієнт атерогенності становив  $4,3 \pm 1,9$  у пацієнтів із перенесеним COVID-19 та  $4,0 \pm 2,4$  – без COVID-19 в анамнезі, без достовірних відмінностей між групами. Аналогічно, рівень не-ЛПВЩ холестерину також не різнився між групами ( $4,4 \pm 1,2$  ммоль/л проти  $4,2 \pm 1,5$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ).

Значення фібриногену були достовірно вищим у пацієнтів із перенесеним COVID-19. У групі 1 медіана концентрації фібриногену становила 3,8 (3,3;4,6) г/л. У пацієнтів групи 2 цей показник був значно нижчим – 3,3 (3,1;3,7) г/л. Проте в обидвох випадках ці показники були в межах референтних значень.

Середній рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) був достовірно вищим у пацієнтів із перенесеним COVID-19 –  $72,95 \pm 23,19$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, порівняно з  $65,18 \pm 23,19$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у хворих без COVID-19 в анамнезі ( $p=0,03$ ). Це свідчить про наявність статистично значущої різниці між групами щодо функціонального стану нирок.

У пацієнтів обох груп було проаналізовано часові показники – від появи больового синдрому до моменту поступлення у катетеризаційну лабораторію, а також рівень маркерів некрозу міокарда. Середній час від початку симптомів до інвазивної процедури був достовірно більшим у хворих з перенесеним COVID-19 – 5,0 (3,0;10,3) год у порівнянні з таким – 4,0 (2,0;5,0) год у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі ( $p=0,004$ ), що, очевидно, зумовлено схильністю до атипових клінічних проявів ГКС за умови перенесеної коронавірусної хвороби: у таких хворих нерідко спостерігали помірно виражений больовий синдром, зумовлений, можливо, наявністю нейропатій.

Незважаючи на тенденцію до вищих значень рівня тропоніну при госпіталізації у групі 1, не було встановлено статистично значущих відмінностей між групами (5,1 (2,1;17,1) нг/мл проти 4,1 (0,9;14,0) нг/мл відповідно,  $p=0,194$ ). Виявлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок між часом до реперфузії та рівнем тропоніну в обох групах (група 1:  $r=0,22$ ,  $p=0,05$ ; група 2:  $r=0,23$ ,  $p=0,05$ ), що свідчить про тенденцію до більшого ураження міокарда за умов тривалішої ішемії.

Проаналізовано характер уражень КА. Виявлено, що частота односудинного ураження становила 32,5 (22,74-43,1) % випадків у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі та 48,0 (36,84-59,26) % – за відсутності перенесеної коронавірусної інфекції. Багатосудинне ураження (двох і більше КА) у хворих груп 1 і 2 реєстрували у 67,5 (56,9-77,26) % та 52,0 (40,74-63,16) % відповідно. Тенденція до більшого поширення багатосудинного ураження в групі 1 не досягла рівня статистичної значущості ( $p=0,071$ ).

Аналіз локалізації інфаркту міокарда (рис. 2.1) показав відсутність достовірних відмінностей між групами. Частота переднього STEMI становила 21,3 (13,04-30,83) % у групі пацієнтів, що перенесли COVID-19, і 22,7% (13,97-32,76) у групі за його відсутності в анамнезі ( $p=1,000$ ). Передньо-бокова локалізація реєструвалась у 17,5 (10,02-26,54) та 21,3 (12,87-31,26) % відповідно ( $p=0,749$ ). Передньо-перегородково-верхівковий інфаркт виявлявся з однаковою частотою – у 7,5 % пацієнтів із перенесеним COVID-19 та у 8,0 % – за відсутності перенесеного COVID-19 ( $p=1,000$ ). Задній інфаркт спостерігався у 11,3 і 8,0 % пацієнтів груп 1 і 2 відповідно ( $p=1,000$ ). Найчастішою була нижня локалізація – 42,5 (31,93–53,43) % випадків у групі 1 і 40,0 (29,26-51,25) % у групі 2, без статистично значущої різниці між групами ( $p=0,773$ ). Отримані дані свідчать про подібний розподіл локалізацій інфаркту незалежно від наявності такого ЧР як COVID-19.

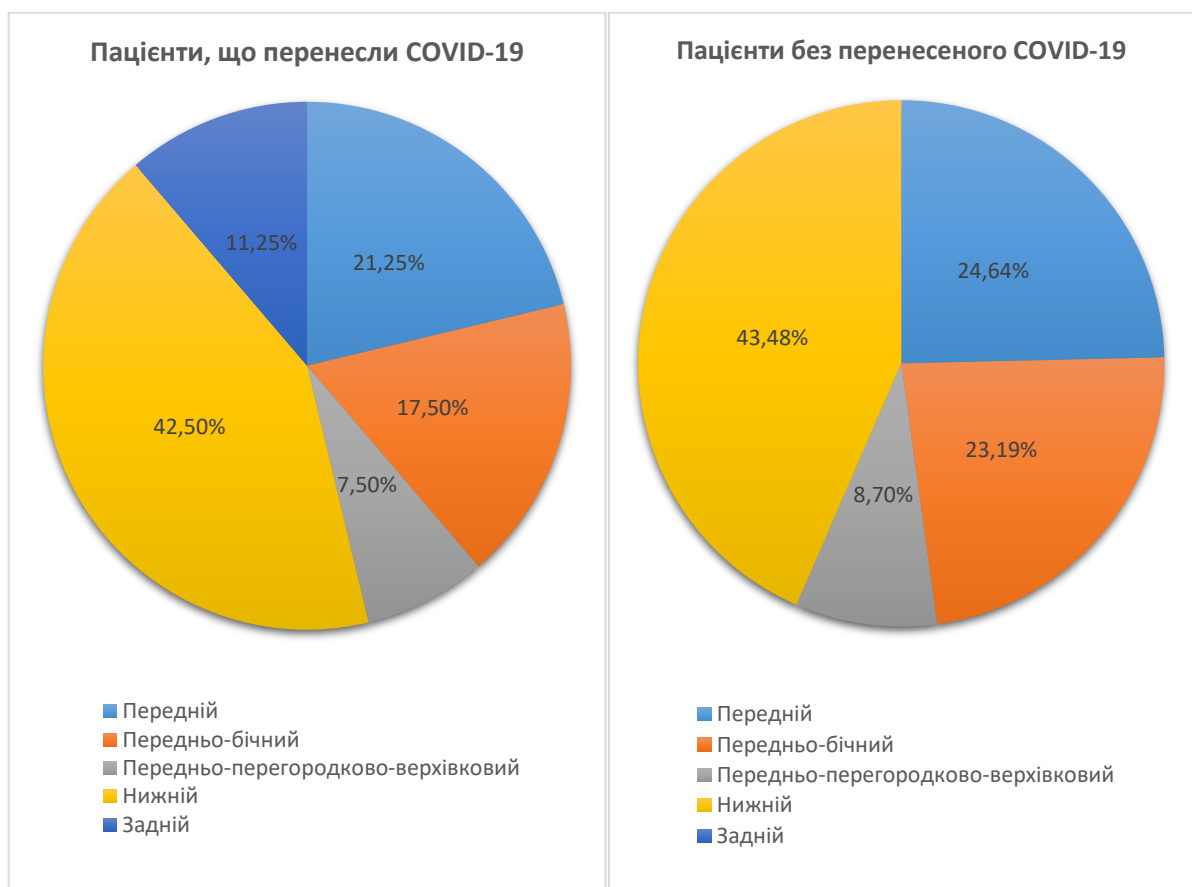


Рисунок 2.1. Структура локалізації інфаркту міокарда у групах пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою та без COVID-19 в анамнезі

Ураження КА за даними КАГ не продемонструвало статистично значущих відмінностей між пацієнтами груп 1 і 2 (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Характер уражень коронарних артерій у пацієнтів груп 1 і 2 за даними коронароангіографії**

	Група 1 (n=80), %	Група 2 (n=75), %	P
Right coronary artery (RCA)	25,0 (16,18-35,01)	33,3 (23,18-44,34)	0,27
Posterior descending artery (PDA)	5,0 (1,34-10,81)	2,7 (0,26-7,49)	0,68
Posterolateral artery (PLA)	2,5 (0,24-7,03)	1,3 (0-5,15)	0,56
Left main coronary artery (LMCA)	1,3 (0-4,83)	0	0,31
Left anterior descending artery (LAD)	25,0 (16,18-35,01)	33,3 (23,18-44,34)	0,27
First diagonal artery	5,0 (1,34-10,81)	4,0 (0,78-9,57)	0,71
Second diagonal artery	1,3 (0-4,83)	5,3 (1,43-11,51)	0,37
Left circumflex coronary artery (LCX)	20,0 (12,02-29,41)	12,0 (5,68-20,26)	0,17
Obtuse marginal artery (OMA)	13,8 (7,13-22,1)	8,0 (2,98-15,16)	0,31
Left posterolateral branch (PLB)	1,3 (0-4,83)	0	0,31

Примітка: p – достовірність різниці між групами пацієнтів.

Частота стенозів правої КА (RCA) була однаковою: у групі 1 вона становила 25,0 (16,18-35,01) %, у групі 2 – 33,3 (23,18-44,34) % (p=0,27). Ураження задньої низхідної артерії зустрічалося майже удвічі частіше в групі 1 – 5,0 (1,34-10,81) % проти 2,7 (0,26-7,49) % у групі 2, проте відмінність між групами була статистично незначуща (p=0,67). Ураження задньо-бокової гілки RCA також не мало статистично достовірних міжгрупових відмінностей, проте була наявна тенденція до більших значень у пацієнтів з перенесеним COVID-19 – 2,5 (0,24-7,03) проти 1,3 (0-5,15) % у групі 2 (p=0,56).

Ураження стовбура лівої КА (LMCA) було виявлено лише у групі 1 – в 1,3 (0-4,83) % випадків. Частота ураження передньої міжшлуночкової гілки (LAD) була

практично однаковою в обох групах: 25,0 (16,18–35,01) % проти 33,3 (23,18–44,34) % відповідно у групах 1 і 2 ( $p=0,27$ ). Ураження першої діагональної гілки LMCA становило 5,0 (1,34–10,81) % (група 1) проти 4,0 (0,78–9,57) % (група 2) ( $p=0,71$ ), а другої діагональної гілки – 1,3 (0–4,83) % і 5,3 (1,43–11,51) % ( $p=0,37$ ). Тенденція до більшої частоти уражень огинаючої артерії (LCx) та гілки тупого краю (OMA) спостерігалась у групі 1 – 20,0 (12,02–29,41) і 13,8 (7,13–22,1) %, порівняно з 12,0 (5,68–20,26) і 8,0 (2,98–15,16) % у групі 2 ( $p=0,17$  та  $p=0,31$  відповідно).

Порівняльний аналіз ангиографічних характеристик демонструє, що загальний розподіл уражень коронарного русла у пацієнтів з перенесеним COVID-19 та без нього є подібним, без статистично значущих міжгрупових відмінностей щодо частоти стенозів основних магістральних судин та їх гілок. Незважаючи на виражену тенденцію до більшої частоти уражень задньої низхідної артерії, задньо-бокової гілки RCA, огинаючої артерії та гілки тупого краю у хворих, що перенесли COVID-19, відмінності між групами не досягли рівня статистичної значущості. Ураження стовбура лівої КА реєструвалося лише в групі пацієнтів, що перенесли COVID-19, проте поодинокі випадки не впливали на загальну структуру уражень. Частота уражень LAD, а також діагональних гілок була практично ідентичною в обох групах. Таким чином, перенесений COVID-19 не асоціювався з більш вираженим або специфічним патерном коронарного ураження.

При аналізі стану епікардіального коронарного кровоплину до проведення реперфузійного втручання у всій когорті пацієнтів ( $n=155$ ) найчастіше реєстрували повну відсутність антеградного кровоплину (TIMI 0), яку було відмічено у 45,2 (37,42–53,02) % хворих, тоді як показники TIMI 1 і TIMI 2 спостерігались у 24,5 (18,09–31,58) та 30,3 (23,36–37,77) % пацієнтів відповідно (табл. 2.3).

У групі 1 частка пацієнтів із TIMI 0 становила 40,0 (29,59–50,89) %, у групі 2 вона складала 50,7 (39,43–61,87) %,  $p=0,19$ . Частка TIMI 1 у групі 1 була вищою, ніж у групі 2 – 27,5 (18,33–37,74) % проти 21,3 (12,87–31,26) % відповідно, однак виявлена відмінність не досягала статистичної значущості ( $p = 0,45$ ). Показник епікардіального кровоплину TIMI 2 був наявний до втручання у 32,5 (22,74–43,1) % пацієнтів групи 1

та у 28,0 (18,49-38,64) % – групи 2. Порівняльний аналіз між групами також не виявив статистично значущих відмінностей ( $p = 0,6$ ).

Таблиця 2.3

**Розподіл показників епікардіального коронарного кровоплину (TIMI 0-2) у пацієнтів із STEMI до проведення реперфузійного втручання залежно від групи спостереження**

	Усі пацієнти (n=155), %	Група 1 (n=80), %	Група 2 (n=75), %	p'
TIMI 0	70 45,2 (37,42-53,02)	32 40,0 (29,59-50,89)	38 50,7 (39,43-61,87)	0,19
TIMI 1	38 24,5 (18,09-31,58)	22 27,5 (18,33-37,74)	16 21,3 (12,87-31,26)	0,45
p''		0,31	0,23	
TIMI 2	47 30,3 (23,36-37,77)	26 32,5 (22,74-43,1)	21 28,0 (18,49-38,64)	0,6
p°		0,34	0,34	

Примітки: p' – достовірність різниці між групами 1 і 2; p'' – достовірність TIMI 0 vs TIMI 1; p° – достовірність TIMI 0 vs TIMI 2.

Отже, отримані результати свідчать про відсутність достовірних відмінностей у вихідному стані епікардіального коронарного кровоплину між групами 1 і 2, що підтверджує їх порівнянність перед проведенням реперфузійного лікування та дозволяє коректно інтерпретувати подальші результати втручань.

Успішність реперфузії вихідним станом прохідності епікардіальних КА, причетних до ішемії та наступного некрозу міокарда, не визначалась, про що свідчать дані, наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Ефективність реперфузії міокарда в пацієнтів із STEMI після стентування ІШКА, залежно від стану епікардіального кровоплину та з врахуванням перенесеного COVID-19**

Показник TIMI	Група А, n = 92 (TIMI 3, MBG = 3) *			Група Б, n = 63 (TIMI 3, MBG ≤ 2) *		
	Усі пацієнти	Підгрупа 1а, n=47	Підгрупа 2а, n=45	Усі пацієнти	Підгрупа 1б, n=33	Підгрупа 2б, n=30
TIMI 0	39 42,4 (32,52-52,58)	15 31,9 (19,5-45,8)	24 53,3 (38,82-67,56)	31 49,2 (37,01-61,45)	17 51,5 (34,7-68,15)	14 46,7 (29,4-64,35)
TIMI 1	20 21,7 (13,96-30,7)	14 29,8 (17,71-43,5)	6 13,3 (5,1-24,68)	18 28,6 (18,18-40,26)	8 24,2 (11,39-40,07)	10 33,3 (17,88-50,9)
TIMI 2	33 35,9 (26,43-45,9)	18 38,3 (25,06-52,48)	15 33,3 (20,46-47,62)	14 22,2 (12,9-33,23)	8 24,2 (11,39-40,07)	6 20,0 (7,89-35,91)

Примітка: \* – відмінність між групами А і Б в усіх випадках (TIMI 0, TIMI 1, TIMI 2) в усіх випадках статистично незначуща ( $p > 0,05$ ).

ЧКВ із стентуванням ІШКА забезпечило повне відновлення епікардіального коронарного кровоплину (TIMI 3) у 100 % пацієнтів, що підтверджує ефективність виконаного реперфузійного втручання. Водночас досягнення адекватного епікардіального кровоплину не у всіх випадках супроводжувалося повноцінним відновленням перфузії міокарда на рівні коронарної мікроциркуляції (MBG = 3 бали), на що вказувало зменшення значень цього показника до 2 балів і нижче (MBG ≤ 2) (табл. 2.5).

У загальній когорті пацієнтів адекватна перфузія міокарда (MBG = 3) була досягнута у більш ніж половини хворих (група А, 92 пацієнти, 59,35 (51,54-66,94) %). У 63 хворих (40,65 (33,06-48,46) %) зберігалися ознаки недостатнього відновлення

мікросудинного кровоплину (група Б, MBG  $\leq$  2), однак частка цих пацієнтів була достовірно меншою від частки осіб з оптимальною реперфузією ( $p = 0,02$ ).

Таблиця 2.5

**Відновлення мікросудинної перфузії міокарда (за шкалою MBG) після первинного ЧКВ у пацієнтів із STEMI залежно від наявності перенесеної коронавірусної хвороби**

MBG	Усі пацієнти (n=155), %	Група 1 (n=80), %	Група 2 (n=75), %
MBG=3	92 (група А) 59,35 (51,54-66,94)	47 (підгрупа 1а) 58,75 (47,84-69,24)	45 (підгрупа 2а) 60,0 (48,75-70,74)
MBG $\leq$ 2	63 (група Б) 40,65 (33,06-48,46)	33 (підгрупа 1б) 41,25 (30,76-52,16)	30 (підгрупа 2б) 40,0 (29,26-51,25)
P	0,02	0,12	0,083

Примітка: p – достовірність різниці між групами А і Б та підгрупами 1а й 1б і 2а й 2б.

Подібне співвідношення часток пацієнтів з оптимальною та неповною реперфузією спостерігали й у групах з перенесеним COVID-19 (група 1) та без цього ЧР (група 2), однак достовірних відмінностей між підгрупами 1а й 1б та 2а й 2б не спостерігалось.

У групі 1 відзначалася тенденція до частішого виявлення знижених показників мікроциркуляторної перфузії (MBG  $\leq$  2) – 41,25 (30,76-52,16) %, у порівнянні з групою 2 – 40,0 (29,26–51,25) %, однак зазначена відмінність не досягала статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Одночасно, частка хворих з оптимальною реперфузією (MBG = 3) групи 2 (60,0 (48,75-70,74) %) переважала відповідну групи 1 (58,75 (47,84-69,24) %), теж без досягнення статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

З метою детальнішої характеристики реперфузії міокарда після стентування ІПКА проаналізовано особливості відновлення мікроциркуляторного кровоплину у

групі Б ( $MBG \leq 2$ ); виділено, зокрема, підгрупу пацієнтів з  $MBG = 1$ , що відповідає феномену no-reflow (TIMI 3,  $MBG = 0-1$ ) (осіб з  $MBG = 0$  у нашій вибірці не було). Встановлено, що серед всіх пацієнтів групи Б ( $MBG \leq 2$ ) реперфузія з характеристикою TIMI 3,  $MBG = 1$  була наявна 27 (17,4 (11,88-23,77) %) хворих. Частка таких пацієнтів у підгрупі 1б складала 18,8 (11,01-27,98) %, у підгрупі 2б – 16,0 (8,64-25,09) % (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

**Особливості реперфузії міокарда в пацієнтів з неповним відновленням мікроциркуляторного кровоплину ( $MBG \leq 2$ ): частка хворих\* з  $MBG = 1$  (феномен no-reflow) та з  $MBG = 2$  після первинного ЧКВ у пацієнтів із STEMІ, з врахуванням перенесеного COVID-19**

	Усі пацієнти з $MBG \leq 2$ (група Б, n=63), % (в межах загальної вибірки)	Підгрупа 1б (n=33), % (в межах групи 1)	Підгрупа 2б (n=30), % (в межах групи 2)	P
MBG=1	27 17,4 (11,88-23,77)	15 18,8 (11,01-27,98)	12 16,0 (8,64-25,09)	0,67
MBG=2	36 23,2 (16,94-30,18)	18 22,5 (14,08-32,24)	18 24,0 (15,08-34,25)	0,85
P	0,26	0,6	0,27	

Примітки: \* – частку пацієнтів з  $MBG = 1$  та  $MBG = 2$  визначали в межах загальної вибірки та в межах груп 1 і 2; p – достовірність різниці між пацієнтами підгруп 1б й 2б.

Отже, спостерігали тенденцію до частішого виникнення феномену no-reflow ( $MBG = 1$ ) серед хворих, які перенесли COVID-19, в порівнянні з пацієнтами без цього ЧР, без статистично значущих відмінностей між підгрупами (p = 0,67). Відповідно, частка хворих з  $MBG = 2$  переважала у групі пацієнтів без COVID-19 в анамнезі (0,85).

Таким чином, феномен no-reflow спостерігався майже у кожного п'ятого пацієнта після досягнення епікардіального кровоплину ТІМІ 3, що підкреслює клінічну значущість мікросудинної реперфузії у пацієнтів із STEMІ та перенесеним COVID-19. Відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей за показниками MBG не заперечує ролі перенесеного COVID-19 в гіршому відновленню мікроваскулярного кровоплину після ЧКВ, оскільки у пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою прослідковувалась тенденція до менших значень MBG, що узгоджується з патогенетичними механізмами постковідного ураження судин, зокрема коронарного русла – з виникненням ендотеліальної дисфункції на тлі виразних проявів системного запалення та схильності до мікротромбоутворення.

Феномен no-reflow у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі може розглядатися як маркер несприятливого перебігу післяінфарктного періоду, оскільки порушення мікросудинної перфузії асоціюється з підвищеним ризиком виникнення СН, аритмій та післяінфарктного ремоделювання міокарда [20, 21, 46, 70, 93].

Аналіз медикаментозної терапії до госпіталізації (табл. 2.7) не виявив статистично значущих відмінностей між пацієнтами обох груп. Частота застосування блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину,  $\beta$ -блокаторів, нітратів, діуретиків, антагоністів альдостерону та статинів була порівнянною між групами (усі  $p > 0.05$ ).

Таблиця 2.7

### Медикаментозна терапія пацієнтів до госпіталізації

Препарат	N	Група 1 (n=80), %	N	Група 2 (n=75), %	P
БКК	28	35,0 (24,99-45,73)	22	29,3 (19,64-40,08)	0.56
ІАПФ	41	51,3 (40,35-62,09)	34	45,3 (34,28-56,62)	0.56
БРА	16	20,0 (12,02-29,41)	17	22,7 (13,97-32,76)	0.83
Бета-блокатори	16	20,0 (12,02-29,41)	19	25,3 (16,2-35,72)	0.55
Нітрати	14	17,5 (10,02-26,54)	14	18,7 (10,72-28,21)	1.00
Сидноніміни	3	3,8 (0,73-8,99)	7	9,3 (3,84-16,9)	0.28
Діуретики	8	10,0 (4,44-17,48)	3	4,0 (0,78-9,57)	0.25
Спіронолактон	1	1,3 (0-4,83)	2	2,7 (0,26-7,49)	0.95
Еплеренон	4	5,0 (1,34-10,81)	1	1,3 (0-5,15)	0.40

## Продовження табл. 2.7

Антиаритміки	1	1,3 (0-4,83)	1	1,3 (0-5,15)	1.00
АСК	27	33,8 (23,86-44,42)	26	34,7 (24,38-45,74)	1.00
Клопідогрель	8	10,0 (4,44-17,48)	9	12,0 (5,68-20,26)	0.89
Статини	12	15,0 (8,07-23,6)	17	22,7 (13,97-32,76)	0.31
НПЗП	17	21,3 (13,04-30,83)	16	21,3 (12,87-31,26)	1.00
Інгібітори НЗКТГ2	0	0,0	5	6,7 (2,17-13,37)	0.058

Примітка: р – достовірність різниці між групами пацієнтів.

Слід відзначити помітну тенденцію до частішого застосування інгібіторів НЗКТГ2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин) у групі пацієнтів без перенесеного COVID-19 (6,7 % проти 0 %;  $p=0.058$ ), однак ця різниця не досягла статистичної значущості. В цілому, обидві групи можна вважати репрезентативними та збалансованими за передгоспітальною фармакотерапією.

На стаціонарному етапі всі пацієнти отримували стандартизовану фармакотерапію відповідно до чинних локальних клінічних протоколів та Настанов ЄТК (2023 р.). Порівняння медикаментозної терапії в стаціонарі продемонструвало відсутність статистично значущих відмінностей між пацієнтами з перенесеним COVID-19 та особами без COVID-19 (усі  $p>0.05$ ) (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

### Медикаментозна терапія у пацієнтів упродовж стаціонарного етапу лікування

Препарат	N	Група 1 (n=80), %	N	Група 2 (n=75), %	P
ІАПФ	57	71,3 (60,9-80,58)	53	70,7 (59,92-80,36)	1.00
БРА II	9	11,3 (5,31-19,05)	9	12,0 (5,68-20,26)	1.00
β-блокатори	59	73,8 (63,62-82,75)	51	68,0 (57,07-78,01)	0.54
БКК	7	8,8 (3,59-15,88)	7	9,3 (3,84-16,9)	1.00
Нітрати	22	27,5 (18,33-37,74)	29	38,7 (28,03-49,88)	0.19
Сидноніміни	21	26,3 (17,25-36,38)	17	22,7 (13,97-32,76)	0.74
Діуретики петлеві	15	18,8 (11,01-27,98)	18	24,0 (15,08-34,25)	0.55
Спіронолактон / Еплеренон	46	57,5 (46,57-68,07)	43	57,3 (46,05-68,24)	1.00
Інший діуретик	6	7,5 (2,79-14,24)	5	6,7 (2,17-13,37)	1.00
Триметазидин	5	6,3 (2,03-12,56)	5	6,7 (2,17-13,37)	1.00

Продовження табл. 2.8

Антиаритміки	6	7,5 (2,79-14,24)	4	5,3 (1,43-11,51)	0.82
Клопідогрель	23	28,8 (19,42-39,1)	16	21,3 (12,87-31,26)	0.38
Тикагрелор	50	62,5 (51,68-72,73)	50	66,7 (55,66-76,82)	0.71
Прасугрель	7	8,8 (3,59-15,88)	6	8,0 (2,98-15,16)	1.00
АСК	77	96,3 (91,01-99,27)	73	97,3 (92,51-99,74)	1.00
Тромболітик	0	0,0 (1,2-1,2)	3	4,0 (0,78-9,57)	0.22
Еноксапарин	32	40,0 (29,59-50,89)	26	34,7 (24,38-45,74)	0.60
Фондапаринукс	1	1,3 (0-4,83)	3	4,0 (0,78-9,57)	0.57
Аторвастатин	18	22,5 (14,08-32,24)	14	18,7 (10,72-28,21)	0.70
Розувастатин	58	72,5 (62,26-81,67)	56	74,7 (64,28-83,8)	0.90
Симвастатин	4	5,0 (1,34-10,81)	6	8,0 (2,98-15,16)	0.66
Езетиміб	8	10,0 (4,44-17,48)	3	4,0 (0,78-9,57)	0.25
ІІІ	60	75,0 (64,99-83,82)	62	82,7 (73,34-90,33)	0.33
Інсулін	9	11,3 (5,31-19,05)	11	14,7 (7,63-23,51)	0.69
Метформін	5	6,3 (2,03-12,56)	4	5,3 (1,43-11,51)	1.00
Глібенкламід	0	0,0 (1,2-1,2)	1	1,3 (0-5,15)	0.97
Метформін комбінований	4	5,0 (1,34-10,81)	2	2,7 (0,26-7,49)	0.74
Дапагліфлозин	10	12,5 (6,21-20,59)	4	5,3 (1,43-11,51)	0.20
Емпагліфлозин	24	30,0 (20,52-40,44)	21	28,0 (18,49-38,64)	0.92

Примітка: р – достовірність різниці між групами пацієнтів.

Частота застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II,  $\beta$ -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів, діуретиків, антагоністів альдостерону, антиагрегантів, антикоагулянтів та статинів не відрізнялася між групами, що свідчить про подібність груп за характером фармакотерапії та виключає вплив відмінностей у лікуванні на основні результати дослідження.

### 2.3 Методи дослідження

При поступленні до стаціонару всі пацієнти проходили стандартизоване клінічне обстеження, що включало:

- збір анамнезу з уточненням часу початку больового синдрому, наявності супутніх захворювань, прийому медикаментів до госпіталізації та з визначенням наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби;

- оцінку скарг, загального стану, рівня свідомості, гемодинамічних показників (АТ, ЧСС, ЧД, SpO<sub>2</sub>);
- фізикальний огляд із визначенням ознак СН, порушень дихальної функції;
- оцінку антропометричних параметрів: маси тіла, зросту, з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле.

Усім пацієнтам проводили широкий спектр лабораторних досліджень: загальний аналіз крові; біохімічне обстеження, яке включало визначення рівня глюкози крові, креатиніну, з подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, а також оцінку ліпідного профілю, зокрема загального холестерину, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ і ТГ, із розрахунком коефіцієнта атерогенності. Крім того, визначали активність печінкових ферментів (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), концентрацію електролітів плазми крові (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), рівень фібриногену (за методом Клауса). Стан системи гемостазу оцінювали шляхом визначення протромбінового часу, з розрахунком міжнародного нормалізованого відношення (INR), а також активованого часткового тромбoplastинового часу. Наявність міокардіального некрозу встановлювали за рівнем тропоніну І. Дослідження виконували у перші години госпіталізації та за клінічної необхідності. Додатково проведено визначення рівня натрійуретичного пептиду та СРП. Із цією метою забір венозної крові в кількості 4 мл здійснювався при поступленні пацієнтів у стаціонар під час планового забору крові, а також через 6 тижнів після ЧКВ. Виконання цих аналізів проводилось на базі лабораторного відділення ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»

Рівень NT-proBNP визначали у плазмі крові пацієнтів методом флуоресцентного імуноаналізу з використанням тест-системи FIATEST (Hangzhou AllTest Biotech Co., Ltd., Китай). Дослідження виконували *in vitro* відповідно до інструкції виробника із застосуванням флуоресцентного імуноаналізатора FIATEST. Метод ґрунтується на принципі імунохроматографії з використанням моноклональних антитіл до NT-proBNP, мічених флуорофором. Після внесення зразка біологічного матеріалу у тест-касету відбувалася специфічна взаємодія NT-

proBNP з антитілами з утворенням імунних комплексів, які мігрували вздовж нітроцелюлозної мембрани та фіксувалися у тестовій зоні. Інтенсивність флуоресцентного сигналу була пропорційною концентрації NT-proBNP у зразку та автоматично реєструвалась аналізатором із наступним розрахунком концентрації за калібрувальною кривою.

Для аналізу використовували 50 мкл плазми, які вносили у пробірку з буферним розчином та ретельно перемішували до отримання гомогенної суміші, після чого у відповідний отвір тест-касети додавали 85 мкл підготовленого зразка. Тестування проводили при кімнатній температурі. Зчитування результатів здійснювали автоматично через 15 хвилин після внесення зразка (режим Standard test). Результати аналізу відображались безпосередньо на екрані аналізатора у числовому значенні концентрації NT-proBNP (нг/мл). Межа визначення NT-proBNP становила 0,3 нг/мл, діапазон вимірювання – 0,3-22 нг/мл. Метод характеризується високою аналітичною точністю та відтворюваністю; коефіцієнт варіації (CV) при внутрішньосерійних та міжсерійних вимірюваннях не перевищував 15 %, що відповідає вимогам клінічної лабораторної практики. Згідно з рекомендаціями виробника, значення NT-proBNP  $\leq$  0,45 нг/мл розцінювали як такі, що не свідчать про гостру СН, тоді як концентрації  $>$  0,45 нг/мл вважалися підвищеними та асоційованими з виникненням або наявністю СН. Тест-система містила вбудований внутрішній контроль якості, що дозволяв оцінювати коректність виконання аналізу. Дослідження перехресної реактивності показали відсутність значущого впливу потенційних інтерферуючих речовин, включаючи HBsAg, ВІЛ-антигени, ревматоїдний фактор, а також поширені лікарські засоби у клінічно значущих концентраціях.

Електрокардіографічне дослідження проводили всім пацієнтам при надходженні до стаціонару, а також у динаміці лікування відповідно до клінічних показів. Запис ЕКГ здійснювали за допомогою апарату МІДАС 6/12 у 12 стандартних відведеннях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>) у положенні пацієнта лежачи, при швидкості 25 мм/с та калібруванні 10 мм/мВ. ЕКГ використовували для: верифікації діагнозу STEMI, визначення локалізації ГІМ, оцінки динаміки ішемічних змін міокарда, виявлення порушень ритму та провідності серця. Діагноз STEMI

встановлювали на підставі наявності елевації сегмента ST у щонайменше двох суміжних відведеннях, що становить  $\geq 0,25$  мВ у чоловіків віком до 40 років,  $\geq 0,20$  мВ у чоловіків  $\geq 40$  років,  $\geq 0,15$  мВ у жінок у відведеннях V2-V3 та  $\geq 0,1$  мВ в інших відведеннях (за відсутності блокади лівої ніжки пучка Гіса або гіпертрофії ЛШ), відповідно до чинних рекомендацій ЄТК (ESC). Локалізацію ІМ визначали за відведеннями з максимальними ішемічними змінами.

Для детальної оцінки порушень серцевого ритму та провідності всім пацієнтам проводили ДМ ЕКГ. Реєстрацію ЕКГ здійснювали за допомогою портативного холтер-реєстратора DiaCard, модель 06000 (7D) «Амулет», який забезпечує безперервний багатоканальний запис електрокардіографічного сигналу в амбулаторних умовах. ДМ ЕКГ виконували упродовж 24 год. (після стентування ПКА та через 6 тижнів спостереження) із дотриманням стандартних рекомендацій щодо встановлення електродів та режиму повсякденної активності пацієнтів. Аналіз отриманих записів проводили із застосуванням спеціалізованого програмного забезпечення з визначенням основних параметрів серцевого ритму, зокрема середньої, мінімальної та максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти та структури надшлуночкових і шлуночкових порушень ритму, епізодів ішемічних змін сегмента ST, а також порушень синоатріальної, атріовентрикулярної й внутрішньошлуночкової провідності. Порушення ритму та провідності класифікували відповідно до загальноприйнятих критеріїв та класифікацій.

З метою оцінки структурних і функціональних характеристик міокарда всім пацієнтам виконували трансторакальну ЕхоКГ у стані спокою протягом першої-другої доби з моменту госпіталізації та через 6 тижнів після ЧКВ. Дослідження виконували на ультразвуковому діагностичному апараті GE Vivid T8 відповідно до рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України, Європейської та Американської асоціацій з ЕхоКГ. Під час ехокардіографічного обстеження серця визначали основні функціональні показники серця, зокрема розмір висхідної аорти (норма: 2,0-3,6 см у жінок, 2,0-4,0 см у чоловіків), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) (норма: 0,6-1,1 см) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП) (норма: 0,6-1,1 см), розміри лівого

передсердя (ЛП) (норма: 1,9-3,6 см у жінок, 1,9-4,0 см у чоловіків), КДР ЛШ (норма: 3,5-5,3 см у жінок, 3,5-5,7 см у чоловіків) та розміри правого шлуночка (ПШ) (норма: 0,9-2,6 см). ФВ ЛШ розраховували за біпланарним методом Сімпсона з використанням формули:  $ФВ = (КДО - КСО) \times 100\% / КДО$ . Залежно від ФВ ЛШ класифікували СН: СН зі зниженою ФВ ЛШ ( $\leq 40\%$ ), СН з початковим (помірним) зниженням ФВ ЛШ (41-49%), СН зі збереженою ФВ ЛШ ( $\geq 50\%$ ), СН з покращеною ФВ ЛШ (на початку  $\leq 40\%$ , приріст на  $\geq 10\%$  від вихідного рівня, при повторному вимірюванні  $> 40\%$ ). З метою оцінки структурного ремоделювання міокарда усім пацієнтам проводили аналіз геометрії ЛШ, з врахуванням ехокардіографічних показників. Типи геометрії ЛШ визначали шляхом розрахунку індексу «стінка – радіус» (relative wall thickness, RWT) та оцінки товщини стінок ЛШ в діастолу (ВТСЛШ). ВТСЛШ розраховували за формулою:  $ВТСЛШ = (ТМШП + ТЗСЛШ) / КДР ЛШ$ . Пороговим значенням вважали 0,43. На підставі отриманих значень виділяли такі типи геометрії ЛШ:

- концентричне ремоделювання, що визначали при ВТСЛШ  $> 0,43$ , за відсутності потовщення стінки ЛШ (товщина  $< 1,2$  см);
- ексцентричне ремоделювання, яке діагностували за наявності товщини стінки ЛШ  $< 1,2$  см та ВТСЛШ  $< 0,43$ ;
- концентричну гіпертрофію ЛШ, яку діагностували при ВТСЛШ  $> 0,43$  та товщині стінки ЛШ  $\geq 1,2$  см;
- ексцентричну гіпертрофію ЛШ, що визначали при ВТСЛШ  $\leq 0,43$  та товщині стінки ЛШ  $\geq 1,2$  см.

З метою візуалізації коронарного русла та оцінки характеру й ступеня ураження КА усім пацієнтам виконували селективну КАГ в умовах рентгеноопераційної з використанням ангиографічної системи Philips Azurion 7. Судинний доступ здійснювали переважно трансрадіальним, рідше – трансфеморальним шляхом із застосуванням інтродюсерів відповідного діаметра. Після катетеризації усть правої та лівої КА вводили водорозчинну рентгенконтрастну речовину Ультравіст («Шеренг», Німеччина) з подальшою реєстрацією ангиографічних зображень у стандартних проекціях, що забезпечувало повну оцінку анатомії коронарного русла. Під час КАГ

аналізували локалізацію, протяжність і морфологічні характеристики атеросклеротичних уражень, ступінь стенозування КА, наявність оклюзій, тромбозу, а також особливості коронарного кровоплину. Ступінь стенозу визначали шляхом порівняння діаметра ураженого сегмента з референтною ділянкою судини та виражали у відсотках. Гемодинамічно значущими вважали стенози КА  $\geq 70\%$ , а для стовбура лівої КА  $\geq 50\%$ . За результатами КАГ встановлювали кількість уражених КА, визначали ПКА та приймали рішення щодо подальшої тактики лікування, зокрема проведення ЧКВ із стентуванням ПКА. Для оцінки ефективності проведеного ЧКВ та якості відновлення коронарного кровоплину здійснювали аналіз ангіографічних даних після стентування з використанням шкали TIMI flow grade.

Згідно із цією шкалою, оцінка кровоплину проводиться за чотирибальною системою (0 – 3):

- TIMI 0 – повна відсутність антеградного кровоплину;
- TIMI 1 – контраст частково проникає за межі оклюзії, однак дистальне русло заповнюється неповністю;
- TIMI 2 – контрастна речовина надходить дистальніше зони оклюзії та заповнює дистальний сегмент ПКА, але як її надходження, так і виведення відбуваються повільніше порівняно з проксимальним сегментом;
- TIMI 3 – повністю відкрита епікардіальна артерія з нормальним антеградним кровоплином в дистальних відділах.

Для оцінки рівня мікросудинної перфузії міокарда після відновлення кровоплину в епікардіальних КА використовували шкалу MBG (Myocardial Blush Grade). Вона базується на динаміці контрастування міокарда під час ангіографії та дозволяє кількісно оцінити ефективність тканинної реперфузії:

- MBG 0 – відсутність перфузії міокарда; контраст не проникає в мікросудинне русло, що свідчить про повну відсутність тканинної реперфузії;
- MBG 1 – мінімальна перфузія; контраст реєструється під час введення, проте швидко зникає після вимивання контрастної речовини зі стовбура КА, що вказує на неефективну мікросудинну перфузію;

- MBG 2 - помірна перфузія; контраст реєструється під час введення і зберігається протягом менше ніж трьох циклів серцевих скорочень після його вимивання зі стовбура артерії, що відображає часткову реперфузію;
- MBG 3 – нормальна перфузія; контраст проникає в мікросудини і зберігається більше ніж три цикли серцевих скорочень після вимивання зі стовбура, однак здатний швидко змінювати свою виразність при повторному введенні, що відповідає повноцінній мікросудинній перфузії.

Отримані ангіографічні дані використовували для стратифікації пацієнтів за тяжкістю коронарного атеросклерозу, ефективністю відновлення епікардіального й мікроваскулярного кровоплину, а також для подальшого аналізу у взаємозв'язку з клінічними, лабораторними та інструментальними показниками.

**Висновки до розділу 2.** Групи пацієнтів 1 (з перенесеним COVID-19) і 2 (без COVID-19 в анамнезі) були репрезентативними за статтю, поширеністю таких ЧР як АГ, ЦД та ожиріння, а також за антропометричними даними, згідно з показником ІМТ. Виявлено статистично значущу різницю між групами 1 і 2 за віком: середні значення віку пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, були достовірно меншими ( $p=0,0025$ ) від відповідних в осіб без цього ЧР.

У пацієнтів групи 1, у порівнянні з групою 2, достовірно вищими були вміст у крові ХС ЛПНЩ та фібриногену (в межах референтних значень) та нижчою швидкість клубочкової фільтрації ( $p<0,05$ ); достовірно більшим був також час від початку симптомів до інвазивної процедури ( $p=0,004$ ), що, на нашу думку, зумовлено схильністю до атипових клінічних проявів ГКС за умови перенесеного COVID-19.

ЧКВ із стентуванням ІПКА забезпечило повне відновлення епікардіального коронарного кровоплину (ТІМІ 3) у 100 % пацієнтів, що підтверджує ефективність виконаного реперфузійного втручання. Адекватна перфузія міокарда (MBG = 3) у загальній когорті пацієнтів була досягнута більш ніж у половини хворих (група А, 92 пацієнти, 59,35 (51,54-66,94) %); у 63 хворих (40,65 (33,06-48,46) %) зберігалися ознаки недостатнього відновлення мікросудинного кровоплину (група Б,  $MBG \leq 2$ ), однак частка цих пацієнтів була достовірно меншою від частки осіб з оптимальною реперфузією ( $p = 0,02$ ). Подібне співвідношення часток пацієнтів з оптимальною та

неповною реперфузією спостерігали й у групах з перенесеним COVID-19 (група 1) та без цього ЧР (група 2), без статистично значущих відмінностей між підгрупами 1а й 1б та 2а й 2б.

У групі 1 спостерігалась тенденція до частішого виявлення нижчих показників мікроциркуляторної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) – 41,25 (30,76-52,16) %, у порівнянні з групою 2 – 40,00 (29,26–51,25) % ( $p > 0,05$ ). Феномен no-reflow ( $MBG = 1$ ) був наявний майже у кожного п'ятого пацієнта загальної вибірки. Відмічена тенденція до частішого його виникнення у хворих, які перенесли COVID-19 ( $p = 0,67$ ).

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [5, 9-11].

### РОЗДІЛ 3

## АКТИВНІСТЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРОЯВИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI З УРАХУВАННЯМ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА

Розділ присвячений з'ясуванню активності системного запалення (згідно з вмістом у крові маркера запалення СРП) та проявів СН (згідно з вмістом у крові маркера СН NT-proBNP) у пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19. Враховували динаміку цих показників на стаціонарному етапі лікування та упродовж амбулаторного спостереження (до 6 тижнів з моменту госпіталізації).

Системна запальна відповідь є ключовим патофізіологічним компонентом STEMI та суттєво впливає на ступінь ішемічного ушкодження, ефективність реперфузійної терапії й подальший процес постінфарктного ремоделювання міокарда. Вираженість запальних змін може варіювати залежно від наявності в пацієнта КП та інших ЧР, зокрема перенесеної коронавірусної хвороби, яка здатна тривалий час модифікувати імунну відповідь та гомеостаз судинного ендотелію [183, 193].

Провідне місце в оцінці ремоделювання міокарда та ризику виникнення СН у пацієнтів з ІМ займає NT-proBNP [190]. Значення цього показника зростають вже в перші години гострого ІМ і відображають ступінь гемодинамічного навантаження, об'єм некрозу та тяжкість мікросудинної дисфункції. Підвищені значення NT-proBNP в гострий період ІМ асоціюються з більшим розміром інфаркту, вищою частотою ранньої та віддаленої СН та менш сприятливим відновленням функції ЛШ. Пацієнти із стабільно високими рівнями NT-proBNP упродовж першого тижня після ЧКВ мають значно більшу ймовірність дилатації ЛШ та формування систолічної дисфункції через 6 місяців [96, 128, 187, 272].

З метою вивчення цих особливостей пацієнтів кожної з груп 1 і 2 було розподілено на дві підгрупи, залежно від ефективності реперфузії міокарда після стентування ІПКА – 1а й 1б та 2а й 2б. Підгрупи 1а й 2а характеризувались повним відновленням мікроваскулярного кровоплину після проведення ЧКВ (TIMI 3, MBG =

3), 1б й 2б – недостатньою реперфузією міокарда (TIMI 3, MBG  $\leq$  2). Слід зауважити, що оптимальне відновлення епікардіального кровоплину (TIMI 3) було наявним у всіх досліджуваних пацієнтів.

Такий підхід дав можливість комплексно оцінити в пацієнтів із STEMI взаємозв'язок між системною запальною відповіддю, раннім ремоделюванням міокарда, ефективністю відновлення коронарного кровоплину та перенесеним COVID-19.

### 3.1 Клінічна характеристика підгруп пацієнтів (1а й 1б та 2а й 2б), з врахуванням відновлення перфузії міокарда після стентування ІШКА та перенесеної коронавірусної хвороби

У хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, повне відновлення міокардіальної перфузії (MBG = 3) було досягнуто у 58,75 (47,84-69,24) % випадків (47 осіб) (табл. 3.1); у 41,25 (30,76-52,16) % пацієнтів (33 особи) відзначалося недостатнє відновлення перфузії (MBG  $\leq$  2) (табл. 3.2). У групі хворих без перенесеного COVID-19 кількість пацієнтів із MBG = 3 складала 60,0 (48,75-70,74) % (табл. 3.1), а з MBG  $\leq$  2 – 40,0 (29,26-51,25) % (табл. 3.2) – 45 і 30 осіб відповідно. Отже, група А (TIMI 3, MBG = 3) була представлена 92 пацієнтами (1а – 47, 2а – 45 осіб), група Б (TIMI 3, MBG  $\leq$  2) – 63 хворими (1б – 33 особи, 2б – 30 осіб).

Таблиця 3.1

#### Клінічна характеристика пацієнтів з повністю відновленою перфузією міокарда (група А, TIMI 3, MBG=3)

	Підгрупа 1а (n, %)		Підгрупа 2а (n, %)		P
Вік, роки	63,0 $\pm$ 11,44		65,1 $\pm$ 11,9		0,35
Загальна кількість хворих	47 (1а)	58,8 (47,84-69,24) "	45 (2а)	60,0 (48,75-70,74) "	
Жінок	10	21,3 (10,9-33,98)	17	37,8 (24,33-52,26)	0,21
Чоловіків	37	78,7 (66,02-89,1)	28	62,2 (47,74-75,67)	0,16

## Продовження табл. 3.1

АГ	33	70,2 (56,5-82,29)	32	71,1 (57,16-83,27)	0,83
ЦД	8	17,0 (7,76-28,96)	8	17,8 (8,13-30,16)	1
Ожиріння	15	31,9 (19,5-45,8)	14	31,1 (18,58-45,25)	0,83
АГ+ожиріння	10	21,3 (10,9-33,98)	9	20,0 (9,75-32,79)	0,81
АГ+ЦД	5	10,64 (3,54-20,93)	7	15,6 (6,58-27,45)	0,55
ЦД+ожиріння	1	2,13 (0-8,14)	1	2,2 (0-8,49)	1
Усі ЧР	1	2,13 (0-8,14)	0	-	

Примітки: р – достовірність різниці між підгрупами; " – частка пацієнтів з повною реперфузією міокарда (ТІМІ 3, MBG = 3) у групах 1 і 2 (%).

Таблиця 3.2

**Клінічна характеристика пацієнтів з недостатнім відновленням перфузії міокарда (група Б, ТІМІ 3, MBG ≤ 2)**

	Підгрупа 1б (n, %)		Підгрупа 2б (n, %)		Р
Вік, роки	62,0±12,1		68,6±10,2		0,03*
Загальна кількість хворих	33 (16)	41,3 (30,76-52,16) "	30 (26)	40,0 (29,26-51,25) "	
Жінок	9	27,3 (13,68-43,49)	9	30,0 (15,22-47,32)	1
Чоловіків	24	72,7 (56,51-86,32)	21	70,0 (52,68-84,78)	0,82
АГ	29	87,9 (74,77-96,62)	27	90,0 (76,96-97,97)	0,99
ЦД	10	30,3 (16,06-46,82)	10	33,3 (17,88-50,9)	1
Ожиріння	13	39,4 (23,66-56,36)	11	36,7 (20,63-54,39)	0,8
АГ+ожиріння	6	18,2 (7,11-32,92)	3	10,0 (2,03-23,04)	0,48
АГ+ЦД	4	12,1 (3,38-25,23)	3	10,0 (2,03-23,04)	1
ЦД+ожиріння	0	-	0	-	-
Усі ЧР	5	15,2 (5,16-29,16)	7	23,3 (10,21-39,84)	0,54

Примітки: р – достовірність різниці між підгрупами; \* – відмінність статистично значуща; " – частка пацієнтів з неповною реперфузією міокарда (ТІМІ 3, MBG ≤ 2) у групах 1 і 2 (%).

Згідно з даними таблиці 1, частка осіб з оптимальним відновленням перфузії міокарда (ТІМІ 3, MBG = 3) після стентування ІПКА переважала в обох групах – 1 і 2 (р > 0,05); спостерігалась тенденція до частішого повного відновлення мікроциркуляторного кровотоку в пацієнтів без перенесеної коронавірусної хвороби (р > 0,05). Загальна кількість пацієнтів з оптимальною перфузією міокарда в обох

групах – 1 (n = 47, підгрупа 1a) і 2 (n = 45, підгрупа 2a) була співставною: 58,8 (47,84-69,24) і 60,0 (48,75-70,74) % (p > 0,05). Не спостерігалось достовірних відмінностей між частками жінок та чоловіків в обох підгрупах хворих: жінки складали 21,3 (10,9-33,98) і 37,8 (24,33-52,26) %, чоловіки – 78,7 (66,02-89,1) і 62,2 (47,74-75,67) % відповідно в підгрупах 1a і 2a (p>0,05).

