

14. Valgimigli, M. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [Text] / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne, J.-P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson et. al. // European Heart Journal. – 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
15. Neubauer, H. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – The BOChum CLOpidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy [Text] / H. Neubauer, A. F. Kaiser, H. G. Endres, J. C. Krüger, A. Engelhardt, S. Lask et. al. // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9, Issue 1. doi: 10.1186/1741-7015-9-3
16. Wurtz, M. Interindividual Variability in the Efficacy of Oral Antiplatelet Drugs: Definitions, Mechanisms and Clinical Importance [Text] / M. Wurtz, E. Lerkevang Grove // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – Vol. 18, Issue 33. – P. 5344–5361. doi: 10.2174/138161212803251925
17. Grinstein, J. Aspirin Resistance: Current Status and Role of Tailored Therapy [Text] / J. Grinstein, C. P. Cannon // Clinical Cardiology. – 2012. – Vol. 35, Issue 11. – P. 673–680. doi: 10.1002/clc.22031
18. Watson, S. P. GPVI and integrin alphaIIb beta3 signaling in platelets [Text] / S. P. Watson, J. M. Auger, O. J. T. McCarty, A. C. Pearce // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Issue 8. – P. 1752–1762. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01429.x
19. Stanton, A. Glantz Primer of biostatistics [Text] / A. Stanton. – Moscow: Praktika, 1999. – 459 p.
20. Карпенко, О. О. Фармакогенетичне тестування на поліморфізм гену CYP2C19 для оптимізації використання антитромбоцитарної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця [Текст] / О. О. Карпенко // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 8 (4). – С. 15–20. doi: 10.15587/2519-4798.2016.76377

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Нетяженко В. З.
Дата надходження рукопису 27.09.2017*

Ляхощка Ада Володимирівна, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: a.liakhotska@gmail.com

УДК 616.127-005.8-06-036.8

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.116676

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІЧНИЙ ПРОГНОЗ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST

© В. Й. Целуйко, Н. Є. Міщук, О. Е. Матузок

Дослідження присвячене актуальному питанню кардіології – визначенню прогнозу хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарду. Автори розглядають показники, що впливають на ризик розвитку небажаних клінічних подій та ремоделювання серця, яке є підґрунтям серцевої недостатності – частого і важкого ускладнення інфаркту міокарду. Урахування цих чинників в процесі лікування сприятиме покращенню прогнозу хворих, що перенесли інфаркт міокарду

Ключові слова: інфаркт міокарду, тромболітична терапія, прогноз, кінцеві точки, ремоделювання лівого шлуночка

1. Вступ

Захворюваність на гострий інфаркт міокарду (ІМ) в Україні є високою, і прогнозується подальше її зростання [1]. Сучасні технології лікування дозволяють суттєво покращити короткостроковий прогноз хворих, що перенесли ІМ, але в довгостроковій перспективі ці хворі мають високий ризик інвалідизації і смерті. Значну частку хворих на ІМ складають особи працездатного віку [2], що додатково підвищує актуальність профілактики віддалених ускладнень ІМ. Необхідною передумовою для прогнозування несприятливого перебігу захворювання є встановлення чинників, що впливають на ризик розвитку небажаних клінічних подій та ремоделювання серця у віддаленому періоді після ІМ. Урахування цих чинників в процесі лікування поточного ІМ та при

подальшому спостереженні сприятиме покращенню прогнозу хворих, що перенесли інфаркт міокарду.

2. Обґрунтування дослідження

Для віддаленого прогнозу хворих на ІМ з елевацією сегменту ST принципове значення має лікування, проведене в гострому періоді ІМ, зокрема відновлення прохідності коронарної артерії, перекриття якої було причиною розвитку ІМ. Пріоритетним шляхом для цього визнане первинне черешкірне втручання (ЧШВ), але воно не завжди доступне в оптимальному інтервалі часу. В таких випадках обґрунтованим і рекомендованим є використання внутрішньовенного тромболітизму, який у більшості випадків дозволяє відновити кровообіг в ураженій артерії, виграти час до ЧШВ і таким чином

зберегти частину міокарду в зоні ІМ. Тромболітична терапія (ТЛТ) також покращує прогноз порівняно з лікуванням без реперфузії у хворих, яким ЧШВ з різних причин не доступне. За результатами українського реєстру STIMUL, річна летальність хворих на ІМ з елевацією сегменту ST склала 16,6 %, причому у підгрупі хворих, яким була проведена реперфузія, річна летальність склала 8,95 %, а в групі консервативного лікування – 19,02 %. Частота повторного ІМ та реваскуляризації у віддаленому періоді також була значно вища в групі консервативного лікування [3].

ІМ з елевацією сегменту ST залишається однією з провідних причин хронічної серцевої недостатності (СН), патофізіологічним механізмом якої в цьому випадку є ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – процес поступового збільшення порожнини ЛШ, а також супутньої зміни його форми [4], що в подальшому призводить до зменшення серцевого викиду. Ризик ремоделювання залежить від розміру зони інфаркту, а також від умов для його загоєння [5]. Вважається, що СН розвивається при втраті внаслідок ІМ близько 25 % від маси міокарда ЛШ [6], хоча спостерігаються значні індивідуальні відхилення в обидва боки.

Розмір зони інфаркту, за умови рівних вихідних обставин (зокрема анатомії ураженої судини), залежить від швидкості та якості відновлення коронарного кровотоку, причому як на рівні епікардіальної артерії, так і на рівні мікросудин. Оптимальні умови для загоєння серед інших факторів включають в себе відкриту коронарну артерію (КА), контроль гемодинамічних параметрів, що має на меті зменшення розтягнення ураженої ділянки (експансії ІМ), а також ретельно контрольоване ендогенними механізмами запалення в зоні інфаркту – необхідну умову для розсмоктування некротизованої тканини і формування повноцінного рубця. Сучасні технології реваскуляризації дозволяють зменшити розмір зони ІМ в середньому на 50 % порівняно до лікування без реваскуляризації [6].

Ефективність внутрішньовенного фібринолізу можуть обмежувати, зокрема, фактори, що зменшують в ендотеліальних клітинах продукцію відповідним ферментом, ендотеліальною NO синтазою (eNOS), потужного ендогенного вазодилатора оксиду азоту (NO). Серед них – T786C поліморфізм гена ендотеліальної NO синтази [7] та підвищення рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA) – ендогенного інгібітору того ж ферменту [8]. Вплив цих факторів на віддалений прогноз мало вивчений, отже питання потребує подальшої розробки.

3. Мета дослідження

Визначення чинників, що пов'язані з несприятливим прогнозом хворих на ІМ з елевацією сегменту ST, яким була проведена ТЛТ.

4. Матеріали і методи

Було обстежено 100 хворих на ІМ з елевацією сегменту ST, що були госпіталізовані до відділень

інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8» та Комунальний заклад охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» за період від 11.2013 до 03.2016 рр. Критеріями включення була наявність гострого ІМ з елевацією сегменту ST, проведення тромболітичної терапії з приводу ІМ, надходження до стаціонару у перші 6 годин від початку захворювання. Діагноз ІМ встановлювали у відповідності до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012) [9] та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [10]. Відповідно до Гельсінкської декларації, всі пацієнти були інформовані про цілі і методи даного клінічного дослідження, і всі вони дали згоду на участь. Критеріями виключення з дослідження були наявність тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня), ускладнена співпраця з пацієнтом або його відмова від участі в дослідженні.

Через 1 рік у хворих була зібрана інформація щодо кінцевих точок. Кінцевими точками вважали смерть, повторний ІМ, потребу у реваскуляризації у віддаленому періоді (стентування або аорто-коронарне шунтування). Така інформація була доступна для 91 особи. Повторна ехокардіоскопія (ЕхоКС) проведена у 60 із цих хворих. Клінічна характеристика обстежених хворих представлена у табл. 1.

Вік обстежених хворих становив 31–85 років, середній вік $57,81 \pm 10,81$ років, чоловіків було 70 (76,9 %), жінок 21 (23,1 %). У 64 (70,3 %) хворих в анамнезі відмічалась АГ, 12 (13,2 %) страждали на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. У 19 (20,9 %) хворих встановлено обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ЦД 2 типу у близьких родичів. Середній індекс маси тіла (ІМТ) склав $28,24 \pm 4,93$ кг/м², що відповідає надмірній вазі, на ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) страждали 19 (20,9 %) осіб. Паління спостерігалось у 59 (64,8 %) із обстежених хворих. Стенокардію до розвитку ІМ відзначали 4 (4,4 %) пацієнта. Невелика частина хворих вже мала анамнез гострих серцево-судинних подій: ІМ був повторним у 1 (1,1 %) хворого, 6 (6,6 %) перенесли раніше гостре порушення мозкового кровообігу.