Профіль основних чинників ризику в підгрупі 1a достовірно не відрізнявся від відповідного в підгрупі 2a. Так, поширеність у цих підгрупах як АГ (70,2 (56,5–82,29) і 71,1 (57,16-83,27) % відповідно), так і ЦД (по 17 % у кожній групі) й ожиріння (31,9 (19,5-45,8) і 31,1 (18,58-45,25) % відповідно) була співставною (p = 0,83; p = 1,0; p = 0,83 відповідно).

Аналіз поєднаних ЧР теж не виявив статистично значущих відмінностей між підгрупами 1a і 2a, однак продемонстрував низку характерних тенденцій. Поєднання АГ та ожиріння реєструвалося з однаковою частотою в обох підгрупах: у 21,3 (10,9-33,98) % пацієнтів із перенесеним COVID-19 та в 20,9 (9,75–32,79) % хворих без COVID-19 в анамнезі (p=0,81). Водночас відзначено тенденцію до більшої поширеності поєднання АГ та ЦД серед пацієнтів, які не хворіли на COVID-19 – 15,6 (6,58–27,45) % проти 10,64 (3,54-20,93)% серед хворих із перенесеним COVID-19. Рідкісним у двох підгрупах було поєднання ЦД й ожиріння, що спостерігалось, відповідно, в 2,13 (0-8,14) та 2,2 (0-8,49) % пацієнтів підгруп 1a і 2a.

Згідно з даними таблиці 2, підгрупи пацієнтів із недостатнім відновленням мікроциркуляторної перфузії (TIMI 3, MBG ≤ 2) налічували, відповідно (підгрупа 1б і підгрупа 2б) 33 (перенесений COVID-19) і 30 (без COVID-19 в анамнезі) хворих. Встановлено, що вік пацієнтів у підгрупі 1б був достовірно нижчим, у порівнянні з відповідним у пацієнтів підгрупи 2б (62,0 ± 12,1 та 68,6 ± 10,2 років відповідно, p=0,03), що вказує на залучення до підгрупи хворих з перенесеною коронавірусною хворобою (підгрупа 1б) більш молодшого контингенту осіб, у порівнянні з підгрупою 2б – у випадку неповної реперфузії міокарда після стентування ІПКА.

Загальна кількість пацієнтів обох підгруп з недостатньою реперфузією міокарда була співставною – їх частки складали, відповідно (підгрупа 1б і підгрупа 2б), 41,3 (30,76-52,16) і 40,0 (29,26-51,25) %, з тенденцією до менших значень в осіб без

перенесеного COVID-19. Статевий склад підгруп 1б та 2б був теж порівняним: частка жінок складала 27,3 (13,68-43,49) і 30,0 (15,22–47,32) % ( $p = 1,0$ ), чоловіків – 72,7 (56,51-86,32) і 70,0 (52,68-84,78) % відповідно ( $p = 0,82$ ).

Не було вірогідних відмінностей щодо поширеності в підгрупах (1б і 2б) АГ (87,9 (74,77-96,62) і 90,0 (76,96-97,97) % відповідно,  $p = 0,99$ ), ЦД (30,3 (16,06-46,82) і 33,3 (17,88-50,9) % відповідно,  $p = 1,0$ ), ожиріння (39,4 (23,66-56,36) і 36,7 (20,63-54,39) % відповідно,  $p=0,8$ ).

Встановлено тенденцію до більшої поширеності поєднання АГ та ожиріння серед пацієнтів підгрупи 1б – 18,2 (7,11-32,92) %, порівняно з 10,0 (2,03-23,04) % у підгрупі 2б ( $p = 0,48$ ). Поєднання АГ та ЦД реєструвалося з подібною частотою в обох підгрупах, без статистично значущих відмінностей між ними ( $p = 1,0$ ). Поєднання ЦД та ожиріння не було виявлено в жодній із досліджуваних підгруп.

Особливої уваги заслуговує показник поєднання всіх основних ЧР одночасно (АГ + ЦД + ожиріння). В обох підгрупах (з перенесеним COVID-19 та без нього) саме за умови  $MBG \leq 2$ , тобто при недостатньому відновленні мікроvasкулярного кровоплину після стентування ІПКА, було зареєстровано достовірно більшу частку пацієнтів з усіма чинниками ризику, у порівнянні з такою серед хворих з оптимальною реперфузією (TIMI 3,  $MBG = 3$ ) ( $p < 0,05$ ), що вказує на тісний зв'язок багатокомпонентної коморбідності з недостатньо успішною реперфузією міокарда.

Отже, у пацієнтів з недостатнім відновленням мікроvasкулярної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) основні клінічні характеристики – стать, наявність АГ, ЦД, ожиріння, поєднання КП – були співставними у хворих з перенесеним COVID-19 та без цього ЧР. Єдиним параметром, що продемонстрував статистично значущу відмінність, був вік хворих: у випадку недостатнього відновлення перфузії міокарда після стентування ІПКА ( $MBG \leq 2$ ) достовірно молодшими були саме пацієнти, які перенесли COVID-19 ( $p=0,03$ ). Такі дані є свідченням того, що стан мікроvasкулярного русла визначає не лише коморбідна патологія, зокрема її тривалість (про що можна думати стосовно хворих, які не хворіли на COVID-19), а й, у значній мірі, перенесена коронавірусна хвороба, яка вносить свої корективи у формування мікроvasкулярної дисфункції і тим самим сприяє погіршенню відновлення міокардіальної перфузії після стентування

епікардіальної ПКА. Є очевидними в таких випадках і COVID-індукована ендотеліальна дисфункція, і наслідки мікротромбозів, і більш виражені прояви системного запалення.

У пацієнтів обох груп проаналізовано характер уражень КА, згідно з даними КАГ, з врахуванням особливостей відновлення перфузії міокарда; результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Порівняння анатомії коронарного русла в пацієнтів груп 1 (з перенесеним COVID-19) і 2 (без перенесеного COVID-19) залежно від ступеня відновлення перфузії міокарда (MBG = 3 та MBG ≤ 2)**

Характер уражень КА	Група 1, n=80		Група 2, n=75	
	Підгрупа 1а TIMI 3, MBG=3	Підгрупа 1б TIMI 3, MBG≤2	Підгрупа 2а TIMI 3, MBG=3	Підгрупа 2б TIMI 3, MBG≤2
Односудинне ураження, n/%	19 40,4 (26,97-54,65)	14 42,4 (26,32-59,4)	19 42,2 (28,33-56,78)	13 43,3 (26,4-61,11)
Ураження 2 і більше КА, n/%	28 59,6 (45,35-73,03)	19 57,6 (40,6-73,68)	26 57,8 (43,22-71,67)	17 56,7 (38,89-73,6)

Аналіз структури коронарних уражень показав, що у всіх підгрупах – як серед пацієнтів з COVID-19, так і без нього, незалежно від рівня відновлення мікроперфузії (MBG ≤ 2 чи MBG = 3), переважало ураження двох і більше КА. Частота багатосудинного ураження в підгрупах складала: у підгрупі 1а – 59,6 %, 1б – 57,6 %; у підгрупі 2а – 57,8 %, 2б – 56,7 %. Статистично значущих відмінностей між підгрупами не виявлено ( $p > 0,05$ ), що свідчить про те, що наявність перенесеного COVID-19 не впливала на ступінь поширеності коронарного атеросклерозу, а кількість уражених КА – на ступінь відновлення мікроваскулярної перфузії.

У пацієнтів груп 1 і 2 проаналізовано результати загального аналізу крові – кількість лейкоцитів і тромбоцитів, та встановлено їх зв'язки з особливостями відновлення перфузії міокарда (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Порівняльна характеристика показників загального аналізу крові та їх асоціації з мікрovasкулярною перфузією міокарда у пацієнтів груп 1 і 2**

	Група 1, n=80		Група 2, n=75	
	TIMI 3, MBG=3 (1a)	TIMI 3, MBG≤2 (1б)	TIMI 3, MBG=3 (2a)	TIMI 3, MBG≤2 (2б)
Лейкоцити ( $10^9$ /л)	10,6 ±3,3	11,8 ±3,9*	10,4 ±2,8	9,4 ±2,0*
Тромбоцити ( $10^9$ /л)	237,1 ±56,8	254,1 ±78,6	220,7 ±63,7	221,4 ±60,6
Кореляційний зв'язок	0,10	0,41	0,09	0,09
P	0,50	0,01	0,55	0,63

Примітка: \* – відмінність між підгрупами 1б і 2б статистично значуща ( $p=0,003$ ); p – достовірність кореляційних зв'язків.

У пацієнтів групи 1 середній рівень лейкоцитів при повному відновленні мікроциркуляції (MBG = 3) становив  $10,6 \pm 3,3 \times 10^9$ /л і був дещо нижчим, ніж у підгрупі з неповним відновленням перфузії (MBG ≤ 2) –  $11,8 \pm 3,9 \times 10^9$ /л, хоча різниця не досягала статистичної значущості. У пацієнтів групи 2 лейкоцитарні показники були нижчими в обох підгрупах (без достовірної відмінності між ними):  $10,4 \pm 2,8 \times 10^9$ /л (2a) та  $9,4 \pm 2,0 \times 10^9$ /л (2б). У випадку недостатнього відновлення перфузії міокарда відмінність між показниками 1б і 2б була статистично значимою ( $p=0,003$ ).

Середній рівень тромбоцитів у пацієнтів групи 1 складав  $237,1 \pm 56,8 \times 10^9$ /л за наявності оптимальної реперфузії та  $254,1 \pm 78,6 \times 10^9$ /л – при неповній, без достовірної різниці між підгрупами. У групі 2 (без перенесеного COVID-19) значення тромбоцитів –  $220,7 \pm 63,7 \times 10^9$ /л (підгрупа 2a) та  $221,4 \pm 60,6 \times 10^9$ /л (підгрупа 2б) теж суттєво не відрізнялись між підгрупами, не спостерігалось і значних відмінностей між підгрупами 1a і 2a та 1б і 2б ( $p > 0,05$ ).

Для оцінки взаємозв'язку між кількістю лейкоцитів та тромбоцитів у кожній із підгруп пацієнтів проведено кореляційний аналіз (табл. 3.4). Достовірний кореляційний зв'язок (прямий, середньої сили) був наявний лише у підгрупі 1б ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,01$ ). В інших підгрупах такий зв'язок був теж позитивним, проте слабким

і статистично незначущим. Отже, взаємозв'язок між активністю системного запалення і тромбоцитарною ланкою гемостазу був суттєвим за умов недостатньо відновленого мікросудинного кровоплину та лише в пацієнтів з COVID-19 в анамнезі. Можна зробити висновок, що *перенесена коронавірусна хвороба сприяє посиленню взаємодії між запальною ланкою патогенезу і тромбоцитарною відповіддю, утруднюючи таким чином оптимальне відновлення перфузії міокарда на рівні мікросудинного русла.*

### 3.2 Активність системного запалення й ранні прояви СН у пацієнтів із STEMI при госпіталізації та їх зв'язок з ефективністю реперфузії міокарда

У пацієнтів з адекватною мікросудинною перфузією (група А – TIMI 3, MBG = 3) рівень NT-proBNP у підгрупі 1а (з перенесеним COVID-19) становив 0,7 (0,6;1,2) нг/мл, що було достовірно вищим, ніж у пацієнтів групи 2а (що не хворіли на COVID-19) (0,3 (0,3;0,6) нг/мл,  $p < 0,001$ ) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

#### Значення NT-proBNP та СРП у пацієнтів зі STEMI, в залежності від стану відновлення перфузії міокарда

Показники	Група А, n = 92 (TIMI 3, MBG = 3)		P	Група Б, n = 63 (TIMI 3, MBG ≤ 2)		P
	Підгрупа 1а, n=47	Підгрупа 2а, n=45		Підгрупа 1б, n=33	Підгрупа 2б, n=30	
NT-proBNP (нг/мл)	0,7 (0,6;1,2)	0,3 (0,3;0,6)	<0,001	1,1 (0,5;1,5)	0,4 (0,3;0,5)	<0,001
СРП (мг/л)	6,7 (4,1;14,9)	5,3 (2,4;8,9)	0,048	8,0 (5,0;24,9)	6,0 (2,5;10,5)	0,03
Кореляційні зв'язки	r=0,53, p'=0,00012	r=0,29, p'=0,047		r=0,51, p'=0,002	r=0,36, p'=0,053	

Примітка: p – достовірність різниці між підгрупами; p' – достовірність кореляційних зв'язків.

Значення NT-proBNP перевищували референтні у групі 1а у 85,1 (73,64-93,72) % пацієнтів, в той час як у групі 2а – у 35,6 (22,38-49,96) % (рис. 3.1).

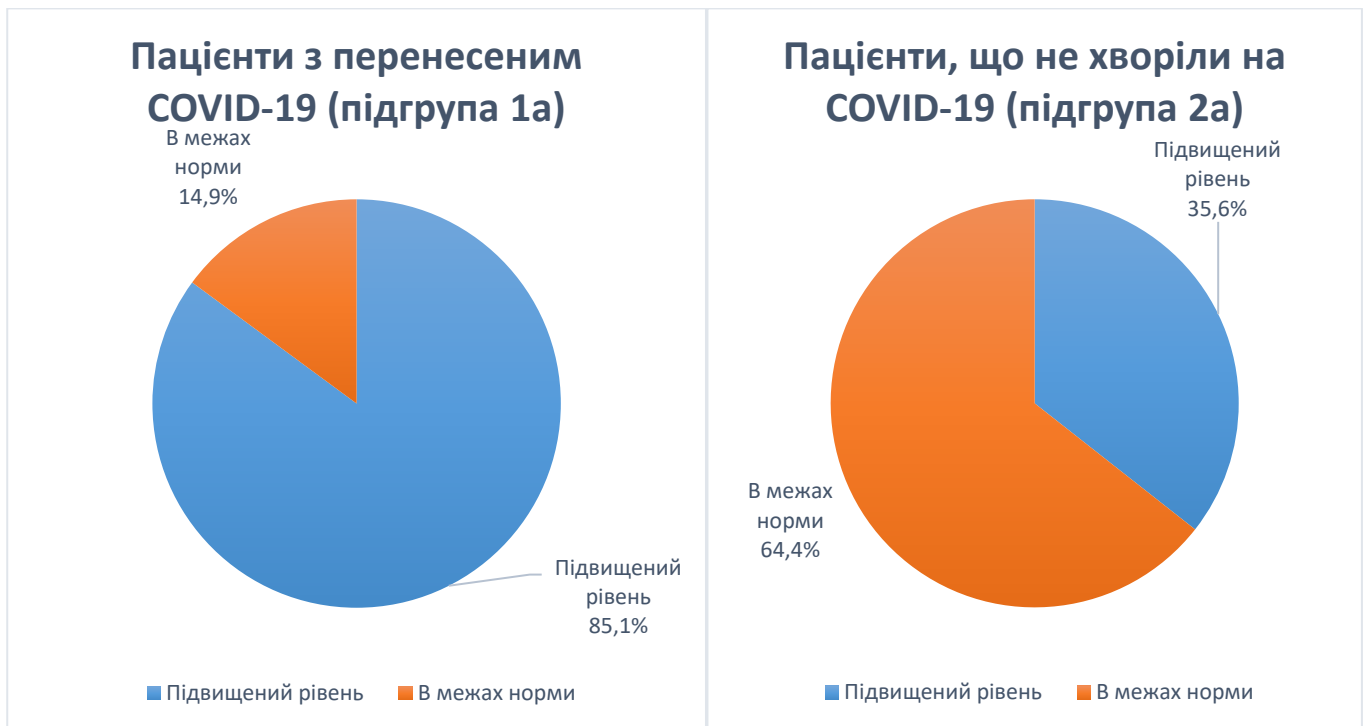


Рисунок 3.1 – Частка пацієнтів з оптимальною мікросудинною перфузією (TIMI, MBG = 3), у яких значення NT-proBNP (нг/мл) перевищували верхню межу норми

Рівень CRP у пацієнтів групи А (TIMI 3, MBG=3) також у підгрупі 1а (6,7 (4,1;14,9) мг/л) був вищим, ніж у підгрупі 2а (5,3 (2,4;8,9) мг/л,  $p=0,048$ ), що свідчить про більш виражену системну запальну відповідь у хворих з перенесеним COVID-19 навіть за умови ефективної реперфузії (табл. 3.5). У пацієнтів підгрупи 1а підвищені рівні CRP виявляли у 48,9 (34,88-63,08) %, у підгрупі 2а частка таких хворих була меншою і становила 44,4 (30,37-58,99) % (рис. 3.2).

У групі 1 (з перенесеним COVID-19), підгрупі 1а (TIMI, MBG = 3) виявлено середньої сили, прямий кореляційний зв'язок між NT-proBNP та CRP ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,00012$ ) (табл. 3.5).

У пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19), підгрупи 2а (TIMI, MBG = 3) такий зв'язок був слабким, хоча теж достовірним ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,047$ ). Отже, у хворих,

які перенесли COVID-19, навіть за умов оптимально відновленої мікроперфузії системна запальна реакція та нейрогормональна активація при виникненні STEMI мають тісніший взаємозв'язок.

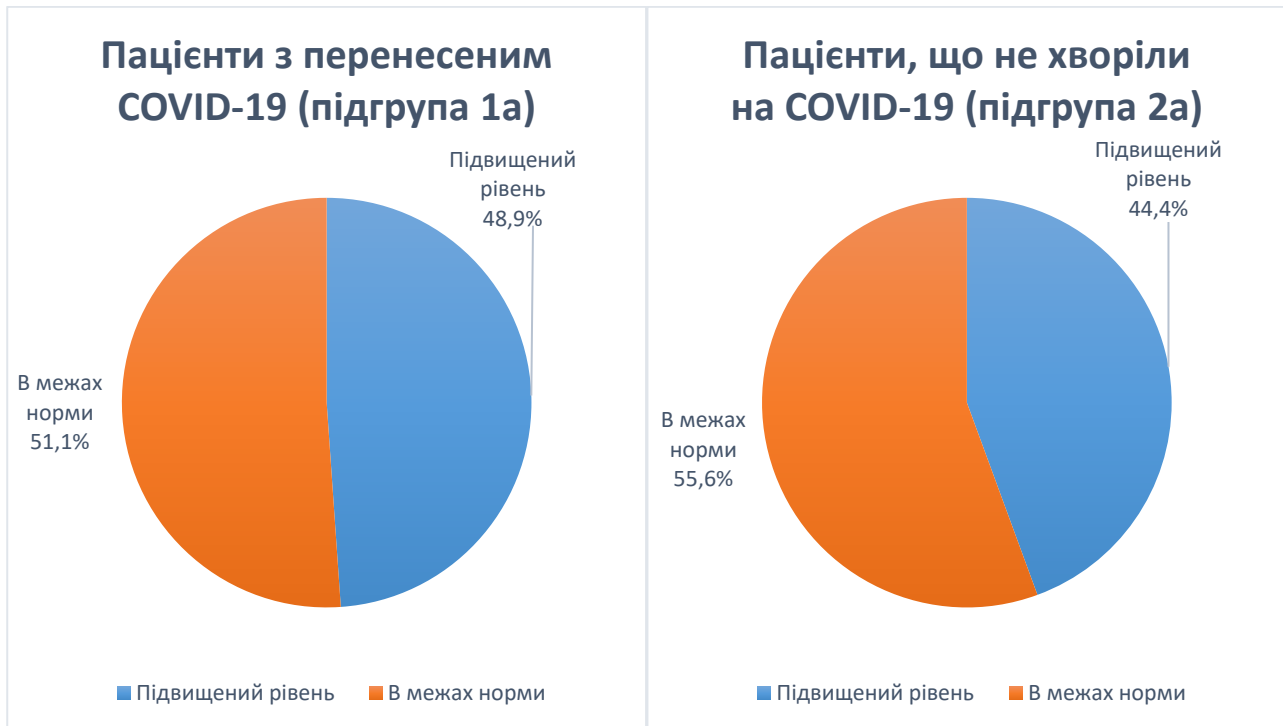


Рисунок 3.2 – Частка пацієнтів з оптимальною мікросудинною перфузією (TIMI, MBG = 3), у яких значення СРП (мг/л) перевищували верхню межу норми

У пацієнтів із перенесеним COVID-19 (група 1) з недостатньою мікросудинною реперфузією (підгрупа 1б – TIMI 3, MBG  $\leq$  2) рівень NT-proBNP сягав 1,1 (0,5;1,5) нг/мл і теж був достовірно вищим, ніж у хворих без перенесеного COVID-19 (підгрупа 2б – 0,4 (0,3;0,5) нг/мл,  $p < 0,001$ ) (табл. 3.5). Концентрація СРП у підгрупі 1б складала 8,0 (5,0;24,9) мг/л, достовірно перевищуючи відповідну в підгрупі 2б (6,0 (2,5;10,5) мг/л,  $p = 0,03$ ). Частка підвищених рівнів NT-proBNP була суттєво вищою серед пацієнтів із перенесеним COVID-19 – 90,9 (78,93-98,17) %, у порівнянні з такою у підгрупі 2б (без перенесеної коронавірусної хвороби) – 26,7 (12,66-43,63) % (рис. 3.3).

Перевищення референтних значень СРП реєстрували у 60,6 (43,64-76,34) % хворих підгрупи 1б (із перенесеним COVID-19; у пацієнтів підгрупи 2б (без COVID-19 в анамнезі) цей показник був нижчим - 46,7 (29,4-64,35) % (рис. 3.4).



Рисунок 3.3 – Частка пацієнтів із недостатньо відновленою мікросудинною перфузією (TIMI 3, MBG  $\leq$  2), у яких значення NT-proBNP (нг/мл) перевищували верхню межу норми

Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП у пацієнтів підгрупи 1б був прямим, середньої сили і статистично значущим ( $r=0,51$ ;  $p=0,002$ ).



Рисунок 3.4 – Частка пацієнтів із недостатньо відновленою мікросудинною перфузією (TIMI 3, MBG  $\leq$  2), у яких значення СРП (мг/л) перевищували верхню межу норми

У пацієнтів підгрупи 2б кореляція була слабшою ( $r=0,36$ ) і статистично недостовірною ( $p=0,053$ ). Отже, можна зробити висновок, що при COVID-асоційованому STEMI, особливо за умови недостатнього відновлення мікросудинної перфузії, системне запалення та гемодинамічне навантаження взаємопосилують одне одного.

Достовірно вищим у пацієнтів з недостатньою мікросудинною реперфузією міокарда ( $MBG \leq 2$ ), у порівнянні з хворими з оптимальним відновленням перфузії ( $MBG=3$ ), був рівень фібриногену (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Рівень фібриногену у пацієнтів із STEMI залежно від наявності перенесеного COVID-19 та ефективності відновлення мікросудинної перфузії (MBG)**

Показники	Група А, n = 92 (TIMI 3, MBG = 3)		P	Група Б, n = 63 (TIMI 3, MBG $\leq$ 2)		P
	Підгрупа 1а, n=47	Підгрупа 2а, n=45		Підгрупа 1б, n=33	Підгрупа 2б, n=30	
Фібриноген (г/л)	3,6 $\pm$ 1,1*	3,6 $\pm$ 1,0**	1,0	4,3 $\pm$ 1,3*	4,1 $\pm$ 1,1**	0,7
NT-proBNP (нг/мл)	0,7 (0,6;1,2)	0,3 (0,3;0,6)	<0,001	1,1 (0,5;1,5)	0,4 (0,3;0,5)	<0,001
Кореляційний зв'язок	r=0,41, p=0,004	r=0,32, p=0,030		r=0,46, p=0,010	r=0,51, p=0,003	

Примітка: p – достовірність різниці між підгрупами (в межах груп А і Б); \* – відмінність між підгрупами 1а і 1б; \*\* – відмінність між підгрупами 2а і 2б; (\*, \*\* –  $p \leq 0,05$ ).

У групі Б, з недостатньо відновленою перфузією міокарда, значення фібриногену становили: 4,3  $\pm$  1,3 г/л у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (підгрупа 1б) та 4,1  $\pm$  1,1 г/л без наявності цього ЧР (підгрупа 2б,  $p = 0,700$ ). В той же час, у

пацієнтів із оптимальною перфузією (група А – ТІМІ 3, MBG=3) вміст фібриногену в периферичній крові складав  $3,6 \pm 1,1$  г/л у підгрупі 1а та  $3,6 \pm 1,0$  г/л у підгрупі 2а ( $p = 1,0$ ). Як бачимо, достовірної різниці між значеннями фібриногену в підгрупах пацієнтів з перенесеним COVID-19 та без нього, в межах одних і тих самих груп за MBG (1а і 2а; 1б і 2б), не виявлено, що свідчить про відсутність впливу перенесеної SARS-CoV-2-інфекції на рівень фібриногену в гостру фазу STEMI. Однак, різниця між підгрупами з різною ефективністю відновлення перфузії (1а і 1б; 2а і 2б) була статистично значущою ( $p \leq 0,05$ ), значення фібриногену були більшими в пацієнтів з недостатньою реперфузією, що вказує на суттєвий вплив активності системного запалення на ефективність відновлення мікроциркуляторного кровоплину.

Встановлено статистично значущий, середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем фібриногену та NT-proBNP у всіх досліджуваних підгрупах, незалежно від значень MBG та наявності COVID-19 в анамнезі:  $r = 0,41$  ( $p = 0,004$ ) у підгрупі 1а (MBG = 3) та  $r = 0,46$  ( $p = 0,010$ ) у підгрупі 1б (MBG  $\leq 2$ );  $r=0,32$  ( $p=0,030$ ) у підгрупі 2а (MBG = 3) та  $r=0,51$  ( $p=0,003$ ) у підгрупі 2б (MBG  $\leq 2$ ). Зростання NT-proBNP одночасно з підвищенням рівня фібриногену може свідчити про більш значне ушкодження міокарда при вищій активності запальних змін. Тіснішим такий зв'язок є в пацієнтів із недостатнім відновленням мікросудинної перфузії, що вказує на її залежність як від активності системного запалення, так і від важкості ішемічного ушкодження самого міокарда.

### **3.3 Зміни показників СРП та NT-proBNP у пацієнтів із STEMI упродовж 6 тижнів спостереження**

Проаналізовано динаміку значень NT-proBNP та СРП у пацієнтів із STEMI упродовж 6 тижнів з моменту госпіталізації, залежно від якості мікроваскулярної реперфузії (MBG  $\leq 2$  проти MBG = 3) та супутнього інфікування в анамнезі вірусом SARS-CoV-2 (табл. 3.7).

У пацієнтів без перенесеного COVID-19 (група 2) з оптимально відновленою мікроперфузією (MBG = 3) спостерігалась найсприятливіша динаміка: рівень NT-

proBNP залишався в межах референтних значень (0,3 (0,3;0,6) нг/мл при госпіталізації та 0,3 (0,2;0,5) нг/мл через 6 тижнів спостереження), що вказує на відсутність ознак післяінфарктного ремоделювання ЛШ за умов ефективної реперфузії та відсутності такого ЧР як перенесена коронавірусна хвороба ( рис. 3.5).

Таблиця 3.7

**Зміни показників NT-proBNP та СРП у пацієнтів із STEMI упродовж 6 тижнів з моменту поступлення в стаціонар**

Показники	Група 1		Група 2	
	MBG = 3 (підгрупа1а)	MBG ≤ 2 (підгрупа1б)	MBG = 3 (підгрупа2а)	MBG ≤ 2 (підгрупа2б)
NT-proBNP (нг/мл) при поступленні	0,7 (0,6;1,2)	1,1 (0,5;1,5)	0,3 (0,3;0,6)	0,4 (0,3;0,5)
NT-proBNP (нг/мл) через 6 тиж.	0,5* (0,3;0,7)	1,1 (0,7;1,7)	0,3* (0,2;0,5)	0,4 (0,3;0,7)
P	0,0027	0,434	0,372	0,655
СРП (мг/л) при поступленні	6,7 (4,1;14,9)	8,0 (5,0;24,9)	5,3 (2,4;8,9)	6,0 (2,5;10,5)
СРП (мг/л) через 6 тиж.	4,3 (2,3;11,1)	6,1 (5,0;7,5)	3,5 (2,3;8,1)	5,5 (2,1;9,6)
P	p = 0,083	p = 0,031	p = 0,39	p = 0,52

Примітки: p – достовірність змін показників у динаміці спостереження; \* - відмінність між підгрупами статистично значима ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів цієї ж групи (без COVID-19 в анамнезі), проте з недостатньо відновленою мікроваскулярною перфузією (підгрупа 2б, MBG ≤ 2), рівень NT-proBNP залишався теж стабільним, проте незначно вищим – 0,4 (0,3;0,5) нг/мл при госпіталізації та 0,4 (0,3;0,7) нг/мл через 6 тижнів лікування. Відсутність позитивної динаміки вказує на збереження навантаження на міокард і можливе виникнення

ранньої післяінфарктної дисфункції ЛШ, навіть за відсутності перенесеного COVID-19.

Наявність в анамнезі COVID-19 сприяла суттєвому зростанню вихідних значень NT-proBNP, з помірним їх зменшенням через 6 тижнів спостереження. У підгрупі 1а (MBG = 3) спостерігали зниження рівня NT-proBNP від 0,7 (0,6;1,2) до 0,5 (0,3;0,7) нг/мл ( $p = 0,0027$ ), проте його значення залишались вищими від відповідних у пацієнтів підгрупи 2а (без перенесеного COVID-19, з аналогічним станом реперфузії – MBG = 3) ( $p < 0,001$ ), що може бути наслідком вірус-асоційованого міокардіального ураження, а також виразніших проявів системного запалення.

Найбільш несприятливою була динаміка в пацієнтів із перенесеним COVID-19 та MBG  $\leq 2$  (підгрупа 1б): рівень NT-proBNP не демонстрував зниження й залишався підвищеним – 1,1 (0,5;1,5) нг/мл при госпіталізації та 1,1 (0,7;1,7) нг/мл через 6 тижнів спостереження, що, очевидно, є свідченням поєднаного негативного впливу на міокард перенесеного інфікування коронавірусом та недостатнього відновлення мікроциркуляторної перфузії після стентування. Таких пацієнтів слід розглядати як групу потенційно високого ризику виникнення хронічної СН.

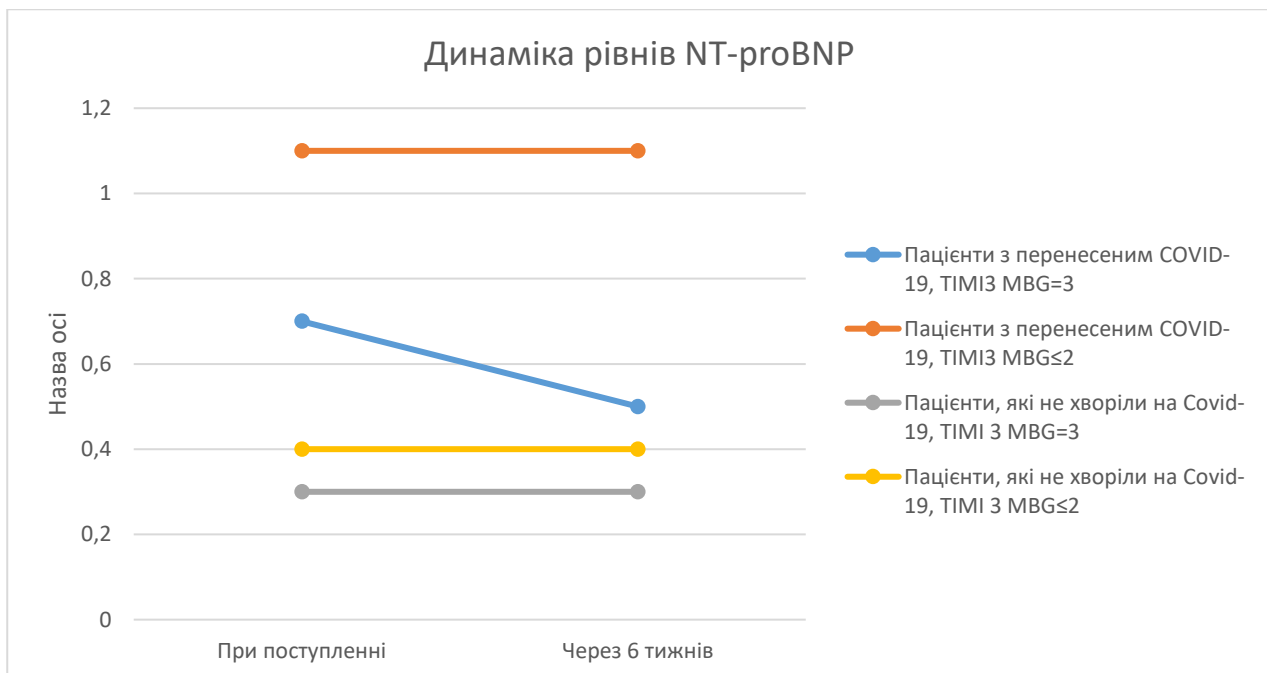


Рисунок 3.5 – Динаміка значень NT-proBNP у пацієнтів із STEMI залежно від наявності перенесеного COVID-19 та ефективності реперфузії міокарда

Динаміка рівня СРП (табл. 3.7, рис. 3.6) у пацієнтів без перенесеного COVID-19 та з оптимальним відновленням мікроперфузії (MBG = 3, підгрупа 2а) характеризувалась чіткою тенденцією до нормалізації та зменшенням значень показника від 5,3 (2,4;8,9) мг/л при госпіталізації до 3,5 (2,3;8,1) мг/л упродовж 6 тижнів лікування ( $p = 0,39$ ). Більшість пацієнтів (61,29 (43,8-77,39) %) досягали референтних значень ( $< 6$  мг/л), що відображає ефективне зменшення запальної відповіді.

У цієї ж групи пацієнтів – без COVID-19 в анамнезі, проте з  $MBG \leq 2$  (підгрупа 2б) рівень СРП також знижувався (з 6,0 (2,5;10,5) до 5,5 (2,1;9,6) мг/л), проте менш виражено ( $p = 0,54$ ), і в значній частини пацієнтів (43,33 (26,4-61,11) %) значення СРП продовжували перевищувати референтні. Можна вважати, що недостатня мікроперфузія асоціюється зі сповільненим згасанням активності системного запалення.

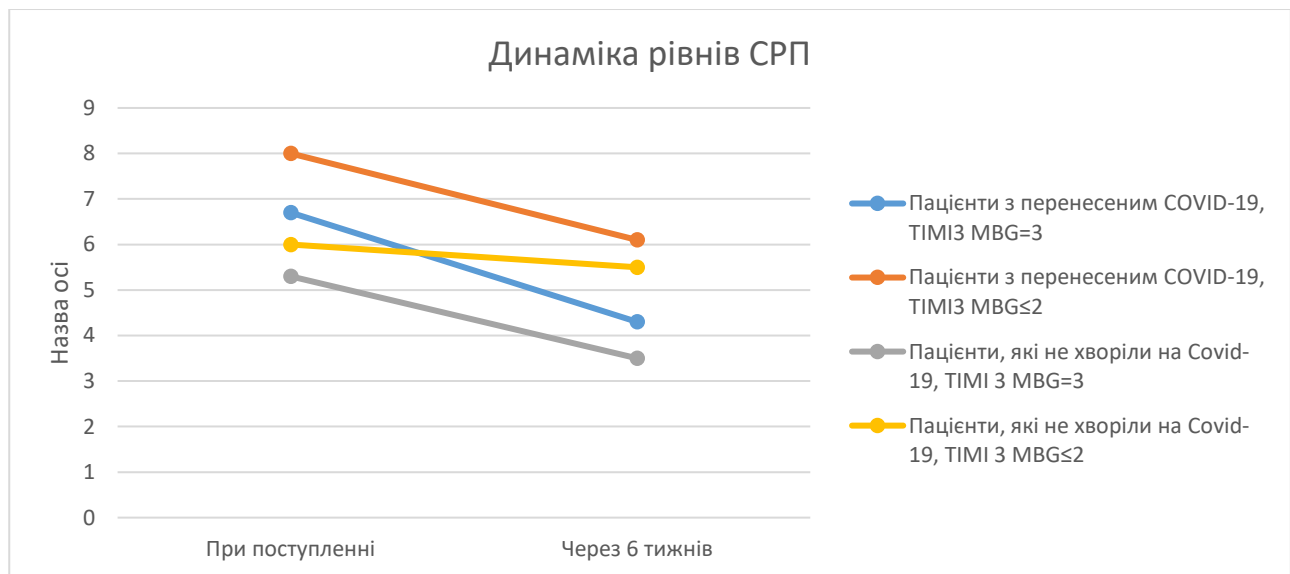


Рисунок 3.6 - Динаміка значень СРП у пацієнтів із STEMI залежно від наявності перенесеного COVID-19 та ефективності реперфузії міокарда

У пацієнтів із перенесеним COVID-19 рівні СРП були суттєво вищими, порівняно з групою без COVID-19 в анамнезі ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.7, рис. 3.6). У хворих підгрупи 1а (перенесений COVID-19,  $MBG = 3$ ) значення СРП знижувались з 6,7 (4,1;14,9) до 4,3 (2,3;11,1) мг/л ( $p = 0,083$ ), проте у значній частки пацієнтів (37,93



СРП (мг/л) під час госпіталізації						
Всі пацієнти		Група 1 (COVID-19 +)		Група 2 (COVID-19 -)		Група практично здорових осіб
іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	
7,2 (4,9;12,1)	5,3 (3,0;10,5)	7,4 (4,9;12,5)	5,7 (3,3;15,1)	7,0 (4,2;11,5)	5,0 (2,3;8,6)	2,3 (1,3;3,6)
#p≤0,01	#p≤0,01	#p≤0,01	#p≤0,01	#p≤0,01	#p≤0,01	

Примітки: #- достовірність різниці у порівнянні з групою практично здорових осіб; іНЗКТГ2 – інгібітори НЗКТГ2.

Через 6 тижнів лікування без застосування іНЗКТГ2 середні значення NT-proBNP мали тенденцію до зростання в загальній вибірці пацієнтів ( $p = 0,24$ ) і достовірно зростали у хворих групи 2 ( $p = 0,04$ ). В той же час, у пацієнтів, які приймали іНЗКТГ2, рівні NT-proBNP практично не змінювались у хворих загальної вибірки і достовірно знижувались у пацієнтів групи 1 – з перенесеним COVID-19 ( $p < 0,01$ ). Отже, іНЗКТГ2 в нашому дослідженні продемонстрували кардіопротекторний ефект щодо ремоделювання міокарда в пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу.

Таблиця 3.9

**Значення NT-proBNP та СРП у пацієнтів із STEMI через 6 тижнів спостереження, з врахуванням перенесеного COVID-19**

NT-proBNP (нг/мл) в динаміці, під час 2-го візиту						
Всі пацієнти		Група 1 (COVID-19 +)		Група 2 (COVID-19 -)		Група практично здорових осіб
іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	
0,6 (0,4;0,8)	0,7 (0,4;1,6)	0,6 (0,5;0,8)	0,7 (0,5;1,3)	0,5 (0,4;0,7)	0,7 (0,4;1,6)	0,2 (0,1;0,3)
#p≤0,01 *p=0,24	#p≤0,01 *p=0,20	#p≤0,01 *p≤0,01	#≤0,01 *p=0,94	#p≤0,01 *p=0,17	#p≤0,01 *p=0,04	

СРП (мг/л) в динаміці, під час 2-го візиту						
Всі пацієнти		Група 1 (COVID-19 +)		Група 2 (COVID-19 -)		Група практично здорових осіб
іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	іНЗКТГ2 +	іНЗКТГ2 -	
2,3 (2,3;3,7)	2,4 (2,3;3,4)	2,3 (2,3;2,5)	2,5 (2,3;3,3)	2,3 (2,1;3,6)	2,4 (2,3;3,5)	2,3 (1,3;3,6)
#p=0,11 *p≤0,01	#p=0,15 *p≤0,01	#p=0,52 *p≤0,01	#p=0,36 *p≤0,01	#p=0,35 *p≤0,01	#p=0,20 p=0,32	

Примітки: #- достовірність різниці у порівнянні з групою практично здорових осіб; \* – достовірність між групами в динаміці спостереження (поступлення – 2-й візит).

**Висновки до розділу 3.** Частка осіб з оптимальним відновленням перфузії міокарда (TIMI 3, MBG = 3) після стентування ІПКА переважала в обох групах – 1 і 2 і складала, відповідно, 58,75 (47,84-69,24) і 60,0 (48,75-70,74) %; спостерігалась тенденція до частішого повного відновлення мікрovasкулярного кровоплину в пацієнтів без перенесеної коронавірусної хвороби ( $p > 0,05$ ).

Вік пацієнтів у підгрупі 1б був достовірно нижчим, у порівнянні з відповідним у пацієнтів підгрупи 2б ( $62,0 \pm 12,1$  та  $68,6 \pm 10,2$  років відповідно,  $p=0,03$ ), що вказує на переважання серед хворих з перенесеною коронавірусною хворобою (підгрупа 1б) більш молодшого контингенту осіб, у порівнянні з підгрупою 2б – у випадку неповної реперфузії міокарда після стентування ІПКА.

Серед пацієнтів з недостатнім відновленням мікрovasкулярного кровоплину після стентування ІПКА ( $MBG \leq 2$ ) зареєстровано достовірно більшу частку осіб з кількома ЧР (АГ, ЦД, ожиріння), у порівнянні з такою серед хворих з оптимальною реперфузією ( $MBG = 3$ ) ( $p < 0,05$ ), що вказує на тісний зв'язок між багатокомпонентною коморбідністю та недостатньо успішною реперфузією міокарда.

Наявність перенесеного COVID-19 не впливає на ступінь поширеності коронарного атеросклерозу, а кількість уражених КА – на ефективність відновлення мікроваскулярної перфузії.

Достовірний кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів та тромбоцитів (прямий, середньої сили) був наявний лише у підгрупі 1б ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,01$ ) – за умов недостатньо відновленого мікросудинного кровоплину, в пацієнтів з COVID-19 в анамнезі. В інших підгрупах такий зв'язок був теж позитивним, проте слабким і статистично незначущим. Отже, *перенесена коронавірусна хвороба сприяє посиленню взаємодії між запальною ланкою патогенезу і тромбоцитарною відповіддю, утруднюючи таким чином оптимальне відновлення перфузії міокарда на рівні мікросудинного русла.*

За наявності недостатньої мікросудинної реперфузії (TIMI 3, MBG  $\leq 2$ ), як і за умов достатньої, рівні NT-proBNP та СРП у пацієнтів із перенесеним COVID-19 при поступленні у стаціонар були достовірно вищими, ніж у хворих без перенесеного COVID-19 ( $p < 0,001$  і  $p = 0,03$ , відповідно). Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП у пацієнтів підгрупи 1б був прямим, середньої сили ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,002$ ), підгрупи 2б – теж прямим, проте слабким і недостовірним ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,053$ ). Отже, при COVID-асоційованому STEMI, особливо у випадку недостатньої мікросудинної реперфузії, системне запалення та гемодинамічне перевантаження міокарда шлуночків взаємно посилюють одне одного.

Динаміка NT-proBNP найбільш несприятливою була в пацієнтів із перенесеним COVID-19 та MBG  $\leq 2$ , що, очевидно, є свідченням поєданого негативного впливу на міокард перенесеного інфікування коронавірусом та недостатнього відновлення мікроваскулярної перфузії після стентування. Таких пацієнтів слід розглядати як групу потенційно високого ризику виникнення СН.

Найсприятливіша динаміка NT-proBNP спостерігалась у пацієнтів без перенесеного COVID-19 з оптимально відновленою мікроперфузією, що вказує на відсутність проявів післяінфарктного ремоделювання міокарда за таких умов.

Динаміка СРП у пацієнтів груп 1 і 2 характеризувалась тенденцією до зменшення значень показника упродовж 6 тижнів лікування – як за оптимальної

реперфузії міокарда, так і за недостатньої, однак значення СРП у хворих з перенесеним COVID-19 залишались вищими від відповідних у пацієнтів без перенесеного COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

Інгібітори НЗКТГ2 в нашому дослідженні продемонстрували кардіопротекторний ефект щодо ремоделювання міокарда (згідно з динамікою рівнів NT-proBNP) в пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [9, 10, 18] та апробовані на наукових форумах [2].

## РОЗДІЛ 4

### РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА: ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА ЯК ВИЗНАЧАЛЬНИЙ ЧИННИК СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН

ГІМ з елевацією сегмента ST ініціює каскад структурних та функціональних змін міокарда, які в сукупності формують процес постінфарктного ремоделювання. В свою чергу, ремоделювання ЛШ створює підґрунтя для появи СН, яка виникає майже у 30 % пацієнтів із переднім ІМ і в 17 % з непереднім інфарктом. Цей процес починається вже в перші години після некрозу міокарда і продовжується тривало, маніфестуючи упродовж тижнів та місяців [2].

Розділ присвячений аналізу структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів із STEMI – за результатами ЕхоКГ дослідження в першу-другу добу госпіталізації, з врахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда після стентування ПКА, а також наявності у хворих перенесеного COVID-19 та інших ЧР. Простежено також динаміку ехокардіографічних показників упродовж 6 тижнів лікування, з врахуванням застосування в складі комплексної терапії інгібіторів НЗКТГ2.

#### **4.1 Структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів із STEMI в першу-другу добу госпіталізації та через 6 тижнів спостереження, з врахуванням перенесеного COVID-19 та ефективності реперфузії міокарда**

Структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період (перша-друга доба після стентування ПКА), за даними ЕхоКГ дослідження (табл. 4.1), суттєво відрізнявся від показників практично здорових осіб і залежав від ефективності відновлення міокардальної перфузії та наявності перенесеного COVID-19.

У пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19) незалежно від ступеня відновлення міокардальної перфузії відзначалось збільшення передньо-заднього розміру ПШ ( $2,4 \pm 0,2$  см проти  $2,1 \pm 0,2$  см у здорових;  $p < 0,05$ ), ТМШП ( $1,3 \pm 0,2$  см проти  $0,9 \pm 0,1$  см;  $p < 0,05$ ) та

ТЗС ЛШ ( $1,1 \pm 0,1$  см проти  $0,9 \pm 0,1$  см;  $p < 0,05$ ). Кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ теж був більшим у порівнянні з практично здоровими особами ( $4,7 \pm 0,7$  та  $4,9 \pm 0,6$  см проти  $4,3 \pm 0,6$  см;  $p < 0,05$ ), а ФВ ЛШ – достовірно нижчою ( $48,7 \pm 9,5$  та  $46,8 \pm 9,4\%$  проти  $60,0 \pm 3,8\%$ ;  $p < 0,05$ ). У цих пацієнтів спостерігалось збільшення розмірів ЛП ( $3,9 \pm 0,4$  та  $4,0 \pm 0,5$  см проти  $2,8 \pm 0,6$  см;  $p < 0,05$ ) та діаметра висхідної аорти (Ао) ( $3,3 \pm 0,3$ – $0,4$  см проти  $3,0 \pm 0,2$  см;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1

**Ехокардіографічні показники в пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період (перша-друга доба після стентування ПКА)**

Групи / Показники	Група 1, n=80 (пацієнти з перенесеним COVID-19)			Група 2, n=75 (пацієнти без перенесеного COVID-19)			Кореляційні зв'язки		Практично здорові особи (n=30) M±σ
	MBG 3 (1a) n=47*	MBG ≤ 2 (1b) (16) n=33*	Кореляції між 1a і 1b	MBG 3 (2a) n=45*	MBG ≤ 2 (2b) n=30*	Кореляції між 2a і 2b	Між 1a і 2a	Між 1b і 2b	
Перфузія міокарда, ТІМІ-3									
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,4 ±0,2	2,4 ±0,2	0,41	2,3 ±0,2	2,3 ±0,3	0,32	0,03	0,05	2,1±0,2
ТМШП, см	1,3 ±0,2	1,3 ±0,2	0,64	1,2 ±0,2	1,2 ±0,2	0,59	0,03	0,28	0,9±0,1
КДР ЛШ, см	4,7 ±0,7	4,9 ±0,6	0,25	4,7 ±0,5	4,7 ±0,5	0,60	0,59	0,23	4,3±0,6
ТЗС ЛШ, см	1,1 ±0,1	1,1 ±0,1	0,23	1,1 ±0,2	1,1 ±0,1	0,34	0,24	0,30	0,9±0,1
ФВ ЛШ, %	48,7 ±9,5	46,8 ±9,4	0,36	47,4 ±11,1	46,8 ±9,5	0,81	0,54	0,98	60,0±3,8
Діаметр висхідної Ао, см	3,3 ±0,4	3,3 ±0,3	0,80	3,2 ±0,3	3,3 ±0,4	0,18	0,22	0,63	3,0±0,2
Передньо-задній розмір ЛП, см	3,9 ±0,4	4,0 ±0,5	0,43	3,8 ±0,5	4,0 ±0,5	0,01	0,11	0,75	2,8±0,6
Тас	110,6 ±15,9	100,2 ±21,7	0,02	111,2 ±13,2	102,4 ±19,0	0,03	0,84	0,67	126,3±6,4

Примітка. \* – достовірність різниці в порівнянні з групою практично здорових осіб для значень всіх показників ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) ехокардіографічні показники також істотно відрізнялись від показників практично здорових осіб. Передньо-задній розмір ПШ ( $2,3 \pm 0,2$ – $0,3$  см), ТМШП ( $1,2 \pm 0,2$  см), ТЗС ЛШ ( $1,1 \pm 0,1$ – $0,2$  см) та КДР ЛШ

( $4,7 \pm 0,5$  см) були достовірно більшими, ніж у групи практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). ФВ ЛШ в пацієнтів цієї групи була зниженою ( $47,4 \pm 11,1$  та  $46,8 \pm 9,5$  % проти  $60,0 \pm 3,8$  %;  $p < 0,05$ ), а розміри ЛП ( $3,8-4,0 \pm 0,5$  см) і діаметр висхідної аорти ( $3,2 \pm 0,33$  та  $3 \pm 0,4$  см) – збільшеними у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Показник ТАС, який є непрямим ехокардіографічним маркером легеневої гіпертензії, у пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період був зниженим у всіх досліджуваних групах у порівнянні з групою практично здорових осіб, що свідчить про наявність ознак підвищеного тиску в легеневій артерії.

У пацієнтів із перенесеним COVID-19 значення ТАС при оптимальному відновленні міокардіальної перфузії ( $MBG_{TIMI-3} 3$ , підгрупа 1а) становили  $110,6 \pm 15,9$  мс, тоді як при недостатньому відновленні перфузії ( $MBG_{TIMI-3} \leq 2$ , підгрупа 1б) –  $100,2 \pm 21,7$  мс. У пацієнтів з  $MBG_{TIMI-3} \leq 2$  значення ТАС були на 9,4 % (статистично значуще,  $p = 0,02$ ) меншими від відповідних у хворих  $MBG_{TIMI-3} 3$ , що вказує на більш виражені прояви легеневої гіпертензії в пацієнтів з перенесеним COVID-19 за умов неадекватної мікроваскулярної реперфузії.

У пацієнтів без перенесеного COVID-19 (група 2) показник ТАС при  $MBG_{TIMI-3} 3$  (підгрупа 2а) складав  $111,2 \pm 13,2$  мс, а при  $MBG_{TIMI-3} \leq 2$  (підгрупа 2б) –  $102,4 \pm 19,0$  мс, будучи нижчим у підгрупі 2б (в порівнянні з підгрупою 2а) на 7,9 %; відмінність між підгрупами також була статистично значущою ( $p = 0,03$ ).

Спостерігалась тенденція до більших розмірів ПШ у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в обох підгрупах, у порівнянні з відповідними у хворих підгруп 2а і 2б (без перенесеного COVID-19), що свідчить про тісний зв'язок підвищення легеневого судинного опору не лише з ефективністю відновлення мікроваскулярної перфузії міокарда, а й із наявністю перенесеної коронавірусної інфекції.

Встановлено, що у пацієнтів обох підгруп із недостатнім відновленням мікроваскулярної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) відзначалась тенденція до більш виражених змін структурно-функціонального стану міокарда у порівнянні з хворими з оптимальною перфузією ( $MBG = 3$ ), що проявлялось більшими розмірами ЛП, КДР ЛШ та нижчими значеннями ФВ ЛШ та ТАС, однак без досягнення статистичної значущості між підгрупами ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, уже в ранній післяінфарктний період у пацієнтів зі STEMI формуються виражені структурно-функціональні зміни міокарда в порівнянні з практично здоровими особами; недостатнє відновлення мікроваскулярної перфузії асоціюється з тенденцією до їх більш виразних проявів.

Таблиця 4.2

**Показники ЕхоКГ у пацієнтів із STEMI через 6 тижнів спостереження**

Групи / Показники	Група 1, n=80 (пацієнти з перенесеним COVID-19)		Група 2, n=75 (пацієнти без перенесеного COVID-19)	
	Підгрупа 1a (MBG 3) n=47*	Підгрупа 1б (MBG ≤ 2) n=33*	Підгрупа 2a (MBG 3) n=45*	Підгрупа 2б (MBG ≤ 2) n=30*
Перфузія міокарда, TIMI-3				
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,4±0,1	2,4±0,1	2,4±0,2	2,4±0,1
ТМШП, см	1,3±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1
КДР ЛШ, см	4,8±0,2	4,9±0,4	4,6±0,5	4,8 ±0,4
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,2	1,1±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1
ФВ ЛШ, %	49,0±2,3	45,2±12,1	48,7±8,0	48,3±6,1
Діаметр висхідної Ао, см	3,3±0,4	3,4±0,4	3,2±0,4	3,3±0,2
Передньо-задній розмір ЛП, см	4,0±0,3	4,1±0,4	3,9±0,4	4,0±0,4
ТАС	111,2±14,7	101,4±20,2	112,2±11,2	103,4±17,3

Примітка. \* – достовірність різниці в порівнянні з групою практично здорових осіб для значень всіх показників ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи 1 передньо-задній розмір ПШ через 6 тижнів становив  $2,4 \pm 0,1$  см як у підгрупі 1a (MBG = 3), так і в підгрупі 1б (MBG ≤ 2), що перевищувало відповідні значення практично здорових осіб. Через 6 тижнів значення ПШ залишались практично незмінними як при MBG = 3, так і при MBG ≤ 2, що свідчить про відсутність зворотної

динаміки ремоделювання ПШ в середньостроковому періоді. Товщина МШП зберігалась підвищеною і складала  $1,3 \pm 0,2$  см при  $MBG = 3$  та  $1,2 \pm 0,1$  см при  $MBG \leq 2$ . У динаміці спостереження відмітили тенденцію до зменшення ТМШП у підгрупі пацієнтів 1б, проте без статистичної достовірності. Через 6 тижнів у хворих підгрупи 1а відзначалась тенденція до збільшення КДР ЛШ ( $4,8 \pm 0,2$  см), тоді як при недостатньому відновленні перфузії розміри ЛШ зберігались в межах тих самих значень. ТЗС ЛШ складала  $1,2 \pm 0,2$  см при  $MBG = 3$  та  $1,1 \pm 0,1$  см при  $MBG \leq 2$ . Спостерігалась тенденція до потовщення ЗС ЛШ у підгрупі з оптимальним відновленням перфузії міокарда (1а). ФВ ЛШ у пацієнтів з перенесеним COVID-19 залишалась зниженою, особливо за умов недостатньої мікровазулярної перфузії ( $49,0 \pm 2,3$  % при  $MBG = 3$  проти  $45,2 \pm 12,1$  % при  $MBG \leq 2$ ). У пацієнтів з  $MBG = 3$  в динаміці спостерігалась тенденція до помірного покращення насосної функції ЛШ (ФВ =  $49,0 \pm 2,3$  %), тоді як у хворих з  $MBG \leq 2$  спостерігалось зниження ФВ ЛШ, що свідчить про відсутність повноцінного функціонального відновлення при недостатній реперфузії міокарда під час стентування ІПКА. Діаметр висхідної аорти у динаміці не зазнавав істотних змін. Через 6 тижнів його значення складало  $3,3 \pm 0,4$  см при  $MBG = 3$  та  $3,4 \pm 0,4$  см при  $MBG \leq 2$ . У гострий період ІМ розміри ЛП були збільшеними. Через 6 тижнів у пацієнтів зберігалась тенденція до подальшого зростання значень показника (до  $4,0 \pm 0,3$  см при  $MBG = 3$  та до  $4,1 \pm 0,4$  см при  $MBG \leq 2$ ), що може відображати прогресування діастолічної дисфункції. Показник ТАС у пацієнтів групи 1 залишався зниженим відносно групи практично здорових осіб і складав  $111,2 \pm 14,7$  мс при  $MBG = 3$  та  $101,4 \pm 20,2$  мс при  $MBG \leq 2$ , проте відзначалась тенденція до часткового зниження легеневої гіпертензії.

У пацієнтів групи 2 (табл. 4.2) структурні зміни міокарда також зберігались, однак мали дещо менш виражений характер. Передньо-задній розмір ПШ становив  $2,4 \pm 0,2$  см при  $MBG = 3$  та  $2,4 \pm 0,1$  см при  $MBG \leq 2$ , ТМШП –  $1,2 \pm 0,1$  см в обох підгрупах. Через 6 тижнів у пацієнтів підгрупи 2а (з  $MBG = 3$ ) КДР ЛШ складав  $4,6 \pm 0,5$  см, що свідчить про часткову стабілізацію дилатації, тоді як при  $MBG \leq 2$  (підгрупа 2б) спостерігалась тенденція до збільшення розмірів ЛШ ( $4,8 \pm 0,4$  см). Показник ТЗС ЛШ в динаміці не демонстрував істотних змін і становив  $1,0 \pm 0,1$  см при  $MBG = 3$  та  $1,1 \pm 0,1$  см при  $MBG \leq 2$ . ФВ ЛШ в групі 2 була відносно вищою, ніж у пацієнтів з перенесеним COVID-19

(група 1), і складала  $48,7 \pm 8,0$  % при  $MBG = 3$  та  $48,3 \pm 6,1$  % при  $MBG \leq 2$ . Діаметр висхідної аорти становив  $3,2 \pm 0,4$  см та  $3,3 \pm 0,2$  см, а розміри ЛП –  $3,9 \pm 0,4$  см та  $4,0 \pm 0,4$  см відповідно в підгрупах 2а і 2б, що свідчить про збереження помірного перевантаження лівих відділів серця. Показник ТАС у пацієнтів групи 2 через 6 тижнів також залишався зниженим та складав  $112,2 \pm 11,2$  мс при  $MBG = 3$  і  $103,4 \pm 17,3$  мс при  $MBG \leq 2$ , що свідчить про тривале збереження легеневої гіпертензії, особливо за умов недостатнього відновлення міокардіальної перфузії.

Таким чином, через 6 тижнів з моменту виникнення STEMI у пацієнтів обох груп зберігались ознаки структурно-функціонального ремоделювання серця, більш виражені у хворих підгруп 1б і 2б – з недостатнім відновленням мікроциркуляторної перфузії міокарда.

#### 4.2 Ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період, з врахуванням перенесеного COVID-19 та інших ЧР, а також ефективності реперфузії міокарда

Проаналізовано особливості ремоделювання ЛШ при виникненні STEMI, результати наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

#### Особливості ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із STEMI (перший-другий день стаціонарного лікування)

Групи / Показники	Всі пацієнти (n=155) n (абсолютна кількість/%)		Група 1, n=80 (пацієнти з перенесеним COVID-19) n/%		Група 2, n=75 (пацієнти без перенесеного COVID-19) n/%	
	MBG=3, n=92 (група А)	MBG≤2, n=63 (група Б)	MBG=3 n=47 (1а)	MBG≤2 n=33 (1б)	MBG=3 n=45 (2а)	MBG≤2 n=30 (2б)
Перфузія міокарда, ТІМІ-3						
Концентричне ремоделювання	27/ 29,3 (20,54-39,02)	23/ 36,5 (25,15-48,69)	14/ 29 (17,71-43,5)	11/ 33,3 (18,52-50,07)	13/ 28,9 (16,73-42,84)	12/ 40,0 (23,47-57,79)

## Продовження табл. 4.3

Ексцентричне ремоделювання	5/ 5,4 (1,76-10,96)	8/ 12,7 (5,69-21,97)	2/ 4,3 (0,42-11,8)	5/ 15,2 (5,16-29,16)	3/ 6,7 (1,32-15,69)	3/ 10,0 (2,03-23,04)
Концентрична гіпертрофія	37/ 40,2 (30,47-50,37)	15/ 23,8 (14,19-35,01)	21/ 44,7 (30,88-58,92)	9/ 27,3 (13,68-43,49)	16/ 35,6 (22,38-49,96)	6/ 20,0 (7,89-35,91)
Ексцентрична гіпертрофія	0	1/ 1,6 (0-6,11)	0	0	0	1/ 3,3 (0-12,58)
Нормальна геометрія	23/ 25,0 (16,73-34,31)	16/ 25,4 (15,5-36,78)	10/ 21,3 (10,9-33,98)	8/ 24,2 (11,39-40,07)	13/ 28,9 (16,73-42,84)	8/ 26,7 (12,66-43,63)

Як з'ясувалось, патологічне ремоделювання ЛШ (табл. 4.3) було присутнє в більшості пацієнтів загальної вибірки: за наявності  $MBG = 3$  (група А) у 40,2 % випадків спостерігали концентричну гіпертрофію, у 29,3 % концентричне, а в 5,4 % – ексцентричне ремоделювання ЛШ. За наявності  $MBG \leq 2$  (група Б) концентрична гіпертрофія ЛШ була виявлена в 23,8 % хворих, ексцентрична в 1,6 %; концентричне ремоделювання було наявне в 36,5 % й ексцентричне – у 12,7 % пацієнтів. Отже, знижена реперфузія міокарда супроводжувалась переважанням концентричного ( $p = 0,384$ ) й ексцентричного ( $p = 0,161$ ) ремоделювання, а також ексцентричної гіпертрофії ЛШ ( $p = 0,038$ ), задовільна ж міокардіальна реперфузія – концентричної гіпертрофії ЛШ ( $p=0,041$ ). Нормальна геометрія ЛШ була відмічена практично в кожного четвертого пацієнта, незалежно від ефективності відновлення перфузії міокарда.

У пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19,  $n = 80$ ) при  $MBG = 3$  (підгрупа 1а) домінувала концентрична гіпертрофія – 44,7 % випадків; концентричне ремоделювання та нормальна геометрія спостерігались у 29,0 та 21,3 % осіб відповідно. Частота ексцентричного ремоделювання у цій підгрупі була мінімальною – 4,3 % випадків. За умов недостатньої міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (підгрупа 1б) частота концентричної гіпертрофії зменшувалась до 27,3 %, тоді як частка концентричного ремоделювання зростала до

33,3 %, а ексцентричного – до 15,2 %. Нормальна геометрія виявлялась у 24,2 % осіб випадків, ексцентричної гіпертрофії в цій підгрупі не зареєстровано.

У пацієнтів групи Б (без перенесеного COVID-19,  $n = 75$ ) при MBG 3 частота концентричної гіпертрофії становила 35,6 %, концентричного ремоделювання – 28,9 %, нормальної геометрії – 28,9 %; ексцентричне ремоделювання спостерігалось у 6,7 % осіб. У підгрупі пацієнтів 2б, без перенесеного COVID-19 з  $MBG \leq 2$ , частота концентричного ремоделювання досягала 40,0 %, концентричної гіпертрофії – 20,0 %, ексцентричного ремоделювання – 10,0 %, а ексцентрична гіпертрофія реєструвалась у 3,3 % випадків. Частка пацієнтів з нормальною геометрією лівого шлуночка складала 26,7 %.

Таким чином, недостатнє відновлення міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) асоціюється зі зсувом структури геометрії ЛШ у бік менш сприятливих варіантів ремоделювання, зокрема зі зростанням частоти концентричного та ексцентричного ремоделювання та появою ексцентричної гіпертрофії. У пацієнтів з перенесеним COVID-19 ці зміни характеризуються більшою часткою концентричної гіпертрофії за умов оптимальної реперфузії та зменшенням її частоти при недостатньому відновленні мікроvasкулярного кровоплину, з одночасним зростанням концентричного та ексцентричного (суттєвим) ремоделювання.

Аналіз типів геометрії ЛШ проводили в межах підгруп з певними ЧР. Відсоткове співвідношення розраховували від загальної кількості пацієнтів у відповідній підгрупі. Слід зазначити, що окремі пацієнти мали поєднання кількох чинників ризику, у зв'язку з чим вони враховувались у кількох підгрупах аналізу, що не впливало на коректність внутрішньогрупових розрахунків (табл. 4.4).

У таблиці наведено показники ЕхоКГ у пацієнтів з оптимальним відновленням міокардіальної перфузії (група А – ТІМІ 3,  $MBG = 3$ ,  $n = 92$ ) залежно від наявності основних чинників ризику: АГ, ЦД, перенесеного COVID-19 та ожиріння. Як зазначено вище, окремі пацієнти мали поєднання двох і більше факторів ризику, у зв'язку з чим вони враховувались у відповідних підгрупах аналізу; сумарна кількість пацієнтів у підгрупах за ЧР перевищує загальну кількість групи А, що не є

методологічною помилкою та не впливає на коректність внутрішньогрупових порівнянь.

Таблиця 4.4

**Структурно-функціональні показники міокарда в пацієнтів із STEMI (перший-другий день стаціонарного лікування) з оптимальним відновленням міокардіальної перфузії (MBG = 3) залежно від чинників ризику**

Показники	Артеріальна гіпертензія, n=65	Цукровий діабет, n=16	COVID-19, n=47	Ожиріння, n=29
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,4 ±0,2	2,5±0,2	2,4±0,2	2,4±0,2
ТМШП, см	1,3±0,2	1,2±0,2	1,3±0,2	1,3±0,2
КДР ЛШ, см	4,7±0,6	4,6±1,1	4,7±0,7	4,8±0,5
ТЗС ЛШ, см	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,2
ФВ ЛШ, %	48,1±10,0	46,0±12,6	48,7±9,5	48,2±9,0
Діаметр висхідної Ао, см	3,3±0,4	3,3±0,3	3,3±0,4	3,2±0,4
Передньо-задній розмір ЛП, см	3,9±0,5	3,9±0,5	3,9±0,4	3,9±0,5
ТАС	110,0±14,4	108,3±16,8	110,6±15,9	111,5±14,7

Аналіз показників правих відділів серця не виявив суттєвих відмінностей залежно від ЧР. Передньо-задній розмір ПШ був співставним у пацієнтів з АГ (2,4 ± 0,2 см), COVID-19 (2,4 ± 0,2 см) та ожирінням (2,4 ± 0,2 см), тоді як у хворих із ЦД спостерігалась тенденція до більших середніх значень (2,5 ± 0,2 см), що може відображати більшу залученість правих відділів серця за наявності метаболічних порушень. Товщина МШП залишалась підвищеною у всіх підгрупах (з тим чи іншим ЧР) і становила 1,3 ± 0,2 см у пацієнтів з АГ, COVID-19 та ожирінням, в той же час у хворих із ЦД цей показник був дещо меншим (1,2 ± 0,2 см), що може свідчити про

менш виразний гіпертрофічний компонент ремоделювання за наявності цього ЧР. КДР ЛШ в усіх групах залишався збільшеним і коливався від  $4,6 \pm 1,1$  см у пацієнтів з ЦД до  $4,8 \pm 0,5$  см у хворих з ожирінням, що свідчить про збереження дилатаційного компонента ремоделювання навіть за умов оптимальної мікровазулярної реперфузії. ТЗС ЛШ була практично однаковою у всіх підгрупах ( $1,1 \pm 0,1-0,2$  см). ФВ ЛШ у пацієнтів групи А (з MBG = 3) залишалась помірно зниженою в усіх підгрупах, з мінімальними значеннями у хворих на ЦД ( $46,0 \pm 12,6$  %) та дещо вищими показниками у пацієнтів з ожирінням ( $48,2 \pm 9,0$  %) і перенесеним COVID-19 ( $48,7 \pm 9,5$  %). Отже, навіть за оптимального відновлення перфузії наявність метаболічних порушень асоціюється з менш повним відновленням насосної функції міокарда. Діаметр висхідної аорти та передньо-задній розмір ЛП були практично однаковими в усіх підгрупах (Ao –  $3,2-3,3$  см; ЛП –  $3,9 \pm 0,4-0,5$  см), що вказує на відсутність суттєвого впливу окремих ЧР на ці структурні параметри за умов адекватної реперфузії.

Показник ТАС, як непрямий маркер легеневої гіпертензії, був зниженим у всіх підгрупах та коливався від  $108,3 \pm 16,8$  мс у пацієнтів із ЦД до  $111,5 \pm 14,7$  мс у хворих з ожирінням, що є нижчим, ніж у групі практично здорових осіб, і свідчить про наявність ознак легеневої гіпертензії навіть за умов оптимального відновлення міокардіальної перфузії, з більш вираженою тенденцією до зниження ФВ у пацієнтів із метаболічними порушеннями.

Таким чином, у пацієнтів з оптимальним відновленням міокардіальної перфузії (група А – MBG = 3, TIMI 3) основні структурно-функціональні показники міокарда є загалом співставними між підгрупами з окремими ЧР. Водночас наявність ЦД та ожиріння асоціюється з тенденцією до більш вираженої дилатації ЛШ, нижчої ФВ та більшого зниження показника ТАС, що може свідчити про їх несприятливий вплив на процеси відновлення міокарда навіть за умов адекватної мікровазулярної реперфузії.

У таблиці 4.5 наведено розподіл типів геометрії ЛШ у пацієнтів із STEMI та оптимальним відновленням міокардіальної перфузії (група А) залежно від наявності основних ЧР – АГ, ЦД, перенесеного COVID-19 та ожиріння.

Таблиця 4.5

**Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів з оптимальним відновленням міокардіальної перфузії залежно від чинників ризику (перший-другий день стаціонарного лікування)**

Типи геометрії ЛШ	Артеріальна гіпертензія, n=65	Цукровий діабет, n=16	COVID-19, n=47	Ожиріння, n=29
Концентричне ремоделювання	19 29,2%	4 25,0%	14 29,8%	7 24,1%
Ексцентричне ремоделювання	3 4,6%	2 12,5%	2 4,3%	3 10,3%
Концентрична гіпертрофія	27 41,5%	5 31,3%	21 44,7%	15 51,7%
Ексцентрична гіпертрофія	0	0	0	0
Нормальна геометрія	16 24,6%	5 31,2%	10 21,3%	4 13,8%

У пацієнтів з АГ домінувала концентрична гіпертрофія ЛШ, яка виявлялась у 41,5 % випадків. Концентричне ремоделювання за наявності цього ЧР спостерігалось у 29,2 %, нормальна геометрія реєструвалась у 24,6 % осіб. Частота ексцентричного ремоделювання була мінімальною і становила 4,6 %. Ознак ексцентричної гіпертрофії в цій підгрупі не відмічено. Серед пацієнтів із ЦД також переважала концентрична гіпертрофія (31,3 % випадків), однак частка нормальної геометрії була відносно вищою – 31,2 %. Концентричне ремоделювання виявлялось у 25,0 % осіб, ексцентричне ремоделювання спостерігалось у 12,5 %. У пацієнтів з перенесеним COVID-19 найчастішою також була концентрична гіпертрофія ЛШ – у 44,7 % випадків. Концентричне ремоделювання в цих хворих спостерігалось у 29,8 % осіб, нормальна геометрія – у 21,3 %. Частота ексцентричного ремоделювання була низькою і становила 4,3 %. У пацієнтів з ожирінням домінування концентричної

гіпертрофії було найбільш вираженим і досягало 51,7 %. Концентричне ремоделювання реєструвалось у 24,1 % випадків, нормальна геометрія – лише у 13,8 %, що є найнижчим показником серед усіх підгруп. Ексцентричне ремоделювання виявлялось у 10,3 % осіб. Для ілюстрації переважання окремих типів ремоделювання у пацієнтів з ожирінням додатково використано секторну діаграму (рис. 4.1).

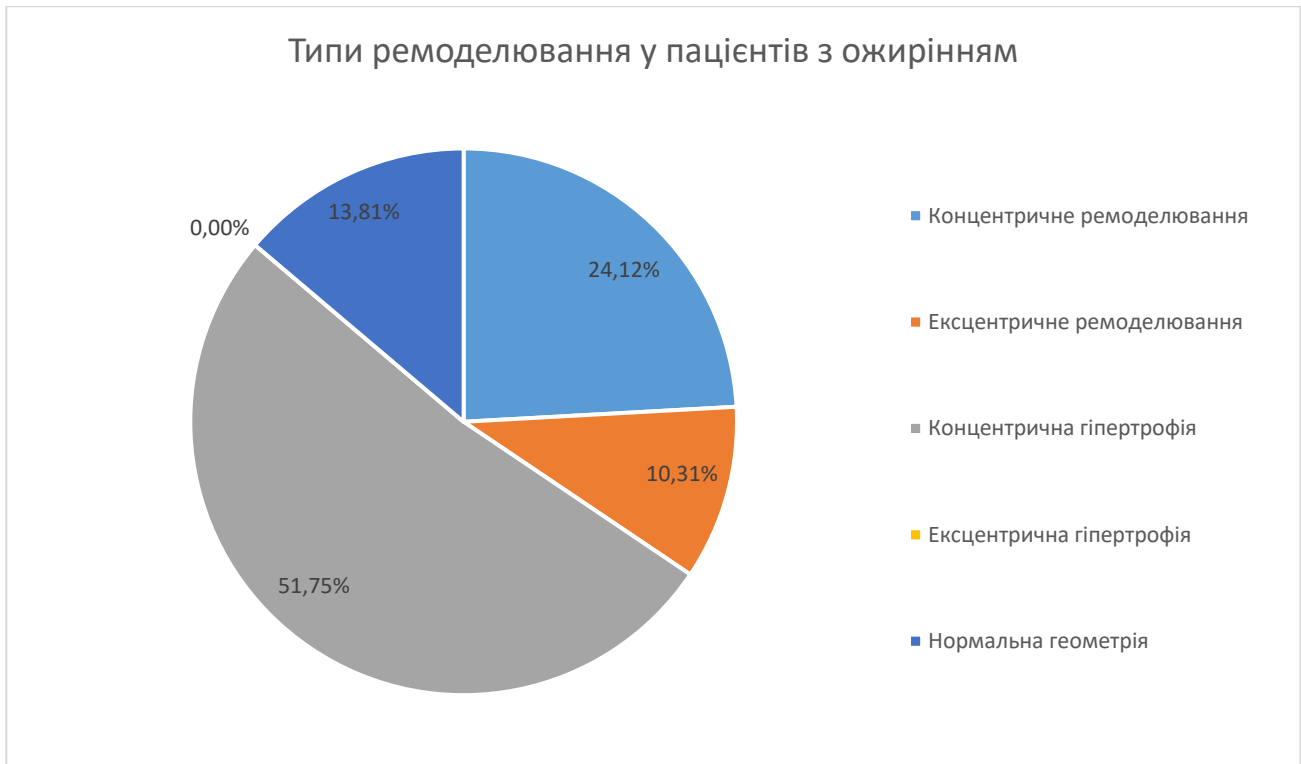


Рисунок 4.1 – Типи ремоделювання в пацієнтів з ожирінням (група А – ТІМІ 3, MBG = 3)

Таким чином, у пацієнтів із STEMІ та оптимальним відновленням міокардіальної перфузії домінуючим типом геометрії ЛШ є концентрична гіпертрофія, незалежно від наявності окремих чинників ризику. Найбільш несприятливий профіль геометрії ЛШ виявився в пацієнтів з ожирінням (рис. 4.1), у яких відзначено максимальну частку концентричної гіпертрофії та мінімальну – нормальної геометрії. Наявність ЦД асоціюється з відносно більшою збереженістю нормальної геометрії, тоді як ексцентричні варіанти ремоделювання трапляються рідше (ексцентрична гіпертрофія – 0 випадків) та не мають домінуючого значення в умовах оптимальної міокардіальної перфузії.

У таблиці 4.6 наведено структурно-функціональні показники міокарда за даними ЕхоКГ у пацієнтів із STEMI та недостатнім відновленням міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) – залежно від наявності основних ЧР.

Таблиця 4.6

**Структурно-функціональні показники міокарда (перший-другий день стаціонарного лікування) у пацієнтів із STEMI і з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії (група Б,  $MBG \leq 2$ ), залежно від чинників ризику**

Показники	Артеріальна гіпертензія, n=56	Цукровий діабет, n=20	COVID-19, n=33	Ожиріння, n=24
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,4±0,3	2,4±0,3	2,4±0,2	2,4±0,3
ТМШП, см	1,3±0,2	1,3±0,2	1,3±0,2	1,2±0,2
КДР ЛШ, см	4,8±0,5	4,8±0,5	4,9±0,6	4,9±0,6
ТЗС ЛШ, см	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1
ФВ ЛШ, %	46,7±9,5	45,0±9,1	46,8±9,4	45,3±8,5
Діаметр висхідної Ао, см	3,3±0,3	3,3±0,3	3,3±0,3	3,3±0,4
Передньо-задній розмір ЛП, см	4,0±0,5	4,2±0,5	4,0±0,5	4,1±0,5
Тас	115,1±11,7	114,9±11,2	115,9±13,1	113,2±16,4

Аналіз показників ПШ показав відсутність суттєвих відмінностей між підгрупами залежно від чинника ризику: передньо-задній розмір ПШ був практично однаковим і становив  $2,4 \pm 0,2-0,3$  см. Аналогічно, товщина МШП залишалась підвищеною у всіх підгрупах і коливалась у межах 1,2-1,3 см. КДР ЛШ був збільшеним у всіх підгрупах пацієнтів із  $MBG \leq 2$  і становив  $4,8 \pm 0,5$  см у хворих з артеріальною гіпертензією та ЦД,  $4,9 \pm 0,6$  см в осіб з перенесеним COVID-19 та у пацієнтів з ожирінням. Такі результати вказують на виражений дилатаційний

компонент ремоделювання ЛШ за умов недостатньої мікроваскулярної реперфузії – незалежно від чинника ризику. ТЗС ЛШ у всіх підгрупах залишалась стабільною та становила  $1,1 \pm 0,1$  см. ФВ ЛШ у пацієнтів групи Б була помірно зниженою в усіх підгрупах і коливалась від  $45,0 \pm 9,1$  % у хворих на ЦД до  $46,8 \pm 9,4$  % у пацієнтів з перенесеним COVID-19. Деяко нижчі значення ФВ ЛШ у пацієнтів з метаболічними порушеннями (ЦД та ожиріння –  $45,0 \pm 9,1$  та  $45,3 \pm 8,5$  відповідно) можуть свідчити про їх несприятливий вплив на відновлення насосної функції міокарда за умов неадекватної реперфузії. Діаметр висхідної аорти та передньо-задній розмір ЛП істотно не відрізнялись між підгрупами і становили відповідно  $3,3 \pm 0,3$ – $0,4$  см та  $4,0$ – $4,2$  см. Водночас збільшення розмірів ЛП у всіх підгрупах відображає збереження підвищеного тиску наповнення ЛШ та діастолічної дисфункції. Показник ТАС був зниженим у всіх підгрупах пацієнтів із  $MBG \leq 2$  і коливався від  $113,2 \pm 16,4$  мс у пацієнтів з ожирінням до  $115,9 \pm 13,1$  мс у хворих з перенесеним COVID-19, що є достовірно нижчим, ніж у практично здорових осіб та свідчить про персистенцію легеневої гіпертензії за умов недостатнього відновлення мікроваскулярної перфузії незалежно від провідного чинника ризику.

Таким чином, у пацієнтів групи Б – із недостатнім відновленням міокардіальної перфузії структурно-функціональні зміни міокарда мають більш однорідний та несприятливий характер незалежно від конкретного чинника ризику. Провідними ознаками є дилатація ЛШ, зниження ФВ, збільшення розмірів ЛП та персистенція легеневої гіпертензії, що підкреслює визначальну роль неадекватної мікроваскулярної реперфузії у формуванні несприятливого ремоделювання міокарда в пацієнтів із STEMI.

У таблиці 4.7 наведено розподіл типів геометрії ЛШ у пацієнтів із STEMI за умов недостатнього відновлення міокардіальної перфузії (група Б,  $MBG \leq 2$ ) – залежно від наявності окремих чинників ризику. Слід зазначити, що у цій групі пацієнтів, із недостатнім відновленням міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ), був виявлений один випадок ексцентричної гіпертрофії ЛШ у пацієнта без наявних традиційних ЧР (артеріальної гіпертензії, ЦД, перенесеного COVID-19 чи ожиріння). У зв'язку з цим даний випадок не увійшов до жодної з підгруп аналізу за чинниками

ризик, що пояснює відсутність даних про ексцентричну гіпертрофію в таблиці. В той же час, наявність ексцентричної гіпертрофії у пацієнта без ідентифікованих ЧР може свідчити про визначальну роль неадекватної мікроваскулярної реперфузії у формуванні несприятливого типу ремоделювання ЛШ.

Таблиця 4.7

**Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії залежно від чинників ризику (перший-другий день стаціонарного лікування)**

	Артеріальна гіпертензія, n=56	Цукровий діабет, n=20	COVID-19, n=33	Ожиріння, n=24
Концентричне ремоделювання	22 39,3%	6 30,0%	11 33,3%	8 33,3%
Ексцентричне ремоделювання	8 14,3%	3 15,0%	5 15,2%	4 16,7%
Концентрична гіпертрофія	14 25,0%	9 45,0%	9 27,3%	5 20,8%
Ексцентрична гіпертрофія	0	0	0	0
Нормальна геометрія	12 21,4%	2 10,0%	8 24,2%	7 29,2%

У пацієнтів з АГ провідним типом геометрії ЛШ було концентричне ремоделювання, яке виявлялось у 39,3 % випадків. Концентрична гіпертрофія спостерігалась у 25,0 % осіб, нормальна геометрія – в 21,4 %. Ексцентричне ремоделювання реєструвалось у 14,3 % хворих. Серед пацієнтів із ЦД (рис. 4.2) домінувала концентрична гіпертрофія ЛШ, частота якої досягала 45,0 %. Частка концентричного ремоделювання становила 30,0 %, а нормальна геометрія була

zareєстрована лише у 10,0 % пацієнтів, що є найнижчим показником серед усіх підгруп. У 15,0 % хворих з ЦД виявлене ексцентричне ремоделювання ЛШ.

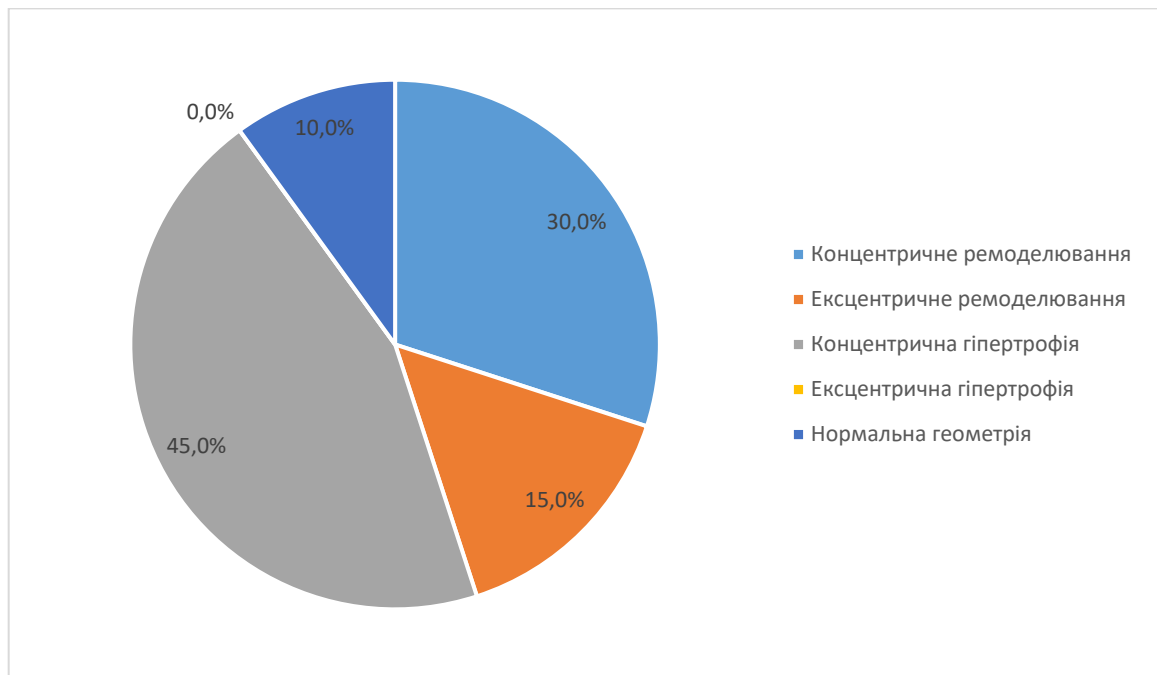


Рисунок 4.2 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у пацієнтів із цукровим діабетом та недостатнім відновленням міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ )

У пацієнтів з перенесеним COVID-19 найбільш поширеним типом геометрії ЛШ також було концентричне ремоделювання – 33,3 % випадків. Ексцентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія реєструвались з частотою 15,2 та 27,3 % відповідно. Нормальна геометрія зберігалась у 24,2 % пацієнтів, ексцентричної гіпертрофії не спостерігалось. У підгрупі пацієнтів з ожирінням структура геометрії ЛШ характеризувалась переважанням концентричне ремоделювання, що виявлялось у 33,3 % випадків. Ексцентричне ремоделювання було наявним у 16,7 % хворих, концентрична гіпертрофія у 20,8 % (5 осіб). В той же час, нормальна геометрія зберігалась у 29,2 % пацієнтів, що є найвищим показником серед усіх підгруп.

Таким чином, у пацієнтів із недостатнім відновленням міокардіальної перфузії (група Б) домінують несприятливі варіанти геометрії ЛШ, насамперед концентричне та ексцентричне ремоделювання. Наявність ЦД асоціюється з максимальною часткою концентричної гіпертрофії та мінімальною збереженістю нормальної геометрії, тоді

як у пацієнтів з ожирінням, незважаючи на недостатню реперфузію, частіше зберігається нормальна геометрія ЛШ.

#### **4.3 Ранні прояви серцевої недостатності у пацієнтів із STEMI, з врахуванням перенесеного COVID-19 та інших чинників ризику, а також активності системного запалення та ефективності реперфузії міокарда**

Проведено кореляційний аналіз показників міокардіальної перфузії та структурно-функціонального стану ЛШ (перша-друга доба стаціонарного лікування). За результатами аналізу виявлено достовірний прямий зв'язок між ступенем відновлення міокардіальної перфузії за шкалою MBG та ФВ ЛШ. Значення коефіцієнта кореляції склало  $r = 0,259$  при  $p = 0,0011$ . Отже, у пацієнтів із STEMI кращий рівень мікроваскулярної реперфузії після первинного ЧКВ асоціюється з вищою скоротливою здатністю міокарда. Одночасно встановлено достовірний обернений кореляційний зв'язок між показником MBG та КДР ЛШ. Коефіцієнт кореляції  $r = -0,178$  при  $p = 0,026$ , що вказує на асоціацію між гіршим відновленням міокардіальної перфузії та більшими розмірами ЛШ, тобто з більш вираженими проявами дилатаційного ремоделювання.

Отримані результати підтверджують, що ефективність мікроваскулярної реперфузії є важливим чинником, пов'язаним як з відновленням насосної функції ЛШ, так і з обмеженням процесів патологічного ремоделювання міокарда в ранньому післяінфарктному періоді.

Проведено кореляційний аналіз, який дозволив оцінити взаємозв'язок ефективності мікроваскулярної перфузії міокарда за шкалою MBG з маркерами ранніх проявів СН (NT-proBNP) та системного запалення (СРП) у пацієнтів з різними факторами ризику. Результати відображено в таблиці 4.8.

У всіх підгрупах пацієнтів виявлено слабкий обернений або відсутній кореляційний зв'язок між показником MBG та рівнем NT-proBNP. Зокрема, практично відсутнім був такий кореляційний зв'язок у пацієнтів з АГ ( $r = -0,01$ ,  $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.8

**Кореляційні зв'язки між MBG та біомаркерами NT-proBNP й С-реактивним протеїном у пацієнтів із STEMI з різними чинниками ризику**

Показники	Артеріальна гіпертензія, n=65	Цукровий діабет, n=16	COVID-19, n=47	Ожиріння, n=29
NT-proBNP (нг/мл)	r= -0,01 p= 0,91	r= -0,17 p= 0,51	r= -0,216 p= 0,048	r= -0,19 p= 0,169
СРП (мг/л)	r=-0.137 p= 0,132	r= -0,130 p= 0,44	r= -0,323 p= 0,0033	r= -0,31 p= 0,022

Водночас у підгрупі пацієнтів з перенесеним COVID-19 встановлено достовірний слабкий обернений кореляційний зв'язок між MBG та рівнем NT-proBNP ( $r = -0,216$ ;  $p = 0,048$ ), що свідчить про асоціацію гіршого відновлення мікроциркуляторної перфузії з вищою нейрогуморальною активацією та більш вираженими ранніми проявами СН в цієї категорії хворих. У пацієнтів з ожирінням та ЦД кореляційний зв'язок між MBG та NT-proBNP був слабким і статистично незначущим ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,169$  та  $r = -0,17$ ,  $p = 0,51$ ).

Отже, згідно з отриманими даними, зв'язок між ефективністю мікроциркуляторної реперфузії та нейрогуморальною активацією є найбільш вираженим саме у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що може відображати поєднання мікросудинної дисфункції та постінфекційного ураження міокарда.

На відміну від NT-proBNP, при аналізі взаємозв'язку MBG з рівнем СРП виявлено більш виражені та клінічно значущі закономірності. У підгрупі пацієнтів з перенесеним COVID-19 встановлено достовірний, середньої сили, обернений кореляційний зв'язок між MBG та СРП ( $r = -0,323$ ;  $p = 0,0033$ ), що свідчить про поєднання гіршої мікроциркуляторної перфузії з вищою активністю системного запалення. Аналогічно, у пацієнтів з ожирінням виявлено достовірний обернений, середньої сили кореляційний зв'язок між MBG та СРП ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,022$ ), що підтверджує роль хронічного низькоінтенсивного запалення у формуванні

мікрovasкулярної дисфункції. У пацієнтів з АГ та ЦД кореляційні зв'язки між MBG і СРП були слабкими і статистично незначущими ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, результати кореляційного аналізу свідчать, що ефективність мікрovasкулярної реперфузії міокарда у пацієнтів із STEMI найбільш тісно пов'язана з активністю системного запалення та нейрогуморальною активацією у хворих з перенесеним COVID-19. Виявлені обернені кореляційні зв'язки між MBG, СРП та NT-proBNP у цій підгрупі підкреслюють патогенетичну роль постінфекційного запалення і пов'язаної з некрозом міокарда нейрогуморальної активації у формуванні мікросудинної дисфункції та недостатнього відновлення перфузії міокарда після стентування ПКА.

#### **4.4 Динаміка показників ЕхоКГ у пацієнтів із STEMI (з врахуванням перенесеного COVID-19) упродовж 6 тижнів лікування із застосуванням в складі комплексної терапії іНЗКТГ2**

Проаналізовано особливості динаміки показників ЕхоКГ упродовж 6 тижнів спостереження. До уваги брали вплив на зміни показників застосування в складі комплексного лікування інгібіторів НЗКТГ 2 – дапагліфлозину / емплагліфлозину. Результати значень показників через 6 тижнів лікування відображено в таблиці 4.9. Для порівняння їх рівнів з вихідними параметри показників при поступленні в стаціонар наведено в таблиці 4.10.

*Таблиця 4.9*

#### **Ехокардіографічні показники пацієнтів із STEMI через 6 тижнів лікування, з врахуванням перенесеного COVID-19**

Показники	Всі пацієнти		Пацієнти з перенесеним COVID-19		Пацієнти без перенесеного COVID-19		Група практично здорових осіб
	іНЗКТГ+	іНЗКТГ-	іНЗКТГ+	іНЗКТГ-	іНЗКТГ+	іНЗКТГ-	
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,4±0,2 #p≤0,01 *p=0,76	2,4±0,2 #p≤0,01 *p=0,50	2,4±0,1 #p≤0,01 *p=0,80	2,5±0,1 #p≤0,01 *p=0,75	2,4±0,2 #p≤0,05 *p=0,61	2,4±0,2 #p≤0,01 *p=0,42	2,1±0,2

## Продовження табл. 4.9

ТМШП, см	1,2±0,2 #p≤0,01 *p=0,04	1,2±0,1 #p≤0,01 *p=0,06	1,2±0,2 #p≤0,01 *p=0,40	1,2±0,1 #p≤0,01 *p=0,75	1,1±0,1 #p≤0,01 *p=0,01	1,1±0,1 #p≤0,01 *p=0,02	0,9±0,1
КДР ЛШ, см	4,8±0,3 #p≤0,05 *p=0,66	4,9±0,6 #p=0,05 *p=0,19	4,9±0,3 #p≤0,01 *p=0,83	4,9±0,4 #p≤0,05 *p=0,28	4,6±0,4 #p=0,32 *p=0,44	4,8±0,6 #p=0,07 *p=0,56	4,3±0,6
ТЗС ЛШ, см	1,0±0,1 #p≤0,01 *p=0,17	1,1 ±0,1 #p≤0,01 *p=0,49	1,1±0,1 #p≤0,01 *p=0,78	1,1±0,1 #p≤0,01 *p=0,81	1,0±0,1 #p≤0,05 *p=0,39	1,0±0,1 #p=0,10 *p=0,09	0,9±0,1
ФВ ЛШ, %	49,7±7,9 #p≤0,01 *p=0,12	48,1±7,2 #p≤0,01 *p=0,90	47,0±8,8 #p≤0,01 *p=0,61	45,6±6,1 #p≤0,01 *p=0,61	49,4±7,8 #p≤0,01 *p=0,34	48,0±7,7 #p≤0,01 *p=0,93	60,0±3,8
Діаметр висхідної Ао, см	3,2±0,3 #p=0,11 *p=0,26	3,3±0,3 #p≤0,05 *p=1,00	3,3±0,4 #p=0,12 *p=0,99	3,6±0,2 #p≤0,01 *p=0,01	3,2±0,1 #p≤0,01 *p=0,20	3,3±0,3 #p≤0,01 *p=0,85	3,0±0,2
Передньо-задній розмір ЛП, см	3,7±0,5 #p≤0,01 *p=0,10	3,8±0,3 #p≤0,01 *p=0,96	3,9±0,4 #p≤0,01 *p=0,29	4,0±0,3 #p≤0,01 *p=0,62	3,6±0,5 #p≤0,01 *p=0,56	3,8±0,3 #p≤0,01 *p=0,85	2,8±0,6
Тас	112±14,0 #p≤0,01 *p=0,86	113±13,3 #p≤0,01 *p=0,81	112,4±6,5 #p≤0,01 *p=0,43	111,1±4,7 #p≤0,01 *p=0,73	111,3±8,6 #p≤0,01 *p=0,78	110,5±8,2 #p≤0,01 *p=0,80	126,3±6,4

Примітки: # - достовірність різниці у порівнянні з групою практично здорових осіб; \* - достовірність між групами при поступленні в стаціонар та під час 2-го візиту.

Згідно з даними таблиці 4.9, значення практично всіх показників через 6 тижнів лікування продовжували перебувати за межами референтних. В динаміці спостереження відмічено наступні зміни їх рівнів, у порівнянні з вихідними (останні наведені в таблиці 4.10).

Таблиця 4.10

**Ехокардіографічні показники пацієнтів із STEMI при госпіталізації (перший-другий день стаціонарного лікування)**

Показники	Всі пацієнти		Пацієнти з перенесеним COVID-19		Пацієнти без перенесеного COVID-19		Група практично здорових осіб
	iНЗКТГ+	iНЗКТГ-	iНЗКТГ+	iНЗКТГ-	iНЗКТГ+	iНЗКТГ-	
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,4±0,3 #p≤0,01	2,4±0,3 #p≤0,01	2,4±0,2 #p≤0,01	2,4±0,2 #p≤0,01	2,4±0,3 #p≤0,01	2,4±0,3 #p≤0,01	2,1±0,2

## Продовження табл. 4.10

ТМШП, см	1,3±0,2 #p≤0,01	1,2±0,2 #p≤0,01	1,3±0,2 #p≤0,01	1,2±0,2 #p≤0,01	1,2±0,2 #p≤0,01	1,2±0,2 #p≤0,01	0,9±0,1
КДР ЛШ, см	4,8±0,7 #p≤0,01	4,7±0,4 #p=0,066	4,9±0,8 #p≤0,01	4,7±0,4 #p=0,066	4,7±0,6 #p=0,056	4,7±0,4 #p=0,072	4,3±0,6
ТЗС ЛШ, см	1,1±0,1 #p≤0,01	1,1±0,2 #p≤0,01	1,1±0,1 #p≤0,01	1,1±0,1 #p≤0,01	1,1±0,1 #p≤0,01	1,1±0,2 #p≤0,01	0,9±0,1
ФВ ЛШ, %	45,5±9,7 #p≤0,01	47,8±9,1 #p≤0,01	44,8±9,2 #p≤0,01	44,4±6,1 #p≤0,01	46,4±10,4 #p≤0,01	47,7±10,6 #p≤0,01	60,0±3,8
Діаметр висхідної Ао, см	3,3±0,3 #p≤0,01	3,3±0,3 #p≤0,01	3,3±0,3 #p≤0,01	3,3±0,4 #p≤0,01	3,3±0,4 #p≤0,01	3,2±0,3 #p≤0,01	3,0±0,2
Передньо- задній розмір ЛП, см	3,9±0,4 #p≤0,01	3,8±0,5 #p≤0,01	4,0±0,4 #p≤0,01	3,9±0,5 #p≤0,01	3,7±0,5 #p≤0,01	3,8±0,4 #p≤0,01	2,8±0,6
Тас	111,7±14,6 #p≤0,01	112,6±13,9 #p≤0,01	109,6±15,5 #p≤0,01	110,1±14,2 #p≤0,01	110,3±14,1 #p≤0,01	111,3±12,9 #p≤0,01	126,3±6,4

Примітка. # - достовірність різниці у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Так, застосування іНЗКТГ2 сприяло достовірному зменшенню ТМШП в загальній вибірці пацієнтів ( $p = 0,04$ ) та у хворих групи 2 – без перенесеного COVID-19 ( $p = 0,01$ ). У цих же хворих спостерігалась виразніша, у порівнянні з пацієнтами без застосування іНЗКТГ2, тенденція до збільшення ФВ ЛШ, а в пацієнтів групи 2 – до зменшення КДР ЛШ.

**Висновки до розділу 4.** У пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19) незалежно від ступеня відновлення міокардіальної перфузії наявне збільшення розмірів ПШ і ЛП, ТМШП, ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, діаметра висхідної Ао, а також зниження ФВ ЛШ і показника ТАС, непрямого ехокардіографічного маркера легеневої гіпертензії ( $p < 0,05$ ). Аналогічно, ЕхоКГ показники у пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) теж істотно відрізняються від показників практично здорових осіб.

У пацієнтів обох підгруп із недостатнім відновленням мікроваскулярної перфузії (1б, 2б –  $MBG \leq 2$ ) наявна тенденція до більш виражених змін структурно-функціонального стану міокарда у порівнянні з хворими з оптимальною перфузією ( $MBG = 3$ ) ( $p > 0,05$ ). Спостерігалась тенденція до більших розмірів ПШ у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в обох підгрупах, у порівнянні з відповідними у хворих підгруп 2а і 2б (без

перенесеного COVID-19), що свідчить про тісний зв'язок підвищення легеневого судинного опору не лише з ефективністю відновлення мікрovasкулярної перфузії міокарда, а й із наявністю перенесеної коронавірусної інфекції.

Недостатнє відновлення міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) асоціюється зі зсувом структури геометрії ЛШ у бік менш сприятливих варіантів ремоделювання, зокрема зі зростанням частоти концентричного та ексцентричного ремоделювання та появою ексцентричної гіпертрофії. У пацієнтів з перенесеним COVID-19 ці зміни характеризуються більшою часткою концентричної гіпертрофії за умов оптимальної реперфузії та зменшенням її частоти при недостатньому відновленні мікрovasкулярного кровоплину, з одночасним зростанням концентричного та ексцентричного (суттєвим) ремоделювання.