ІМ передньої локалізації спостерігався у 41 (45,1 %) треба виправити по всій статті хворого. Середній час до проведення ТЛТ склав $154 \pm 75,56$ хвилин, причому у 35 (38,5 %) хворих ТЛТ була проведена на догоспітальному етапі бригадами швидкої медичної допомоги. У 30 (33 %) хворих також було виконане стентування коронарних артерій в гострому періоді ІМ, з них у першу добу, як це передбачають чинні рекомендації – у 13 (13,2 %) обстежених хворих.

Клінічні характеристики хворих, яким було виконано ЕхоКС, суттєво не відрізнялись від загальної групи (табл. 1).

Таблиця 1
Клініко-анамнестична характеристика обстежених
хворих на ІМ

Показник	n=91	n=60
Вік (M±σ), роки	57,81±10,81	55,9±9,73
Чоловіча стать, n (%)	70 (76,9)	47 (78,3)
АГ, n (%)	64 (70,3)	43 (71,7)
Паління, n (%)	59 (64,8)	41 (68,3)
ЦД 2 тип, n (%)	12 (13,2)	7 (11,7)
Обтяжена спадковість*, n (%)	19 (20,9)	15 (25)
Ожиріння**, n (%)	19 (20,9)	14 (23,3)
ІМТ (M±σ), кг/м ²	28,24±4,93	28,78±5,22
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (1,1)	1 (1,7)
Стенокардія до ІМ, n (%)	4 (4,4)	3 (5)
ГПМК в анамнезі, n (%)	6 (6,6)	4 (6,7)
Передня локалізація ІМ, n (%)	41 (45,1)	22 (36,7)
Час до проведення фібринолізу (M±σ), хв.	154±75,56	153±9,94
Догоспітальний фібриноліз, n (%)	35 (38,5)	23 (38,3)
Стентування в гострому періоді ІМ	31 (34,07)	19 (31,7)
в тому числі в першу добу ІМ	13 (14,3)	8 (13,3)

Примітки: * – анамнез ССЗ і ЦД 2 типу у близьких родичів;
** – ІМТ ≥ 30 кг/м²

Забір крові проводили відразу при надходженні хворих до стаціонару, у перші 6 годин від розвитку больового синдрому. Цю пробу використовували для визначення рівня АДМА та високочутливого С-реактивного білку (СРБ). Також брали до уваги аналізи, що рутинно проводяться протягом госпіталізації, зокрема динаміку рівня МВ-КФК.

Рівень АДМА визначали методом високоефективної рідинної хроматографії [11]. Визначення високочутливого СРБ проводили на автоматизованому біохімічному аналізаторі Pentra 400 (виробник «HORIBA ABX», Франція) методом латекс підвищеного імунотурбодиметричного аналізу (реактив ABX Pentra CRPCP, нижня межа чутливості 0,1 мг/л).

Визначення алельного поліморфізму гена eNOS (T-786C) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time) з використанням реактивів з набору «SNP-Експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (Росія). Використовували зразки букального епітелію.

Ехо-КГ виконували на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) на 3–14 добу від початку розвитку ІМ. Оцінювали розміри лівого та правого передсердь (ЛП та ПП), правого шлуночка (ПШ), кінцевий систолічний (КСО) та кінцевий діастолічний (КДО) об'єми ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ та міжшлуночкової перетинки (МШП) в

діастолу, діаметр аорти, розраховували масу міокарда (ММ) ЛШ та фракцію викиду (ФВ) за Сімпсоном, а також наявність зон порушення кінетики стінок ЛШ.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки було представлено у вигляді середнє ± стандартне відхилення (M±σ). Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних та незалежних вибірок. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували критерій Манна-Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавалися статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % (p<0,05). Оцінку значимості відмінності частот розраховували за допомогою χ²-критерію Пірсона. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при p<0,05.