Значення практично всіх показників в досліджуваних пацієнтів через 6 тижнів лікування продовжували перебувати за межами референтних. Застосування іНЗКТГ2 сприяло достовірному зменшенню ТМШП в загальній вибірці пацієнтів ( $p = 0,04$ ) та у хворих без перенесеного COVID-19 ( $p = 0,01$ ). У цих же пацієнтів спостерігається виразніша, у порівнянні з хворими без застосування іНЗКТГ2, тенденція до збільшення ФВ ЛШ та до зменшення КДР ЛШ.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [9, 10] та апробовані на наукових форумах [2].

## РОЗДІЛ 5

### АРИТМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19; ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ ЇХ ПОЯВИ ВІД ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕРФУЗІЇ МІОКАРДА

Поява аритмій після реперфузії міокарда заслуговує особливої уваги – вони можуть бути не лише проявом відновлення кровопостачання після відкриття КА (наприклад, класичний ПІВР), але й маркером реперфузійного ушкодження міокарда та мікрovasкулярної дисфункції, а також провісниками появи в післяінфарктний період загрозливих для життя аритмій.

Розділ присвячений аналізу аритмій, зареєстрованих під час ДМ ЕКГ в пацієнтів із STEMI упродовж 24 годин після стентування ПКА, а також через 6 тижнів спостереження, з врахуванням наявності перенесеної коронавірусної хвороби та ефективності відновлення перфузії міокарда.

#### 5.1 Суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, які виникали упродовж 24 год після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI

У пацієнтів груп А і Б реєструвались надшлуночкові порушення ритму – екстрасистоли (ЕС) та епізоди суправентрикулярних тахікардій (СВТ) (табл. 5.1).

*Таблиця 5.1*

**Суправентрикулярні аритмії, які виникали в пацієнтів із STEMI упродовж 24 год після стентування ПКА залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда (значення показників: Me (Q1–Q3))**

Показники	Група А, n=92 TIMI-3, MBG = 3	Група Б, n=63 TIMI-3, MBG ≤ 2
- Загальна кількість ЕС	488,0 (29,0;819,0)	487,0 (139,5;4000,0)
- Ізольовані ЕС	451,0 (31,0;620,5)	455,0 (95,5;3761,0)

## Продовження табл. 5.1

- Пари ЕС	12,0 (2,5;12,5)	18,5 (2,0;49,3)
- ЕС, триплети	2,0 (1,0;6,5)	5,0 (1,8;12,0)
- ЕС, бігемінії	21,0 (2,0;384,0)	36,5 (12,8;321,0)
- ЕС, тригемінії	6,0 (1,8;30,8)	28,0 (9,3;75,3)
- Пробіжки СВТ	3,5 (2,5;4,3)	9,0 (6,0;12,0)
- Пароксизми СВТ	1,5 (1,0;2,0)	2,0 (1,8;3,3)
- Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму СВТ	8,0 (6,0;9,0)	33,3 (25,3;36,0)
- Тривалість найдовшого пароксизму СВТ (с)	4,6 (4,0;7,7)	10,1 (2,4;17,3)

Згідно з отриманими результатами, в пацієнтів обох груп загальна кількість суправентрикулярних ЕС (СВЕ), а також кількість ізольованих були практично однаковими ( $p=0,310$  і  $p=0,282$  відповідно), проте спостерігалась виражена тенденція до переважання частоти їх виникнення у хворих з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ), у порівнянні з оптимальним ( $MBG = 3$ ), парних ЕС, їх триплетів, епізодів бі-, тригеміній та СВТ ( $p \geq 0,05$ ). Тривалість найдовшого пароксизму СВТ серед хворих групи 2 теж переважала відповідну в пацієнтів групи 1, без статистично значущої різниці між групами ( $p > 0,05$ ).

У пацієнтів обох груп (А і Б) виявлено теж і шлуночкові порушення ритму, частота їх появи та складність суттєво визначалися ефективністю відновлення мікроциркуляції в міокарді після стентування ІПКА (табл. 5.2).

Згідно з отриманими результатами, ШЕ мали тенденцію до більшої кількості у пацієнтів із неповним відновленням мікроперфузії міокарда після стентування ІПКА (група Б – 1245,0 (502,8; 3759,5), в порівнянні з хворими з оптимальним відновленням (група А – 802,5 (315,0; 1051,0) ( $p = 0,450$ ). Переважно це були ізольовані ШЕ і їх кількість була достовірно більшою у пацієнтів групи Б (1126,5 (686,0; 3334,5)), у

порівнянні з відповідною у хворих групи А (666,0 (70,0;920,0),  $p = 0,030$ ). За умови недостатньо відновленої мікроциркуляції достовірно частіше, у порівнянні з її оптимальним відновленням, виявлялись також ШЕ «R на T» (142,0 (65,0; 172,0 і 40,0 (2,4;67,0) відповідно,  $p = 0,010$ ), триплети ШЕ (26,0 (12,0; 41,0) і 3,5 (1,8; 10,8) відповідно,  $p = 0,020$ ) та бігемінії (46,0 (16,0; 101,5) і 14,0 (4,0; 34,0 відповідно,  $p = 0,022$ ).

Таблиця 5.2

**Шлуночкові аритмії, які виникали у пацієнтів із STEMI упродовж 24 год після стентування ІІКА залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда (значення показників: Me (Q1–Q3))**

Показники	Група А, n=92 TIMI 3, MBG = 3	Група Б, n=63 TIMI 3, MBG $\leq$ 2	P
- Загальна кількість ШЕ	802,5 (315,0;1051,0)	1245,0 (502,8;3759,5)	0,45
- Ізольовані ШЕ	666,0 (70,0;920,0)	1126,5 (686,0;3334,5)	0,03
- ШЕ «R на T»	40,0 (2,4;67,0)	142,0 (65,0;172,0)	0,01
- Пари ШЕ	20,0 (3,8;32,5)	35,5 (14,5;132,5)	0,17
- ШЕ, триплети	3,5 (1,8;10,8)	26,0 (12,0;41,0)	0,02
- ШЕ, бігемінії	14,0 (4,0;34,0)	46,0 (16,0;101,5)	0,022
- ШЕ, тригемінії	8,0 (2,5;16,8)	5,5 (4,0;211,8)	0,38
- Пробіжки ШТ	3,0 (1,5;5,0)	3,5 (2,8;6,3)	0,57
- Пароксизми ШТ	2,5 (1,8;3,3)	13,0 (10,5;15,5)	0,05
- Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму ШТ	7,0 (5,5;15,0)	10,5 (4,8;17,5)	0,94
- Тривалість найдовшого пароксизму ШТ (с)	4,3 (2,2;17,4)	5,45 (2,2;9,4)	0,05

Примітки: p – достовірність різниці між групами; ШЕ – шлуночкові екстрасистоли; ШТ – шлуночкові тахікардії.

Серед пацієнтів групи Б ( $MBG \leq 2$ ), у порівнянні з групою А ( $MBG = 3$ ), спостерігалась виражена тенденція до переважання парних ШЕ (35,5 (14,5; 132,5) і 20,0 (3,8; 32,5) відповідно,  $p = 0,170$ ), «пробіжок» (3,5 (2,8; 6,3) і 3,0 (1,5; 5,0) відповідно,  $p = 0,570$ ) та епізодів ШТ (13,0 (10,5;15,5) і 2,5 (1,8;3,3) відповідно,  $p = 0,050$ ). Кількість серцевих скорочень під час найдовшого пароксизму ШТ була більшою у групі з  $MBG \leq 2$  – 10,5 (4,8; 17,5), порівняно з пацієнтами з  $MBG = 3$  – 7,0 (5,5; 15,0),  $p = 0,940$ . Тривалість найдовшого пароксизму ШТ теж була довшою за наявності неповного відновлення мікроциркуляції – 5,45 (2,2; 9,4), у порівнянні з хворими з повною реперфузією – 4,3 (2,2; 17,4) ( $p = 0,050$ ).

Отже, у пацієнтів групи Б – з недостатнім відновленням перфузії міокарда після стентування ІПКА ( $MBG \leq 2$ ) виникали складніші за характером шлуночкові аритмії, у порівнянні з хворими групи А – з оптимальною реперфузією ( $MBG = 3$ ), що є свідченням значно підвищеної електричної нестабільності міокарда, зумовленої порушенням мікросудинного кровоплину.

## **5.2 Характер суправентрикулярних аритмій залежно від наявності у пацієнтів перенесеного COVID-19 та іншої коморбідної патології – АГ, ЦД та ожиріння**

В кожній з досліджуваних груп проаналізовано характер суправентрикулярних аритмій залежно від наявності у пацієнтів коморбідної патології (КП) – перенесеного COVID-19, АГ, ЦД та ожиріння. Слід зауважити, що групи хворих (А і Б) за частотою виявлення вказаної КП були співставними. Порівняльні характеристики порушень ритму серця залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда наведено в таблицях А.5.1 і А.5.2 та графічно представлено на рисунках 5.1 і 5.2.

Аналіз суправентрикулярної ектопічної активності у пацієнтів із STEMI у випадку повного відновлення коронарного кровоплину, як епікардіального, так і на рівні мікроциркуляції (група А; ТІМІ 3,  $MBG = 3$ ; табл. 5.2), показав, що характер надшлуночкових аритмій та їх частота суттєво залежали від наявності певної КП.

Так, найбільша кількість СВЕ реєструвалась у пацієнтів з перенесеним COVID-19 – 369,0 (138,0; 843,0), що вказує на значну електричну нестабільність міокарда в таких хворих. У пацієнтів із АГ цей показник був меншим майже в 1,5 рази – 247,0 (11,0; 494,0), хоча статистично незначуще ( $p=0,100$ ). Значно менше СВЕ було виявлено у хворих із ЦД (65,5 (10,3; 2355,0)) та ожирінням (48,0 (28,3; 592,8)), у порівнянні з пацієнтами з COVID-19 в анамнезі ( $p=0,052$  і  $p=0,040$  відповідно). Подібна закономірність спостерігалась і щодо частоти реєстрації ізольованих СВЕ (табл. 5.2) ( $p < 0,05$  в усіх випадках).

Парні СВЕ частішими були за наявності ожиріння (19,0 (13,8; 21,5)), а також у пацієнтів із ЦД та перенесеним COVID-19 (по 12,0 ЕС у межах кватилів). Найменше парних ЕС було відмічено у випадку АГ – 9,0 (2,0; 19,0). Триплети СВЕ частіше реєструвались за наявності ЦД (38,5 (24,3; 52,8)); суттєво рідше виявлялись вони у пацієнтів із АГ (1,5 (1,0; 5,0)), а також у випадку перенесеного COVID-19 (3,0 (1,0; 10,5)) та ожиріння (3,0 (3,5; 3,3)). Достовірних відмінностей між показниками віднайдено не було.

У пацієнтів із COVID-19 в анамнезі досить часто спостерігались алоритмії – бігемінії (214,5 (12,0; 438,0)), а також тригемінії (16,0 (9,0; 75,0)). Значно рідше виникали алоритмії у хворих із ЦД (бі- й тригемінії – 29,8 (18,8; 43,0) і 2,8 (2,0; 16,0) випадків відповідно) та ожирінням (21,0 (20,0; 22,0) і 3,0 (3,5; 3,5) випадків бі- й тригеміній відповідно). Найменш часто реєструвались алоритмії за наявності АГ: серед таких пацієнтів відмічено 7,0 (1,5; 214,5) випадків бігеміній та 5,5 (1,3; 14,3) – тригеміній. Частота виникнення бігеміній за наявності перенесеного COVID-19 достовірно переважала відповідні за умови іншої КП.

«Пробіжки» та пароксизми СВТ реєструвались у групі 1 досить рідко, найчастіше – у пацієнтів із ожирінням (5,0 (4,5; 5,5) та 2,5 (1,8; 3,3) відповідно), в той час як за наявності іншої КП (АГ, перенесеного COVID-19, ЦД) їх кількість була дещо меншою (3,0 (2,0; 3,5) і 1,5 (1,0; 2,0); 2,5 (1,8; 3,3) і 2,0 (1,8; 2,5); 1,5 (1,3; 1,8) і 2,0 (1,5; 2,2) – відповідно,  $p > 0,05$ ).

Найменша середня кількість «пробіжок» та пароксизмів СВТ спостерігалась у хворих із ЦД, що, на нашу думку, може бути зумовлене формуванням кардіальної

автономної нейропатії, притаманної тривалому перебігу ЦД. За таких умов зменшується кількість тригерних надшлуночкових аритмій, що не є проявом «кращого» стану передсердь, а маркером пошкодження нервових волокон.

Отже, найбільше СВЕ у пацієнтів групи А (загальна кількість, ізольовані) реєструвалось за наявності перенесеного COVID-19, дещо менше – у хворих із АГ ( $p = 0,100$ ); у пацієнтів із COVID-19 в анамнезі частіше спостерігались алоритмії, а також тривалішими (5,4 (4,0;7,7) с), поряд з АГ (5,4 (4,6;10,0) с), були епізоди СВТ (рис. 5.1).

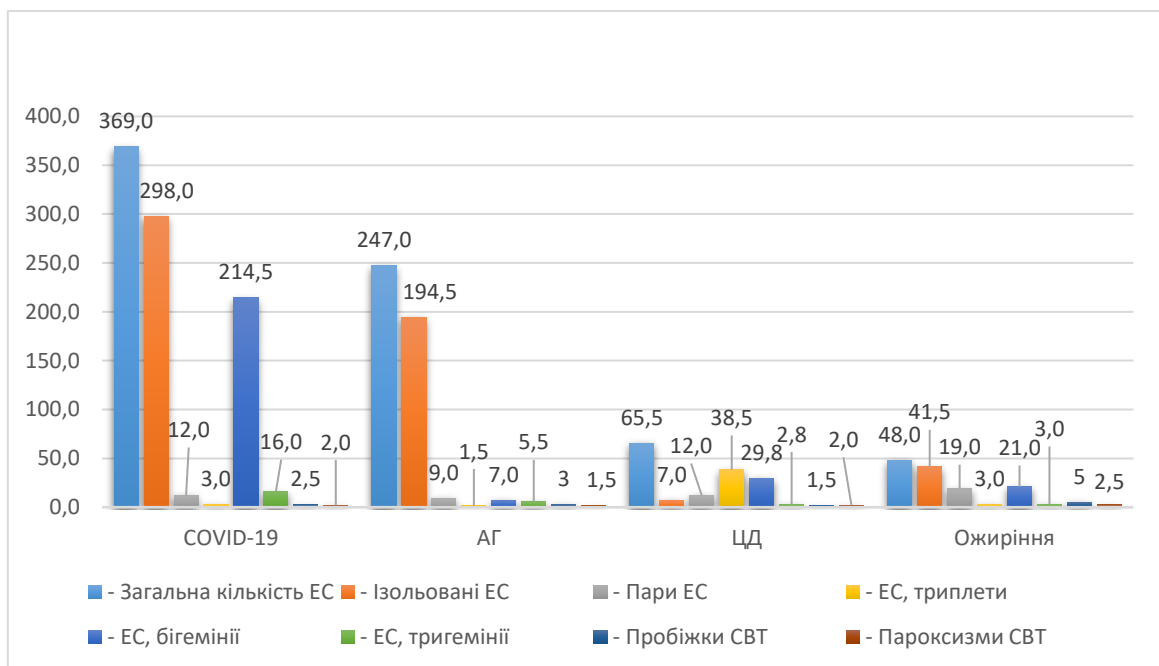


Рисунок 5.1 – Суправентрикулярні аритмії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від коморбідної патології (група А – ТІМІ 3, МВГ = 3)

Суправентрикулярні аритмії в пацієнтів групи Б (ТІМІ 3, МВГ  $\leq 2$ ) – з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії мали дещо інший характер (табл. А.5.2).

Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів із недостатнім відновленням мікросудинної перфузії (МВГ  $\leq 2$ ), незважаючи на досягнення оптимального

епікардіального кровоплину (TIMI 3), спостерігалась виражена надшлуночкова ектопічна активність, зокрема за наявності перенесеного COVID-19 та АГ. Так, загальна кількість СВЕ була найбільшою саме в пацієнтів з COVID-19 в анамнезі - 454,0 (67,0; 3500,0), що суттєво перевищувало показники інших груп. Досить значною була також кількість СВЕ у хворих із АГ – 351,0 (132,0; 973,0), в той час як за наявності ЦД та ожиріння таких ЕС було зареєстровано лише 70,5 (49,3; 867,5) та 44,0 (26,5; 305,5) відповідно. СВЕ переважно були ізольованими, їх кількість переважала у пацієнтів з перенесеним COVID-19 та АГ, значно менше їх реєструвалось за наявності ЦД та ожиріння. Слід зазначити, що загальна кількість СВЕ у пацієнтів із COVID-19 та АГ статистично значуще переважала відповідну за наявності іншої КП та була достовірно більшою в порівнянні з такими ж хворими групи А ( $p < 0,05$ ).

Привертала увагу значна кількість випадків бігеміній, зареєстрована в пацієнтів із перенесеним COVID-19 – 354,0 (229,5; 490,3) ( $p < 0,05$  у порівнянні з іншою КП). У цих же хворих також частіше реєструвались пари й триплети СВЕ ( $p < 0,05$  у порівнянні з з іншою КП). На нашу думку, такі результати є свідченням посилення електричної нестабільності міокарда на ґрунті коронавірусної хвороби.

«Пробіжки» СВТ реєструвались переважно у пацієнтів із АГ, пароксизми СВТ – в невеликій кількості за наявності різної КП.

Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму СВТ була найбільшою у хворих із АГ та з ожирінням. Найдовші за тривалістю пароксизми СВТ були відмічені у пацієнтів із АГ (17,0 (10,1; 17,5) с) та ЦД (15,0 (13,5; 16,5) с).

Отримані результати дослідження демонструють, що навіть за умов відновленого епікардіального кровоплину (TIMI 3) наявність порушеної мікросудинної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) у пацієнтів із STEMI супроводжується істотним підвищенням частоти суправентрикулярних аритмій. Найвища ектопічна активність спостерігається у пацієнтів із перенесеним COVID-19 та АГ (рис. 5.2), що, на нашу думку, відображає глибину ендотеліальної дисфункції за наявності цієї КП, а також безпосередній пошкоджувальний вплив коронавірусу на міокард. У пацієнтів із ЦД домінують серійні форми надшлуночкової ектопії, тоді як ожиріння асоціюється з

мінімальною кількістю складних порушень ритму. Отже, стратифікація ризику виникнення аритмій з урахуванням КП є вкрай важливою, оскільки коморбідні ураження безпосередньо впливають на електричну стабільність міокарда після його реваскуляризації.

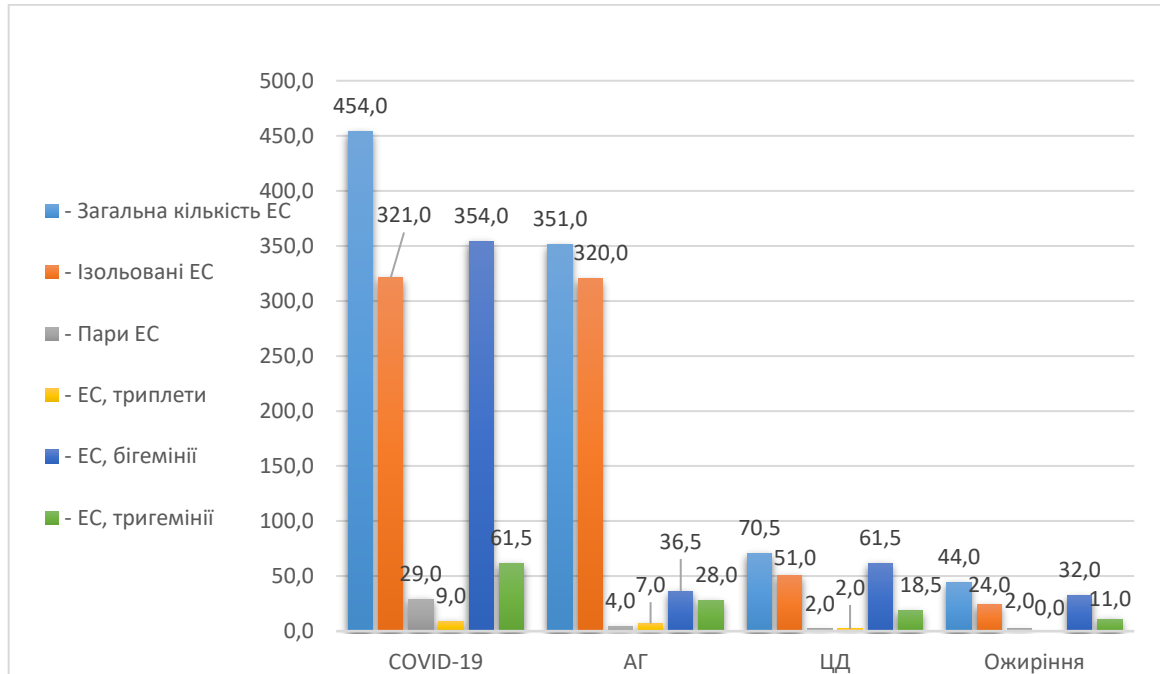


Рисунок 5.2 – Суправентрикулярні аритмії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від коморбідних уражень (група Б – ТІМІ 3, MBG  $\leq$  2)

### 5.3 Характер шлуночкових аритмій залежно від наявності у пацієнтів перенесеного COVID-19 та іншої коморбідної патології – АГ, ЦД та ожиріння

Проаналізовано характер шлуночкових аритмій у хворих груп А і Б із різним відновленням перфузії міокарда залежно від наявності певної КП, результати чого представлено в таблицях А.5.3 (MBG = 3) і 5.4 (MBG  $\leq$  2), а також графічно відтворено на рисунках 5.3 і 5.4.

Найбільша кількість ШЕ була зареєстрована в пацієнтів з перенесеним COVID-19 – 845,0 (277,0; 2005,3), що суттєво перевищувало показники хворих з АГ – 710,5

(162,0; 981,3) та ЦД – 675,0 (92,0; 743,0). Найменше ШЕ спостерігалось у пацієнтів із ожирінням – 289,0 (93,0; 1645,0).

Кількість ізольованих ШЕ була практично однаковою у хворих із COVID-19 в анамнезі, АГ і ЦД (347,0 (91,0;1886,5), 319,5 (65,5;737,0) та 321,0 (113,3;1443,8) відповідно); у пацієнтів із ожирінням цей показник (109,0 (56,0;412,0)) був достовірно нижчим від відповідного за умови перенесеного COVID-19.

Найбільш прогностично несприятливі ШЕ, «R на T», найчастіше реєструвались у пацієнтів із ЦД – 57,0 (29,0; 68,5). Триплети ШЕ теж переважали за наявності ЦД – 34,0 (17,5; 63,0), в той час як у випадку перенесеного COVID-19 та у хворих із АГ вони спостерігались однаково нечасто – 2,0 (1,0; 7,0). Пари ШЕ найчастіше зустрічалися у хворих на ожиріння – 24,0 (15,5;58,0), дещо рідше – у пацієнтів із перенесеним COVID-19 – 16,5 (6,3; 29,0) та з ЦД - 15,5 (2,5; 30,3).

Найбільша кількість бігеміній була відмічена в пацієнтів із ЦД (8,0 (7,0; 9,0) та АГ (11,5 (3,5; 26,0)); «пробіжок» ШТ – за наявності перенесеного COVID-19 (3,0 (1,8; 4,0)); пароксизмів ШТ – у пацієнтів із ЦД (2,5 (1,8; 3,3), а також із перенесеним COVID-19 та АГ (2,0 (1,5; 3,0) і 2,0 (1,0; 3,0) відповідно).

Таким чином, отримані результати привернули увагу до тенденції щодо виникнення найбільшої кількості ШЕ – у випадку повної реперфузії міокарда – за умови перенесеного COVID-19, поряд з дещо меншою частотою їх появи в пацієнтів із АГ та ЦД (рис. 5.3). Отже, електрична нестабільність міокарда наявна і за успішного відновлення мікроvasкулярного кровоплину, а також є найглибшою за наявності такого коморбідного ураження як перенесений COVID-19.

Хочемо висловити свою думку щодо результатів аналізу шлуночкових аритмій у пацієнтів зі STEMІ після стентування ІПКА: навіть за умови повного відновлення епікардіального та мікросудинного кровоплину (TIMI 3, MBG = 3) зберігається електрична нестабільність міокарда, ініційована оклюзією КА, а характер шлуночкових порушень ритму суттєво залежить від наявності супутньої КП.

Найбільша кількість ШЕ була зареєстрована в пацієнтів із перенесеним COVID-19, що істотно перевищувало показники у хворих із АГ та, зокрема, ожирінням. Перенесена коронавірусна хвороба асоціювалась також із максимальною кількістю

ізолюваних ШЕ, одним із найвищих показників ШЕ «R на T» та високою частотою реєстрації парних ШЕ, що вказує на потенційно велику аритмогенну зону в міокарді, навіть за успішної макро- та мікрореperфузії.

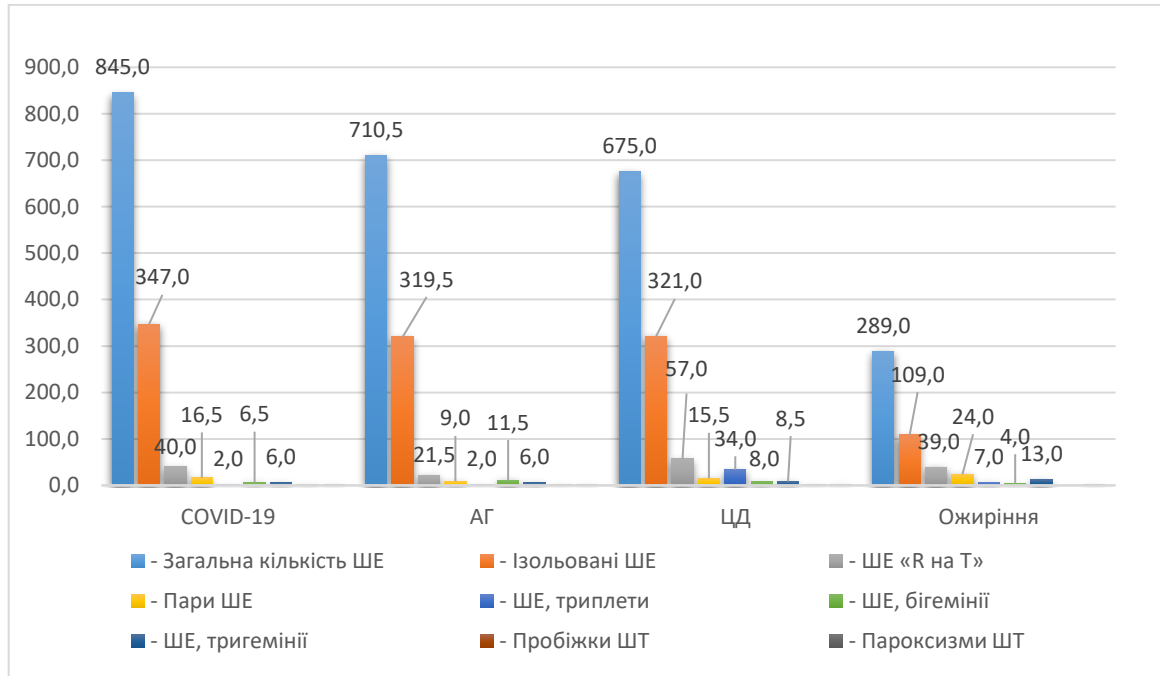


Рисунок 5.3 – Шлуночкові аритмії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від коморбідної патології (група 1 – TIMI 3, MBG = 3)

У пацієнтів із ЦД спостерігався один з найбільш несприятливих профілів аритмогенезу: серед таких хворих відмічались найвищі значення ШЕ у вигляді триплетів, бі- і тригеміній, а також «R на T», що, на нашу думку, є свідченням глибокої дисфункції на рівні мікроциркуляції, властивої діабетному ураженню.

Помірно висока активність ШЕ за наявності АГ і, поряд з цим, максимальна, у порівнянні з іншими коморбідними ураженнями, кількість бігеміній вказує на особливості гіпертензивного ремоделювання міокарда із схильністю до повторюваних моноформних ектопічних патернів і, рідше, до складніших порушень ритму.

Найменш вираженою аритмічна активність була в пацієнтів із ожирінням, однак все ж у цих осіб реєструвались деякі прогностично несприятливі патерни – значна кількість тригеміній та ШЕ «R на T».

Таким чином, наявність шлуночкових аритмій та їх структура за умови повної реперфузії міокарда (TIMI 3, MBG = 3) є чутливими маркерами його прихованої електричної нестабільності. Перенесений COVID-19 та ЦД демонструють найбільший аритмогенний потенціал та асоціюються із складними формами шлуночкової ектопії, тоді як АГ та ожиріння характеризуються наявністю менш складних, проте теж потенційно несприятливих шлуночкових патернів.

У пацієнтів з неповним відновленням мікросудинної перфузії (MBG  $\leq$  2), згідно з отриманими результатами (табл. А.5.4), вираженість аритмогенних проявів була суттєво більшою, ніж у хворих з оптимальною реперфузією (MBG = 3).

Спостерігалась тенденція до реєстрації більшої кількості ШЕ за наявності КП, у порівнянні з відповідною в пацієнтів із MBG = 3, а частота їх виникнення у хворих, що перенесли COVID-19 (895,0 (248,8; 1316,3)), як свідчення вираженої шлуночкової електричної нестабільності, значно переважала таку в пацієнтів із АГ (834,0 (125,5; 1281,3),  $p = 0,770$ ), ЦД (687,5 (111,8; 1364,0),  $p = 0,66$ ) та ожирінням (343,0 (145,0; 1230,0),  $p = 0,020$ ).

ШЕ переважно були ізольованими; такі ЕС найчастіше виникали за наявності АГ (658,0 (44,0; 1187,3)), дещо перевищуючи їх кількість (статистично незначуще,  $p \geq 0,05$ ) у хворих із перенесеним COVID-19 (572,5 (356,3; 798,8)), ЦД (570,5 (108,0; 1139,8)) та ожирінням (140,0 (45,0; 1005,0)). Отже, монофокусна ектопічна активність за наявності АГ була найбільш вираженою.

ШЕ «R на T», потенційно небезпечні щодо виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій, найчастіше реєструвались у пацієнтів, які перенесли COVID-19 – 162,5 (95,0; 200,0). Дещо менше їх спостерігалось у хворих із АГ – 133,5 (4,0; 158,0) ( $p = 0,490$ ) і достовірно менше за наявності ЦД (5,0 (3,0; 65,0),  $p = 0,043$ ) й ожиріння (4,5 (3,3; 35,0),  $p = 0,015$ ).

ШЕ у вигляді пар, триплетів, бігеміній, тригеміній реєструвались в помірній кількості, без достовірної різниці, з урахуванням КП, однак із тенденцією до

переважання бі- і тригеміній у випадку перенесеного COVID-19, що свідчить про глибшу електричну нестабільність міокарда в таких пацієнтів.

«Пробіжки» ШТ реєструвались за наявності АГ (2,0 (1,0; 3,3) та, дещо рідше, за наявності в анамнезі COVID-19 (1,0 (1,0;1,0),  $p = 0,370$ ). Пароксизми ШТ виявлені лише в осіб із АГ – 13,0 (10,5; 15,5). Отже, ремоделювання ЛШ за наявності АГ є досить потужним тригером виникнення ШТ у разі неповної мікросудинної реперфузії.

Таким чином, у пацієнтів із STEMI та недостатнім відновленням перфузії міокарда після стентування ПКА ( $MBG \leq 2$ ) аритмогенна активність міокарда шлуночків є найбільшою за умови перенесеного COVID-19, дещо меншою – у випадку АГ та ЦД (з урахуванням досить частоті реєстрації пар, триплетів ШЕ) і найнижчою – за наявності ожиріння, що вказує на притаманну кожному коморбідному ураженню специфічність аритмогенного профілю (рис. 5.4).

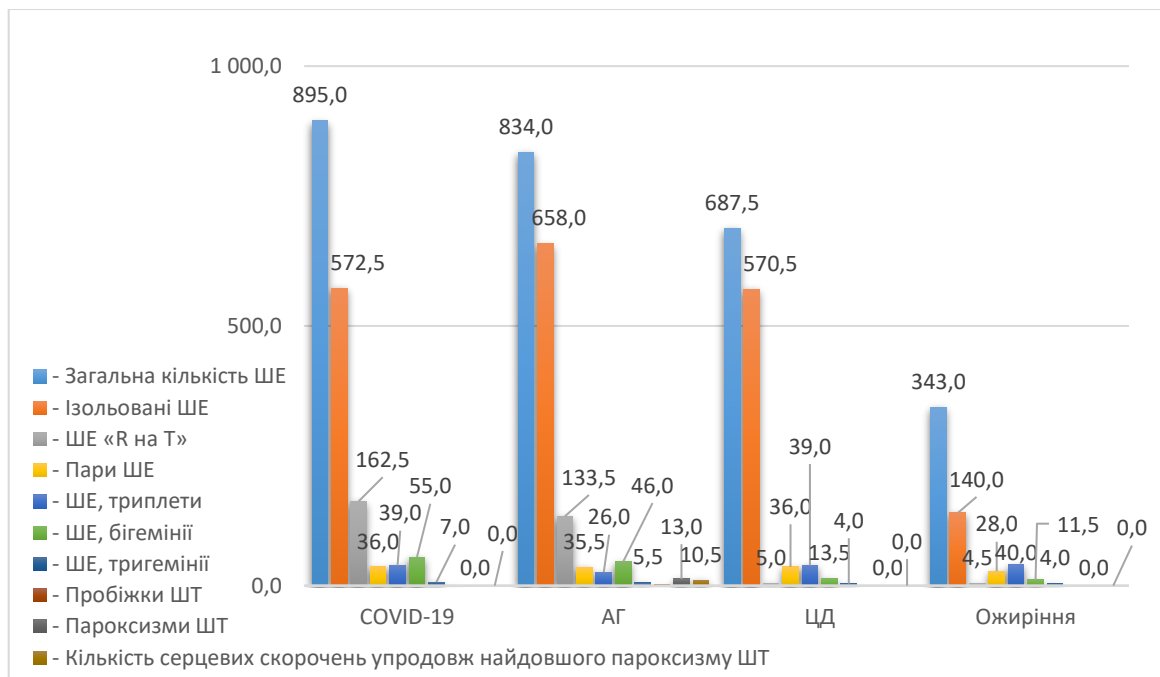


Рисунок 5.4 – Шлуночкові аритмії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від коморбідної патології (група 2 – TIMI 3,  $MBG \leq 2$ )

Отримані результати дослідження свідчать, що у хворих після оптимального відновлення прохідності ІПКА (TIMI 3) реєструються як суправентрикулярні, так і шлуночкові порушення ритму, а їх чисельність та складність переважають у випадку неповного відновлення перфузії міокарда (MBG  $\leq 2$ ).

#### 5.4 Суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, які реєструвались під час ДМ ЕКГ (упродовж 24 год) у пацієнтів із STEMI через 6 тижнів після первинного ЧКВ

Через 6 тижнів лікування в пацієнтів із STEMI спостерігалось істотне зменшення частоти ( $p < 0,05$ ) та складності суправентрикулярних порушень ритму, що свідчить про стабілізацію електричної активності передсердь у процесі відновлення міокарда (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Суправентрикулярні аритмії, які виникали в пацієнтів із STEMI через 6 тижнів після стентування ІПКА, залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда (значення показників: Me (Q1–Q3))**

Показники	Група А, n=92 TIMI 3, MBG = 3	Група Б, n=63 TIMI 3, MBG $\leq 2$	P
Загальна кількість ЕС	98,6 (35,1;231,8)	112,0 (58,0;228,5)	0,87
Ізольовані ЕС	80,0 (17,5;179,0)	93,5 (39,8;179,0)	0,81
Пари ЕС	2,0 (1,0;5,5)	1,0 (1,0;2,0)	0,1
ЕС, триплети	0,0 (0,0;0,0)	2,5 (1,8;3,3)	-
ЕС, бігемінії	5,0 (2,0;14,5)	11,0 (3,0;16,5)	0,04
ЕС, тригемінії	1,0 (1,0;1,5)	5,0 (2,5;6,8)	0,05
«Пробіжки» СВТ	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;0,0)	-
Пароксизми СВТ	0,0 (0,0;0,0)	1,0 (1,0;1,0)	-

Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму СВТ	0,0 (0,0;0,0)	12,0 (9,0;18,5)	-
Тривалість найдовшого пароксизму СВТ (с)	0,0 (0,0;0,0)	4,0 (2,5;8,0)	-

Примітка: p – достовірність різниці між групами.

Загальна кількість суправентрикулярних ЕС статистично значуще не відрізнялась між пацієнтами групи А (ТІМІ 3, МВГ = 3) та групи Б (ТІМІ 3, МВГ ≤ 2), однак відзначалася тенденція до більшої частоти їх виникнення у групі Б, яка складала, відповідно, 98,6 (35,1; 231,8) та 112,0 (58,0; 228,5) (p = 0,87). Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо кількості ізольованих суправентрикулярних ЕС: їх кількість була вищою у групі Б – 93,5 (39,8; 179,0), в порівнянні з 80,0 (17,5; 179,0) у групі А, проте без досягнення статистичної значущості (p = 0,81).

Водночас достовірно частіше у пацієнтів групи Б реєструвались бігемінії – 11,0 (3,0; 16,5) проти 5,0 (2,0; 14,5) у групі А (p = 0,040). Крім того, для групи Б була характерною тенденція до більшої частоти складних порушень ритму, зокрема тригеміній – 5,0 (2,5; 6,8) проти 1,0 (1,0; 1,5) у групі А, з досягненням граничного рівня статистичної значущості (p = 0,05). Пароксизми СВТ реєструвались виключно в групі Б, «пробіжка» СВТ була зафіксована лише у групі А.

Отримані дані свідчать, що недостатнє відновлення мікросудинної перфузії асоціюється не стільки з більшою загальною кількістю надшлуночкових ЕС, скільки з вищою частотою появи їх складних та потенційно прогностично несприятливих форм. Збереження суправентрикулярних аритмій у віддаленому періоді за умов МВГ ≤ 2, ймовірно, відображає тривалу дію мікросудинної дисфункції, системного запалення та нейрогуморальної активації, що перешкоджає електричній стабілізації міокарда.

При динамічному аналізі шлуночкових аритмій у пацієнтів із STEMI встановлено, що через 6 тижнів після стентування ІПКА загальна аритмічна активність в обох групах зменшувалась у порівнянні з раннім післяопераційним періодом, однак характер і вираженість цих змін суттєво залежали від ефективності відновлення мікросудинної перфузії (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Шлуночкові аритмії, які виникали в пацієнтів із STEMI через 6 тижнів після стентування ІПКА, залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда (значення показників: Me (Q1–Q3))**

Показники	Група А, n=92 TIMI 3, MBG = 3	Група Б, n=63 TIMI 3, MBG ≤ 2	P
Загальна кількість ШЕ	201,5 (88,0;635,3)	285,5 (83,5;794,0)	0,71
Ізольовані ШЕ	193,5 (61,8;678,0)	239,0 (123,0;573,8)	0,55
ШЕ «R на T»	3,0 (1,0;5,0)	3,0 (1,0;5,0)	1,0
Пари ШЕ	4,0 (1,8;7,3)	7,5 (3,5;15,0)	0,05
ШЕ, триплети	1,0 (1,0;2,0)	2,0 (1,3;4,8)	0,06
ШЕ, бігемінії	3,0 (1,0;7,0)	10,0 (6,5;12,5)	0,005
ШЕ, тригемінії	1,0 (1,0;2,3)	1,0 (1,0;2,3)	1,0
Пробіжки ШТ	0	1,0 (1,0;2,5)	-
Пароксизми ШТ	0	0	-
Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму ШТ	0	0	-
Тривалість найдовшого пароксизму ШТ (с)	0	0	-

Примітка: p – достовірність різниці між групами.

У групі А (TIMI 3, MBG = 3) у віддаленому періоді спостереження відзначались зниження загальної кількості шлуночкових ЕС до 201,5 (88,0;635,3) та майже повна регресія складних форм шлуночкових порушень ритму. Через 6 тижнів лікування у цій групі не реєструвались «пробіжки» ЕС чи пароксизми ШТ, а частота триплетів, бігеміній і тригеміній була мінімальною, що свідчить про стабілізацію електрофізіологічного стану міокарда за умов повного відновлення мікросудинної перфузії.

Натомість у групі Б (TIMI 3, MBG  $\leq$  2), попри певне зменшення загальної кількості шлуночкових ЕС до 285,5 (83,5;794,0) у динаміці, зберігалась значно вища частота складних та потенційно небезпечних форм аритмій. Так, через 6 тижнів спостереження у пацієнтів групи Б достовірно частіше реєструвались шлуночкові бігемінії – 10,0 (6,5;12,5) проти 3,0 (1,0;7,0) у групі А ( $p = 0,005$ ), а також зберігалась тенденція до більшої частоти парних ЕС та триплетів. Слід відзначити, що саме у групі з недостатнім відновленням мікросудинної перфузії зберігались ознаки електричної нестабільності міокарда у вигляді «пробіжок» ШТ – 1,0 (1,0;2,5), незважаючи на досягнення оптимального епікардіального кровоплину (TIMI 3), що підтверджує патогенетичну роль ФСК у формуванні тривалої аритмогенної готовності міокарда.

Таким чином, результати динамічного аналізу свідчать, що ефективне відновлення мікросудинної перфузії (MBG = 3) асоціюється з регресією шлуночкових аритмій у віддаленому післяінфарктному періоді, тоді як її недостатність (MBG  $\leq$  2) зумовлює персистенцію складних шлуночкових порушень ритму та може розглядатися як важливий предиктор тривалої електричної нестабільності міокарда в пацієнтів, що перенесли STEMI.

**Висновки до розділу 5.** У хворих з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії (MBG  $\leq$  2), у порівнянні з оптимальним (MBG = 3), поряд із практично однаковою загальною кількістю суправентрикулярних ЕС, спостерігалась виражена тенденція до переважання частоти виникнення парних ЕС, триплетів, епізодів бі-, тригеміній, а також СВТ ( $p > 0,05$ ). ШЕ теж частіше реєструвались у пацієнтів із неповним відновленням мікроперфузії міокарда після стентування ІПКА, в

порівнянні з хворими з оптимальним відновленням ( $p = 0,450$ ). За умов недостатньо відновленої мікроциркуляції достовірно частіше, у порівнянні з її оптимальним відновленням, виявлялись ШЕ «R на T» ( $p = 0,010$ ), триплети ШЕ ( $p = 0,020$ ) та бігемінії ( $p = 0,022$ ). У цих же пацієнтів спостерігалась виражена тенденція до переважання парних ШЕ ( $p = 0,170$ ), «пробіжок» ( $p = 0,570$ ) та епізодів ШТ ( $p = 0,050$ ).

У пацієнтів з оптимальною реперфузією найбільше СВЕ (загальна кількість, ізольовані) реєструвалось за наявності перенесеного COVID-19, дещо менше – у хворих із АГ ( $p = 0,100$ ); у хворих із COVID-19 в анамнезі частіше спостерігались алоритмії, а також тривалішими, поряд з АГ, були епізоди СВТ. За умов порушеної мікросудинної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) найвища ектопічна активність спостерігалась теж у пацієнтів із перенесеним COVID-19, а також з АГ, що, на нашу думку, відображає глибину ендотеліальної дисфункції за наявності цих ЧР, а також безпосередній пошкоджувальний вплив коронавірусу на міокард.

Перенесена коронавірусна хвороба асоціювалась з одним із найвищих показників ШЕ «R на T» та високою частотою реєстрації парних ШЕ, що вказує на потенційно велику аритмогенну зону в міокарді, навіть за успішної макро- та мікрореperфузії.

За умов недостатньої перфузії міокарда частота виникнення ШЕ у хворих, що перенесли COVID-19, переважала таку в пацієнтів із АГ ( $p = 0,770$ ), ЦД ( $p = 0,66$ ) та ожирінням ( $p = 0,020$ ). ШЕ «R на T», потенційно небезпечні щодо виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій, теж найчастіше реєструвались у пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою, що свідчить про глибшу електричну нестабільність міокарда в таких пацієнтів.

Отже, у пацієнтів із STEMI після стентування ІПКА з повним відновленням епікардіального кровоплину (TIMI 3) та мікроваскулярної перфузії міокарда ( $MBG = 3$ ) реєструються надшлуночкові та шлуночкові аритмії (екстрасистоли, епізоди тахікардій), що є свідченням збереження електричної нестабільності міокарда, ініційованої оклюзією КА. Більш ніж у третини пацієнтів із STEMI (40,65 (33,06-48,46) %), з недостатнім відновленням мікроваскулярної перфузії міокарда ( $MBG \leq 2$ ) після стентування ІПКА, порушення ритму є частішими та потенційно

загрозливішими для життя. Частота виникнення аритмій та їх складність визначаються наявною в пацієнта коморбідною патологією; перенесений COVID-19 та АГ є найбільш несприятливими чинниками щодо виникнення аритмій в ранній післяінфарктний період.

Через 6 тижнів лікування в пацієнтів із STEMI спостерігалось істотне зменшення частоти ( $p < 0,05$ ) та складності суправентрикулярних порушень ритму, що свідчить про стабілізацію електричної активності передсердь у процесі відновлення міокарда. Недостатнє відновлення мікросудинної перфузії асоціювалось не стільки з більшою загальною кількістю надшлуночкових ЕС, скільки з вищою частотою появи їх складних та потенційно прогностично несприятливих форм.

Ефективне відновлення мікросудинної перфузії супроводжувалось регресією шлуночкових аритмій, тоді як її недостатність – персистенцією складних шлуночкових порушень ритму. Отже, недостатню мікроваскулярну реперфузію можна розглядати як предиктор збереження електричної нестабільності міокарда в пацієнтів, що перенесли STEMI.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [3, 5, 11] та апробовані на наукових форумах [1, 7, 8].

## РОЗДІЛ 6

### ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ STEMI НА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ТА У ВІДДАЛЕНИЙ ПІСЛЯІНФАРКТНИЙ ПЕРІОД

Прогноз пацієнтів із STEMI формується під впливом низки чинників, ключовими серед яких є час від появи симптомів до проведення ЧКВ, ефективність відновлення перфузії міокарда після стентування ІПКА, активність системного запалення та прояви СН на момент оклюзії КА. Суттєву роль у визначенні перебігу STEMI відіграє коморбідна патологія та інші ЧР, серед яких важливе місце займають дисліпідемія, куріння, зловживання алкоголем. Особливу увагу привертають на сьогодні пацієнти з перенесеним COVID-19, які навіть за умови своєчасного реперфузійного втручання демонструють вищу частоту появи ускладнень – як на стаціонарному етапі, так і в більш віддалений післяінфарктний період.

Розділ присвячений визначенню ризиків, які супроводжують перебіг STEMI у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу, а також встановленню предикторів виникнення ускладнень в цієї категорії хворих.

#### **6.1 Ускладнення, що виникали в пацієнтів із STEMI упродовж 6 місяців спостереження на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування**

На стаціонарному етапі лікування в 44 (28,38 %) пацієнтів (у 16 жінок і у 28 чоловіків) виникли ускладнення, серед яких були: ФШ, асистолія, гостра СН (Killip III), рецидив ішемії міокарда (без підвищення рівня тропонінів), рецидив ІМ, ШТ; 6 (3,87 %) пацієнтів померло (2 чоловіки та 4 жінки).

Аналіз ускладнень у пацієнтів групи А (TIMI 3, MBG = 3) показав, що попри повне відновлення епікардіального та мікроваскулярного кровоплину після ПЧКВ, у 23,91 % пацієнтів реєструвались клінічно значущі несприятливі події (табл. А.6.1).

Рецидив інфаркту міокарда спостерігався у 2 пацієнтів (2,17 %) (в обох випадках у пацієнтів був наявний такий ЧР як АГ), повторна ішемія – у 4 хворих (4,35

%). Гостра СН (Killip III) виникла у 10 пацієнтів, що становило 10,87 % загальної вибірки, та була найчастішим ускладненням серед цих хворих. Летальні наслідки внаслідок асистолії зареєстровано у 2 випадках (2,17 %); в обох пацієнтів була наявна перенесена коронавірусна хвороба, а в одного з них додатково відмічалась супутня коморбідність у вигляді ЦД. Отримані дані дозволяють припустити потенційний внесок перенесеної коронавірусної хвороби у формування електричної нестабільності міокарда та розвиток фатальних порушень ритму і провідності, особливо за наявності супутньої коморбідної патології, зокрема ЦД.

Серед тромботичних ускладнень відмічались тромбоз стента (2,17 %) та тромботичні утворення у ЛШ (2,17 %). ТЕЛА спостерігалась в 1 випадку (1,09 %), за умови поєднання АГ та ожиріння. Гостра аневризма ЛШ виникла у 4 пацієнтів (4,35 %). Епізоди стійкої ШТ реєструвались в 1 пацієнта (1,09 %), ФШ з успішно проведеними реанімаційними заходами – у 2 пацієнтів (2,17 %).

Таким чином, навіть за умов повного відновлення епікардіального та мікроциркуляторного кровоплину (TIMI 3, MBG = 3), наявність чинників ризику, зокрема перенесеної коронавірусної хвороби, асоціюється з виникненням ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді. Це підкреслює роль системного запалення та коморбідної патології у формуванні несприятливого перебігу STEMI та обґрунтовує необхідність подальшої стратифікації ризику навіть у пацієнтів із оптимальними ангиографічними результатами ЧКВ.

У 34,92% пацієнтів групи Б (TIMI 3, MBG  $\leq$  2) упродовж стаціонарного етапу лікування відмічались ускладнення, що свідчить про клінічно несприятливий перебіг STEMI за умов недостатнього відновлення мікросудинної перфузії (табл. А.6.2).

Найчастішим ускладненням, аналогічно групі А, була гостра СН (Killip III), яка у пацієнтів групи Б була зареєстрована у 13 випадках (20,63 %). Вона переважала у хворих із наявністю традиційних чинників ризику, зокрема АГ та ожиріння, а також у пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою, що може вказувати на роль коморбідної патології та постінфекційних механізмів у формуванні тяжкого післяінфарктного перебігу.

Повторна ішемія спостерігалась у 9 пацієнтів (14,29 %), частіше за наявності перенесеного COVID-19, АГ та ЦД, що підтверджує несприятливий вплив поєднання кількох ЧР на стабільність коронарного кровоплину після ЧКВ.

Смерть настала у 4 випадках (4,76 %), безпосередньою причиною якої була асистолія у 3 пацієнтів (7,94 %) та ФШ у 1 пацієнта (1,58 %). Усі летальні події відбулися в пацієнтів із наявністю чинників ризику, зокрема перенесеної коронавірусної хвороби та АГ, що підкреслює їх потенційний внесок у формування фатальних ускладнень на тлі мікросудинної дисфункції.

Таким чином, у пацієнтів групи Б (TIMI 3, MBG  $\leq$  2) перебіг STEMI характеризувався високою частотою серцево-судинних ускладнень. Найбільш несприятливий перебіг відзначався за наявності перенесеної коронавірусної хвороби та поєднання її з іншими чинниками ризику, що підтверджує роль постінфекційних і коморбідних механізмів у формуванні ускладненого післяінфарктного періоду за умов недостатньої мікросудинної реперфузії.

Упродовж амбулаторного етапу спостереження повторна госпіталізація була зареєстрована у 27,7 % пацієнтів, зумовлена як серцевими, так і іншими причинами.

Серед інших причин були випадки злоякісних новоутворень (у 3 пацієнтів), захворювання дихальної системи (пневмонія, ХОЗЛ) (3 пацієнти), ГМІ (1 пацієнт), декомпсація ЦД (2 пацієнти), захворювання сечостатевої системи (2 пацієнти), гнійно-септичні захворювання шкіри (1 пацієнт), деменція (1 пацієнт) та 1 випадок гострої алергічної реакції.

На амбулаторному етапі спостереження у пацієнтів групи Б (TIMI 3, MBG = 3) (табл. А.6.3) найчастішою була госпіталізація з інших причин, яка спостерігалась у 8 пацієнтів (8,9 %), що свідчить про збереження загальної соматичної вразливості цієї категорії хворих у віддаленому післяінфарктному періоді.

Нестабільна стенокардія була зафіксована у 7 пацієнтів (7,8%), причому вона виникала як у хворих із перенесеною коронавірусною хворобою, так і за наявності інших чинників ризику, зокрема АГ та ожиріння, а також у пацієнтів без додаткових ЧР.

Гіпертензивний криз відмічався у 4 пацієнтів (4,44 %) і спостерігався осіб із АГ у поєднанні із перенесеною коронавірусною інфекцією, що підтверджує провідну роль цього ЧР у формуванні несприятливого перебігу амбулаторного періоду.

Повторний ІМ та гостра СН (Killip III) реєструвались поодинокі – в 1 пацієнта (1,10 %) кожне ускладнення. Випадки декомпенсації СН на амбулаторному етапі у пацієнтів групи Б не спостерігались.

При порівнянні перебігу амбулаторного періоду у пацієнтів груп А та Б встановлено, що у хворих групи Б (табл. А.6.4) достовірно частіше реєструвались клінічно значущі ускладнення та повторні госпіталізації, зокрема з інших причин (22,03 % у групі Б проти 8,90 % у групі А,  $p = 0,048$ ), що свідчить про більш несприятливий віддалений перебіг післяінфарктного періоду за умов недостатнього відновлення мікроvasкулярної перфузії. У пацієнтів групи Б також спостерігалась тенденція до частішого виникнення нестабільної стенокардії (11,86 % проти 7,80 %,  $p=0,57$ ), повторного ІМ (1,10 % у групі А та 3,38 % у групі Б,  $p = 0,56$ ). Така ж тенденція була і у випадку розвитку гострої лівошлуночкової недостатності,  $p = 0,30$ . Госпіталізація з приводу декомпенсації СН була виявлена лише у групі Б (5,08 %,  $p = 0,06$ ).

Отримані дані підкреслюють визначальну роль ефективності мікроvasкулярної реперфузії у формуванні прогнозу пацієнтів із STEMI, особливо у поєднанні з перенесеною коронавірусною хворобою та коморбідною патологією.

## **6.2 Ризик виникнення подій у пацієнтів із STEMI, з врахуванням перенесеного COVID-19**

Проаналізовано ймовірність ризику виникнення ускладнень у пацієнтів із STEMI за наявності перенесеного COVID-19, з врахуванням ефективності реперфузії міокарда (MBG), рівнів СРП і NT-proBNP, а також часу від появи симптомів до проведення ЧКВ. Застосовано метод логістичної регресії, ROC-аналіз, критерій Фішера (2×2). Отримано наступні результати:

наявна тенденція до збільшення кількості повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярної патології та інших подій: OR = 1.38 (95 % ДІ 0.59–3.23). За наявності перенесеного COVID-19 такий ризик в 1,38 раза більший, ніж за відсутності COVID-19 в анамнезі ( $p = 0.457$ );

наявна тенденція до зростання ризику виникнення тромботичних ускладнень: OR = 1.47 (95% ДІ 0.51–4.22); за наявності перенесеного COVID-19 такий ризик в 1,47 разів більший, ніж за відсутності COVID-19 в анамнезі ( $p = 0.470$ ).

Проаналізовано вплив ефективності відновлення перфузії міокарда (згідно рівня MBG) після стентування ІПКА на ризик виникнення ускладнень, окремо у групах з COVID-19 в анамнезі та без нього. Для аналізу використано багатофакторну логістичну регресію з включенням MBG,  $\log_{10}$ (СРП),  $\log_{10}$ (NT-proBNP) та часу від появи симптомів до ЧКВ. Дискримінаційну здатність моделей оцінювали за ROC-кривими.

У пацієнтів без COVID-19 в анамнезі виявлено тенденцію до протективного ефекту вищих значень MBG: за таких умов відмічалась тенденція до зниження ризику ускладнень (OR = 0,54; 95% ДІ 0,27–1,08;  $p = 0,080$ ), яка не досягла статистичної значущості; AUC моделі – 0,65.

Аналіз результатів дослідження з використанням багатофакторної логістичної регресії дав можливість зробити наступні висновки:

- У пацієнтів із STEMI виникнення ускладнень у госпітальному та післягоспітальному періодах є багатофакторним процесом, що визначається поєднанням метаболічних, запальних, нейрогуморальних чинників та особливостями інвазивної тактики лікування.
- **Наявність перенесеного COVID-19 асоціюється з вищою частотою ускладнень**, зокрема повторних госпіталізацій, аритмій та СН.
- **Рівень NT-proBNP** є найбільш стабільним та універсальним незалежним предиктором появи ускладнень як у пацієнтів з перенесеним COVID-19, так і без цього ЧР.

- Маркер запалення *СРП* має суттєве прогностичне значення переважно в пацієнтів з *COVID-19 в анамнезі*, що вказує на домінування запального механізму у формуванні ускладнень саме в цій когорті хворих.
- Аналіз кожного типу аритмій окремо продемонстрував гетерогенність механізмів їх виникнення: надшлуночкові аритмії частіше асоціювались із підвищенням NT-proBNP та СРП, тоді як шлуночкові порушення ритму – з ознаками серцевої дисфункції.
- Проведення *ЧКВ* асоціюється зі *зниженням ризику появи ускладнень*, особливо у пацієнтів з *COVID-19*.
- *Рівень MBG* при проведеній ЧКВ не продемонстрував незалежного впливу на ризик виникнення сукупних ускладнень у пацієнтів з перенесеним COVID-19, тоді як у пацієнтів *без COVID-19 в анамнезі виявлена тенденція до протективного ефекту*.
- ROC-аналіз підтвердив задовільну дискримінаційну здатність моделей щодо прогнозування ускладнень, що обґрунтовує клінічну доцільність комплексної оцінки біомаркерів та інвазивної тактики.
- Отримані результати мають важливе практичне значення для персоналізованої стратифікації ризику та оптимізації ведення пацієнтів із STEMI, особливо за наявності перенесеного COVID-19.

Проведено порівняння ризиків ускладнень між групами 1 (з перенесеним COVID-19) і 2 (без COVID-19 в анамнезі). Застосовували багатофакторні логістичні моделі з корекцією на значення MBG, СРП, NT-proBNP та проведення ЧКВ із стентуванням ІПКА. Достовірних відмінностей не віднайдено, однак відмічено тенденцію до вищого ризику виникнення ускладнень за наявності такого ЧР як перенесений COVID-19, зокрема – появи СН, аритмій, тромботичних ускладнень, аневризм ЛШ, а також повторних госпіталізацій.

Для оцінки дискримінаційної здатності багатофакторних моделей щодо прогнозування ускладнень застосовано ROC-аналіз. Найвищі значення площі під ROC-кривою (AUC) були отримані для моделей, що включали NT-proBNP у

поєднанні з показниками запалення та наявністю інвазивної тактики лікування, особливо у групі пацієнтів з перенесеним COVID-19.

Встановлено, що в пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою ризик виникнення таких порушень ритму як фібриляція передсердь, надшлуночкові та шлуночкові екстрасистоли, достовірно вищий, ніж у хворих без цього ЧР (в 1,87 раза, 1,94 раза та 1,92 раза;  $p = 0,046$ ,  $p = 0,057$  – з тенденцією до достовірності та  $p = 0,048$  відповідно), що відображено в таблиці 6.1 та відтворено графічно з допомогою ROC-кривих на рисунках 6.1, 6.2, 6.3.

*Таблиця 6.1*

### Порівняння ризику виникнення окремих аритмій між групами 1 і 2

Тип аритмії	Частота (COVID-19), %	Частота (без COVID-19), %	OR (COVID-19 vs без COVID-19)	P	AUC
Фібриляція передсердь	34.2	21.3	1.87 (1.01–3.45)	0.046	0.70
Надшлуночкова екстрасистолія	28.8	17.3	1.94 (0.98–3.82)	0.057	0.68
Шлуночкова екстрасистолія	31.5	19.2	1.92 (1.01–3.65)	0.048	0.69

На рисунку 6.1 представлено ROC-криву багатофакторної логістичної моделі прогнозування розвитку ФП у пацієнтів із STEMI з урахуванням перенесеного COVID-19.

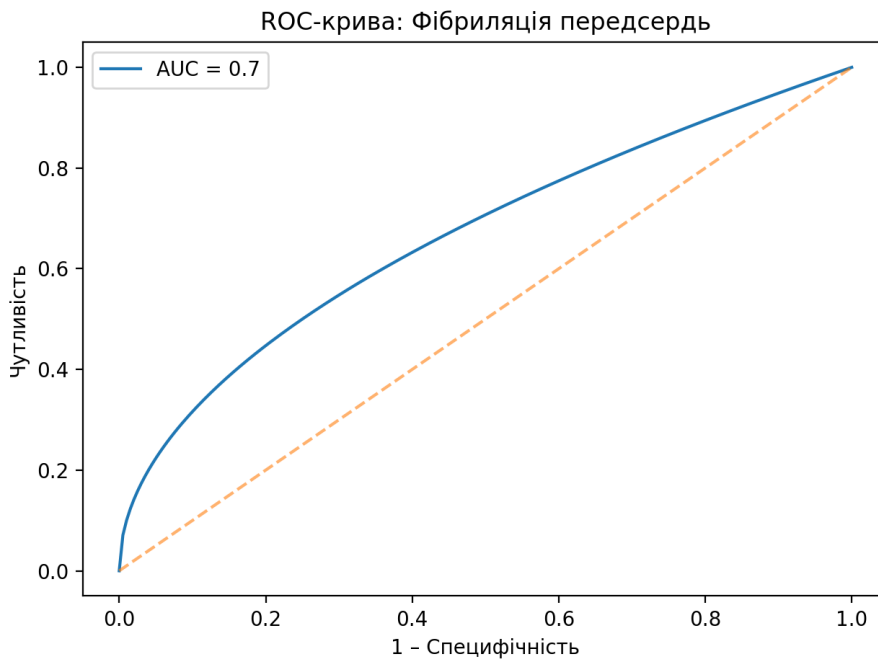


Рисунок 6.1 – ROC-крива прогнозування ФП у пацієнтів із STEMI

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,70$ , що свідчить про добру дискримінаційну здатність моделі. Оптимальна порогова точка, визначена за індексом Юдена, забезпечувала чутливість 71 % та специфічність 69 %, що дозволяло ефективно ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ФП.

Отримані результати підтверджують клінічну доцільність використання моделі для стратифікації аритмічного ризику у хворих зі STEMI, особливо за наявності перенесеного COVID-19.

На рисунку 6.2 наведено ROC-криву прогнозування надшлуночкової екстрасистоїї у пацієнтів із STEMI.

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,68$ , що відповідає задовільній дискримінаційній здатності моделі. Оптимальна порогова точка характеризувалась чутливістю 67 % та специфічністю 66 %, що вказує на помірну, але клінічно прийнятну точність прогнозування надшлуночкових порушень ритму.

Збалансоване співвідношення чутливості та специфічності підтверджує можливість використання моделі для клінічної оцінки ризику надшлуночкових аритмій у пацієнтів зі STEMI.

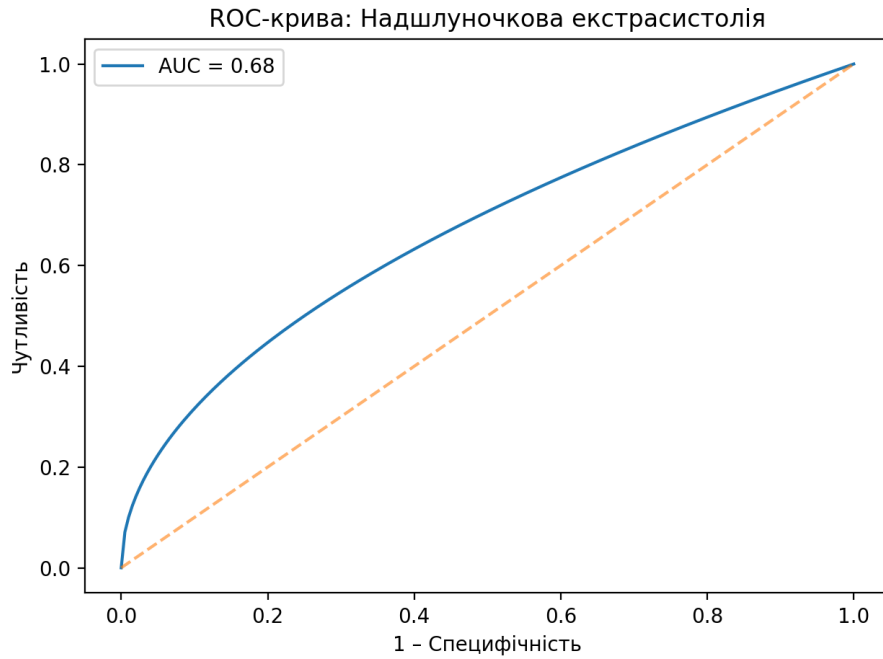


Рисунок 6.2 – ROC-крива прогнозування надшлуночкової екстрасистолії у пацієнтів із STEMI

На рисунку 6.3 представлено ROC-криву прогнозування розвитку шлуночкової екстрасистолії у пацієнтів із STEMI.

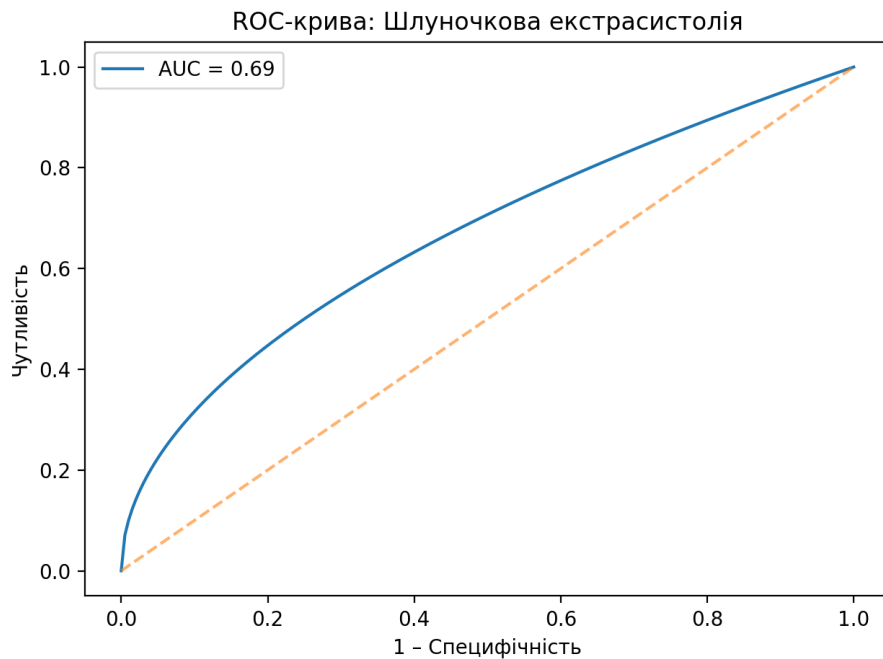


Рисунок 6.3 – ROC-крива прогнозування шлуночкової екстрасистолії у пацієнтів із STEMI

Відносно вища специфічність моделі зменшує ймовірність хибнопозитивних результатів та підвищує клінічну цінність прогнозу.

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,69$ , що свідчить про добру прогностичну інформативність моделі. Оптимальна порогова точка забезпечувала чутливість 65 % при специфічності 72 %, що є особливо важливим для прогнозування потенційно загрозливих для життя шлуночкових аритмій.

### **6.3 Ризик виникнення подій у пацієнтів із STEMI, з врахуванням перенесеного COVID-19 та значень MBG**

З метою оцінки самостійного прогностичного значення рівня MBG було проведено окремий аналіз його впливу на ризик виникнення будь-яких ускладнень. Аналіз виконували з використанням логістичної регресії з корекцією на рівні СРП, NT-proBNP та проведення ЧКВ, а також окремо у групах пацієнтів з перенесеним COVID-19 та без цього ЧР (табл. 6.2).

*Таблиця 6.2*

#### **Прогностичне значення рівня MBG у групах 1 і 2**

Група	OR для MBG	95% ДІ	P	AUC моделі
Уся когорта	0.91	0.63–1.32	0.61	0.62
COVID-19	1.42	0.72–2.79	0.315	0.68
Без COVID-19	0.54	0.27–1.08	0.080	0.65

Як видно з наведених в таблиці 6.2 даних, у загальній когорті рівень MBG не продемонстрував незалежного впливу на ризик виникнення ускладнень. Водночас у групі пацієнтів без COVID-19 в анамнезі спостерігалась тенденція до зниження ризику ускладнень при вищих значеннях MBG, тоді як у пацієнтів з перенесеним COVID-19 відмічалась протилежна, проте статистично незначуща, тенденція.

Таким чином, рівень MBG не може розглядатися як універсальний незалежний предиктор виникнення ускладнень, однак його вплив може модифікуватися наявністю перенесеного COVID-19 та інвазивною тактикою лікування, що потребує подальших досліджень.

Проаналізовано вплив стану реперфузії міокарда ( $MBG \leq 2$  та  $MBG = 3$ ) на ризик появи ускладнень у групах 1 і 2. Встановлено, що оптимальна реперфузія міокарда ( $MBG = 3$ , в порівнянні з  $MBG \leq 2$ ) достовірно знижує ризик виникнення ускладнень у пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) ( $p = 0,034$ ), зокрема таких як порушення ритму ( $p = 0,026$ ). В той же час, у пацієнтів групи 1 (які перенесли COVID-19) повне відновлення мікроциркуляторного кровоплину, в порівнянні з недостатнім, не чинило достовірного впливу на зменшення ризику появи несприятливих подій, прослідковувалась лише тенденція до зменшення ризику повторних госпіталізацій з приводу кардіоваскулярних ускладнень ( $p = 0,194$ ).

При порівнянні наслідків ефективної реперфузії міокарда ( $MBG = 3$ ) щодо ризику виникнення ускладнень залежно від наявності такого ЧР як перенесений COVID-19, встановлено, що шанси появи ускладнень за присутності цього ЧР зростають (з тенденцією до достовірності) у 4,7 рази ( $p = 0,089$ ), у порівнянні з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Ризик виникнення аритмій за таких умов зростає у 8,59 рази ( $p = 0,023$ ).

#### **6.4 Багатофакторний аналіз предикторів ускладнень**

Побудовано багатофакторні логістичні моделі (група 1 – пацієнти з наявністю перенесеного COVID-19, група 2 – пацієнти без COVID-19 в анамнезі) з включенням таких предикторів: MBG,  $\log_{10}(CPT)$ ,  $\log_{10}(NT-proBNP)$  та час від появи симптомів до проведення ЧКВ. Додатково виконано порівняння між групами 1 і 2 із застосуванням interaction-термів (предиктор  $\times$  COVID-19).

Встановлено, що зменшення значень MBG на 1 бал та подовження часу від появи симптомів до проведення ЧКВ на 1 годину асоціювались із вищими шансами виникнення ускладнень у пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою

порівняно з хворими без цього ЧР (OR = 2,63; 95 % ДІ 1,00–6,92;  $p = 0,051$  та OR = 1,18; 95 % ДІ 1,01–1,38;  $p = 0,039$  відповідно).

Зменшення значень MBG на 1 бал у пацієнтів групи 1 асоціювалось із тенденцією до зростання шансів повторних госпіталізацій порівняно з пацієнтами групи 2 (OR = 2,23; 95 % ДІ 0,86–5,77;  $p = 0,099$ ).

У хворих, які перенесли COVID-19, підвищення рівнів NT-proBNP вище референтних значень асоціювалось із тенденцією до зростання шансів виникнення аритмій (OR = 5,10; 95 % ДІ 0,77–33,87;  $p = 0,092$ ). Interaction-аналіз засвідчив, що цей зв'язок був більш вираженим у пацієнтів з перенесеним COVID-19 порівняно з пацієнтами без нього (OR = 11,79; 95 % ДІ 0,65–214,19;  $p = 0,095$ ).

У групі пацієнтів без перенесеного COVID-19 підвищення рівнів NT-proBNP вище референтних значень достовірно асоціювалось зі зростанням шансів виникнення гострої аневризми лівого шлуночка ( $p = 0,036$ ), що графічно представлено на рисунку 6.4.

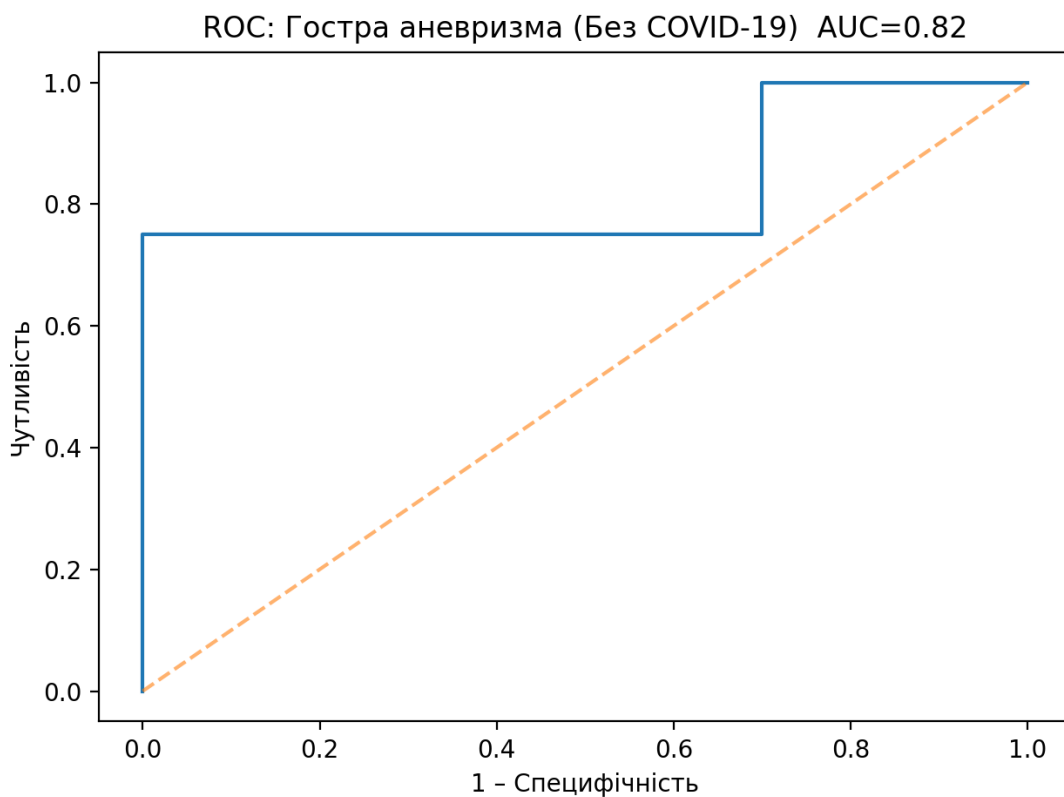


Рисунок 6.4 – Ризик виникнення гострої аневризми лівого шлуночка у пацієнтів групи 2 у відповідь на зростання значень NT-proBNP вище референтних значень

Оптимальна порогова точка для показника NT-proBNP ( $>300$  пг/мл) характеризувалась чутливістю 75 % та специфічністю 100 % при  $AUC = 0,82$ , що свідчить про добру дискримінаційну здатність моделі (рис. 6.4). Такий поріг забезпечує високу прогностичну точність щодо формування гострої аневризми ЛШ у пацієнтів без перенесеного COVID-19, мінімізуючи кількість хибнопозитивних результатів і підтверджуючи клінічну значущість NT-proBNP як маркера тяжкого структурного ушкодження міокарда.

Подовження часу від виникнення інфаркту міокарда до проведення ЧКВ на 1 годину асоціювалось із тенденцією до зростання шансів тромботичних ускладнень у пацієнтів з перенесеним COVID-19 порівняно з пацієнтами без цього ЧР ( $OR = 1,48$ ; 95 % ДІ 0,98–2,24;  $p = 0,065$ ).

Interaction-аналіз продемонстрував, що у пацієнтів групи 1 підвищення рівнів NT-proBNP вище референтних значень асоціювалось зі значно вищими шансами формування гострої аневризми лівого шлуночка порівняно з пацієнтами групи 2 ( $OR = 57,58$ ; 95 % ДІ 2,29–1448,44;  $p = 0,014$ ). Слід зазначити, що широкий довірчий інтервал цього показника зумовлений низькою частотою події, що потребує обережної інтерпретації результату.

Отже, результати аналізу ризиків, наявних у пацієнтів із STEMI, свідчать про наступне:

- формування ускладнень має різну детермінованість у пацієнтів із перенесеним COVID-19 та без цього чинника ризику, що відображає відмінність патофізіологічних механізмів ушкодження міокарда та судинної стінки;
- у пацієнтів з перенесеним COVID-19 найбільш стабільним та клінічно значущим предиктором виникнення більшості ускладнень (аритмій, СН, повторної госпіталізації) є рівень NT-proBNP, що відображає провідну роль нейрогуморальної активації та перевантаження міокарда в цієї категорії хворих;
- маркер запалення СРП у пацієнтів з перенесеним COVID-19 має самостійне прогностичне значення щодо виникнення аритмій, тромботичних ускладнень та сукупних кінцевих точок, що підтверджує ключову роль системного

запалення у патогенезі серцево-судинних ускладнень у випадку перенесеної коронавірусної хвороби;

- у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі провідну прогностичну роль відіграють показники MBG та NT-proBNP, тоді як вплив запального компонента є менш вираженим;
- аналіз впливу MBG, як показника реперфузії міокарда після стентування ІПКА, показав, що у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі вищі значення MBG асоціюються зі зниженням ризику розвитку окремих ускладнень після ЧКВ, тоді як у пацієнтів з перенесеним COVID-19 цей зв'язок ослаблений або має протилежний напрямок, що вказує на **модифікуючий вплив вірусної інфекції на мікросудинну перфузію**;
- interaction-аналіз підтвердив наявність статистично значущих або близьких до значущих відмінностей впливу окремих біомаркерів між групами (зокрема таких як NT-proBNP та СРП), що підкреслює недоцільність використання універсальних прогностичних моделей для всіх пацієнтів, без врахування COVID-статусу;
- детальний аналіз **окремих ускладнень** засвідчив **гетерогенність їх предикторів**: ризик аритмій у більшій мірі залежав від нейрогуморальної активації та запалення, тоді як ризик СН – від показників функціонального стану міокарда та часу до проведення ЧКВ;
- отримані результати підтверджують доцільність стратифікації пацієнтів після ЧКВ з урахуванням COVID-статусу та індивідуального профілю біомаркерів, що дозволяє більш точно прогнозувати ризик ускладнень та оптимізувати подальшу тактику ведення пацієнтів.

Таким чином, проведений аналіз обґрунтовує необхідність **диференційованого підходу до оцінки ризиків** та формування прогностичних моделей у пацієнтів із STEMI, з урахуванням наявності або відсутності перенесеного COVID-19.

Важливо підкреслити, що ризик ускладнень в цілому визначався поєднаним впливом нейрогуморальної активації, запалення та показників мікросудинної перфузії. У групі пацієнтів з перенесеним COVID-19 провідне значення мали NT-proBNP та СРП, тоді як у пацієнтів без цього ЧР вагомішу роль відігравали показники коронарної перфузії (MBG) та час до проведення ЧКВ.

Ризик появи аритмій у пацієнтів з перенесеним COVID-19 був тісно пов'язаний з підвищенням NT-proBNP та рівнем системного запалення, що свідчить про домінування електрофізіологічної нестабільності на фоні запального ушкодження міокарда. У пацієнтів без COVID-19 в анамнезі аритмічні ускладнення більше асоціювались із порушенням мікросудинної перфузії та функціональним станом міокарда.

Формування СН після ЧКВ в обох групах було пов'язане з підвищенням NT-proBNP, однак у пацієнтів з перенесеним COVID-19 цей зв'язок був більш вираженим. Час від появи симптомів до ЧКВ мав додатковий вплив на ризик декомпенсації СН, особливо у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі.

Повторна госпіталізація після перенесеного коронарного епізоду асоціювалась із підвищеним ризиком у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що відображає більш нестабільний клінічний перебіг у цієї когорти хворих. Основними предикторами повторної госпіталізації були нейрогуморальні маркери та наявність супутніх ускладнень у гострому періоді.

Ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі був пов'язаний із підвищенням рівня запалення та порушенням мікросудинної перфузії. У пацієнтів без наявності цього ЧР тромботичні події мали більш тісний зв'язок з локальними коронарними факторами та ангіографічними характеристиками.

Виникнення аневризми ЛШ характеризувалось меншою частотою подій, однак асоціювалось із тяжчим ушкодженням міокарда та недостатнім відновленням перфузії міокарда. Вплив наявності перенесеного COVID-19 на формування аневризми мав тенденційний характер і потребує подальшого вивчення.

Таке ускладнення як гідроперикард частіше спостерігалось у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що може бути пов'язано з системним запальним ураженням

перикарда, однак через низьку частоту подій переконливо інтерпретувати результати аналізу не вдалось.

### 6.5 Предиктори ремоделювання міокарда

З метою оцінки впливу клінічно-лабораторних чинників на процеси ремоделювання міокарда проведено порівняльний аналіз змін ЕхоКГ показників у пацієнтів з перенесеним COVID-19 та без нього. Як потенційні предиктори розглядали MBG,  $\log_{10}$ (СРП),  $\log_{10}$ (NT-proBNP) та час від виникнення ІМ до проведення ЧКВ. Результати аналізу наведено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

**Аналіз змін ехокардіографічних показників у пацієнтів груп 1 (з перенесеним COVID-19) і 2 (без COVID-19 в анамнезі)**

Показник ЕхоКГ	Чинник	Група 1 OR	Група 1 p	Група 2 OR	Група 2 p	Interaction OR	Interaction p	Напрямок змін
ФВ ЛШ	NT-proBNP	0.72	0.003	0.81	0.041	0.68	0.048	↓
ФВ ЛШ	СРП	0.85	0.018	-	0.21	0.74	0.032	↓
ІММ ЛШ	MBG	0.91	0.19	0.76	0.027	0.71	0.039	↑
ІММ ЛШ	NT-proBNP	1.42	0.006	1.31	0.044	1.38	0.041	↑
ЛП	СРП	1.36	0.011	-	0.18	1.41	0.029	↑
КДР ЛШ	Час до ЧКВ	1.21	0.033	1.28	0.017	-	0.09	↑

Примітки: OR – ймовірність несприятливих змін ЕхоКГ показників; Interaction-аналіз – відображає відмінності впливу аналізованих чинників між групами 1 і 2.

Згідно з отриманими даними, ризик зниження ФВ ЛШ достовірно зростає при підвищенні рівнів NT-proBNP вище референтних значень – як у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (OR = 0,72; p = 0,003), так і у хворих без цього ЧР (OR = 0,81;

$p = 0,041$ ). При цьому interaction-аналіз засвідчив, що негативний вплив підвищеного NT-proBNP на ФВ ЛШ був більш вираженим у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $p = 0,048$ ).

Аналогічно, підвищення рівнів СРП (вище референтних, при госпіталізації) теж асоціювалось зі зростанням ризику зниження ФВ ЛШ, однак статистично значущим цей зв'язок був лише у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $OR = 0,85$ ;  $p = 0,018$ ), тоді як у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі достовірного впливу не виявлено. Interaction-аналіз підтвердив статистично значущу різницю між групами ( $p = 0,032$ ), що вказує на провідну роль запального компонента у ремоделюванні міокарда саме за наявності перенесеного COVID-19 (рис. 6.5, 6.6).

На рисунку 6.5 представлено ROC-криву багатофакторної моделі прогнозування зниження ФВ ЛШ у пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19.

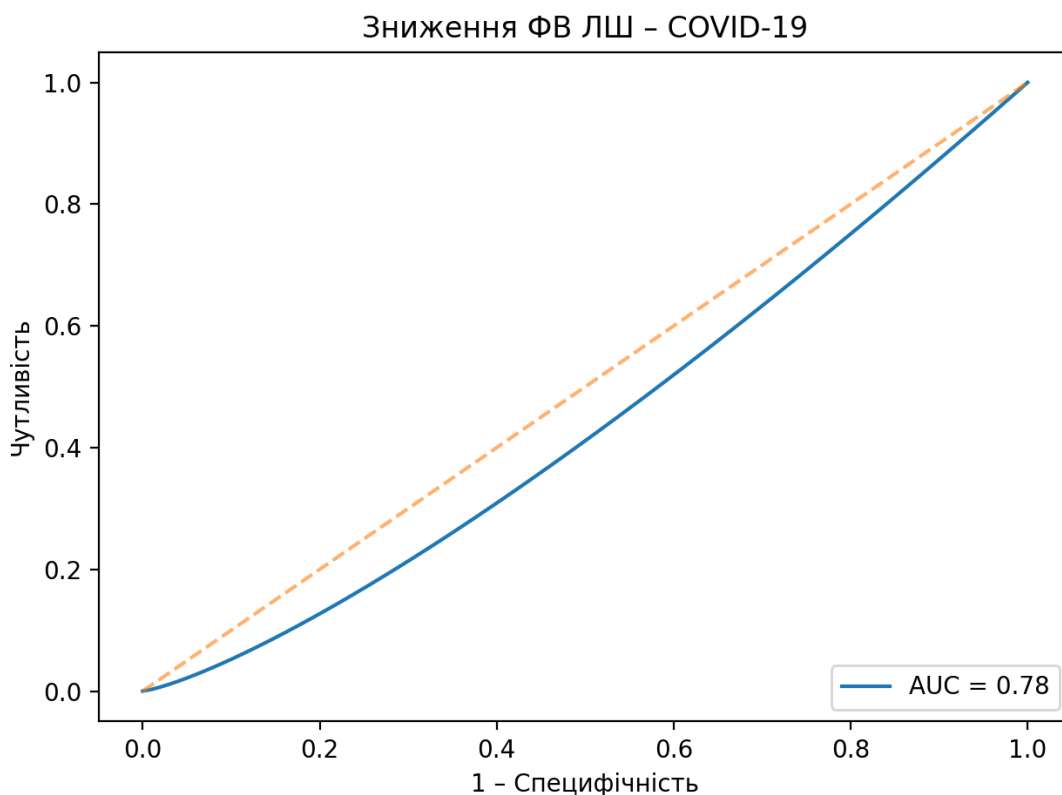


Рисунок 6.5 – Ризик зниження ФВ ЛШ в пацієнтів з перенесеним COVID-19

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,74$ , що відповідає добрій дискримінаційній здатності моделі. Оптимальна порогова точка, визначена за індексом Юдена, забезпечувала чутливість 73 % та специфічність 71 %, що свідчить про високу точність ідентифікації пацієнтів із ризиком систолічної дисфункції міокарда.

Отримані результати підтверджують провідну роль нейрогуморальної активації та системного запалення у формуванні постінфарктного ремоделювання міокарда в пацієнтів з перенесеним COVID-19.

На рисунку 6.6 наведено ROC-криву прогнозування зниження ФВ ЛШ у пацієнтів зі STEMI без COVID-19 в анамнезі.

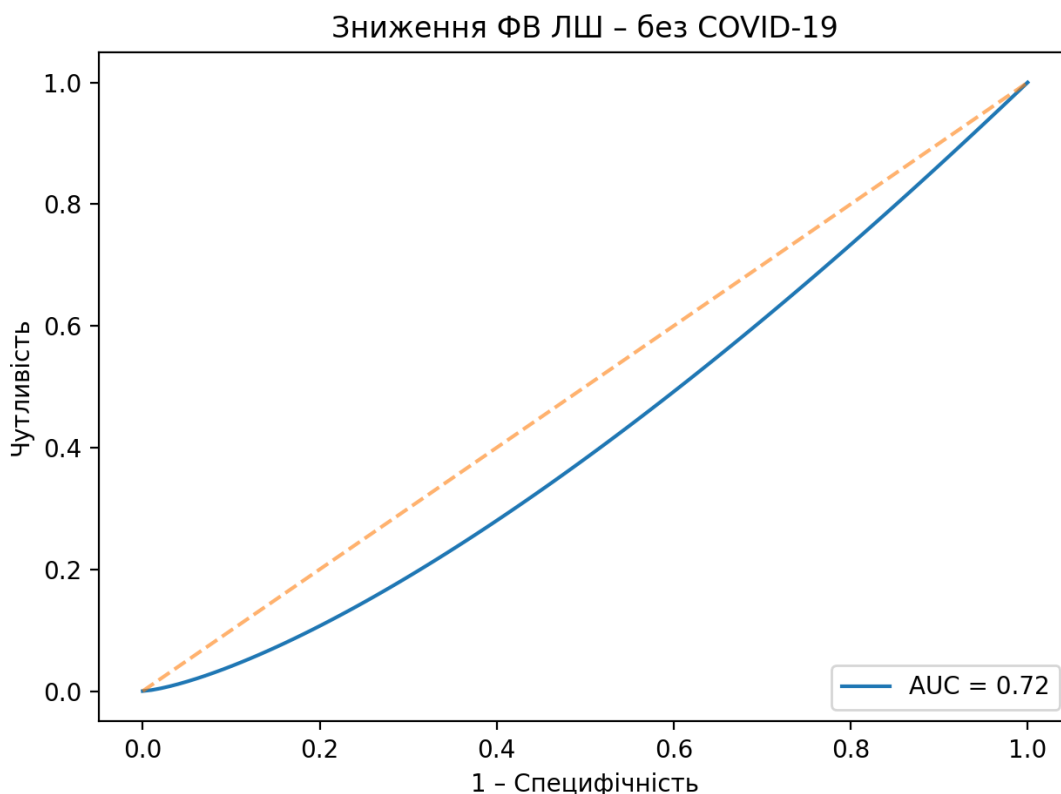


Рисунок 6.6 – Ризик зниження ФВ ЛШ в пацієнтів без наявності перенесеного COVID-19

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,69$ , що свідчить про задовільну дискримінаційну здатність моделі. Оптимальна порогова точка характеризувалась чутливістю 68 % та специфічністю 66 %, що забезпечувало прийнятну точність

прогнозування розвитку систолічної дисфункції. Порівняно з пацієнтами з перенесеним COVID-19, дискримінаційна здатність моделі була менш вираженою, що підтверджує модифікуючий вплив вірусної інфекції на процеси ремоделювання міокарда.

Ризик зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка асоціювався з підвищенням рівнів NT-proBNP (вище референтних значень, при поступленні у стаціонар) як у групі 1 (OR = 1,42;  $p = 0,006$ ), так і у групі 2 (OR = 1,31;  $p = 0,044$ ), при цьому interaction-аналіз засвідчив більш виражений ефект у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $p = 0,041$ ). Вплив показника MBG на ризик зростання IMM ЛШ у загальній когорті не був статистично значущим, однак у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі вищі значення MBG асоціювались із меншим ризиком гіпертрофічного ремоделювання міокарда ( $p = 0,027$ ), що достовірно відрізнялось від відповідного показника у групі 1 ( $p = 0,039$ ) (рис. 6.7, 6.8).

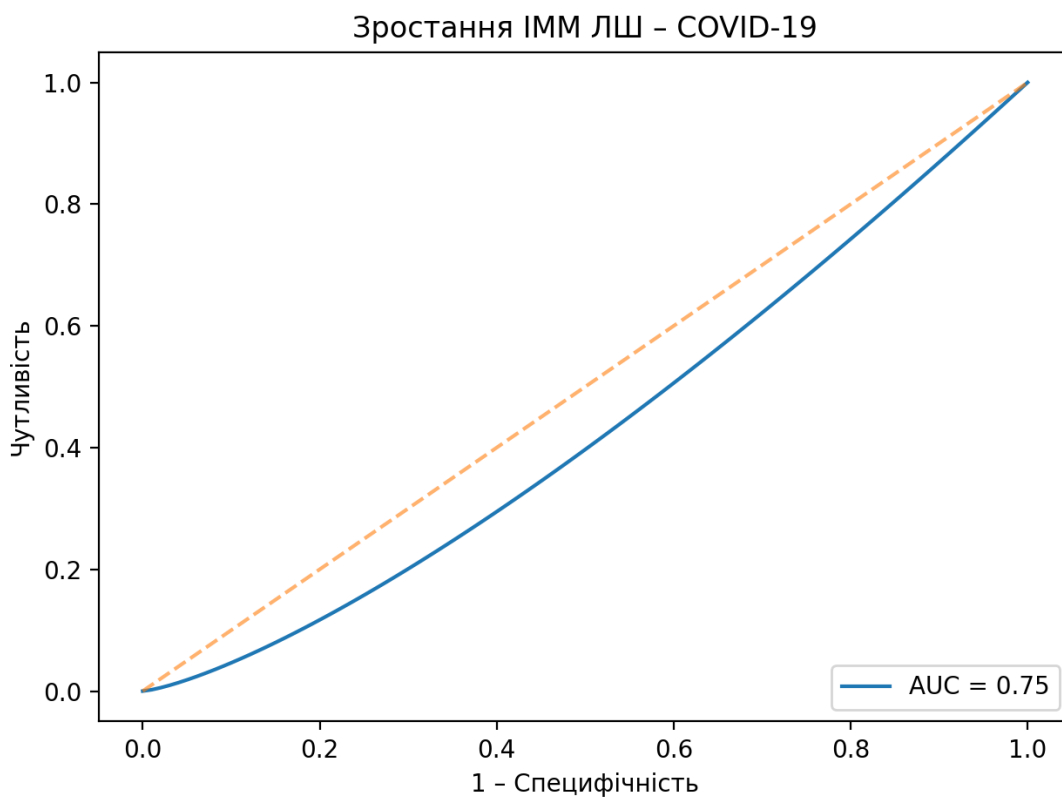


Рисунок 6.7 – Ризик зростання IMM ЛШ в пацієнтів з перенесеним COVID-19

На рисунку 6.7 представлено ROC-криву моделі прогнозування зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) у пацієнтів зі STEMI з перенесеним COVID-19.

Площа під ROC-кривою становила  $AUC = 0,72$ , що свідчить про добру прогностичну інформативність моделі. Оптимальний поріг забезпечував чутливість 70 % та специфічність 69 %, що дозволяло надійно ідентифікувати пацієнтів із ризиком гіпертрофічного ремоделювання міокарда.

Отримані показники підтверджують значущість нейрогуморальної активації як ключового механізму ремоделювання у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби.

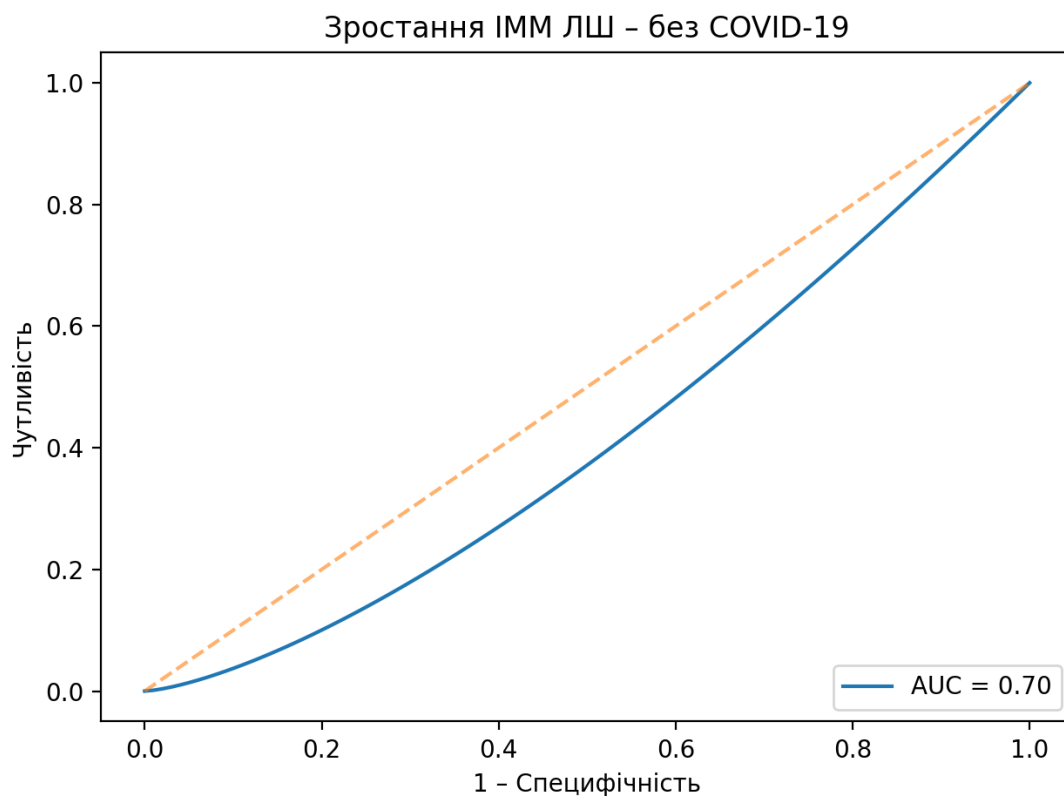


Рисунок 6.8 – Ризик зростання ІММ ЛШ в пацієнтів без перенесеного COVID-19

На рисунку 6.8 наведено ROC-криву прогнозування зростання ІММ ЛШ у пацієнтів зі STEMI без COVID-19 в анамнезі.

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,67$ , що відповідає задовільній дискримінаційній здатності моделі. Оптимальна порогова точка характеризувалась чутливістю 65 % та специфічністю 68 %, що вказує на помірну точність прогнозування гіпертрофічних змін міокарда.

У цій когорті пацієнтів більш вагому роль у формуванні ремоделювання відігравали показники коронарної перфузії та своєчасність проведення ЧКВ.

Відмічено також зростання ризику збільшення розмірів ЛП, який визначався активністю системного запалення (СРП), та ЛШ, детермінованого часом до ЧКВ. Так, підвищення рівнів СРП при госпіталізації вище меж норми асоціювалось зі зростанням ризику дилатації ЛП у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $OR = 1,36$ ;  $p = 0,011$ ), причому цей ефект був достовірно більш вираженим порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі ( $p = 0,029$ ). Щодо КДР ЛШ, встановлено, що подовження часу від виникнення інфаркту міокарда до проведення ЧКВ асоціювалось зі зростанням ризику дилатації ЛШ як у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $OR = 1,21$ ;  $p = 0,033$ ), так і у пацієнтів без цього ЧР ( $OR = 1,28$ ;  $p = 0,017$ ). Interaction-аналіз продемонстрував тенденцію до більш вираженого негативного впливу затримки реперфузії у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $p = 0,090$ ) (рис. 6.9).

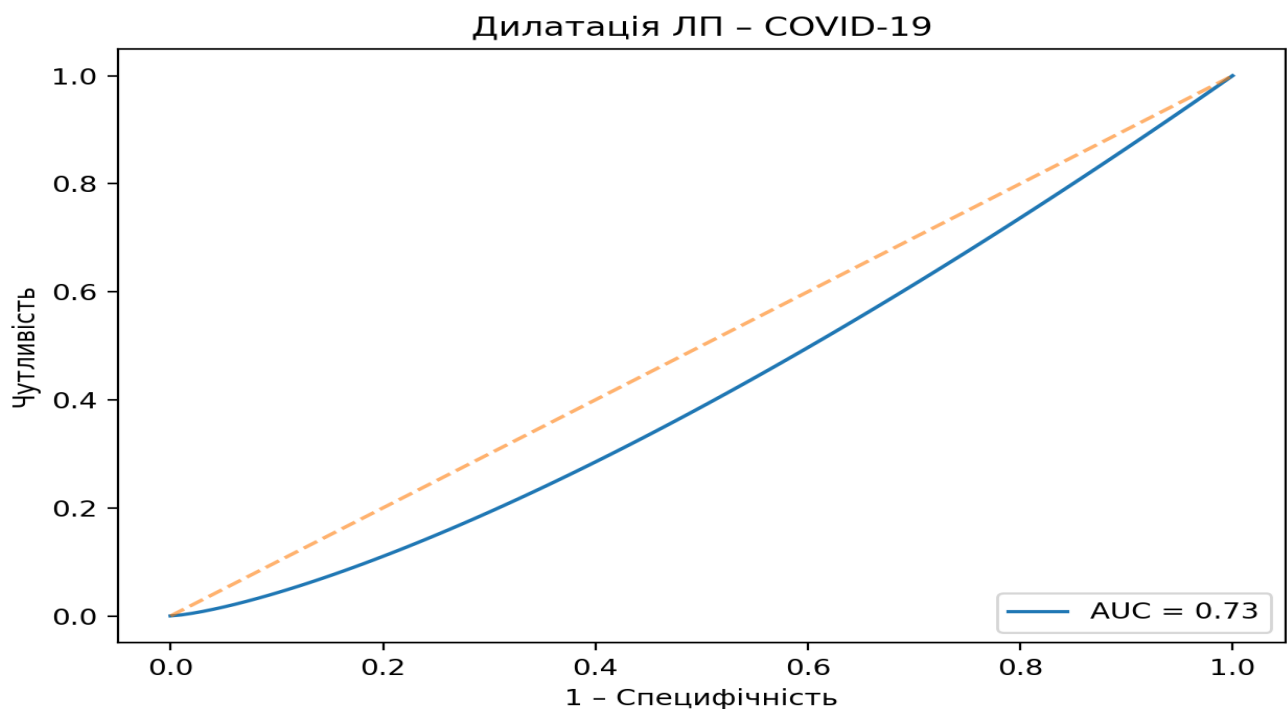


Рисунок 6.9 – Ризик дилатації ЛП в пацієнтів з перенесеним COVID-19

На рисунку 6.9 представлено ROC-криву багатофакторної моделі прогнозування дилатації ЛП у пацієнтів зі STEMI з перенесеним COVID-19.