5. Результати дослідження

Прогноз щодо кінцевих точок

Протягом року небажані події перенесли 13 осіб (14,3 %). Структура кінцевих точок була наступною: стентування коронарних артерій – 6 (46,1 %) осіб; смерть – 3 (23,1 %) особи, в тому числі 2 серцевих смерті і одна від онкологічного захворювання; аорто-коронарне шунтування – 2 (15,4 %) особи; повторний ІМ – 2 (15,4 %) особи; несерцева смерть – 1 (7,7 %) особа.

При порівнянні хворих, що не мали небажаних подій–кінцевих точок (група I), з тими, що перенесли відповідні події (група II), було встановлено, що в групі II було достовірно більше хворих з передньою локалізацією ІМ (39,7 % та 76,9 %, відповідно, p=0,03). Хворі II групи мали більшу частоту серцевих скорочень (ЧСС) як при надходженні в стаціонар, так і у другу добу захворювання, щодо ЧСС на другу добу відмінність була достовірною (71,01±12,38 уд/хв. та 77,36±7,84 уд/хв., відповідно, p=0,045). Достовірно більша частка хворих з II групи мала стенокардію до розвитку поточного ІМ – 1 (1,3 %) та 3 (23,1 %), відповідно, p=0,009. Жодному з цих хворих не було виконане стентування в гострому періоді ІМ. За іншими клініко-анамнестичними чинниками групи достовірно не відрізнялись (табл. 2).

При аналізі лабораторних даних було встановлено, що середній рівень високочутливого СРБ у обстежених хворих склав 15,91±28,23 мг/л, середній рівень АДМА – 1,2±1,12 мкмоль/л. Хворі з II групи мали вірогідно вищий рівень високочутливого СРБ при вступі в стаціонар (37,47±28,08 проти 11,70±12,21 в I групі, p=0,006). Рівні АДМА, а також розподіл генотипів T-786C поліморфізму гену eNOS, у виділених групах хворих істотно не відрізнялись.

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих з кінцевими точками дослідження (група I) та без кінцевих точок (група II)

Показник	I група (n=78)	II група (n=13)	p
Вік (M±σ), років	57,18±1,09	61,62±10,17	0,257
Чоловіча стать, n (%)	62 (79,5)	8 (61,5)	0,216
АГ, n (%)	53 (67,9)	11 (84,6)	0,374
Паління, n (%)	51 (65,4)	8 (61,5)	0,788
ЦД 2 типу, n (%)	10 (12,8)	2 (15,4)	0,542
Обтяжена спадковість*, n (%)	17 (21,8)	2 (15,4)	0,459
Ожиріння**, n (%)	16 (20,5)	3 (23,08)	0,833
ІМТ (M±σ), кг/м ²	28,38±4,96	27,1±4,87	0,390
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (1,3 %)	0	0,857
Стенокардія до ІМ, n (%)	1 (1,3 %)	3 (23,1 %)	0,009
ГПМК в анамнезі, n (%)	5 (6,4 %)	1 (7,7 %)	0,666
Передня локалізація ІМ, n (%)	31 (39,7)	10 (76,9)	0,03
Час до проведення фібринолізу (M±σ), хв.	152,86±70,21	160,77±105,18	0,739
Догоспітальний фібриноліз, n (%)	32 (41,03)	3 (23,1)	0,218
ЧСС при надходженні в стаціонар	75,45±17,99	80,92±13,03	0,203
ЧСС на другу добу захворювання	71,01±12,38	77,36±7,84	0,045
Стентування в гострому періоді ІМ	28 (35,9)	3 (23,1)	0,752
в тому числі в першу добу ІМ	11 (14,1)	2 (15,4)	0,760

Примітки: * – анамнез ССЗ і ЦД 2 типу у близьких родичів;
** – ІМТ ≥ 30 кг/м²

З метою визначення відносного внеску досліджуваних факторів у ризик небажаних подій було проведено покроковий регресійний аналіз. Отримана достовірна регресійна модель ($R^2=0,38$, $p<0,00001$), згідно з якою збільшення ризику настання небажаних подій на 9,9 % пов'язане з наявністю у хворих стенокардії до розвитку поточного ІМ, на 7,3 % з передньою локалізацією ІМ, на 5,6 % зі зменшенням ФВ в гострому періоді ІМ, на 5,1 % зі збільшенням рівня високочутливого СРБ, на 5,1 % зі збільшенням стажу паління, та на 5,1 % з жіночою статтю (табл. 3).