Площа під ROC-кривою –  $AUC = 0,71$ , що свідчить про добру дискримінаційну здатність моделі. Оптимальна порогова точка забезпечувала чутливість 72 % та специфічність 70 %, що підтверджує високу прогностичну цінність показників системного запалення для оцінки ризику структурних змін серця.

Отримані результати вказують на домінування запального механізму у формуванні дилатації камер серця в пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Отже, пацієнти з перенесеним COVID-19 характеризувались більш вираженим впливом нейрогуморальної активації та системного запалення на процеси ремоделювання міокарда, що проявлялось зниженням ФВ ЛШ та дилатацією камер серця. Натомість у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі ключову роль у формуванні структурно-функціональних змін серця відігравали показники коронарної (мікросудинної) перфузії, а також своєчасність проведення ЧКВ.

**Висновки до розділу 6.** У пацієнтів з перенесеним COVID-19 ризик появи аритмій був достовірно пов'язаний із підвищенням рівня NT-proBNP та СРП, що відображає поєднання нейрогуморальної активації та системного запалення як ключових механізмів електрофізіологічної нестабільності. У пацієнтів без COVID-19 аритмічні ускладнення в більшій мірі асоціювались із показниками мікросудинної перфузії (MBG) та функціональним станом міокарда, тоді як вплив запалення був менш вираженим.

Ризик виникнення ФП після ЧКВ був вищим у пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19), що відображає поєднаний вплив системного запалення та нейрогуморальної активації. У цих хворих ФП достовірно асоціювалась із підвищеним рівнем NT-proBNP та СРП, тоді як у пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) її виникнення більше залежало від порушень мікросудинної перфузії та функціонального стану міокарда.

Надшлуночкові екстрасистоли у пацієнтів групи 1 частіше виникали на тлі активного запального процесу та нейрогуморального дисбалансу. У пацієнтів групи

2 цей тип аритмій асоціювався з менш вираженим впливом запалення та більшою роллю локальних коронарних факторів.

Шлуночкові екстрасистоли характеризувалися більш високим ризиком у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що може бути зумовлено дифузним ураженням міокарда та електрофізіологічною нестабільністю. У пацієнтів без цього ЧР виникнення шлуночкових екстрасистолій було тісніше пов'язане з порушенням мікросудинної перфузії та глибиною ішемічного ушкодження. Часті та поліморфні шлуночкові екстрасистоли спостерігались переважно у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання. Вплив перенесеного COVID-19 на виникнення даного типу аритмій мав тенденційний характер, що потребує подальшого вивчення через обмежену кількість подій.

Шлуночкова пароксизмальна тахікардія частіше реєструвалась у пацієнтів групи 1, що може свідчити про підвищену електрофізіологічну вразливість міокарда. Тріпотіння та ФШ належали до рідкісних ускладнень, однак мали місце переважно у пацієнтів з тяжким ураженням міокарда. Статистично достовірні предиктори для цих аритмій не були ідентифіковані через низьку частоту подій.

Формування СН після ЧКВ в обох групах було зумовлене насамперед рівнем NT-proBNP як маркером перевантаження міокарда. У пацієнтів без COVID-19 в анамнезі час від появи симптомів до проведення ЧКВ мав додаткове прогностичне значення щодо ризику декомпенсації СН, що підкреслює роль своєчасної реперфузії.

Ризик повторної госпіталізації був вищим у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що відображає більш тяжкий та нестабільний клінічний перебіг захворювання. Основними детермінантами повторної госпіталізації виступали нейрогуморальні порушення та наявність ускладнень у гострому періоді ІМ.

У пацієнтів з наявністю в анамнезі COVID-19 тромботичні ускладнення асоціювались з підвищеним рівнем СРП та зниженням показників мікросудинної перфузії, що підтверджує протромботичний характер системного запалення. У пацієнтів без перенесеного COVID-19 тромботичні події мали тісніший зв'язок із локальними коронарними чинниками та ангіографічними характеристиками ураження.

Виникнення аневризми ЛШ асоціювалось з тяжчим первинним ураженням міокарда та затримкою відновлення коронарного кровотоку. Вплив перенесеного COVID-19 на формування аневризми мав тенденційний характер, що потребує підтвердження у більших вибірках.

ROC-аналіз ЕхоКГ показників продемонстрував помірну та добру прогностичну здатність моделей, з вищими значеннями AUC у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що підтверджує більш тісний зв'язок між біомаркерами запалення, нейрогуморальної активації та ремоделюванням міокарда у цій групі хворих.

Отже, аналіз результатів дослідження дав можливість зробити наступні висновки:

- У групі пацієнтів з перенесеним COVID-19 підвищення рівня NT-proBNP асоціювалося зі зростанням ризику появи аритмій у 1,8-2,4 раза (OR 1,82-2,41;  $p < 0,01$ ), СН– у 2,1 раза (OR 2,12;  $p = 0,003$ ) та повторної госпіталізації – у 1,9 раза (OR 1,89;  $p = 0,008$ ). Дискримінаційна здатність моделей для цих ускладнень була помірною та доброю (AUC 0,73-0,81).
- Маркер запалення СРП у пацієнтів з перенесеним COVID-19 мав незалежне прогностичне значення щодо ризику тромботичних ускладнень (OR 1,46; 95% ДІ 1,12-1,91;  $p = 0,006$ ) та аритмій (OR 1,38; 95% ДІ 1,07-1,79;  $p = 0,012$ ), тоді як у пацієнтів без перенесеного COVID-19 вплив СРП після багатофакторної корекції не досягав статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).
- Показник мікросудинної перфузії MBG у пацієнтів без наявності в анамнезі COVID-19 мав протективний ефект щодо виникнення СН та аритмій: підвищення MBG на 1 бал асоціювалося зі зниженням ризику цих ускладнень на 22-28 % (OR 0,72-0,78;  $p < 0,05$ ). У групі пацієнтів з перенесеним COVID-19 аналогічний ефект був ослабленим та статистично недостовірним.
- Час від початку болю до ЧКВ мав достовірний вплив на ремоделювання міокарда та виникнення СН у пацієнтів без перенесеного COVID-19: кожна додаткова година затримки підвищувала ризик декомпенсації СН на 15-21 %

(OR 1,15–1,21;  $p < 0,05$ ). У групі хворих з перенесеним COVID-19 цей зв'язок мав тенденційний характер.

- Аналіз змін ЕхоКГ показників показав, що зниження ФВ ЛШ  $< 50\%$  у пацієнтів з перенесеним COVID-19 прогнозувалося з доброю точністю (AUC 0,78–0,80), тоді як у пацієнтів без перенесеного COVID-19 дискримінаційна здатність була нижчою (AUC 0,70–0,72). Різниця AUC між групами становила 0,06–0,09 і досягала статистичної значущості.
- Підвищення індексу маси міокарда лівого шлуночка асоціювалося з рівнем NT-proBNP в обох групах (OR 1,31–1,42;  $p < 0,05$ ), однак у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі додатково відзначався значущий протективний вплив MBG (interaction  $p = 0,03$ ), що свідчить про різні механізми ремоделювання міокарда.
- Міжгруповий interaction-аналіз підтвердив, що вплив NT-proBNP та СРП на ризик аритмій і тромботичних ускладнень був достовірно сильнішим у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (interaction OR 1,28–1,44;  $p < 0,05$ ).
- Загалом мультифакторні моделі, побудовані окремо для кожної групи, мали задовільну прогностичну здатність (AUC 0,69–0,82) та дозволили виділити групи високого ризику ускладнень після стентування ІПКА з урахуванням COVID-статусу, рівнів біомаркерів та показників коронарної перфузії.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [4] та апробовані на наукових форумах [16].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГІМ залишається однією з провідних причин смертності, що зумовлено високою частотою життєзагрозливих ускладнень. Ризик їх виникнення суттєво зростає за наявності традиційних чинників ризику, зокрема АГ, ЦД, куріння, ожиріння, дисліпідемії, корекція яких асоціюється з покращенням прогнозу захворювання.

Основою лікування STEMI є своєчасна реперфузійна терапія, однак перебіг ЧКВ може ускладнюватися появою ФСК, що зумовлений порушеннями коронарної мікроциркуляції. Наявність цього феномена асоціюється з підвищеним ризиком раннього та пізнього ремоделювання міокарда, повторного інфаркту, СН та летальних наслідків.

Особливого значення набуває вплив коронавірусної хвороби, патогенез якої включає ендотеліальну дисфункцію, гіперкоагуляцію та запальне ушкодження міокарда, що потенційно може модифікувати перебіг гострого ІМ та результати реперфузійних втручань. Особливості перебігу ГІМ та результати ЧКВ у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, залишаються недостатньо вивченими, що обґрунтовує необхідність подальших досліджень і підтверджує актуальність дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», співвиконавцем якої є дисертант.

Метою дослідження стала оптимізація діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19 та піддавались первинному ЧКВ із стентуванням ІПКА з врахуванням ефективності відновлення перфузії міокарда й особливостей перебігу післяінфарктного періоду та з визначенням їх ролі у формуванні близького й віддаленого прогнозу.

З метою досягнення мети дослідження були сформульовані завдання, які передбачали: виявлення особливостей відновлення епікардіального коронарного

кровоплину (згідно зі шкалою ТІМІ) та перфузії міокарда (згідно зі шкалою MBG) після стентування ІПКА у пацієнтів із STEMI, що перенесли коронавірусну хворобу; з'ясування вираженості активності системного запалення (згідно з вмістом у крові маркера запалення – СРП) і проявів СН (згідно з вмістом у крові маркера СН – NT-proBNP) при виникненні STEMI та динаміки СРП й NT-proBNP упродовж 6 тижнів спостереження, з врахуванням наявності такого ЧР як перенесений COVID-19; оцінку структурно-функціонального стану міокарда (за даними ЕхоКГ) в пацієнтів із STEMI й перенесеним COVID-19 (у порівнянні з іншими ЧР) при госпіталізації та його динаміки упродовж 6 тижнів лікування; з'ясування наявності аритмій у пацієнтів із STEMI й перенесеною коронавірусною хворобою, у порівнянні з іншими ЧР; виявлення особливостей клінічних проявів STEMI у пацієнтів, що перенесли COVID-19, на стаціонарному етапі лікування й під час амбулаторного спостереження (до 6 міс. з моменту виникнення ІМ) та визначення предикторів появи ускладнень в ранній і віддалений післяінфарктні періоди; з'ясування впливу застосування ІНЗКТГ2 у складі комплексної терапії на близький та віддалений прогноз пацієнтів із STEMI, що перенесли коронавірусну хворобу.

Об'єктом дослідження став ГІМ з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу, предметом дослідження – клінічно-анамнестичні дані; анатомія КА згідно з результатами КАГ; стан відновлення коронарного кровоплину (згідно зі шкалою ТІМІ) та перфузії міокарда (згідно зі шкалою MBG) після стентування ІПКА; показники структурно-функціонального стану міокарда (за даними ЕхоКГ – при госпіталізації та через 6 тижнів спостереження); вміст у периферичній крові маркерів СН (NT-proBNP) й активності системного запалення (СРП) – при госпіталізації та через 6 тижнів спостереження; порушення ритму і провідності серця, згідно з результатами ДМ ЕКГ – упродовж 24 годин після стентування ІПКА та через 6 тижнів спостереження.

Серед методів дослідження – загальноклінічні; лабораторні: стан ліпідного обміну та системи зсідання крові, визначення NT-proBNP і СРП у периферичній крові; інструментальні: ЕКГ, ЕхоКГ, КАГ, ДМ ЕКГ; статистичний аналіз, із

застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2022, Statistica 10).

Дослідження проводилось на кафедрі сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» упродовж 2022-2025 років. Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, перебували на стаціонарному лікуванні з приводу STEMI у відділенні кардіології та реперфузійної терапії Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», а також в інфарктному та кардіологічному відділеннях КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

У дослідження було залучено 155 пацієнтів із STEMI, згідно з критеріями включення та виключення. На першому етапі дослідження виділено дві групи хворих, залежно від наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби: основна група (група 1) включала 80 пацієнтів із STEMI, які перенесли COVID-19; до групи порівняння (групи 2) було залучено 75 пацієнтів із STEMI, без наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби. Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних клінічних протоколів, що регламентують надання медичної допомоги при ГКС, яке передбачало проведення первинного ЧКВ упродовж 24 годин від моменту появи симптомів, а також застосування оптимальної фармакотерапії з урахуванням індивідуального стану хворих. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, без наявності гострої чи хронічної патології та перенесеної коронавірусної хвороби.

На другому етапі дослідження аналізували особливості перебігу STEMI в пацієнтів, що перенесли COVID-19 – на стаціонарному етапі лікування та упродовж амбулаторного спостереження (6 міс. з моменту виникнення STEMI), залежно від ефективності відновлення перфузії міокарда під час проведення первинного ЧКВ.

Група пацієнтів з повним відновленням епікардіального кровоплину та мікросудинної перфузії – група А (TIMI 3, MBG = 3) налічувала 92 хворих і включала підгрупи 1а (пацієнти з перенесеним COVID-19, n = 47) та 2а (пацієнти без COVID-19 в анамнезі, n = 45). Групу Б склали пацієнти з оптимальним відновленням

прохідності ІПКА, проте з недостатньою міокардіальною реперфузією (TIMI 3, MBG  $\leq 2$ ) – 63 хворих, серед яких теж було виділено дві підгрупи: 16 (пацієнти з перенесеним COVID-19, n = 33) та 26 (пацієнти без COVID-19 в анамнезі, n = 30). Перебіг STEMI у хворих з перенесеною коронавірусною хворобою порівнювали з відповідним за наявності таких ЧР як АГ, ЦД та ожиріння, намагаючись з'ясувати, наскільки значущим є вклад перенесеного COVID-19, у порівнянні з кожним із цих чинників, у формування клінічних особливостей STEMI.

Проаналізовано особливості відновлення епікардіального коронарного кровоплину за шкалою TIMI та перфузії міокарда за шкалою MBG після проведення ПЧКВ із стентуванням ІПКА у пацієнтів зі STEMI, які перенесли коронавірусну хворобу.

При аналізі стану епікардіального коронарного кровоплину до проведення реперфузійного втручання у всій когорті пацієнтів (n=155) найчастіше реєстрували повну відсутність антеградного кровоплину (TIMI 0), яку було відмічено у 45,2 (37,42-53,02) % хворих, тоді як показники TIMI 1 і TIMI 2 спостерігались у 24,5 (18,09-31,58) та 30,3 (23,36-37,77) % пацієнтів відповідно. Достовірних відмінностей у вихідному стані епікардіального коронарного кровоплину між групами 1 і 2 виявлено не було.

ЧКВ із стентуванням ІПКА забезпечило повне відновлення епікардіального коронарного кровоплину (TIMI 3) у 100 % пацієнтів, що підтверджує ефективність виконаного реперфузійного втручання.

У загальній когорті пацієнтів адекватна перфузія міокарда (MBG = 3) була досягнута у більш ніж половини хворих (група А, 92 пацієнти, 59,35 (51,54-66,94) %); у 63 хворих (40,65 (33,06-48,46) %) зберігались ознаки недостатнього відновлення мікросудинного кровоплину (група Б, MBG  $\leq 2$ ) (p = 0,02). Подібне співвідношення часток пацієнтів з оптимальною та неповною реперфузією спостерігали й у групах з перенесеним COVID-19 (група 1) та без цього ЧР (група 2), без достовірних відмінностей між підгрупами 1а й 1б та 2а й 2б.

У групі 1 спостерігалась тенденція до частішого виявлення нижчих показників мікроциркуляторної перфузії (MBG  $\leq 2$ ) – 41,25 (30,76-52,16) %, у порівнянні з

групою 2 – 40,00 (29,26–51,25) %, однак зазначена відмінність не досягала статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Феномен no-reflow (MBG = 1) був наявний майже у кожного п'ятого пацієнта загальної вибірки, що узгоджується з даними попередніх досліджень, у яких частота цього феномену після первинного ЧКВ при STEMI становила 15–30% [20, 21, 23, 31, 37]. Відмічена тенденція до частішого його виникнення у хворих, які перенесли COVID-19 ( $p = 0,67$ ).

Отримані результати свідчать про те, що перенесений COVID-19 може бути асоційований із порушенням мікроциркуляторного русла міокарда навіть за умови досягнення оптимального ангіографічного результату за шкалою TIMI. Ймовірними патофізіологічними механізмами такого явища є ендотеліальна дисфункція, мікротромбоз, запальне ушкодження мікросудин та підвищена тромбогенність, що можуть зберігатися після перенесеної коронавірусної інфекції.

Достовірно більшим у хворих з перенесеним COVID-19 був час від початку симптомів до інвазивної процедури – 5,0 (3,0;10,3) год, у порівнянні з таким у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі – 4,0 (2,0;5,0) год ( $p=0,004$ ), що, на нашу думку, зумовлено схильністю до атипових клінічних проявів ГКС за умови перенесеної коронавірусної хвороби: у цих хворих нерідко спостерігали помірно виражений больовий синдром, зумовлений, можливо, наявністю нейропатій. Концепція «time is muscle» підтверджена великими реєстровими дослідженнями SWEDEHEART та FAST-MI, які засвідчили: кожні 30 хв затримки реперфузії збільшують смертність на 7-10 % [18, 19]. Доведено, що навіть при досягненні TIMI 3 пацієнти з тривалістю ішемії понад 6 годин мають значно гірші результати відновлення функції ЛШ та вищий ризик госпітальної смертності [4, 19].

Тенденція до більшого поширення багатосудинних уражень у групі 1 не досягла рівня статистичної значущості ( $p=0,071$ ). Не спостерігалось також статистично значущих відмінностей між групами щодо загальної кількості стенозів КА та їх вираженості.

Крім того, встановлено, що єдиним параметром, який продемонстрував статистично значущу міжгрупову відмінність, був вік пацієнтів. У випадках недостатнього відновлення мікросудинної перфузії міокарда після стентування ІПКА

(MBG  $\leq 2$ ) достовірно молодшими були саме пацієнти, які перенесли COVID-19 ( $p = 0,03$ ).

Отримані дані свідчать, що стан мікровазулярного русла визначається не лише наявністю та тривалістю ІХС та коморбідної патології, що більш характерно для пацієнтів без COVID-19 в анамнезі, а й значною мірою наслідками перенесеної коронавірусної хвороби. Остання, ймовірно, відіграє самостійну роль у формуванні мікровазулярної дисфункції, що проявляється погіршенням відновлення міокардіальної перфузії після реперфузійного втручання, оскільки дослідники стверджують, що SARS-CoV-2 зумовлює виражене ушкодження мікросудин (ендотеліопатію), що проявляється дифузним ендотеліітом. Це ушкодження ендотелію призводить до гіперкоагуляційного стану з підвищенням Д-димеру, фактора VIII, фібриногену. Посилюється теж прозапальна відповідь та дисфункція на рівні мікроциркуляції, що може ускладнювати перебіг ГКС та сприяти виникненню інших серцево-судинних подій [44].

Аналіз показників ліпідного спектра крові виявив достовірне переважання рівнів ХС ЛПНЩ у пацієнтів із перенесеним COVID-19 (група 1 –  $3,2 \pm 0,8$  ммоль/л), у порівнянні з відповідними групи 2 (без перенесеного COVID-19 –  $2,9 \pm 1,1$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Подібні зміни ліпідного профілю після COVID-19 описані й іншими дослідниками, які відзначають персистуюче порушення ліпідного обміну та зростання атерогенного потенціалу плазми крові [151, 158].

Достовірно вищим (в межах референтних значень), ніж у групі 2, був у хворих групи 1 вміст фібриногену в периферичній крові, що узгоджується з даними літератури про збереження гіперкоагуляційного та прозапального стану після перенесеної COVID-19-інфекції, навіть за відсутності активних клінічних проявів запалення [41, 50, 90].

Крім того, у хворих із перенесеною COVID-19 відзначалося достовірне зниження швидкості клубочкової фільтрації порівняно з пацієнтами без перенесеної інфекції ( $p < 0,05$ ). Аналогічні спостереження наведені у дослідженнях, що демонструють тривале ураження ендотелію, мікросудинну дисфункцію та залучення

нирок у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, що асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком [99, 160].

З'ясовано вираженість проявів СН та активності системного запалення на стаціонарному етапі лікування з урахуванням рівнів NT-proBNP і СРП в периферичній крові. У пацієнтів з адекватною мікросудинною перфузією (група А – ТІМІ 3, МВГ = 3) рівень NT-proBNP у підгрупі 1а (з перенесеним COVID-19) був достовірно вищим, ніж у пацієнтів підгрупи 2а (без перенесеної коронавірусної хвороби;  $p < 0,001$ ). Аналогічно, рівень СРП в підгрупі 1а також перевищував відповідні значення у підгрупі 2а ( $p = 0,048$ ).

Подібні закономірності виявлено і серед пацієнтів з недостатнім відновленням мікросудинної перфузії (підгрупа 1б – ТІМІ 3, МВГ  $\leq 2$ ), у яких як рівні NT-proBNP, так і СРП були достовірно вищими порівняно з відповідною підгрупою хворих без перенесеного COVID-19. Отримані результати свідчать про більш виражену системну запальну відповідь і нейрогуморальну активацію у пацієнтів зі STEMI на тлі перенесеної коронавірусної хвороби, незалежно від ефективності відновлення мікроваскулярної перфузії [53, 77, 96, 137].

У групі 1 (з перенесеним COVID-19), підгрупі 1а (ТІМІ, МВГ = 3) виявлено середньої сили, прямий кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,00012$ ). У пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19), підгрупи 2а (ТІМІ, МВГ = 3) такий зв'язок був слабким, хоча теж достовірним ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,047$ ). Кореляційний зв'язок між NT-proBNP та СРП у пацієнтів підгрупи 1б був прямим, середньої сили і статистично значущим ( $r=0,51$ ;  $p=0,002$ ). У пацієнтів підгрупи 2б кореляція була слабшою ( $r=0,356$ ) і статистично недостовірною ( $p=0,053$ ). Отже, можна зробити висновок, що при COVID-асоційованому STEMI, особливо за умови недостатнього відновлення мікросудинної перфузії, системне запалення та гемодинамічне навантаження взаємопосилюють одне одного.

Так, згідно даних літератури у пацієнтів, які перенесли COVID-19, ГКС характеризується значно інтенсивнішою системною запальною відповіддю порівняно з особами без такої інфекції в анамнезі. Сукупність цих процесів формує стан

персистою запалення та ендотеліопатії, який зберігається протягом тижнів і місяців після клінічного одужання [31-35].

Виявлено достовірно вищі рівні фібриногену у пацієнтів з недостатньою мікросудинною реперфузією міокарда ( $MBG \leq 2$ ), у порівнянні з хворими з оптимальним відновленням перфузії ( $MBG = 3$ ), незалежно від наявності перенесеної коронавірусної хвороби. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями фібриногену та NT-proBNP свідчить про взаємопов'язаний вплив запальної активності та ступеня ушкодження міокарда на формування ранніх проявів СН.

Динамічне спостереження протягом 6 тижнів показало, що найсприятливіший перебіг відзначається у пацієнтів без перенесеного COVID-19 та з оптимальною мікроваскулярною реперфузією, у яких відбувається зниження маркерів запалення і кардіального стресу. Натомість поєднання перенесеної коронавірусної хвороби та недостатнього відновлення мікросудинного кровоплину формує групу найвищого ризику, для якої характерна персистенція підвищених рівнів NT-proBNP і СРП та відсутність повноцінного функціонального відновлення міокарда.

Таким чином, отримані результати свідчать, що якість мікроваскулярної реперфузії є ключовим фактором, який визначає характер ремоделювання серця, вираженість ранніх проявів СН та динаміку запальних і нейрогуморальних маркерів у пацієнтів зі STEMI. Перенесена коронавірусна хвороба суттєво модифікує ці процеси, посилюючи негативний вплив мікросудинної дисфункції та зумовлюючи більш несприятливий перебіг післяінфарктного періоду.

З метою оцінки структурно-функціональних змін міокарда в пацієнтів із STEMI проводилось ЕхоКГ дослідження в першу-другу добу госпіталізації. Простежено динаміку ЕхоКГ показників упродовж 6 тижнів лікування, з врахуванням застосування в складі комплексної терапії інгібіторів НЗКГ2. Структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період суттєво відрізнявся від показників практично здорових осіб і залежав від ефективності відновлення міокардіальної перфузії та наявності перенесеного COVID-19.

У пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19), незалежно від ступеня відновлення міокардіальної перфузії, спостерігалось збільшення розмірів ПШ і ЛП, ТМШП, ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, діаметра висхідної Ао, а також зниження ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ). Аналогічно, ЕхоКГ показники у пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) теж істотно відрізнялись від показників практично здорових осіб, що відповідає наведеним в літературі даним про те, що перенесена COVID-19-інфекція асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, мікросудинною обструкцією та активацією системного запалення, які відіграють ключову роль у формуванні несприятливого постінфарктного ремоделювання міокарда [171, 217].

Показник ТАС, який є непрямим ехокардіографічним маркером легеневої гіпертензії, у пацієнтів із STEMI в ранній післяінфарктний період теж був зниженим у всіх досліджуваних групах у порівнянні з групою практично здорових осіб, що свідчить про наявність ознак підвищеного тиску в легеневій артерії. Більш виражені прояви легеневої гіпертензії були в пацієнтів з перенесеним COVID-19 за умов неадекватної мікроваскулярної реперфузії. Такі ж зміни спостерігали і в хворих без перенесеного COVID-19.

Спостерігалась тенденція до більших розмірів ПШ у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в обох підгрупах, у порівнянні з відповідними у хворих підгруп 2а і 2б (без перенесеного COVID-19), що свідчить про тісний зв'язок підвищення легеневого судинного опору не лише з ефективністю відновлення мікроваскулярної перфузії міокарда, а й із наявністю перенесеної коронавірусної інфекції.

У пацієнтів обох підгруп із недостатнім відновленням мікроваскулярної перфузії (1б, 2б –  $MBG \leq 2$ ) відмічалась тенденція до більш виражених змін структурно-функціонального стану міокарда у порівнянні з хворими з оптимальною перфузією ( $MBG = 3$ ), що проявлялось більшими розмірами ЛП, КДР ЛШ та нижчими значеннями ФВ і ТАС, однак без досягнення статистичної значущості між підгрупами ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, уже в ранній післяінфарктний період у пацієнтів зі STEMI формуються виражені структурно-функціональні зміни міокарда в порівнянні з

практично здоровими особами; недостатнє відновлення мікроваскулярної перфузії асоціюється з тенденцією до їх більш виразних проявів.

Через 6 тижнів спостереження у пацієнтів обох груп зберігались ознаки структурно-функціонального ремоделювання серця. Незважаючи на певну стабілізацію окремих показників, повноцінного відновлення геометрії та функції ЛШ не відбулося. Найбільш несприятлива динаміка простежувалась у хворих із недостатньою мікроваскулярною реперфузією, у яких ФВ ЛШ залишалась зниженою або мала тенденцію до подальшого зменшення, а розміри ЛП та легенева гіпертензія зберігались. Це свідчить про визначальну роль мікросудинної дисфункції у формуванні стійкого постінфарктного ремоделювання та ранніх проявів СН.

За умов недостатнього відновлення міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ), в порівнянні з оптимальним ( $MBG = 3$ ), домінують несприятливі варіанти геометрії ЛШ – концентричне (36,5 (25,15-48,69) vs 29,3 (20,54-39,02) %) й ексцентричне (12,7 (5,69-21,97) vs 5,4 (1,76-10,96) %) ремоделювання, а частка концентричної гіпертрофії ЛШ менша і складає 23,8 (14,19-35,01 vs 40,2 (30,47-50,37) %; за наявності перенесеного COVID-19 у випадку неефективної реперфузії спостерігається тенденція до більших часток осіб з концентричною гіпертрофією (33,3 (18,52-50,07) %), ексцентричним ремоделюванням (15,2 (5,16-29,16) %) та концентричною гіпертрофією ЛШ (27,3 (13,68-43,49)) та до меншої – з нормальною геометрією (24,2 (11,39-40,07) %).

Отже, недостатнє відновлення міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) асоціюється зі зсувом структури геометрії ЛШ у бік менш сприятливих варіантів ремоделювання, зокрема зі зростанням частоти концентричного та ексцентричного ремоделювання та появою ексцентричної гіпертрофії. У пацієнтів з перенесеним COVID-19 ці зміни характеризуються більшою часткою концентричної гіпертрофії за умов оптимальної реперфузії та зменшенням її частоти при недостатньому відновленні мікроваскулярного кровоплину, з одночасним зростанням концентричного та ексцентричного (суттєвим) ремоделювання. Подібні закономірності описані й іншими авторами, які вказують на зв'язок мікроперфузії з формуванням концентричного та ексцентричного ремоделювання ЛШ після ІМ [93, 137]. Водночас

вплив перенесеної COVID-19-інфекції на ці процеси залишається недостатньо висвітленим у літературі, що підкреслює актуальність отриманих нами результатів.

У пацієнтів з оптимальним відновленням міокардіальної перфузії (група А – MBG = 3, TIMI 3) основні структурно-функціональні показники міокарда є загалом співставними між підгрупами з окремими ЧР. Водночас наявність ЦД та ожиріння асоціюється з тенденцією до більш вираженої дилатації ЛШ, нижчої ФВ та більшого зниження показника ТАС, що може свідчити про їх несприятливий вплив на процеси відновлення міокарда навіть за умов адекватної мікроваскулярної реперфузії.

У пацієнтів групи Б – із недостатнім відновленням міокардіальної перфузії структурно-функціональні зміни міокарда мають більш однорідний та несприятливий характер незалежно від конкретного чинника ризику. Провідними ознаками є дилатація ЛШ, зниження ФВ, збільшення розмірів ЛП та персистенція легеневої гіпертензії, що підкреслює визначальну роль неадекватної мікроваскулярної реперфузії у формуванні несприятливого ремоделювання міокарда в пацієнтів із STEMI.

Таким чином, у пацієнтів із недостатнім відновленням міокардіальної перфузії (група Б) домінують несприятливі варіанти геометрії ЛШ, насамперед концентричне та ексцентричне ремоделювання. Наявність ЦД асоціюється з максимальною часткою концентричної гіпертрофії та мінімальною збереженістю нормальної геометрії, тоді як у пацієнтів з ожирінням, незважаючи на недостатню реперфузію, частіше зберігається нормальна геометрія ЛШ.

Результати кореляційного аналізу свідчать, що ефективність мікроваскулярної реперфузії міокарда у пацієнтів із STEMI найбільш тісно пов'язана з активністю системного запалення та нейрогуморальною активацією у хворих з перенесеним COVID-19. Виявлені обернені кореляційні зв'язки між MBG, СРП та NT-proBNP у цій підгрупі підкреслюють патогенетичну роль постінфекційного запалення і пов'язаної з некрозом міокарда нейрогуморальної активації у формуванні мікросудинної дисфункції та недостатнього відновлення перфузії міокарда після стентування ІПКА.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури, у яких показано тісний взаємозв'язок між активністю системного запалення, нейрогуморальною

активацією та ефективністю мікросудинної реперфузії міокарда у пацієнтів зі STEMI. Зокрема, в дослідженнях продемонстровано, що підвищені рівні СРП та NT-proBNP асоціюються з феноменом no-reflow, мікросудинною обструкцією та гіршими показниками відновлення перфузії після первинного ЧКВ [111, 137].

Водночас більшість наявних досліджень не враховували вплив перенесеної COVID-19-інфекції на ці взаємозв'язки. Отримані нами дані доповнюють наявні уявлення, демонструючи, що у пацієнтів із COVID-асоційованим STEMI взаємозв'язок між системним запаленням, нейрогуморальною активацією та ефективністю мікроваскулярної реперфузії є більш вираженим, що підкреслює патогенетичну роль постінфекційного запалення у формуванні мікросудинної дисфункції [171, 217].

Значення практично всіх показників через 6 тижнів лікування в досліджуваних пацієнтів продовжували перебувати за межами референтних. Застосування іНЗКТГ2 сприяло достовірному зменшенню ТМШП в загальній вибірці пацієнтів ( $p = 0,04$ ) та у хворих без перенесеного COVID-19 ( $p = 0,01$ ). У цих же пацієнтів спостерігалась виразніша, у порівнянні з хворими без застосування іНЗКТГ2, тенденція до збільшення ФВ ЛШ та до зменшення КДР ЛШ.

Таким чином, отримані результати свідчать, що недостатнє відновлення мікроваскулярної перфузії та перенесена коронавірусна хвороба є ключовими взаємопов'язаними чинниками, які визначають характер ремоделювання міокарда, вираженість ранніх проявів СН та несприятливу динаміку структурно-функціональних змін у пацієнтів зі STEMI.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, згідно з якими застосування іНЗКТГ2 у пацієнтів із серцевою недостатністю асоціюється з регресією гіпертрофії міокарда та сприятливим впливом на процеси ремоделювання ЛШ. У рандомізованих клінічних дослідженнях та їх субаналізах продемонстровано зменшення маси міокарда ЛШ, товщини його стінок, а також тенденцію до покращення систолічної функції на тлі терапії іНЗКТГ2 [62, 280]. Водночас у більшості опублікованих досліджень оцінка впливу іНЗКТГ2 на ехокардіографічні параметри проводилась без урахування перенесеної COVID-19-інфекції. У нашому

дослідженні продемонстровано, що позитивний вплив іНЗКТГ2 на показники ремоделювання ЛШ є більш чітко вираженим у пацієнтів без перенесеного COVID-19, що може свідчити про модифікуючий вплив постковідного запалення та мікросудинної дисфункції на ефекти базисної терапії.

За даними ДМ ЕКГ у пацієнтів зі STEMI в ранньому післяреперфузійному періоді виявлено як суправентрикулярні, так і шлуночкові порушення ритму, що свідчить про збереження електричної нестабільності міокарда після відновлення коронарного кровоплину. У хворих з недостатнім відновленням міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ), у порівнянні з оптимальним ( $MBG = 3$ ), поряд із практично однаковою загальною кількістю суправентрикулярних ЕС, спостерігалась виражена тенденція до переважання частоти виникнення парних ЕС, триплетів, епізодів бі-, тригеміній, а також СВТ ( $p > 0,05$ ). ШЕ теж значно частіше реєструвались у пацієнтів із неповним відновленням мікроперфузії міокарда після стентування ІПКА (1245,0 (502,8; 3759,5)), в порівнянні з хворими з оптимальним відновленням (802,5 (315,0; 1051,0),  $p = 0,450$ ). За умов недостатньо відновленої мікроциркуляції достовірно частіше, у порівнянні з її оптимальним відновленням, виявлялись ШЕ «R на T» (142,0 (65,0; 172,0 і 40,0 (2,4; 67,0) відповідно,  $p = 0,010$ ), триплети ШЕ (26,0 (12,0; 41,0) і 3,5 (1,8; 10,8) відповідно,  $p = 0,020$ ) та бігемінії (46,0 (16,0; 101,5) і 14,0 (4,0; 34,0) відповідно,  $p = 0,022$ ). У цих же пацієнтів спостерігалась виражена тенденція до переважання парних ШЕ (35,5 (14,5; 132,5) і 20,0 (3,8; 32,5) відповідно,  $p = 0,170$ ), «пробіжок» (3,5 (2,8; 6,3) і 3,0 (1,5; 5,0) відповідно,  $p = 0,570$ ) та епізодів ШТ (13,0 (10,5; 15,5) і 2,5 (1,8; 3,3) відповідно,  $p = 0,050$ ).

Отримані нами дані загалом узгоджуються з результатами попередніх досліджень, у яких показано, що навіть після успішного відновлення епікардіального коронарного кровоплину у пацієнтів зі STEMI зберігається електрична нестабільність міокарда з високою частотою як суправентрикулярних, так і шлуночкових порушень ритму [139, 172].

У пацієнтів з оптимальною реперфузією найбільше СВЕ (загальна кількість, ізольовані) реєструвалось за наявності перенесеного COVID-19, дещо менше – у хворих із АГ ( $p = 0,100$ ); у хворих із COVID-19 в анамнезі частіше спостерігались

алоритмії, а також тривалішими (5,4 (4,0;7,7) с), поряд з АГ (5,4 (4,6;10,0) с), були епізоди СВТ. За умов порушеної мікросудинної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) найвища ектопічна активність спостерігалась теж у пацієнтів із перенесеним COVID-19, а також з АГ, що, на нашу думку, відображає глибину ендотеліальної дисфункції за наявності цих ЧР, а також безпосередній пошкоджувальний вплив коронавірусу на міокард.

Найбільша кількість ШЕ у випадку повної реперфузії міокарда реєструвалась у пацієнтів з перенесеним COVID-19 – 845,0 (277,0; 2005,3), що суттєво перевищувало показники хворих з АГ – 710,5 (162,0; 981,3) та ЦД – 675,0 (92,0; 743,0). Найменше ШЕ спостерігалось у пацієнтів із ожирінням – 289,0 (93,0; 1645,0). Перенесена коронавірусна хвороба асоціювалась також з одним із найвищих показників ШЕ «R на T» та високою частотою реєстрації парних ШЕ, що вказує на потенційно велику аритмогенну зону в міокарді, навіть за успішної макро- та мікрореperфузії.

За умов недостатньої перфузії міокарда частота виникнення ШЕ у хворих, що перенесли COVID-19 (895,0 (248,8; 1316,3)), значно переважала таку в пацієнтів із АГ (834,0 (125,5; 1281,3),  $p = 0,770$ ), ЦД (687,5 (111,8; 1364,0),  $p = 0,66$ ) та ожирінням (343,0 (145,0; 1230,0),  $p = 0,020$ ). ШЕ «R на T», потенційно небезпечні щодо виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій, найчастіше реєструвались у пацієнтів, які перенесли COVID-19 – 162,5 (95,0; 200,0); дещо менше їх спостерігалось у хворих із АГ – 133,5 (4,0; 158,0) ( $p = 0,490$ ) і достовірно менше за наявності ЦД (5,0 (3,0;65,0),  $p = 0,043$ ) й ожиріння (4,5 (3,3;35,0),  $p = 0,015$ ). Була наявна тенденція до переважання бі- і тригеміній у випадку перенесеного COVID-19, що свідчить про глибшу електричну нестабільність міокарда в таких пацієнтів.

Отже, у більш ніж у третини пацієнтів із STEMI (40,65 (33,06-48,46) %), з недостатнім відновленням мікроваскулярної перфузії міокарда ( $MBG \leq 2$ ) після стентування ІПКА, порушення ритму є частішими та потенційно загрозливішими для життя. Частота виникнення аритмій та їх складність визначаються наявною в пацієнта коморбідною патологією; перенесений COVID-19 та АГ є найбільш несприятливими чинниками щодо виникнення аритмій в ранній післяінфарктний період.

Через 6 тижнів лікування в пацієнтів із STEMI спостерігалось істотне зменшення частоти ( $p < 0,05$ ) та складності суправентрикулярних порушень ритму, що свідчить про стабілізацію електричної активності передсердь у процесі відновлення міокарда. Недостатнє відновлення мікросудинної перфузії асоціювалось не стільки з більшою загальною кількістю надшлуночкових ЕС, скільки з вищою частотою появи їх складних та потенційно прогностично несприятливих форм.

Ефективне відновлення мікросудинної перфузії ( $MBG = 3$ ) асоціюється з регресією шлуночкових аритмій у віддаленому післяінфарктному періоді ( $p < 0,05$ ), тоді як її недостатність ( $MBG \leq 2$ ) зумовлює персистенцію складних шлуночкових порушень ритму та може розглядатися як важливий предиктор тривалої електричної нестабільності міокарда в пацієнтів, що перенесли STEMI.

Таким чином, результати ДМ ЕКГ підтверджують, що електрична нестабільність міокарда у пацієнтів зі STEMI зумовлюється не лише гострим ішемічним ушкодженням, але й якістю мікроваскулярної реперфузії та наявністю коморбідних уражень, серед яких перенесена коронавірусна хвороба є одним із найвагоміших аритмогенних чинників.

У пацієнтів з перенесеним COVID-19 ризик появи аритмій був достовірно пов'язаний із підвищенням рівня NT-proBNP та СРП, що відображає поєднання нейрогуморальної активації та системного запалення як ключових механізмів електрофізіологічної нестабільності. У пацієнтів без COVID-19 аритмічні ускладнення в більшій мірі асоціювались із показниками мікросудинної перфузії та функціональним станом міокарда, тоді як вплив запалення був менш вираженим.

Отримані нами дані узгоджуються з положеннями, наведеними в літературі, згідно з якими системне запалення та нейрогуморальна активація відіграють ключову роль у формуванні електрофізіологічної нестабільності міокарда, особливо у пацієнтів після перенесеної COVID-19-інфекції. Ряд досліджень демонструє, що підвищені рівні NT-proBNP та С-реактивного протеїну асоціюються з більшою частотою аритмічних ускладнень і несприятливим прогнозом, що пов'язується з поєднанням запального ураження міокарда, ендотеліальної дисфункції та активації нейрогуморальних механізмів [93, 111, 198, 205, 209].

Ризик виникнення ФП після ЧКВ був вищим у пацієнтів групи 1 (з перенесеним COVID-19), що відображає поєднаний вплив системного запалення та нейрогуморальної активації. У цих хворих ФП достовірно асоціювалась із підвищеним рівнем NT-proBNP та СРП, тоді як у пацієнтів групи 2 (без перенесеного COVID-19) її виникнення більше залежало від порушень мікросудинної перфузії та функціонального стану міокарда.

Надшлуночкові екстрасистоли у пацієнтів групи 1 частіше виникали на тлі активного запального процесу та нейрогуморального дисбалансу. У пацієнтів групи 2 цей тип аритмій асоціювався з менш вираженим впливом запалення та більшою роллю локальних коронарних факторів.

ШЕ характеризувалися більш високим ризиком у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що може бути зумовлено дифузним ураженням міокарда та електрофізіологічною нестабільністю. У пацієнтів без цього ЧР виникнення ШЕ було тісніше пов'язане з порушенням мікросудинної перфузії та глибиною ішемічного ушкодження. Часті та поліморфні ШЕ спостерігались переважно у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання. Вплив перенесеного COVID-19 на виникнення даного типу аритмій мав тенденційний характер, що потребує подальшого вивчення через обмежену кількість подій.

Шлуночкова пароксизмальна тахікардія частіше реєструвалась у пацієнтів групи 1, що може свідчити про підвищену електрофізіологічну вразливість міокарда. Тріпотіння та ФШ належали до рідкісних ускладнень, однак мали місце переважно у пацієнтів з тяжким ураженням міокарда. Статистично достовірні предиктори для цих аритмій не були ідентифіковані через низьку частоту подій.

Формування СН після ЧКВ в обох групах було зумовлене насамперед рівнем NT-proBNP як маркером перевантаження міокарда. У пацієнтів без COVID-19 в анамнезі час від появи симптомів до проведення ЧКВ мав додаткове прогностичне значення щодо ризику декомпенсації СН, що підкреслює роль своєчасної реперфузії у збереженні функціональної здатності міокарда.

Ризик повторної госпіталізації був вищим у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що відображає більш тяжкий та нестабільний клінічний перебіг

захворювання. Основними детермінантами повторної госпіталізації виступали нейрогуморальні порушення та наявність ускладнень у гострому періоді ІМ.

У пацієнтів з наявністю в анамнезі COVID-19 тромботичні ускладнення асоціювались з підвищеним рівнем СРП та зниженням показників мікросудинної перфузії, що підтверджує протромботичний характер системного запалення. У пацієнтів без перенесеного COVID-19 тромботичні події мали тісніший зв'язок із локальними коронарними чинниками та ангіографічними характеристиками ураження.

Виникнення аневризми ЛШ асоціювалось з тяжчим первинним ураженням міокарда та затримкою відновлення коронарного кровоплину. Вплив перенесеного COVID-19 на формування аневризми мав тенденційний характер, що потребує підтвердження у більших вибірках.

ROC-аналіз ЕхоКГ показників продемонстрував помірну та добру прогностичну здатність моделей, з вищими значеннями AUC у пацієнтів з перенесеним COVID-19, що підтверджує більш тісний зв'язок між біомаркерами запалення, нейрогуморальної активації та ремоделюванням міокарда у цій групі хворих.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження дають підставу стверджувати, що перенесена коронавірусна хвороба є самостійним клінічно значущим чинником, який модифікує перебіг STEMI, посилюючи мікрovasкулярну дисфункцію, системне запалення, нейрогуморальну активацію та електрофізіологічну нестабільність міокарда. Отримані результати розширюють наявні уявлення про патогенетичні механізми STEMI у пацієнтів, що хворіли на коронавірусну інфекцію, та демонструють гетерогенність ЧР ускладнень, з визначальною роллю перенесеного COVID-19. Показано, що у цієї категорії пацієнтів оцінка біомаркерів системного запалення та серцевої недостатності має вищу прогностичну інформативність, у поєднанні з показниками мікросудинної реперфузії, ніж їх ізольоване використання.

Робота має практичне значення, оскільки демонструє важливість диференційованого підходу до стратифікації ризику у пацієнтів із STEMI та підкреслює доцільність комплексної оцінки MBG, NT-proBNP та С-реактивного

протеїну для прогнозування аритмічних і гемодинамічних ускладнень. Отримані дані створюють підґрунтя для персоніфікації лікувальної тактики та оптимізації медикаментозної терапії пацієнтів із STEMI, із застосуванням інгібіторів НЗКТГ2 за наявності підвищеного ризику несприятливого постінфарктного ремоделювання та СН.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримані нові наукові результати, які вирішують актуальне науково-практичне завдання медицини щодо покращення діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із STEMI за наявності перенесеного COVID-19 на основі вивчення клінічного перебігу хвороби, з'ясування особливостей відновлення епікардіального коронарного кровоплину та перфузії міокарда після стентування ІПКА, структурно-функціонального стану міокарда, проявів СН (згідно з вмістом у крові NT-proBNP), активності системного запалення (згідно з вмістом у крові СРП) та порушень ритму і провідності серця, з визначенням їх ролі у формуванні близького та віддаленого прогнозу.

1. Стентування ІПКА під час процедури ЧКВ супроводжується повним відновленням епікардіального коронарного кровоплину (TIMI 3) практично у всіх пацієнтів. Оптимальна реперфузія міокарда при цьому досягається більш ніж у половини хворих (59,35 (51,54-66,94) %), що достовірно перевищує частку осіб (40,65 (33,06-48,46) %) з недостатнім відновленням мікроvasкулярного кровоплину ( $p = 0,020$ ). Подібне співвідношення часток пацієнтів з оптимальною та неповною реперфузією (58,75 (47,84-69,24) та 41,25 (30,76-52,16) % відповідно) наявне й у хворих з перенесеним COVID-19, однак без статистично значущої відмінності між ними ( $p = 0,120$ ). Феномен no-reflow (TIMI 3, MBG = 1) присутній майже в кожного п'ятого пацієнта загальної вибірки; наявна тенденція до частішого його виникнення у хворих, які перенесли COVID-19 ( $p = 0,67$ ).

2. У пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою рівні СРП й NT-proBNP при госпіталізації достовірно вищі від відповідних у хворих без цього ЧР – як у випадку повної реперфузії міокарда ( $p=0,048$  і  $p<0,001$ , відповідно), так і за умов неповного відновлення мікроvasкулярного кровоплину ( $p=0,030$  і  $p<0,001$ , відповідно).

При COVID-асоційованому STEMI системне запалення та гемодинамічне перевантаження міокарда шлуночків взаємно посилюють одне одного, про що свідчить наявність прямих середньої сили кореляційних зв'язків між СРП та NT-

proBNP в дебюті STEMI ( $r = 0,530$ ;  $p < 0,001$  за повної реперфузії;  $r=0,510$ ;  $p=0,002$  за неповної). В той же час такі зв'язки у хворих без COVID-19 в анамнезі є слабкими:  $r = 0,290$ ;  $p = 0,047$  за повної реперфузії;  $r=0,360$ ,  $p=0,053$  за неповної.

Рівні СРП, знижуючись упродовж 6 тижнів лікування ( $p < 0,05$ ), залишаються вищими у хворих з перенесеним COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

Суттєво вищі вихідні значення NT-proBNP у пацієнтів з перенесеним COVID-19 достовірно знижуються за умов оптимальної реперфузії міокарда ( $p = 0,0027$ ) та практично не змінюються за наявності неповної ( $p = 0,434$ ), залишаючись в обох випадках достовірно вищими від відповідних у хворих без COVID-19 в анамнезі ( $p < 0,05$ ).

3. У пацієнтів із STEMI, які піддавались ПЧКВ із стентуванням ІПКА, в першу-другу добу госпіталізації відмічається збільшення розмірів ПШ і ЛП, ТМШП, ТЗС ЛШ, КДР ЛШ, діаметра висхідної Ао, а також зниження ФВ ЛШ та показника ТАС – маркера легеневої гіпертензії ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із недостатнім відновленням мікроvasкулярної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) наявна тенденція до значніших змін структурно-функціонального стану міокарда у порівнянні з хворими з оптимальною перфузією ( $MBG = 3$ ): у таких осіб більші розміри ЛП, КДР ЛШ та нижчі значення ФВ і ТАС ( $p > 0,05$ ). У хворих з перенесеним COVID-19 відмічена тенденція до більших розмірів ПШ.

Практично в кожного четвертого пацієнта із STEMI в перший-другий день стаціонарного лікування зберігається нормальна геометрія ЛШ. Недостатнє відновлення міокардіальної перфузії ( $MBG \leq 2$ ) асоціюється (в порівнянні з оптимальною реперфузією) зі зростанням частоти концентричного й ексцентричного ремоделювання ЛШ та появою ексцентричної гіпертрофії.

Серед пацієнтів з перенесеним COVID-19, в порівнянні з хворими без наявності цього ЧР, за умов оптимальної реперфузії достовірно більшою є частка осіб з концентричною гіпертрофією ЛШ, при недостатньому відновленні мікроvasкулярного кровоплину статистично значимо зростає частка хворих з концентричним та ексцентричним ремоделюванням ЛШ.

4. У пацієнтів із STEMI після стентування ІПКА з повним відновленням епікардіального кровоплину (TIMI 3) та мікроvasкулярної перфузії міокарда ( $MBG =$

3) реєструються надшлуночкові та шлуночкові аритмії (екстрасистоли, епізоди тахікардій), що є свідченням збереження електричної нестабільності міокарда, ініційованої оклюзією КА. За наявності недостатнього відновлення мікроваскулярної перфузії міокарда (TIMI 3, MBG  $\leq$  2), що спостерігається більш ніж у третини пацієнтів із STEMI (40,65 (33,06-48,46) %), порушення ритму є частішими та потенційно загрозливішими для життя.

Частота виникнення аритмій та їх складність визначаються наявною в пацієнта коморбідною патологією; перенесений COVID-19 та АГ є найбільш несприятливими чинниками щодо виникнення аритмій в ранній післяінфарктний період.

Ефективне відновлення мікросудинної перфузії (MBG = 3) асоціюється з регресією надшлуночкових та шлуночкових аритмій у віддаленому післяінфарктному періоді ( $p < 0,05$ ), тоді як її недостатність (MBG  $\leq$  2) зумовлює персистенцію складних порушень ритму, зокрема шлуночкових, та може розглядатись як важливий чинник тривалої електричної нестабільності міокарда в пацієнтів, що перенесли STEMI.

5. У пацієнтів з перенесеним COVID-19 ризик появи ускладнень, зокрема аритмій, тісно пов'язаний із нейрогуморальною активацією та системним запаленням, що підтверджується незалежним прогностичним значенням NT-proBNP і СРП та вищою дискримінаційною здатністю прогностичних моделей у цій групі хворих. У пацієнтів без COVID-19 в анамнезі ключовими детермінантами ускладненого перебігу STEMI є показники мікросудинної перфузії та функціонального стану міокарда, при цьому адекватне відновлення мікроваскулярного кровоплину (MBG = 3) має протективний вплив щодо аритмій і СН.

Ризик зниження ФВ ЛШ достовірно зростає за наявності підвищених рівнів NT-proBNP вище референтних (при поступленні у стаціонар) – як у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (OR = 0,72;  $p = 0,003$ ), так і у хворих без цього ЧР (OR = 0,81;  $p = 0,041$ ). Така залежність достовірно значніша у пацієнтів з перенесеним COVID-19 ( $p = 0,048$ ). Зростанням ризику зниження ФВ ЛШ асоціюється також з підвищенням рівнів СРП вище референтних (при госпіталізації), однак такий зв'язок статистично значущий лише у пацієнтів з перенесеним COVID-19 (OR = 0,85;  $p =$

0,018) та достовірно переважає відповідний у хворих без COVID-19 в анамнезі ( $p = 0,032$ ), що вказує на провідну роль запального компонента у ремоделюванні міокарда саме за наявності перенесеного COVID-19.

Зниження ФВ ЛШ  $< 50\%$  за наявності перенесеного COVID-19 прогнозується з доброю точністю (AUC 0,78–0,80), тоді як для пацієнтів без перенесеного COVID-19 дискримінаційна здатність нижча (AUC 0,70–0,72), з досягненням статистичної значущості між групами ( $p < 0,05$ ).

6. У пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, іНЗКТГ2 демонструють кардіопротекторний ефект, достовірно знижуючи рівні NT-proBNP упродовж 6 тижнів лікування ( $p < 0,01$ ). Застосування іНЗКТГ2 сприяє достовірному зменшенню ТМШП в загальній вибірці пацієнтів ( $p = 0,04$ ) та у хворих без перенесеного COVID-19 ( $p = 0,01$ ). У цих же пацієнтів спостерігається виразніша, у порівнянні з хворими без застосування іНЗКТГ2, тенденція до збільшення ФВ ЛШ та зменшення КДР ЛШ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтів із STEMI та перенесеним COVID-19 за наявності недостатньої мікроваскулярної реперфузії міокарда ( $MBG \leq 2$ ) після стентування ПКА слід розглядати як групу високого ризику виникнення ускладнень та формування СН.
2. Рутинне визначення NT-proBNP та СРП у пацієнтів із STEMI є доцільним для раннього прогнозування ризику виникнення ускладнень (аритмій, СН, повторних госпіталізацій), зокрема в пацієнтів із COVID-19 в анамнезі.
3. Електрична нестабільність міокарда в пацієнтів із STEMI, значніша за наявності перенесеного COVID-19, обґрунтовує необхідність добового моніторингу ЕКГ в ранній та віддалений післяінфарктні періоди, з метою вчасного виявлення ШЕ високих градацій – маркерів появи загрозливих для життя аритмій.
4. Пацієнтам із STEMI, зокрема з перенесеним COVID-19, за наявності ознак раннього післяінфарктного ремоделювання доцільним є включення інгібіторів НЗКГ2 до складу базисної терапії, з огляду на їх кардіопротективний вплив і потенціал зменшення прогресування СН.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баган УР. Шлуночкові аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинного ЧКВ. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2024, 31:47.
2. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ, Мигович МВ, Смалюх ОВ. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від факторів ризику. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 19-22 вересня 2023 р., Київ. 2023; Т. 30, Додаток 1:25-26. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ. Шлуночкові аритмії, що виникають у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинної перкутанної коронарної інтервенції та їх прогностична цінність. Медичні перспективи. 2024;29(3):68-77.
3. Баган УР, Світлик ГВ, Ковальчук Р.А. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: ускладнення на стаціонарному етапі та в амбулаторних умовах; предиктори несприятливого прогнозу. Львівський клінічний вісник. 2025; 49(1):15-24.
4. Баган УР, Світлик ГВ. Характер аритмій у пацієнтів зі STEMI після первинного кризьшкірного коронарного втручання зі стентуванням інфарктасоційованої вінцевої артерії з різною ефективністю відновлення міокардіальної перфузії та коморбідними ураженнями. Львівський клінічний вісник. 2025. 52(4): 8-20.
5. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД, Мигович МВ. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за наявності цукрового діабету. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 19-22 вересня 2023 р., Київ. 2023; Т. 30, Додаток 1:29-30.
6. Ковальчук РА, Баган УР, Мигович МВ, Світлик ГВ, Сороківський МС. Предикторна цінність холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з гострим

інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. «BIMCO Journal» – Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO; 2024, Чернівці. 2024; 78.

7. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ. Суправентрикулярні аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України, 24-27 вересня 2024 р., Київ. 2024; Т. 31, Додаток 1:76-77.
8. Ковальчук РА, Баган УР. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від чинників ризику. *Art of Medicine*. 2023;3(31):13-19.
9. Ковальчук РА, Баган УР. Структурно-функціональний стан міокарда та активність системного запалення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії та перенесеного COVID-19. *Acta Medica Leopoliensia*. 2024;30(1-2):83-92.
10. Ковальчук РА, Баган УР. Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання. *Львівський клінічний вісник*. 2023;3(43)– 4(44):53-57.
11. Лутай ЯМ. Ендотелійзалежна судинна реактивність у хворих з гострим інфарктом міокарда: клініко-генетичні детермінанти, значення для стратифікації ризику, прогнозування перебігу та вибору терапії [дисертація]. Київ: ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска»; 2021. ДР № 0521U101201.
12. Мигович МВ, Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23,2(82,1):35-41
13. Москалюк ВД, Сорохан ВД, Рандюк ЮО, Сирота Б.В, Баланюк ІВ, та ін. Коронавірусна хвороба (Covid-19) та серцево-судинна система. Клінічна та експериментальна патологія. 2022; 2(80): 70-76;

14. Пархоменко ОМ. та ін. Універсальне визначення інфаркту міокарда. Український кардіологічний журнал. 2021; 6(28): 41-68;
15. Світлик ГВ, Баган УР, Мигович МВ. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: предиктори несприятливого перебігу. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2025, 32(1):49-50.
16. Світлик ГВ, Баган УР, Смалюх ОВ, Сало ВМ. Синдром Веленса на ґрунті критичної оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (клінічний випадок). Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):63-68.
17. Світлик ГВ, Баган УР. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли COVID-19: відновлення міокардіальної перфузії, особливості перебігу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2025, 3:137-144.
18. Світлик ГВ, Сало ВМ, Баган УР, Смалюх ОВ, Мигович МВ, Ковальчук РА. Синдром Веленса за наявності оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (випадок із практики). Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України; 20-23 вересня 2022 р., Київ. 2022; Додаток 1:19.
19. Целуйко ВЙ, Дьолог ММ, Леоненко ОА. Вплив феномена невідновленого кровотоку після черезшкірного коронарного втручання на найближчий та довгостроковий прогноз у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (за результатами проспективного дослідження). Український кардіологічний журнал. 2018; 2: 24-31;
20. Целуйко ВЙ, Дьолог ММ, Леоненко ОА. Феномен невідновленого кровотоку після первинних черезшкірних коронарних втручань. Ліки України. 2017; 3(209): 32-42;
21. Abrar U, Khan MN, Farooq S, Wakil H, Azhar Ghauri H, Khanam Sherwani MQ, et al. Coronary microvascular dysfunction and risk of cardiovascular events in type 2 diabetes

without obstructive coronary artery disease (CAD): a prospective study. *cureus*. 2025;17(8):e91092. doi: 10.7759/cureus.91092.

22. Abu Arab T, Rafik R, El Etriby A. Efficacy and Safety of Local Intracoronary Drug Delivery in Treatment of No-Reflow Phenomenon: A Pilot Study. *J Interv Cardiol*. 2016 Oct; 29(5): 496-504;
23. Ajoalabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis*. 2024;15(11):817. doi: 10.1038/s41419-024-07166-8.
24. Alawaji R, Musslem M, Alshalahi E, Alanzan A, Sufyani A, Alhati M, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of hyperglycemia on admission for acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):224. doi: 10.1186/s13098-024-01459-w.
25. Alfaro E, Díaz-García E, García-Tovar S, Galera R, Casitas R, Torres-Vargas M, et al. Endothelial dysfunction and persistent inflammation in severe post-COVID-19 patients: implications for gas exchange. *BMC Med*. 2024;22:242. doi:10.1186/s12916-024-03461-5.
26. Alsaidan AA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Papadakis M, Alsayed KA, et al. The potential role of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome and type 2 myocardial infarction (T2MI): Intertwining spread. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(3):e798. doi: 10.1002/iid3.798.
27. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047.
28. Anai M, Unoki T, Inamori T, Sato T, Nakayama T, Konami Y, et al. Impact of a prehospital mobile cloud ECG transmission system on door-to-balloon time, myocardial damage and mid-term all-cause mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2024;45. doi:10.1093/eurheartj/ehae666.1727.
29. Androulakis E, Zacharia E, Papageorgiou N, Lioudaki E, Bertsiyas D, Charakida M, et al. High-density lipoprotein and low-density lipoprotein therapeutic approaches in acute

- coronary syndromes. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(3):168-182. doi: 10.2174/1573403X13666170209145622.
30. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" phenomenon: a contemporary review. *J Clin Med.* 2022;11(8):2233. doi: 10.3390/jcm11082233.
31. Arab Z, Rezaee SA, Mohammadi FS, Asna-Ashari AH, Shariati A, Mahmoudabady M, et al. Endothelial activation and oxidative stress in pulmonary endothelial cells following sever COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2025. doi: 10.1007/s11239-025-03187-y.
32. Arechkik A, Moussadak N, Assafane T, Yousoufi A, Ouhazli YI, Baba MA, et al. Acute coronary syndrome: a retrospective study of the epidemiological and evolutionary profile of patients hospitalized at the Agadir Regional Hospital in Southern Morocco. *Open Public Health J.* 2025;18. doi:10.2174/0118749445389857250530110431
33. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al.. Efficacy and safety of statin therapy in older people: meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407–15. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
34. Asada K, Saito Y, Goto H, Yaginuma H, Sato T, Hashimoto O, et al. Differential prognostic impact of risk-prediction models for heart failure in acute myocardial infarction: the original and revised heart failure time-points. *J Clin Med.* 2024;13(9):2501. doi: 10.3390/jcm13092501.
35. Babes EE, Bustea C, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, Stoicescu M, et al. Acute coronary syndromes in diabetic patients, outcome, revascularization, and antithrombotic therapy. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112772. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112772.
36. Bamarinejad A, Kermani-Alghoraishi M, Soleimani A, Roohafza H, Yazdekhashti S, MirmohammadSadeghi A, et al. Long-term outcome and prognostic value of angiographic slow/no-reflow phenomenon after emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2024 Aug 1;35(5):389-396. doi: 10.1097/MCA.0000000000001362.

37. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111(20):2684-98.  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215.
38. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827-3835. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664.
39. Batra MK, Malik MA, Khan KA, Rai L, Kumar R, Shah JA, et al. Left ventricular functional remodeling after primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Echogr*. 2022;32(1):12-16. doi: 10.4103/jcecho.jcecho\_64\_21.
40. Behar-Lagares R, Virseda-Berdices A, Martínez-González Ó, Blancas R, Brochado-Kith Ó, Manteiga E, et al. Long-Term hemostatic and endothelial dysregulation associated with cardiovascular events in survivors of COVID-19 previously admitted to the ICU. *Int J Mol Sci*. 2025;26(14):6854. doi: 10.3390/ijms26146854.
41. Behnoush AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail*. 2023;10(3):1531-1544. doi: 10.1002/ehf2.14255.
42. Bentzel S, Ljungman C, Hjerpe P, Schiöler L, Manhem K, Kahan T, et al. Long-term secondary prevention and outcome following acute coronary syndrome: real-world results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(7):812-821. doi: 10.1093/eurjpc/zwad389.
43. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022 Apr 2; 399(10332): 1347-1358
44. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003;145(6):1094-101. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00098-X.
45. Bethke A, Shanmuganathan L, Andersen G, Eritsland J, Swanson D, Kløw NE, et al. Microvascular perfusion in infarcted and remote myocardium after successful primary

- PCI: angiographic and CMR findings. *Eur Radiol.* 2019;29(2):941-950. doi: 10.1007/s00330-018-5588-7.
46. Bhatia HS, Wandel S, Willeit P, Lesogor A, Bailey K, Ridker PM, et al. Independence of lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol-mediated cardiovascular risk: a participant-level meta-analysis. *Circulation.* 2025;151(4):312-321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069556.
47. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(8):71. doi: 10.1007/s11886-017-0876-4
48. Bhatta A, Wilkinson C, Batra G, Alfredsson J, Erlinge D, Ferreira J, et al. Cohort profile: the European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart)-acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2024;10(5):386-390. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae025.
49. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
50. Birkner K, Hudzik B, Gašior M. The impact of type 2 diabetes mellitus on prognosis in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2017;14(2):127-132. doi: 10.5114/kitp.2017.68744
51. Blanco-Colio LM, Méndez-Barbero N, Pello Lázaro AM, Aceña Á, Tarín N, Cristóbal C, et al. Predicts recurrent cardiovascular events in patients with persistent inflammation. *J Clin Med.* 2021;10(5):1137. doi: 10.3390/jcm10051137. Acute
52. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
53. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of

Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380. doi: 10.1002/ejhf.2115.

54. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol.* 2012;109(8):1111-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.046.
55. Brener SJ, Moliterno DJ, Aylward PE, van't Hof AW, Rużyłło W, O'Neill WW, et al. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1127-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehn125.
56. Brodie BR, Webb J, Cox DA, et al. Impact of time to treatment on myocardial reperfusion and infarct size with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1680-1686.
57. Buciu IC, Tieranu EN, Pircalabu AS, Istratoaie O, Zlatian OM, Cioboata R, et al. Exploring the relationship between lipoprotein (a) level and myocardial infarction risk: an observational study. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(11):1878. doi: 10.3390/medicina60111878.
58. Bugiardini R, Cenko E, Yoon J, Bergami M, Vasiljevic Z, Mendieta G, et al. Zdravkovic M, Vavlukis M, Kedev S, Miličić D, Badimon L, Manfrini O. Traditional risk factors and premature acute coronary syndromes in South Eastern Europe: a multinational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;38:100824. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100824.
59. Burger PM, Dorresteijn JAN, Koudstaal S, Holtrop J, Kastelein JJP, Jukema JW, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2024;396:118540. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118540.

60. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of yicacute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
61. Carluccio E, Biagioli P, Reboldi G, Mengoni A, Lauciello R, Zuchi C et al. Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):235. doi: 10.1186/s12933-023-01970-w.
62. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
63. Chapman MJ, Packard CJ, Björnson E, Ginsberg HN, Borén J. Triglyceride-rich lipoproteins, remnants and atherosclerotic cardiovascular disease: What we know and what we need to know. *Atherosclerosis*. 2025;410:120529. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120529.
64. Charaniya R, Chaudhari M, Joshi D. Accelerated idioventricular rhythm: not always a reperfusion arrhythmia. *J Tehran Heart Cent*. 2024;19(4):306-309.
65. Chen S, A X, Zhao YQ, Ma ZY, Zhang Y, Liu K, et al. The impact of myocardial infarct size dynamics on left ventricular remodeling in STEMI patients after primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2025;53(6):653-660. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20240608-00324.
66. Chen W, Ni M, Huang H, Cong H, Fu X, Gao W, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition). *MedComm (2020)*. 202;4(6):e438. doi: 10.1002/mco2.438.
67. Chen Y, Tao Y, Zhang L, Xu W, Zhou X. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2019 Apr; 95(1122): 210-216;
68. Cheng C, Liu XB, Bi SJ, Lu QH, Zhang J. Serum cystatin C levels relate to no-reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2019 Aug 1; 14(8);

69. Clarke JD, Kennedy R, Duarte Lau F, Lancaster GI, Zarich SW. Invasive evaluation of the microvasculature in acute myocardial infarction: coronary flow reserve versus the index of microcirculatory resistance. *J Clin Med.* 2019;9(1):86. doi: 10.3390/jcm9010086.
70. Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, Capecchi PL, Gnasso A, et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front Physiol.* 2020;11:747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
71. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7; 42(14): 1289-1367;
72. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Bovenzi F, Sicari R. Prognostic meaning of coronary microvascular disease in type 2 diabetes mellitus: a transthoracic Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(7):742-8. doi: 10.1016/j.echo.2014.02.010.
73. Csiszar A, Podlutzky A, Wolin MS, Losonczy G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14(8):3128-44. doi: 10.2741/3440.
74. Cui J, Liu Y, Li Y, Xu F, Liu Y. Type 2 diabetes and myocardial infarction: recent clinical evidence and perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644189. doi: 10.3389/fcvm.2021.644189.
75. Dai K, Shiode N, Yoshii K, Kimura Y, Matsuo K, Jyuri Y, et al. Impact of lipoprotein (a) on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2023;87(10):1356-1361. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0221. 32.
76. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 2019;7(2):158–168. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.014.
77. de Cossío AS, Araiza-Garaygordobil D, Nájera-Rojas NA, Alonso-Bringas AP, Robles-Ledesma M, la Cruz JLB, et al. Impact of previous percutaneous coronary intervention

on angiographic and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Gac Med Mex.* 2024;160(1):45-52.

78. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2; 383(1): 88-89;
79. De Luca G, Algowhary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Zimbakov Z, et al. Impact of diabetes on epicardial reperfusion and mortality in a contemporary STEMI population undergoing mechanical reperfusion: Insights from the ISACS STEMI COVID-19 registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025;35(5):103763. doi: 10.1016/j.numecd.2024.09.031.
80. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schalijs M, Thuesen L, et al.. Impact of hypertension on clinical outcome in STEMI patients undergoing primary angioplasty with BMS or DES: insights from the DESERT cooperation. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):50-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.180.
81. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J.* 2017 Dec 14; 38(47): 3502-3510;
82. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto Jde P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1812-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.047.
83. Dia M, Paccalet A, Pillot B, Leon C, Ovize M, Crola Da Silva C, et al. Myocardial ischemia-reperfusion and diabetes: lessons learned from bedside to bench. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:660698. doi: 10.3389/fcvm.2021.660698.
84. Dong X, Cai R, Sun J, Huang R, Wang P, Sun H, et al. Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a meta-analysis, including 10

- 856 279 individuals and 106 703 acute coronary syndrome events. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(5). doi: 10.1002/dmrr.2887. 30.
85. Douelrachad M, Thistle A, Rijal H, Ochuba A, Ke C, Lee C, et al. New diagnosis of diabetes in patients with myocardial infarction or stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;1(20);286. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf286.
86. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12; 75(18): 2352-2371;
87. Eitel I, Nowak M, Stehl C, Adams V, Fuernau G, Hildebrand L, et al. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 2010;159(5):882-90. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.019.
88. Elías-López D, Wadström BN, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG. Impact of remnant cholesterol on cardiovascular risk in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2024;24(12):290-300. doi: 10.1007/s11892-024-01555-1.
89. Empana JP, Jouven X, Canouï-Poitaine F, Luc G, Tafflet M, Haas B, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):2047-52. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.208785.
90. Ericsson M, Alfredsson J, Strömberg A, Thylén I, Sederholm Lawesson S. Temporal trends and prognostic impact of pre-hospital delay in ST-elevation myocardial infarction - 20-year observational study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2025:165. doi: 10.1093/ehjacc/zuaf165.
91. Erne P, Radovanovic D, Schoenenberger AW, Bertel O, Kaeslin T, Essig M. Impact of hypertension on the outcome of patients admitted with acute coronary syndrome. *J Hypertens.* 2015;33(4):860-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000000343.
92. Esenboğa K, Kurtul A, Yamantürk YY, Tan TS, Tutar DE. Systemic immune-inflammation index predicts no-reflow phenomenon after primary percutaneous

- coronary intervention. *Acta Cardiol.* 2022;77(1):59-65. doi: 10.1080/00015385.2021.1884786.
93. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
94. EuroHeart ACS/AMI Registry: acute myocardial infarction characteristics and outcomes in Europe. European Society of Cardiology; 2024.
95. Ezekowitz JA, Thérioux P, Chang W, Mahaffey KW, Granger CB, Weaver WD, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the timing, extent and mortality in ST elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2006;22(5):393-7. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70924-2.
96. Fabiszak T, Kasprzak M, Koziński M, Kubica J. Assessment of selected baseline and post-PCI electrocardiographic parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *J Clin Med.* 2021;10(22):5445. doi: 10.3390/jcm10225445
97. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018 Dec; 70(3): 406-418;
98. Fakhry M, Sidhu MS, Bangalore S, Mathew RO. Accelerated and intensified calcific atherosclerosis and microvascular dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(2):157-162. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.99.
99. Feng L, Zhang Y, Zhang C, Chen Z, Pan J, Gao Z, et al. Prognostic impact of type 2 diabetes mellitus and coronary microvascular dysfunction in patients undergoing rotational atherectomy during PCI. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):298. doi: 10.1186/s12933-025-02868-5.
100. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from

- the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
101. Ferrari R, Malagù M, Biscaglia S, Fucili A, Rizzo P. Remodelling after an infarct: crosstalk between life and death. *Cardiology*. 2016;135(2):68-76. doi: 10.1159/000445882.
102. Ferron AJT, Francisqueti FV, Minatel IO, Silva CCVA, Bazan SGZ, Kitawara KAH, et al. Association between cardiac remodeling and metabolic alteration in an experimental model of obesity induced by western diet. *Nutrients*. 2018;10(11):1675. doi: 10.3390/nu10111675.
103. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDHEART registry data. *Lancet*. 2021;397(10279):1085-1094. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00272-5.
104. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):14-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.045.
105. Foo CY, Bonsu KO, Nallamotheu BK, Reid CM, Dhippayom T, Reidpath DD, et al. Coronary intervention door-to-balloon time and outcomes in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2018;104(16):1362-1369.
106. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update: a scientific on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-803. doi: 10.2337/dci15-0012.
107. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.

108. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias after acute myocardial infarction. *The Yale journal of biology and medicine*. 2023; 96(1): 83-94.
109. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255-65. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28.
110. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. doi: 10.1016/j.vph.2020.106806.
111. Gao RL, Yao KB, Chen JL, Yang YJ, Xu YS, Chen ZJ. Reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 1993;106(7):514-7.
112. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204-1222
113. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;397(10292):2337-2360. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7.
114. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
115. GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet*. 2025;406(10513):1811–1872. doi:10.1016/S0140-6736(25)01917-8..
116. Ghafoury R, Malek M, Ismail-Beigi F, Khamseh ME. Role of residual inflammation as a risk factor across cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: unpacking the burden in people with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2025;16(7):1341-1365. doi: 10.1007/s13300-025-01743-6.

117. Ghobrial M, Bawamia B, Cartlidge T, Spyridopoulos I, Kunadian V, et al. Microvascular obstruction in acute myocardial infarction, a potential therapeutic target. *J Clin Med*. 2023;12(18):5934. doi: 10.3390/jcm12185934.
118. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):628-629. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.068.
119. Golovanova IA, Oksak GA, Khorosh MV, Tovstyak MM. Risk factors relating to the early complications of acute myocardial infarction after cardios-intervention treatment. *Modern Medical Technology*. 2020;(2):84-90.
120. Gottlieb S, Fallavollita J, McDermott M, Brown M, Eberly S, Moss AJ. Cigarette smoking and the age at onset of a first non-fatal myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 1994;5(8):687-94. doi: 10.1097/00019501-199408000-00007.
121. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2016 Jul-Aug; 68(4): 539-51;
122. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
123. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, et al. Long COVID-19 and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):336-356. doi:10.1093/cvr/cvac115
124. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855. doi: 10.1136/bmj.j5855.

125. Hall M, Smith L, Wu J, Hayward C, Batty JA, Lambert PC, et al. Health outcomes after myocardial infarction: A population study of 56 million people in England. *PLoS Med.* 2024;21(2):e1004343. doi: 10.1371/journal.pmed.1004343.
126. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper Jr LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020 Jun; 141(23): 1903-1914;
127. Hendriks T, Hartman MHT, Vlaar PJJ, Prakken NHJ, van der Ende YMY, Lexis CPH, Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(9):1415-1423. doi: 10.1007/s10554-017-1131-1.
128. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2012;64(2):173-7. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60056-X
129. Hou P, Fang J, Liu Z, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death Dis.* 2023;14(10):691. doi:10.1038/s41419-023-06206-z
130. Huang H, Song X, Wang J, Xing M, Kang B, Ma C, et al. Opposing and operated side electroacupuncture generates similar analgesic effects on pain after knee surgery. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:6616886. doi: 10.1155/2021/6616886.
131. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330-2339. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004.
132. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7; 39(2): 119-177;
133. Ibdah R, Al-Nusair M, Abuhlimeh R, Mahmoud SA, Laswi B, Rawashdeh S, et al. Traditional and non-traditional risk factors of acute coronary syndrome in young

- women: evidence from the ANCORS-YW study. *Int J Womens Health*. 2025;17:139-152. doi: 10.2147/IJWH.S479229.
134. Jalali Z, Khademalhosseini M, Soltani N, Esmaceli Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):185. doi: 10.1186/s12872-021-01990-y.
135. Januzzi JL, Tan X, Yang L, Brady JE, Yang M, Banka P, Lautsch D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing patterns in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):87-99. doi: 10.1002/ehf2.13749.
136. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144.
137. Joost A, Stiermaier T, Eitel C, Fuernau G, de Waha S, Deurh S, et al. Impact of initial culprit vessel flow on infarct size, microvascular obstruction, and myocardial salvage in acute reperfused ST-Elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1316-1322. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.056.
138. Kalarus Z, Svendsen JH, Capodanno D, Dan GA, De Maria E, Gorenek B, et al. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). *Europace*. 2019;21(10):1603-1604.
139. Kalogeropoulos AP, Tang WH, Hsu A, Felker GM, Hernandez AF, Troughton RW, et al. High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail*. 2014;20(5):319-26. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.02.002.
140. Kerola AM, Havulinna AS, Kytö V, Lehto M, Airaksinen KEJ, Lund LH, et al. Short- and long-term mortality in patients with type 2 diabetes after myocardial infarction: a nationwide registry study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):390. doi:10.1186/s12933-024-02479-6.
141. Khattab T, Aljeesh Y. Risk factors of acute coronary syndrome among patients admitted to cardiac care units at governmental hospitals in the Gaza Strip: Case- control

- study. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2025;26:200466. doi: 10.1016/j.ijCPII.2025.200466.
142. Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, Bacun T, Bosnjak I, Kibel D, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2017;45(6):1901-1929. doi: 10.1177/0300060516675504.
143. Klein F, Crooijmans C, Peters EJ, van 't Veer M, Timmermans MJC, Henriques JPS, et al. PCI registration committee of the Netherlands Heart Registration. Impact of symptom duration and mechanical circulatory support on prognosis in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2024;32(7-8):290-297. doi: 10.1007/s12471-024-01881-9.
144. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1496-1508. doi:10.1172/JCI107898
145. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14; 41(3): 407-477;
146. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
147. Koutsoukis A, Delmas C, Roubille F, Bonello L, Schurtz G, et al. Acute Coronary Syndrome in the Era of SARS-CoV-2 Infection: A Registry of the French Group of Acute Cardiac Care. *CJC Open.* 2021 Mar; 3(3): 311-317;
148. Kreutz R, Brunström M. Lowering of systolic blood pressure with ESPRIT along the BPROAD: the lower the better? *Clin Hypertens.* 2025;31:20. doi: 10.5646/ch.2025.31.e20.
149. Krishna BA, Metaxaki M, Sithole N, Landín P, Martín P, Salinas-Bostrán A. Cardiovascular disease and covid-19: A systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2024;54:101482. doi: 10.1016/j.ijcha.2024.101482.

150. Kuchler T, Günthner R, Ribeiro A, Hausinger R, Streese L, Wöhl A, Kessler V, et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation. *Angiogenesis*. 2023;26(4):547-563. doi: 10.1007/s10456-023-09885-6.
151. Kuck KH. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. *Arrhythmien und plötzlicher Herztod in der COVID-19-Pandemie*. *Herz*. 2020;45(4):325-326. doi:10.1007/s00059-020-04924-0
152. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. doi: 10.3390/biom10020291.
153. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
154. Lampsas S, Tsaplaris P, Pantelidis P, Oikonomou E, Marinos G, Charalambous G, et al. The role of endothelial related circulating biomarkers in COVID-19. a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2022;29(21):3790-3805. doi: 10.2174/0929867328666211026124033.
155. Leancă SA, Crișu D, Petriș AO, Afrăsânie I, Genes A, Costache AD, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: from physiopathology to treatment. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1111. doi: 10.3390/life12081111.
156. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-6. doi: 10.1056/NEJM199005313222203.
157. Libby P, Hansson GK. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(12):1594-1607. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.061.
158. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Updated 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>

159. Lo Cicero L, Lentini P, Sessa C, Castellino N, D'Anca A, Torrasi I, et al. Inflammation and arterial stiffness as drivers of cardiovascular risk in kidney disease. *Cardiorenal Med.* 2025;15(1):29-40. doi: 10.1159/000542965.
160. Logeart D, Taille Y, Derumeaux G, Gellen B, Sirol M, Galinier M et al. Patterns of left ventricular remodeling post-myocardial infarction, determinants, and outcome. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(12):1670-1681. doi: 10.1007/s00392-023-02331-z.
161. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium infection and dysregulation by SARS-CoV-2: evidence and caveats in COVID-19. *viruses.* 2020;13(1):29. doi: 10.3390/v13010029.
162. Logue DM, Madigan SM, Melin A, Delahunt E, Heinen M, Donnell SM, et al. Low energy availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance. *Nutrients.* 2020;12(3):835. doi: 10.3390/nu12030835.
163. Lombardo A, Niccoli G, Natale L, Bernardini A, Cosentino N, Bonomo L, et al. Impact of microvascular obstruction and infarct size on left ventricular remodeling in reperfused myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(4):835-42. doi: 10.1007/s10554-011-9901-7.
164. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
165. Lorey MB, Öörni K, Kovanen PT. Modified lipoproteins induce arterial wall inflammation during atherogenesis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:841545. doi: 10.3389/fcvm.2022.841545.
166. Lu Y, Li SX, Liu Y, Rodriguez F, Watson KE, Dreyer RP, et al. Sex-specific risk factors associated with first acute myocardial infarction in young adults. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e229953. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9953.
167. Luisi GA, Pestelli G, Lorenzoni G, Trevisan F, Smarrazzo V, Fiorencis A, , et al. Severe impairment of left ventricular regional strain in STEMI patients is associated

- with post-infarct remodeling. *J Clin Med.* 2022;11(18):5348. doi: 10.3390/jcm11185348.
168. Ma Y, Gao H, Wu H. Comparison of adverse cardiovascular event endpoints between patients with diabetes and patients without diabetes based on coronary artery plaques: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):672. doi: 10.1186/s13019-024-03157-0.
169. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
170. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
171. Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM, et al. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(7):757-764.
172. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Palomba L, D'Onofrio N, Cesaro A, et al. SARS-COV-2 colonizes coronary thrombus and impairs heart microcirculation bed in asymptomatic SARS-CoV-2 positive subjects with acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2021;25(1):217. doi: 10.1186/s13054-021-03643-0.
173. Markousis-Mavrogenis G, Vartela V, Pepe A, Sierra-Galan L, Androulakis E, Perazzolo A, et al. Cardiovascular magnetic resonance reveals cardiac inflammation and fibrosis in symptomatic patients with post-COVID-19 syndrome: findings from the INSPIRE-CMR multicenter study. *J Clin Med.* 2024;13(22):6919. doi: 10.3390/jcm13226919.
174. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes.* 2014;5(4):444-70. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444.
175. Masci PG, Ganame J, Francone M, Desmet W, Lorenzoni V, Iacucci I, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal

- influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1640-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr064.
176. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol*. 2011;147(1):118-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.537.
177. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
178. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
179. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(25):2350-2473. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007.
180. Mitsuyama Y, Yamakawa K, Kayano K, Maruyama M, Wada T, Fujimi S. Prolonged enhancement of cytotoxic T lymphocytes in the post-recovery state of severe COVID-19. *J Intensive Care*. 2021;9:76. doi:10.1186/s40560-021-00591-3
181. Młynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, Krawiranda K, Kustosik N, Lisińska W, et al. Endothelial dysfunction as the common pathway linking obesity, hypertension and atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20):10096. doi: 10.3390/ijms262010096.
182. Mohammad KO, Lin A, Rodriguez JBC. Cardiac manifestations of post-acute COVID-19 infection. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):1775-1783. doi: 10.1007/s11886-022-01793-3.
183. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, Meucci MC, Gurgoglione F, et al. “No-reflow”: Update su diagnosi, fisiopatologia e strategie terapeutiche. *G. Ital. Cardiol*. 2020; 21: 4–14;

184. Montone RA, Pitocco D, Gurgoglione FL, et al. Microvascular complications identify a specific coronary atherosclerotic phenotype in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):211. doi:10.1186/s12933-022-01637-y
185. Morariu M, Márton E, Mester A, Rațiu M, Benedek I. Association between acute inflammatory response and infarct size in STEMI patients undergoing primary PCI. *J Cardiovasc Emerg*. 2018;4(3):140–146. doi:10.2478/jce-2018-0017
186. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1202-9. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00865-2.
187. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
188. Motz W, Strauer BE. Therapy of hypertensive cardiac hypertrophy and impaired coronary microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl 1:S34-8. doi: 10.1097/00005344-199424001-00007.
189. Mouzarou A, Hadjigeorgiou N, Melanarkiti D, Plakomyti TE. The role of NT-proBNP Levels in the diagnosis of hypertensive heart disease. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(1):113. doi: 10.3390/diagnostics15010113
190. Moxham RN, d'Entremont MA, Mir H, Schwalm JD, Natarajan MK, Jolly SS. Effect of prehospital digital electrocardiogram transmission on revascularization delays and mortality in ST-elevation myocardial infarction patients: systematic review and meta-analysis. *CJC Open*. 2024;6(10):1199-1206. doi: 10.1016/j.cjco.2024.06.012
191. Nascimento BR, Brant LC, Marino BC, Passaglia LG, Ribeiro AL. Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries. *Heart*. 2019 Jan; 105(1):20-26;
192. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, et al. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha can predict coronary endothelial

- dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2007;30(6):541-8. doi: 10.1291/hypres.30.541.
193. Nazir SA, McCann GP, Greenwood JP, Kunadian V, Khan JN, Mahmoud IZ, , et al. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J.* 2016;37(24):1910-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehw136.
194. Ndrepepa G, Cassese S, Xhepa E, Joner M, Sager HB, Kufner S, et al. Coronary no-reflow and adverse events in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention with current drug-eluting stents and third-generation P2Y12 inhibitors. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(7):1006-1016. doi: 10.1007/s00392-023-02340-y.
195. Ndrepepa G, Kastrati A. Coronary No-reflow after primary percutaneous coronary intervention-current knowledge on pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(17):5592. doi: 10.3390/jcm12175592.
196. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2383-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
197. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, et al. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(1):27-33. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896225.
198. Nechita L, Niculet E, Baroiu L, Balta AAS, Nechita A, Voinescu DC, et al. Acute myocardial infarction in COVID-19 patients-a review of literature data and two-case report series. *J Clin Med.* 2024 May 16;13(10):2936. doi: 10.3390/jcm13102936.
199. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019 Jan 7; 40(2): 87-165;

200. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Circ Res.* 2019;125(2):245-258. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315344.
201. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2016;37(13):1024-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehv484.
202. Nicolau AM, Silva PG, Mejía HPG, Granada JF, Kaluza GL, Burkhoff D, et al.. Molecular mechanisms of microvascular obstruction and dysfunction in percutaneous coronary interventions: from pathophysiology to therapeutics-a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6835. doi: 10.3390/ijms26146835.
203. Omer MA, Tyler JM, Henry TD, Garberich R, Sharkey SW, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of STEMI Patients With Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 May 25; 13(10): 1211-1219;
204. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, Kwek XY, Cabrera-Fuentes HA, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018;186:73-87. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
205. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e019650. doi: 10.1161/JAHA.120.019650.
206. Pantea-Roşan LR, Bungau SG, Radu AF, Pantea VA, Moisi MI, Vesa CM, et al. Narrative review of the classical and modern diagnostic methods of the no-reflow phenomenon. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):932. doi: 10.3390/diagnostics12040932.
207. Pantea-Roşan LR, Pantea VA, Bungau S, Tit DM, Behl T, Vesa CM, et al. No-reflow after PPCI-A predictor of short-term outcomes in STEMI patients. *J Clin Med.* 2020;9(9):2956. doi: 10.3390/jcm9092956.

208. Paruchuri SSH, Farwa UE, Jabeen S, Pamecha S, Shan Z, Parekh R, et al. Myocarditis and myocardial injury in long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of the literature. *Cureus*. 2023;15(7):e42444. doi: 10.7759/cureus.42444.
209. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, et al. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in covid-19: a pathologic study. *Circulation*. 2021;143(10):1031-1042. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828.
210. Peng X, Du J, Wang Y. Metabolic signatures in post-myocardial infarction heart failure, including insights into prediction, intervention, and prognosis. *Biomed Pharmacother*. 2024;170:116079. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116079.
211. Picchi A, Capobianco S, Qiu T, Focardi M, Zou X, Cao JM, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus: A review. *World J Cardiol*. 2010;2(11):377-90. doi: 10.4330/wjc.v2.i11.377.
212. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):181-205. doi:10.1177/2047487319893035.
213. Pischon T, Hu FB, Rexrode KM, Girman CJ, Manson JE, Rimm EB. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):392-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.022.
214. Poyatos P, Luque N, Sabater G, Eizaguirre S, Bonnin M, Orriols R, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in post-COVID-19 patients after 6- and 12-months SARS-CoV-2 infection. *Infection*. 2024;52(4):1269-1285. doi: 10.1007/s15010-024-02173-5.
215. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Zimetbaum PJ, McLaughlin M, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):508-14. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.054.
216. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered

- from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
217. Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis. *Front Physiol.* 2022;13:931931. doi: 10.3389/fphys.2022.931931.
218. Rafi MSH, Ivy SC, Dewan SMR. A Review on the double burden of diabetes and myocardial infarction: healthcare challenges and future prospects in low and middle-income countries. *Health Sci Rep.* 2025;8(10):e71376. doi: 10.1002/hsr2.71376.
219. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Ramakrishnan R, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;397(10285):1625–36. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0.
220. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):116-118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916.
221. Rali AS, Ranka S, Shah Z, Sauer AJ. Mechanisms of myocardial injury in coronavirus disease 2019. *Card Fail Rev.* 2020;6:15. doi: 10.15420/cfr.2020.10.
222. Refaat H, Tantawy A, Gamal AS, Radwan H. Novel predictors and adverse long-term outcomes of No-reflow phenomenon in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J.* 2021 Jan-Feb; 73(1): 35-43;
223. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Feb 13; 10(3): 215-223;
224. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.

225. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
226. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100553. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100553.
227. Rus M, Ardelean AI, Andronie-Cioara FL, Filimon GC. Acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: long-term outcomes and prognosis-a systematic review. *Life (Basel).* 2024;14(2):202. doi: 10.3390/life14020202.
228. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108.
229. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
230. Sabin P, Koshy AG, Gupta PN, Sanjai PV, Sivaprasad K, et al. Predictors of no-reflow during primary angioplasty for acute myocardial infarction, from Medical College Hospital, Trivandrum. *Indian Heart J.* 2017 Apr; 69(1): 34-45;
231. Samarasekera U. WHO's ninth report on the global tobacco epidemic. *Lancet Oncol.* 2023;24(9):957. doi:10.1016/S1470-2045(22)00341-2.
232. Sanati HR, Mahjoob MP, Zahedmehr A, Ghahferokhi FS, Firoozi A, Kiani R, et al. Risk factors of reperfusion failure following primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *J Tehran Heart Cent.* 2013;8(3):146-51.
233. Sankhesara DM, Lan NSR, Gilfillan P, Zounis E, Rajgopal S, Chan DC, et al. Lipoprotein(a) is associated with thrombus burden in culprit arteries of younger patients

- with st-segment elevation myocardial infarction. *cardiology*. 2023;148(2):98-102. doi: 10.1159/000529600.
234. Satti Z, Omari M, Bawamia B, Carlidge T, Egred M, Farag M, Alkhalil M. The use of thrombectomy during primary percutaneous coronary intervention: resurrecting an old concept in contemporary practice. *J Clin Med*. 2024;13(8):2291. doi: 10.3390/jcm13082291.
235. Schaustz EB, Secco JCP, Barroso JM, Ferreira JR, Tortelly MB, Pimentel AL, et al. Cardiac remodeling and inflammation detected by magnetic resonance imaging in COVID-19 survivors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024;54:101499. doi: 10.1016/j.ijcha.2024.101499.
236. Schnitzler JG, Hoogeveen RM, Ali L, Prange KHM, Waissi F, van Weeghel M, et al. Atherogenic lipoprotein(a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation. *Circ Res*. 2020;126(10):1346–1359. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.316206.
237. Schoos MM, Sejersten M, Hvelplund A, Madsen M, Lønborg J, Steinmetz J, et al. Reperfusion delay in patients treated with primary percutaneous coronary intervention: insight from a real world Danish ST-segment elevation myocardial infarction population in the era of telemedicine. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(3):200-9. doi: 10.1177/2048872612455143.
238. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(6):638-44. doi: 10.1177/0148607108325251.
239. Shulhai AH, Terenda OA, Panchyshyn NY, Petrashyk YM. Analysis of the burden of cardiovascular diseases morbidity and mortality for the period 2018-2023. *Wiad Lek*. 2025;78(5):988-992. doi: 10.36740/WLek/205353.
240. Shykich Dzh, Planinich Z, Matisych V, Frishchych T, Molnar V, Yahachych D, et al. COVID-19: the impact on cardiovascular system. *Biomedicines*. 2021;9(11):1691. doi: 10.3390/biomedicines9111691.
241. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among

- different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
242. Sirtori CR, Corsini A, Ruscica M. The role of high-density lipoprotein cholesterol in 2022. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(5):365-377. doi: 10.1007/s11883-022-01012-y.
243. Six I, Guillaume N, Jacob V, Mentaverri R, Kamel S, Boullier A, et al. The endothelium and COVID-19: an increasingly clear link brief title: endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6196. doi: 10.3390/ijms23116196.
244. Solís O, Garcia-Montes JR, González-Granillo A, Xu M, Moratalla R. Dopamine D3 receptor modulates l-DOPA-induced dyskinesia by targeting D1 receptor-mediated striatal signaling. *Cereb Cortex*. 2017;27(1):435-446. doi: 10.1093/cercor/bhv231.
245. Ståhlberg M, Fischer K, Tahhan M, Zhao A, Fedorowski A, Runold M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome: prevalence of peripheral microvascular endothelial dysfunction and associations with NT-ProBNP dynamics. *Am J Med*. 2025;138(6):1019-1028. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.10.012.
246. Stampouloglou PK, Anastasiou A, Bletsas E, Lygkoni S, Chouzouri F, Xenou M, et al. Diabetes mellitus in acute coronary syndrome. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2226. doi: 10.3390/life13112226.
247. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):7-14. doi: 10.1177/2047487319881021.
248. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, Benchea LC, Sascău RA. From classic to modern prognostic biomarkers in patients with acute myocardial infarction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9168. doi: 10.3390/ijms23169168.
249. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113-2116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
250. Stevic N, Pinède A, Mewton N, Ovize M, Argaud L, Lecour S, et al. Effect of ventricular fibrillation on infarct size after myocardial infarction: a translational study. *Basic Res Cardiol*. 2024;119(6):911-921.

251. Su C, Lu Y, Wang Z, Guo J, Hou Y, Wang X, et al. Atherosclerosis: the involvement of immunity, cytokines and cells in pathogenesis, and potential novel therapeutics. *Aging Dis.* 2023;14(4):1214-1242. doi: 10.14336/AD.2022.1208.
252. Szapary LB, Szakacs Z, Farkas N, Schonfeld K, Babocsay D, Gajer M, et al. The effect of magnesium on reperfusion arrhythmias in STEMI patients, Treated with PPCI. A systematic review with a meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7.
253. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;142(4):342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
254. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38 doi: 10.1097/00005344-200111002-00004.
255. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Apr; 13(4);
256. Tang L, Li K, Wu CJ. Thirty-day readmission, length of stay and self-management behaviour among patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: A scoping review. *J Clin Nurs.* 2020;29(3-4):320-329. doi: 10.1111/jocn.15087.
257. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
258. Tasar O, Karabay AK, Oduncu V, Kirma C. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2019 Jun; 30(4): 270-276;
259. Theobald SJ, Simonis A, Georgomanolis T, Kreer C, Zehner M, Eisfeld HS, et al. Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome

- activation in COVID-19. *EMBO Mol Med.* 2021;13(8):e14150. doi: 10.15252/emmm.202114150.
260. Thomas D, Noishiki C, Gaddam S, Wu D, Manhas A, Liu Y, et al. CCL2-mediated endothelial injury drives cardiac dysfunction in long COVID. *Nat Cardiovasc Res.* 2024;3(10):1249-1265. doi: 10.1038/s44161-024-00543-8.
261. Thomas KS, Puthooran DM, Edpuganti S, Reddem AL, Jose A, Akula SSM. Reperfusion injury in STEMI: a double-edged sword. *Egypt Heart J.* 2025;77(1):83. doi: 10.1186/s43044-025-00683-7.
262. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32(12):2285-95. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
263. Thygesen K. 'Ten Commandments' for the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018. *European Heart Journal.* 2019 Jan; 40: 226-226;
264. Tiller C, Reindl M, Holzknacht M, Lechner I, Oberhollenzer F, von der Emde S, Kaser A, et al. Association of intramyocardial hemorrhage with inflammatory biomarkers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Adv.* 2025;4(4):101647. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.101647.
265. Tiller C, Reindl M, Holzknacht M, Lechner I, Schwaiger J, Brenner C, et al. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022;11(2):113-123. doi: 10.1093/ehjacc/zuab110.
266. Tøllefsen IM, Shetelig C, Seljeflot I, Eritsland J, Hoffmann P, Andersen GØ. High levels of interleukin-6 are associated with final infarct size and adverse clinical events in patients with STEMI. *Open Heart.* 2021;8(2):e001869. doi: 10.1136/openhrt-2021-001869.
267. Tsioufis P, Theofilis P, Dimitriadis K, Vlachakis PK, Iliakis P, Tsiachris D, et al. Inflammatory biomarkers in hypertension. *Curr Med Chem.* 2025;32(39):8751-8764. doi: 10.2174/0109298673348789250604113545.

268. Tsuda T. Clinical assessment of ventricular wall stress in understanding compensatory hypertrophic response and maladaptive ventricular remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(10):122. doi: 10.3390/jcdd8100122.
269. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Arnao V, Pinto A, Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18(28):4266-88. doi: 10.2174/138161212802481237.
270. Ulvenstam A, Graipe A, Irewall AL, Söderström L, Mooe T. Incidence and predictors of cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):3447. doi: 10.1038/s41598-023-30597-w.
271. Ulziisaikhan G, Khurelbaatar MU, Khorloo C, Khasag A, Unurjargal T. Utilizing natriuretic peptides for predicting heart failure risk following myocardial infarction. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2025;14(3):e00338. doi: 10.1097/XCE.0000000000000338
272. Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Kashani K, et al. Natriuretic peptides to predict short-term mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(1):50-64. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.008.
273. van den Borne SW, Diez J, Blankesteyn WM, Verjans J, Hofstra L, Narula J. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(1):30-7. doi: 10.1038/nrcardio.2009.199.
274. van der Zwaan HB, Stoel MG, Roos-Hesselink JW, Veen G, Boersma E, von Birgelen C. Early versus late ST-segment resolution and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Neth Heart J.* 2010;18(9):416-22. doi: 10.1007/BF03091808.
275. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
276. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):13-18. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.065.

277. von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8(4):242-51. doi: 10.1007/s11897-011-0070-8.
278. Wahlberg AM. SWEDEHEART annual report [Internet]. Stockholm: Swedish Quality Registry; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.swedeheart.se>
279. Wan J, Xu F, Zuo H, Jiang X, Wang Y, Jiang Y et al. Impact of SGLT2 inhibitors on left ventricular remodeling in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2024;29. doi: 10.1177/10742484241301191.
280. Wang Y, Wang X, Wang C, Zhou J. Global, regional, and national burden of cardiovascular disease, 1990-2021: results from the 2021 global burden of disease study. *Cureus.* 2024;16(11). doi: 10.7759/cureus.74333.
281. Watson TJ, Ong PJJ, Tchong JE. *Primary Angioplasty: A Practical Guide.* Singapore: Springer. 2018: 323–338
282. Wereski R, Kimenai DM, Bularga A, Taggart C, Lowe DJ, et al. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2022 Jan 13; 43(2):127-135;
283. Wettersten N. Biomarkers in acute heart failure: diagnosis, prognosis, and treatment. *Int J Heart Fail.* 2021;3(2):81-105. doi: 10.36628/ijhf.2020.0036.
284. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1; 39(33): 3021-3104;
285. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-82. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
286. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.

287. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Wahedi A, Hajizadeh A, Theodoulou A, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD014936. doi: 10.1002/14651858.CD014936.pub2.
288. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):68. doi: 10.1186/1532-429X-14-68.
289. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-590. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
290. Xu R, Wang C, Lang J, Wu J, Hu Y, Wang T, et al. Prediabetes is associated with worse long-term outcomes in young patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:3213-3222. doi: 10.2147/DMSO.S433112.
291. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0.
292. Xue Y, Jian S, Zhou W, Zhou Q, Xiang J, Zhu Y, et al. Associations of Lipoprotein(a) with coronary atherosclerotic burden and all-cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:638679. doi: 10.3389/fcvm.2021.638679.
293. Yalta K, Yilmaz MB, Yalta T, Palabiyik O, Taylan G, Zorkun C. Late versus early myocardial remodeling after acute myocardial infarction: a comparative review on mechanistic insights and clinical implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(1):15-26. doi: 10.1177/1074248419869618.
294. Yang L, Zheng B, Gong Y. Global, regional and national burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):625. doi: 10.1186/s12872-025-05022-x.
295. Yang X, Yang J, Kashima Y, Hachinohe D, Sugie T, Xu S, et al. The influence between plaque rupture and non-plaque rupture on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2024;16(11):7771-7786. doi: 10.21037/jtd-24-1482.

296. Ye J, Xu D, Yuan R, Cao S, Wang Z, Wang Y, Zong G, et al. Significance of multiple lymphocyte-to-C-reactive protein ratios in predicting long-term major cardiovascular adverse events in emergency percutaneous coronary intervention patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Inflammation Research*, 17, 3407–3418. <https://doi.org/10.2147/JIR.S462265>
297. Yu H, Kalogeris T, Korthuis RJ. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 2019;135:182-197. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031
298. Yu L, Chen J, Zhang J. Meta-analysis of the correlation between inflammatory response indices and no-reflow after PCI in patients with acute STEMI. *Am J Transl Res*. 2024;16(10):5168-5181. doi: 10.62347/SUQT4991.
299. Yucel C, Demir S, Demir M, Tufenk M, Nas K, Molnar F, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(12):714-8. doi: 10.4149/bll\_2015\_140.
300. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
301. Zaheen M, Pender P, Dang QM, Sinha E, Chong JJH, Chow CK, et al. Myocardial infarction in the young: aetiology, emerging risk factors, and the role of novel biomarkers. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2025;12(4):148. doi: 10.3390/jcdd12040148.
302. Zdravkovic M, Popadic V, Klasnja S, Klasnja A, Ivankovic T, Lasica R, et al. Coronary microvascular dysfunction and hypertension: a bond more important than We Think. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 11;59(12):2149. doi: 10.3390/medicina59122149.
303. Zeymer U, Ludman P, Danchin N, Kala P, Laroche C, Sadeghi M, et al. ACVC EAPCI EORP ACS STEMI investigators group of the ESC. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2021;42(44):

304. Zhang S, Lin Z, Yu B, Liu J, Jin J, Li G, et al. Smoking paradox in coronary function and structure of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):427. doi: 10.1186/s12872-024-04093-6.
305. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
306. Zhu A, Zhang J, Zhou S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and 6-month all-cause mortality in Chinese heart failure patients. *Sci Rep.* 2025;15(1):32817. Published 2025 Sep 25. doi:10.1038/s41598-025-18265-7
307. Ziaie N, Ezoji K, Ziaei SG, Chehrazi M, Maleh PA, Pourkia R, et al. The relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and diastolic heart failure in patients with COVID-19. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38(6):1289-1296. doi: 10.1007/s10554-021-02513-8. Epub 2022 Mar 24.
308. Zouein FA, Zgheib C, Liechty KW, Booz GW. Post-infarct biomaterials, left ventricular remodeling, and heart failure: is good good enough? *Congest Heart Fail.* 2012;18(5):284-90. doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00298.x.
309. Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, Costola G, Roncon L, Bilato C. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2023;372:138-143. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.032.
310. Zulkapli R, Abd Muid S, Wang SM, Mohd Yusmi Aidil Putera Yusof M, Nawawi H. Modulation of atherogenesis biomarkers by PCSK9 inhibitors in Lp(a)-stimulated human coronary artery endothelial cells. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25:537. doi:10.1186/s12872-025-04892-5

**ДОДАТКИ**  
**ДОДАТОК А**  
**Таблиці**

Таблиця А.5.1

**Суправентрикулярні аритмії, які виникали упродовж 24 год після стентування ІПКА у пацієнтів групи А залежно від коморбідної патології**

Показники	COVID-19	АГ	ЦД	Ожиріння
Загальна кількість ЕС	369,0 (138,0;843,0)	247,0(11,0;494,0)	65,5 (10,3;2355,0)	48,0 (28,3;592,8)
р		0,10	0,052	0,04
Ізольовані ЕС	298,0 (56,3;724,3)	194,5(25,0;474,5)	7,0 (5,5;1142,5)	41,5 (22,5;409,3)
р		0,83	0,46	0,13
Пари ЕС	12,0 (2,0;20,0)	9,0 (2,0;19,0)	12,0 (6,5;83,5)	19,0 (13,8;21,5)
р		0,89	0,92	0,64
ЕС, триплети	3,0 (1,0;10,5)	1,5 (1,0;5,0)	38,5 (24,3;52,8)	3,0 (2,5;3,3)
р		0,65	0,55	0,91
ЕС, бігемінії	214,5 (12,0;438,0)	7,0 (1,5;214,5)	29,8 (18,8;43,0)	21,0 (20,0;22,0)
р		0,031	0,042	0,027
ЕС, тригемінії	16,0 (9,0;75,0)	5,5 (1,3;14,3)	2,8 (2,0;16,0)	3,0 (2,5;3,5)
р		0,22	0,24	0,17
Пробіжки СВТ	2,5 (1,8;3,3)	3,0 (2,0;3,5)	1,5 (1,3;1,8)	5,0 (4,5;5,5)
р		0,56	0,69	0,15
Пароксизми СВТ	2,0 (1,8;2,5)	1,5 (1,0;2,0)	2,0 (1,5;2,2)	2,5 (1,8;3,3)
р		0,92	0,72	1,0
Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму СВТ	8,0 (6,0;9,0)	8,0 (6,5;12,0)	6,5 (5,8;7,3)	7,5 (6,8;8,3)
р		1,0	0,1	0,87

## Продовження табл. А.5.1

Тривалість найдовшого пароксизму СВТ (с)	5,4 (4,0;7,7)	5,4 (4,6;10,0)	2,5 (1,8;2,8)	4,4 (3,9;4,9)
р		1,0	0,19	0,77

Примітка: р – достовірність різниці, в порівнянні з ЧР «перенесений COVID-19».

## Таблиця А.5.2

**Суправентрикулярні аритмії, які виникали упродовж 24 год після стентування ІПКА у пацієнтів групи Б залежно від коморбідної патології**

Показники	COVID-19	АГ	ЦД	Ожиріння
Загальна кількість ЕС	454,0 (67,0;3500,0) °	351,0 (132,0;973,0) °	70,5 (49,3;867,5)	44,0 (26,5;305,5)
р		0,73	0,022	0,017
Ізольовані ЕС	321,0 (287,0;3101,0)	320,0 (51,0;699,0)	51,0 (40,0;4683,0)	24,0 (16,0;32,0)
р		0,46	0,05	0,05
Пари ЕС	29,0 (1,8;67,0)	4,0 (2,0;43,0)	2,0 (1,8;26,5)	2,1 (1,9;27)
р		0,75	0,077	0,077
ЕС, триплети	9,0 (5,5;15,0)	7,0 (2,5;15,0)	2,0 (2,0;2,0)	-
р		0,87	0,019	-
ЕС, бігемінії	354,0 (229,5;490,3)	36,5 (12,8;321,0)	61,5 (16,8;335,0)	32,0 (14,0;65,0)
р		0,055	0,028	0,01
ЕС, тригемінії	61,5 (31,0;118,5)	28,0 (9,3;75,3)	18,5 (16,5;37,3)	11,0 (1,8;37,3)
р		0,85	0,35	0,11
Пробіжки СВТ	-	3,0 (2,0;9,0)	-	-
Пароксизми СВТ	1,5 (1,3;1,8)	2,0 (1,8;3,3)	1,0 (1,0;1,0)	2,0 (2,0;2,0)
р		0,56	0,43	0,56

## Продовження табл. А.5.2

Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму СВТ (с)	21,5 (16,3;26,8)	33,0 (25,3;36,0)	11,0 (9,5;12,5)	32,0 (32,0;32,0)
р		0,48	0,43	0,38
Тривалість найдовшого пароксизму СВТ (с)	3,0 (2,5;3,5)	17,0 (10,1;17,5)	15,0 (13,5;16,5)	-
р		0,12	0,24	-

Примітка: р – достовірність різниці, в порівнянні з ЧР «перенесений COVID-19».

## Таблиця А.5.3

**Шлуночкові аритмії, які виникали упродовж 24 год після стентування ІШКА у пацієнтів групи А (ТІМІ 3, МВГ = 3) залежно від коморбідних уражень (значення показників: Ме (Q1–Q3))**

Показники	COVID-19	АГ	ЦД	Ожиріння
Загальна кількість ШЕ	845,0 (277,0;2005,3)	710,5 (162,0;981,3)	675,0 (92,0;743,0)	289,0 (93,0;1645,0)
Р		0,83	0,24	0,042
Ізольовані ШЕ	347,0 (91,0;1886,5)	319,5 (65,5;737,0)	321,0 (113,3;1443,8)	109,0 (56,0;412,0)
Р		0,85	0,87	0,024

## Продовження табл. А.5.3

ШЕ «R на T»	40,0 (2,0;60,0)	21,5 (2,0;58,5)	57,0 (29,0;68,5)	39,0 (20,5;51,0)
P		0,048	0,90	0,48
Пари ШЕ	16,5 (6,3;29,0)	9,0 (3,0;32,0)	15,5 (2,5;30,3)	24,0 (15,5;58,0)
P		0,29	0,61	0,41
ШЕ, триплети	2,0 (1,0;7,0)	2,0 (1,0;7,0)	34,0 (17,5;63,0)	7,0 (4,5;25,0)
P		0,94	0,04	0,11
ШЕ, бігемінії	6,5 (3,5;30,5)	11,5 (3,5;26,0)	8,0 (7,0;9,0)	4,0 (3,0;14,0)
P		0,27	0,61	0,73
ШЕ, тригемінії	6,0 (2,0;10,0)	6,0 (3,0;11,5)	8,5 (7,8;9,3)	13,0 (9,5;16,5)
P		0,93	0,69	0,28
Пробіжки ШТ	3,0 (1,8;4,0)	2,0 (1,0;3,3)	2,0 (1,5;3,0)	-
P		0,65	0,73	
Пароксизми ШТ	2,0 (1,5;3,0)	2,0 (1,0;3,0)	2,5 (1,8;3,3)	1,5 (1,3;1,8)
P		1,0	0,87	0,64
Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму ШТ	7,5 (5,5;9,5)	6,0 (4,8;13,0)	7,5 (6,8;8,3)	5,0 (4,5;5,5)
P		0,86	1,0	0,60

Примітка: p – достовірність різниці, в порівнянні з ЧР «перенесений COVID-19».

Таблиця А.5.4

**Шлуночкові аритмії, які виникали упродовж 24 год після стентування ШКА у пацієнтів групи групи Б (TIMI 3, MBG  $\leq$  2) залежно від коморбідних уражень (значення показників: Me (Q1–Q3))**

Показники	COVID-19	АГ	ЦД	Ожиріння
Загальна кількість ШЕ	895,0 (248,8;1316,3)	834,0 (125,5;1281,3)	687,5 (111,8;1364,0)	343,0 (145,0;1230,0)
P		0,77	0,66	0,02
Ізольовані ШЕ	572,5 (356,3;788,8)	658,0 (44,0;1187,3)	570,5 (108,0;1139,8)	140,0 (45,0;1005,0)
P		0,89	1	0,06
ШЕ «R на T»	162,5 (95,0;200,0)	133,5 (4,0;158,0)	5,0 (3,0;65,0)	4,5 (3,3;35,0)
P		0,49	0,043	0,015
Пари ШЕ	36,0 (24,0;52,0)	35,5 (14,5;132,5)	36,0 (35,5;201,0)	28,0 (17,8;35,3)
P		0,93	1	0,17
ШЕ, триплети	39,0 (32,5;114,5)	26,0 (12,0;41,0)	39,0 (24,5;40,0)	40,0 (31,8;58,3)
P		0,35	1	0,79
ШЕ, бігемінії	55,0 (37,5;248,5)	46,0 (16,0;101,5)	13,5 (10,3;16,8)	11,5 (6,8;17,0)
P		0,49	0,21	0,03
ШЕ, тригемінії	7,0 (5,5;157,5)	5,5 (4,0;232,8)	4,0 (2,0;5,0)	4,0 (2,5;3,5)
P		0,79	0,37	0,40
Пробіжки ШТ	1,0 (1,0;1,0)	2,0 (1,0;3,0)	-	-
P		0,37	-	1
Пароксизми ШТ	-	13,0 (10,5;15,5)	-	-
Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму ШТ	-	10,5 (4,8;17,5)	-	-

Примітка: p – достовірність різниці, в порівнянні з ЧР «перенесений COVID-19».

Таблиця А.6.1

**Ускладнення, що виникали на стаціонарному етапі лікування у пацієнтів групи А (ТІМІ 3, МВГ = 3), залежно від чинників ризику**

Ускладнення	Всі пацієнти (n=92)		Чинники ризику				
			Перенесений COVID-19	АГ	Ожиріння	ЦД	Без ЧР
	n'	%					
Рецидив ІМ	2	2,17	-	2	-	-	-
Повторна ішемія	4	4,35	1		-	1*	1
			1				
Гостра СН (Killip III)	10	10,87	2	1		1*	2
				2			
			1				
			1				
Зупинка кровообігу (смерть)	2	2,17	1		-	1*	-
Асистолія	2	2,17	1		-	1*	-
Гідроперикард	2	2,17	1		-	-	-
			1				
Тромб у ЛШ	2	2,17	1		1*		-
Тромбоз стента	2	2,17		1		-	-
			1				

## Продовження табл. А.6.1

Гостра аневризма ЛШ	4	4,35		1°	1*		1
			1				
ГПМК	-	0	-	-	-	-	-
Епізоди стійкої ШТ	1	1,09	1	-	-	-	-
Фібриляція шлуночків	2	2,17	1		-	-	-
			1				
ТЕЛА	1	1,09	-	1		-	-
Шлунково- кишкова кровотеча	2	2,17	1				-
			1				

Примітки: n' – абсолютна кількість ускладнень; наявний додатковий чинник ризику: \* – COVID-19, ° – ЦД.

Таблиця А.6.2

**Ускладнення, що виникали на стаціонарному етапі лікування у пацієнтів групи Б (TIMI 3, MBG ≤ 2) залежно від чинників ризику**

Ускладнення	Всі пацієнти (n=63)		Чинники ризику				
			Перенесений COVID-19	АГ	Ожиріння	ЦД	Без ЧР
	n'	%					
Рецидив ІМ	2	3,17	1		-	-	-
			1				

## Продовження табл. А.6.2

Повторна ішемія	9	14,29	1	1		1*	-
			2		1		
			3				
Гостра СН (Killip III)	13	20,63	1	1	1*	-	1
				2			
			1				
			4				
			1°				
			1				
Зупинка кровообігу (смерть)	4	4,76	1	1	-	-	1
			1				
Асистолія	3	7,94	1		-	-	-
				1			
			1				
Гідроперикард	2	3,17	2		-	-	-
			1				
Тромб у ЛШ	2	3,17	1	-	-	-	-
			1				

Продовження табл. А.6.2

Тромбоз стента	3	4,76	1		-	-
			1 <sup>°</sup>			
			1			
Гостра аневризма ЛШ	4	6,35	-	1	-	1●
			1			
			1			
ГПМК	-	0	-	1	-	-
			1			
Епізоди стійкої ШТ	1	1,59	-	1	-	-
			1			
Фібриляція шлуночків	2	3,17	1	-	-	1
ТЕЛА	0	0	-	-	-	-
Шлунково- кишкова кровотеча	0	0	-	-	-	-

Примітки: n' – абсолютна кількість ускладнень; наявний додатковий чинник ризику: \* – COVID-19, ° – ЦД, ● – АГ.

Таблиця А.6.3

**Ускладнення, що виникали на амбулаторному етапі лікування у пацієнтів групи А (TIMI 3, MBG =3) залежно від чинників ризику**

Ускладнення	Всі пацієнти (n=90)		Чинники ризику				Без ЧР
			Перенесений COVID-19	АГ	Ожиріння	ЦД	
	n'	%					
Нестабільна стенокардія	7	7,8		1			1
			2				
			2				
			1				
Повторний інфаркт	1	1,10		1			
Гіпертонічний криз	4	4,44	4				
Гостра СН (Killip III)	1	1,10		1			
Декомпенсація СН	0	0	-	-	-	-	-

## Продовження табл. А.6.3

Госпіталізація з інших причин	8	8,9	1	1		1●		
			2					
			2					
			1					

Примітки: n' – абсолютна кількість ускладнень; наявний додатковий чинник ризику: \* – COVID-19, ° – ЦД, ● – АГ.

## Таблиця А.6.4

Ускладнення, що виникали на амбулаторному етапі лікування у пацієнтів групи Б (TIMI 3, MBG ≤2) залежно від чинників ризику

Ускладнення	Всі пацієнти (n=59)		Чинники ризику				Без ЧР
			Перенесений COVID-19	АГ	Ожиріння	ЦД	
	n'	%					
Нестабільна стенокардія	7	11,86		1			
				1			
			3				
				1			
			1				
Повторний інфаркт	2	3,38		1		1	

Продовження табл. А.6.4

Гіпертонічний криз	3	5,08	1				
			1				
				1			
Гостра СН (Killip III)	3	5,08	1°				
				1			
				1			
Декомпенсація СН	3	5,08	1+1°				
				1			
Госпіталізація з інших причин	13	22,03		2			
			1				
				1			
			3				
				5			
			1				

Примітки: n' – абсолютна кількість ускладнень; наявний додатковий чинник ризику: \* – COVID-19, ° – ЦД, ● – АГ.

## Додаток Б

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Світлик ГВ, Баган УР, Смалюх ОВ, Сало ВМ. Синдром Веленса на ґрунті критичної оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (клінічний випадок). Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):63-68. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б., О.С., В.С.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., У.Б., О.С., В.С.; написання тексту – У.Б., О.С., В.С.; підготовка статті до друку – Г.С., У.Б.)*
2. Мигович МВ, Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23,2(82,1):35-41. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С., М.М., Р.К.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – М.М., Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – М.М., Р.К., У.Б., Г.С., С.Б.; написання тексту – М.М., Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – М.М., Р.К., У.Б.)*
3. Ковальчук РА, Баган УР. Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)–4(44):53-57. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Р.К., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*

4. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ. Шлуночкові аритмії, що виникають у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинної перкутанної коронарної інтервенції та їх прогностична цінність. Медичні перспективи. 2024;29(3):68-77. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б., Р.К.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б., Р.К.; написання тексту – У.Б., Р.К.; підготовка статті до друку – У.Б., Р.К.)*
5. Ковальчук РА, Баган УР. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від чинників ризику. Art of Medicine. 2023;3(31):13-19. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Р.К., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*
6. Ковальчук РА, Баган УР. Структурно-функціональний стан міокарда та активність системного запалення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності артеріальної гіпертензії та перенесеного COVID-19. Acta Medica Leopoliensia. 2024;30(1-2):83-92. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Р.К., У.Б.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – Р.К., У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*
7. Баган УР, Світлик ГВ, Ковальчук РА. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: ускладнення на стаціонарному етапі та в амбулаторних умовах; предиктори несприятливого прогнозу. Львівський клінічний вісник. 2025; 49(1):15-24. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б., Р.К.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б., Р.К.; написання тексту – У.Б., Р.К.; підготовка статті до друку – У.Б., Р.К.)*

8. Світлик ГВ, Баган УР. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у пацієнтів, що перенесли COVID-19: відновлення міокардіальної перфузії, особливості перебігу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2025, 3:137-144. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*
9. Баган УР, Світлик ГВ. Характер аритмій у пацієнтів зі STEMI після первинного крізьшкірного коронарного втручання зі стентуванням інфарктасоційованої вінцевої артерії з різною ефективністю відновлення міокардіальної перфузії та коморбідними ураженнями. Львівський клінічний вісник. 2025. 52(4): 8-20. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури, обстеження пацієнтів – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Світлик ГВ, Сало ВМ, Баган УР, Смалюх ОВ, Мигович МВ, Ковальчук РА. Синдром Велленса за наявності оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (випадок із практики). Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України; 20-23 вересня 2022 р., Київ. 2022; Додаток 1:19. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – В.С., У.Б., М.М., Р.К., О.С.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б., Р.К.)*
11. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ, Мигович МВ, Смалюх ОВ. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від факторів ризику. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів

- України; 19-22 вересня 2023 р., Київ. 2023; Т. 30, Додаток 1:25-26. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – У.Б., Р.К., М.М., О.С.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б., Р.К.)*
12. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД, Мигович МВ. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за наявності цукрового діабету. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 19-22 вересня 2023 р., Київ. 2023; Т. 30, Додаток 1:29-30. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Р.К., У.Б., С.Б., М.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Р.К., У.Б.)*
13. Ковальчук РА, Баган УР, Мигович МВ, Світлик ГВ, Сороківський МС. Предикторна цінність холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. «ВІМСО Journal» – Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО; 2024, Чернівці. 2024; 78. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С., М.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Р.К., У.Б., М.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Р.К., У.Б.)*
14. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ. Суправентрикулярні аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України, 24-27 вересня 2024 р., Київ. 2024; Т. 31, Додаток 1:76-77. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – Р.К., У.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – Р.К., У.Б.)*

- 15.Баган УР. Шлуночкові аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинного ЧКВ. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2024, 31:47. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – У.Б.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б.)*
- 16.Світлик ГВ, Баган УР, Мигович МВ. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: предиктори несприятливого перебігу. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2025, 32(1):49-50. *(Особистий внесок авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Г.С.; збір і обробка матеріалу, аналіз результатів, підготовка роботи до друку – У.Б., М.М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту тез – У.Б.)*

### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

- 17.Світлик ГВ, Гарбар МО, Чмир НВ, Мигович МВ, Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ЮО. Хронічний коронарний синдром: менеджмент пацієнтів (згідно Настанов Європейського товариства кардіологів від 2019 року). Практикуючий лікар. 2023;12(1):27-36. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – О.Г., Н.Ч., М.М., Р.К., У.Б., Ю.С.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., О.Г., Н.Ч.; написання тексту – М.М., Р.К., У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б., Ю.С.)*
- 18.Світлик ГВ, Ковальчук РА, Мигович МВ, Баган УР. Хронічний коронарний синдром: стенокардія без обструктивного ураження епікардіальних коронарних артерій, рефрактерна стенокардія, безсимптомні пацієнти (згідно з Настановами Європейського товариства кардіологів від 2019 року). Практикуючий лікар. 2023; Т. 12, 2-3(43):24-29. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – Р.К., М.М., У.Б.; аналіз та*

*узагальнення отриманих результатів – Г.С., Р.К., У.Б.; написання тексту – Р.К., М.М.; підготовка статті до друку – Р.К., У.Б.)*

- 19.Світлик ГВ, Баган УР. Гострий коронарний синдром: логістика догоспітальної допомоги та особливості реперфузійної стратегії (згідно з настановою європейського товариства кардіологів від 2023 року). Практикуючий лікар. 2023;12(4):11-17. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*
- 20.Баган УР, Світлик ГВ. Міокардит у пацієнта з коронавірусною хворобою: клінічний випадок. Практикуючий лікар. 2024, 13(2):56-59. *(Особистий внесок авторів: концепція та дизайн дослідження, редагування – Г.С.; огляд літератури – У.Б.; аналіз та узагальнення отриманих результатів – Г.С., У.Б.; написання тексту – У.Б.; підготовка статті до друку – У.Б.)*

## Додаток В

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Світлик ГВ, Сало ВМ, Баган УР, Смалюх ОВ, Мигович МВ, Ковальчук РА. Синдром Велленса за наявності оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (випадок із практики). Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2022;29:19. *(Публікація тез)*
2. Баган УР, Ковальчук РА, Світлик ГВ, Мигович МВ, Смалюх ОВ. Ранні прояви серцевої недостатності та активність системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від факторів ризику. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Додаток 1. - С. 25-26. *(Публікація тез, стендова доповідь)*
3. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД, Мигович МВ. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за наявності цукрового діабету. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Додаток 1. - С. 29-30. *(Публікація тез)*
4. Ковальчук РА, Світлик ГВ., Сороківський МС, Мигович МВ, Баган УР, Смалюк ОВ. Предикторна цінність холтеровського моніторування ЕКГ у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Буковинський міжнародний медичний конгрес 2024. ВІМСО 2024. – С. 78. *(Публікація тез)*
5. Баган УР. Шлуночкові аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинного ЧКВ. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2024, 31:47. *(Публікація тез, доповідь)*
6. Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ. Суправентрикулярні аритмії в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику. Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2024, 31:76-77. *(Публікація тез)*

7. Світлик ГВ, Баган УР, Мигович МВ. Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST: предиктори несприятливого перебігу. Матеріали XXVI Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. 2025, 32(1):49-50. *(Публікація тез, стендова доповідь)*

## Додаток Д

### Акти впровадженнь у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

В.о директора КНЦ ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

С.С. ПАВЛИК

2024 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету 2 типу шляхом виявлення епізодів безболівої ішемії міокарда з допомогою добового моніторування ЕКГ  
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д. Безболіва ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; Т. 23, В. 2 (82):35-41
4. Впроваджено в: інфарктне відділення «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру».
5. Термін впровадження: упродовж 2023 р.
6. Загальна кількість спостережень: 45.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка характеру епізодів ішемії міокарда згідно результатів ДМ ЕКГ упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI	Упродовж ДМ ЕКГ реєструються як боліові, так і безболіові епізоди ішемії; їх сумарна тривалість дає можливість об'єктивно оцінити стан кровопостачання міокарда	Упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI, згідно результатів ДМ ЕКГ, реєструвалися як боліові, так і безболіові (ББІМ) епізоди ішемії міокарда, більшість із них (80 %) носила безболіовий характер. У пацієнтів з ЦД були наявні лише епізоди ББІМ. Визначення сумарної тривалості ішемії міокарда впродовж доби об'єктивувало стан пацієнта і було важливим у прийнятті рішення щодо повної реваскуляризації міокарда

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
«05» лютого 2024 р.

#### Відповідальні за впровадження:

Завідувач інфарктного відділення «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру»

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професор



O.B. ДЕЦИК

T.M. СОЛОМЕНЧУК

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

В.о директора КНІ ЛОФ «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»



« 06 лютого 2024 р. » для С.С. ПАВЛИК

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з ніемічною хворобою серця шляхом проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії  
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О. Перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнта із спадковою тромбофілією на ґрунті мутації в гені PAI-1 (клінічний випадок) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 2(46):206-212.
4. Впроваджено у: відділення інтервенційної радіології (рентгенохірургічний блок) «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру».
5. Термін впровадження: упродовж 2022 - 2023 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 15.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Генетичне дослідження з метою виявлення мутації в гені PAI-1, зокрема генотипу 4G/5G, носії якого мають вищий ризик тромботичних подій і більшу ймовірність оклюзії коронарних артерій	Проведення генетичного дослідження з виявленням мутації в гені PAI-1 свідчить про наявність у пацієнта спадкової тромбофілії і вимагає корекції антитромботичної терапії	Проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії у пацієнтів з несприятливим перебігом ІХС та виявлення у них мутації в гені PAI-1 (генотип 4G/5G) з наступною оптимізацією фармакотерапії сприяло зменшенню виникнення у таких осіб ішемічних подій, зокрема повторного ІМ та госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
«05» лютого 2024 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач відділення інтервенційної радіології (рентгенохірургічний блок) «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру»

O.I. РАФАЛЮК

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професор

T.M. СОЛОМЕНЧУК

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

В.о директора КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

С.С. ПАВЛИК

«05» лютого 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

3. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з ішемічною хворобою серця шляхом проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії  
наименовання пропозиції для впровадження
4. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О. Перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнта із спадковою тромбофілією на ґрунті мутації в гені PAI-1 (клінічний випадок) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 2(46):206-212.
4. Впроваджено у: інфарктне відділення «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру».
5. Термін впровадження: упродовж 2022 - 2023 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 15.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Генетичне дослідження з метою виявлення мутації в гені PAI-1, зокрема генотипу 4G/5G, носії якого мають вищий ризик тромботичних подій і більшу ймовірність оклюзії коронарних артерій	Проведення генетичного дослідження з виявленням мутації в гені PAI-1 свідчить про наявність у пацієнта спадкової тромбофілії і вимагає корекції антитромботичної терапії	Проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії у пацієнтів з несприятливим перебігом ІХС та виявлення у них мутації в гені PAI-1 (генотип 4G/5G) з наступною оптимізацією фармакотерапії сприяло зменшенню виникнення у таких осіб ішемічних подій, зокрема повторного ІМ та госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
«05» лютого 2024 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач інфарктного відділення «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру»

О.Б. ДЕЦИК

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професор

Т.М. СОЛОМЕНЧУК



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету 2 типу шляхом виявлення епізодів безбольової ішемії міокарда з допомогою добового моніторингу ЕКГ  
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; Т. 23, В. 2 (82):35-41
4. Впроваджено у: відділення інтервенційної радіології (рентгенохірургічний блок) «Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру».
5. Термін впровадження: упродовж 2023 р.
6. Загальна кількість спостережень: 45.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка характеру епізодів ішемії міокарда згідно результатів ДМ ЕКГ упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI	Упродовж ДМ ЕКГ реєструються як больові, так і безбольові епізоди ішемії; їх сумарна тривалість дає можливість об'єктивно оцінити стан кровопостачання міокарда	Упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI, згідно результатів ДМ ЕКГ, реєструвались як больові, так і безбольові (ББІМ) епізоди ішемії міокарда, більшість з них (80 %) носила безбольовий характер. У пацієнтів з ЦД були наявні лише епізоди ББІМ. Визначення сумарної тривалості ішемії міокарда впродовж доби об'єктивувало стан пацієнта і було важливим у прийнятті рішення щодо повної ревазуляризації міокарда

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
«05» лютого 2024 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач відділення інтервенційної радіології (рентгенохірургічний блок)  
«Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру»

  
О.І. РАФАЛЮК

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

  
Т.М. СОЛОМЕНЧУК

**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**  
 Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»  
 Ю.І. ГОЛИК  
 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з ішемічною хворобою серця шляхом проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії  
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О. Перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнта із спадковою тромбофілією на ґрунті мутації в гені PAI-1 (клінічний випадок) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 2(46):206-212.
4. Впроваджено у: відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».
5. Термін впровадження: з 01.11.2021 по 21.09.2023.
6. Загальна кількість спостережень: 15.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Генетичне дослідження з метою виявлення мутації в гені PAI-1, зокрема генотипу 4G/5G, носії якого мають вищий ризик тромботичних подій і більшу ймовірність оклюзії коронарних артерій	Проведення генетичного дослідження з виявленням мутації в гені PAI-1 свідчить про наявність у пацієнта спадкової тромбофілії і вимагає корекції антитромботичної терапії	Проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії у пацієнтів з несприятливим перебігом ІХС та виявлення у них мутації в гені PAI-1 (генотип 4G/5G) з наступною оптимізацією фармакотерапії сприяло зменшенню виникнення у таких осіб ішемічних подій, зокрема повторного ІМ та госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
«28» вересня 2023 р.

**Відповідальні за впровадження:**  
 Завідувач відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин  
 ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»


**ПРОЦЬКО**  
 Василь Васильович  
 завідувач відділення кардіології та реперфузійної терапії

В.В. ПРОЦЬКО

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького д.мед.н., професор



Т.М. СОЛОМЕНЧУК

  
 Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»  
 Ю.І. ГОЛИК  
 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

3. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з ішемічною хворобою серця шляхом проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії  
назвувати пропозиції для впровадження
4. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О. Перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнта із спадковою тромбофілією на ґрунті мутації в гені PAI-1 (клінічний випадок) // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 2(46):206-212.
4. Впроваджено у: відділення інтервенційної радіології Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».
5. Термін впровадження: з 01.11.2021 по 21.09.2023.
6. Загальна кількість спостережень: 15.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Генетичне дослідження з метою виявлення мутації в гені PAI-1, зокрема генотипу 4G/5G, носії якого мають вищий ризик тромботичних подій і більшу ймовірність оклюзії коронарних артерій	Проведення генетичного дослідження з виявленням мутації в гені PAI-1 свідчить про наявність у пацієнта спадкової тромбофілії і вимагає корекції антитромботичної терапії	Проведення генетичного дослідження на наявність спадкової тромбофілії у пацієнтів з несприятливим перебігом ІХС та виявлення у них мутації в гені PAI-1 (генотип 4G/5G) з наступною оптимізацією фармакотерапії сприяло зменшенню виникнення у таких осіб ішемічних подій, зокрема повторного ІМ та госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
 «28» вересня 2023 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач відділення інтервенційної радіології  
 Центру серця та судин

ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»

КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»



В.М. САЛО

Завідувач кафедри  
 сімейної медицини ФПДО  
 ЛНМУ імені Данила Галицького,  
 д.мед.н., професор

  
 Тетяна Миколаївна М. СОЛОМЕНЧУК  
 д.мед.наук, професор  
 Зав. каф. сімейної медицини ФПДО  
 ЛНМУ імені Данила Галицького

**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**  
 Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»  
 Ю.І. ГОЛИК  
 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету 2 типу шляхом виявлення епізодів безболівої ішемії міокарда з допомогою добового моніторингу ЕКГ  
найменування пропозиції для впровадження
- Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
- Джерело інформації: Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д. Безболіва ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; Т. 23, В. 2 (82):35-41
- Впроваджено у: відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».
- Термін впровадження: з 01.11.2022 по 21.09.2023.
- Загальна кількість спостережень: 45.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка характеру епізодів ішемії міокарда згідно результатів ДМ ЕКГ упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI	Упродовж ДМ ЕКГ реєструються як болі, так і безболіві епізоди ішемії; їх сумарна тривалість дає можливість об'єктивно оцінити стан кровопостачання міокарда	Упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI, згідно результатів ДМ ЕКГ, реєструвались як болі, так і безболіві (ББІМ) епізоди ішемії міокарда, більшість із них (80 %) носила безболівий характер. У пацієнтів з ЦД були наявні лише епізоди ББІМ. Визначення сумарної тривалості ішемії міокарда впродовж доби об'єктивувало стан пацієнта і було важливим у прийнятті рішення щодо повної реваскуляризації міокарда

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
 «28» вересня 2023 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин  
 ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
 КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, ФПДО д.мед.н., професор



**ПРОЦЬКО**  
 Василь Васильович  
 завідувач відділення кардіології та реперфузійної терапії кафедри медичних наук

*(Handwritten signature)*

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

**АКТ ВПРОВАДЖЕНО**

Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»  
Ю.І. ГОЛИК  
\_\_\_\_\_ 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету 2 типу шляхом виявлення епізодів безбольової ішемії міокарда з допомогою добового моніторування ЕКГ

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; Т. 23, В. 2 (82):35-41

4. Впроваджено у: відділення інтервенційної радіології Центру серця і судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».

5. Термін впровадження: з 01.11.2022 по 21.09.2023.

6. Загальна кількість спостережень: 45.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка характеру епізодів ішемії міокарда згідно результатів ДМ ЕКГ упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI	Упродовж ДМ ЕКГ реєструються як больові, так і безбольові епізоди ішемії; їх сумарна тривалість дає можливість об'єктивно оцінити стан кровопостачання міокарда	Упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI, згідно результатів ДМ ЕКГ, реєструвались як больові, так і безбольові (ББІМ) епізоди ішемії міокарда, більшість з них (80 %) носила безбольовий характер. У пацієнтів з ЦД були наявні лише епізоди ББІМ. Визначення сумарної тривалості ішемії міокарда впродовж доби об'єктивувало стан пацієнта і було важливим у прийнятті рішення щодо повної реваскуляризації міокарда

8. Зауваження, пропозиції: немає.  
«28» вересня 2023 р.

#### Відповідальні за впровадження:

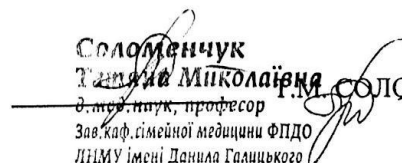
Завідувач відділення інтервенційної радіології  
Центру серця та судин  
ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»  
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»



V.M. SALO

Завідувач кафедри  
сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

**СОЛОМЕНЧУК**  
**Тетяна Миколаївна**  
д.мед.н., професор  
Зав. каф. сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького





**«ЗАТВЕРДЖЕНО»**  
 Генеральний директор КП «Луцька  
 міська клінічна лікарня»  
 \_\_\_\_\_ Л.П. ДУХНЕВИЧ  
 « 29 » березня 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. Оптимізація менеджменту пацієнтів з ІХС на ґрунті врахування результатів ДМ ЕКГ  
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Ковальчук Р.А., Баган У.Р.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Ковальчук Р.А., Баган У.Р. Характер аритмій у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):52-57
4. Впроваджено у: відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології.
5. Термін впровадження: з 01.12.2023 по 29.03.2024.
6. Загальна кількість спостережень: 57.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

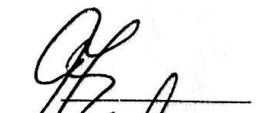
Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка аритмій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом після первинного черезшкірного коронарного втручання з метою визначення прогнозу та оптимізації діагностично-лікувальної тактики	Характер аритмій, задокументованих впродовж ДМ ЕКГ після первинного черезшкірного коронарного втручання з приводу STEMI є предиктором несприятливого перебігу раннього та віддаленого післяінфарктного періоду та підґрунтям для оптимізації менеджменту пацієнтів з ІХС	Характер аритмій, задокументованих впродовж ДМ ЕКГ після первинного черезшкірного коронарного втручання з приводу STEMI, став основою для оптимізації менеджменту пацієнтів з ІХС та покращення їх близького та віддаленого прогнозу

8. Зауваження, пропозиції: немає.

«29» березня 2024 р.

**Відповідальні за впровадження:**

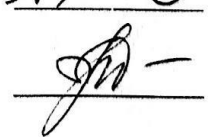
Завідувач відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії

  
 \_\_\_\_\_ І.М. СІЧКАРУК

Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології

  
 \_\_\_\_\_ А.В. ЯГЕНСЬКИЙ

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професор

  
 \_\_\_\_\_ Т.М. СОЛОМЕНЧУК



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету 2 типу шляхом виявлення епізодів безбольової ішемії міокарда з допомогою добового моніторування ЕКГ

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів

3. Джерело інформації: Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; Т. 23, В. 2 (82):35-41

4. Впроваджено у: відділення кардіології Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології.

5. Термін впровадження: з 04.09.2023 по 29.03.2024.

6. Загальна кількість спостережень: 47.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка характеру епізодів ішемії міокарда згідно результатів ДМ ЕКГ упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI	Упродовж ДМ ЕКГ реєструються як больові, так і безбольові епізоди ішемії; їх сумарна тривалість дає можливість об'єктивно оцінити стан кровопостачання міокарда	Упродовж 1-ї доби після стентування інфарктпов'язаної коронарної артерії у пацієнтів із STEMI, згідно результатів ДМ ЕКГ, реєструвались як больові, так і безбольові (ББІМ) епізоди ішемії міокарда, більшість із них (80 %) носила безбольовий характер. У пацієнтів з ЦД були наявні лише епізоди ББІМ. Визначення сумарної тривалості ішемії міокарда впродовж доби об'єктивізувало стан пацієнта і було важливим у прийнятті рішення щодо повної ревазуляризації міокарда

8. Зауваження, пропозиції: немає.

«29» березня 2024 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач відділення кардіології

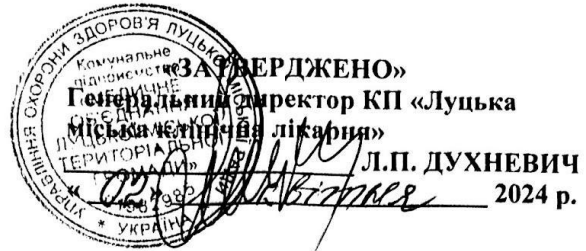
М.М. ПАВЕЛКО

Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології

А.В. ЯГЕНСЬКИЙ

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професор

Т.М. СОЛОМЕНЧУК



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація менеджменту пацієнтів з ІХС на ґрунті врахування результатів ДМ ЕКГ  
найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Ковальчук Р.А., Баган У.Р.  
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Ковальчук Р.А., Баган У.Р. Характер аритмій у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):52-57
4. Впроваджено у: відділення кардіології Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології.
5. Термін впровадження: з 01.12.2023 по 29.03.2024.
6. Загальна кількість спостережень: 57.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3).

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Оцінка аритмій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом після первинного черезшкірного коронарного втручання з метою визначення прогнозу та оптимізації діагностично-лікувальної тактики	Характер аритмій, задокументованих впродовж ДМ ЕКГ після первинного черезшкірного коронарного втручання з приводу STEMI є предиктором несприятливого перебігу раннього та віддаленого післяінфарктного періоду та підґрунтям для оптимізації менеджменту пацієнтів з ІХС	Характер аритмій, задокументованих впродовж ДМ ЕКГ після первинного черезшкірного коронарного втручання з приводу STEMI, став основою для оптимізації менеджменту пацієнтів з ІХС та покращення їх близького та віддаленого прогнозу

8. Зауваження, пропозиції: немає.

«29» березня 2024 р.

**Відповідальні за впровадження:**

Завідувач відділення кардіології

**М.М. ПАВЕЛКО**

Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології

**А.В. ЯГЕНСЬКИЙ**

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, д.мед.н., професор

**Т.М. СОЛОМЕНЧУК**

## Додаток Е

## Акти впровадження у навчальний процес



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

В.О. Сергієнко

2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького

- Найменування впровадження:** Виявлення епізодів безбольової ішемії міокарда шляхом добового моніторингу ЕКГ з метою оптимізації менеджменту пацієнтів з ІХС.
- Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)2603066.
- Автори розробки:** Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Баган У.Р., Світлик Г.В., Бабляк С.Д.
- Джерело інформації:** Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; Т. 23, В. 2 (82):35-41.
- Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Термін впровадження:** упродовж 2023 р.
- Галузь застосування:** навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення зі спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина», «Медицина невідкладних станів», «Кардіологія».
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено якість підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів з тем «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія», «Добовий моніторинг ЕКГ», «Вторинна профілактика ІХС», «ХКС: стенокардія, безбольова ішемія міокарда».
- Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-слухачів (лекції «Добовий моніторинг ЕКГ», «ХКС: стенокардія, безбольова ішемія міокарда»), лікарів-інтернів (лекція «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія»), аспірантів (лекція «Вторинна профілактика ІХС»).

## Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

Доцент кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за наукову роботу  
к.мед.н., доцент

Н.А. СЛАБА

Доцент кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за навчальну роботу  
к.мед.н., доцент

І.А. ЮЗИЧ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

В.О. Сергієнко

2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

- Найменування впровадження:** Генетичне дослідження на наявність спадкової тромбофілії як важлива умова оптимізації діагностично-лікувальної стратегії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.
- Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)2603066.
- Автори розробки:** Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О.
- Джерело інформації:** Перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнта із спадковою тромбофілією на ґрунті мутації в гені PAI-1 (клінічний випадок). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 2(46):206-212.
- Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Термін впровадження:** упродовж 2022 – 2023 рр.
- Галузь застосування:** навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення зі спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина», «Медицина невідкладних станів», «Кардіологія».
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено якість підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів з тем «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія», «Добовий моніторинг ЕКГ», «Вторинна профілактика ІХС», «ХКС: стенокардія, безбольова ішемія міокарда».
- Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-слухачів (лекції «Добовий моніторинг ЕКГ», «ХКС: стенокардія, безбольова ішемія міокарда»), лікарів-інтернів (лекція «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія»), аспірантів (лекція «Вторинна профілактика ІХС»).

#### Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

Доцент кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за наукову роботу  
к.мед.н., доцент

Н.А. СЛАБА

Доцент кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за навчальну роботу  
к.мед.н., доцент

І.А. ЮЗИЧ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

В.О. Сергієнко

2024 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

1. **Найменування впровадження:** Гострий коронарний синдром: оптимізація діагностично-лікувальної стратегії за наявності синдрому Велленса.
2. **Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)2603066.
3. **Автори розробки:** Світлик Г.В., Баган У.Р., Смалюх О.В., Сало В.М.
4. **Джерело інформації:** Синдром Велленса на ґрунті критичної оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (клінічний випадок). Буковинський медичний вісник. 2022; Т. 26, № 2 (102):63-68.
5. **Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
6. **Термін впровадження:** упродовж 2022 - 2023 рр.
7. **Галузь застосування:** навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення зі спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина», «Медицина невідкладних станів», «Кардіологія».
8. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено якість підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів з теми «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія».
9. **Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів (лекція «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія»).

#### Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

Доцент кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за наукову роботу  
к.мед.н., доцент

Н.А. СЛАБА

Доцент кафедри сімейної медицини ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за навчальну роботу  
к.мед.н., доцент

І.А. ЮЗИЧ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

 В.О. Сергієнко

2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

- Найменування впровадження:** Гострий коронарний синдром: оптимізація діагностично-лікувальної стратегії за наявності синдрому Велленса.
- Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)2603066.
- Автори розробки:** Світлик Г.В., Баган У.Р., Смалюх О.В., Сало В.М.
- Джерело інформації:** Синдром Велленса на ґрунті критичної оклюзії медіального сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (клінічний випадок). Буковинський медичний вісник. 2022; Т. 26, № 2 (102):63-68.
- Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Термін впровадження:** упродовж 2022 - 2023 р.
- Галузь застосування:** навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення зі спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина», «Внутрішні хвороби».
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено якість підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів з теми «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія».
- Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів (лекція «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія»).

#### Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри терапії №1, медичної  
діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

  
С.Я. СКЛЯРОВ

Професор кафедри терапії №1, медичної  
діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за наукову роботу  
д.мед.н., професор

  
М.А. БИЧКОВ

Доцент кафедри терапії №1, медичної  
діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за навчальну роботу  
к.мед.н., доцент

  
Г.І. КОВАЛЬЧУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

В.О. Сергієнко

« 10 » \_\_\_\_\_ 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

- Найменування впровадження:** Генетичне дослідження на наявність спадкової тромбофілії як важлива умова оптимізації діагностично-лікувальної стратегії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.
- Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)2603066.
- Автори розробки:** Світлик Г.В., Сало В.М., Гарбар М.О., Мигович М.В., Ковальчук Р.А., Світлик Ю.О.
- Джерело інформації:** Перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнта із спадковою тромбофілією на ґрунті мутації в гені PAI-1 (клінічний випадок). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 2(46):206-212.
- Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
- Термін впровадження:** упродовж 2022 – 2023 рр.
- Галузь застосування:** навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення зі спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина», «Внутрішні хвороби».
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено якість підготовки лікарів-слухачів, лікарів-інтернів, аспірантів з тем «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія», «Вторинна профілактика ІХС», «ХКС: стенокардія, безбольова ішемія міокарда».
- Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки лікарів-слухачів (лекція «ХКС: стенокардія, безбольова ішемія міокарда»), лікарів-інтернів (лекція «Гострий коронарний синдром: реваскуляризація міокарда, оптимальна фармакотерапія»), аспірантів (лекція «Вторинна профілактика ІХС»).

#### Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри терапії №1, медичної  
діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор

Є.Я. СКЛЯРОВ

Професор кафедри терапії №1, медичної  
діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за наукову роботу  
д.мед.н., професор

М.А. БИЧКОВ

Доцент кафедри терапії №1, медичної  
діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького,  
відповідальний за навчальну роботу  
к.мед.н., доцент

Г.І. КОВАЛЬЧУК