Таблиця 3

Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та ЕхоКГ показників з ризиком розвитку небажаних подій ($R^2=0,38$, $p<0,00001$)

Показник	Beta±Std. Err. of Beta	B± Std. Err. of B	P	% внеску
Наявність стенокардії до ІМ	0,39±0,09	0,66±0,16	0,0001	9,9
Передня локалізація ІМ	-0,29±0,10	-0,19±0,07	0,004	7,3
ФВ в гострому періоді ІМ	-0,22±0,11	-0,009±0,004	0,04	5,6
Рівень високочутливого СРБ	0,20±0,10	0,003±0,002	0,059	5,1
Стаж паління	0,20±0,09	0,007±0,003	0,03	5,1
Жіноча стать	0,20±0,10	0,17±0,08	0,05	5,1

Вік чоловіків в цій групі обстежених хворих склав від 31 до 85 років, середнє значення 54,32±9,62 роки. Вік жінок склав 50–74 роки, середнє значення 61,62±8,09 років. Середній вік жінок виявився достовірно більшим ($p=0,02$).

Прогноз щодо ремоделювання ЛШ

При оцінці параметрів ЕхоКС в динаміці було виявлено, що середні значення основних досліджуваних показників залишились практично незмінними (табл. 4).

Таблиця 4

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у гострому періоді ІМ та у віддаленому періоді, (M±σ)

Показник	ЕхоКС в гострому періоді	ЕхоКС у віддаленому періоді	p
ЛП, см	4,20±0,46	4,30±0,51	0,399
КДО ЛШ, мл	131,10±27,00	132,88±33,43	0,788
КСО, мл	63,21±22,43	65,77±28,36	0,614
ФВ, %	51,95±9,13	50,04±11,56	0,358
ММЛШ, г	209,07±70,01	177,6±53,02	0,093

Для виявлення індивідуальних хворих, у яких відбулося ремоделювання ЛШ, був використаний описаний у дослідженні [6] критерій, а саме приріст КДО ЛШ на 20 % і більше у віддаленому періоді порівняно з першим дослідженням після ІМ. Було встановлено, що нормальні розміри ЛШ збереглися у 47 (78,3 %), а ремоделювання ЛШ відбулося у 13 (21,7 %) обстежених хворих. При розподілі хворих на групи відповідно до наявності ремоделювання ЛШ, групи виявилися статистично співставними за основними клініко-анамнестичними параметрами (табл. 5).

Таблиця 5
Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за групами відповідно до наявності ремоделювання ЛШ

Показник	I група (n=47)	II група (n=13)	p
Вік (M±σ), рок	55,72±9,74	56,54±10,05	0,67
Чоловіча стать, n (%)	37 (78,7)	10 (76,9)	0,81
АГ, n (%)	33 (70,2)	10 (76,9)	0,899
Паління, n (%)	30 (63,8)	11 (84,6)	0,137
ЦД 2 тип, n (%)	6 (12,8 %)	1 (7,7 %)	0,524
Обтяжена спадковість*, n (%)	11 (23,4 %)	4 (30,8 %)	0,415
Ожиріння**, n (%)	12 (25,5)	2 (15,4)	0,360
ІМТ (M±σ), кг/м ²	29,1±5,72	27,65±2,72	0,381
ІМ в анамнезі, n (%)	1 (2,1 %)	0	0,797
Стенокардія до ІМ, n (%)	2 (4,3 %)	1 (7,7 %)	0,526
ГПМК в анамнезі, n (%)	3 (6,4 %)	1 (7,7 %)	0,634
Передня локалізація ІМ, n (%)	15 (31,9 %)	7 (53,8 %)	0,328
Час до проведення фібринолізу (M±σ), хв.	147,87±80,63	171,54±61,35	0,110
Догоспітальний фібриноліз, n (%)	18 (38,3)	5 (38,5)	0,239
Стентування в гострому періоді ІМ	16 (34,04)	3 (23,08)	0,784
в тому числі в першу добу ІМ	6 (12,8)	2 (15,4)	0,558

Примітки: * – анамнез ССЗ і ЦД 2 типу у близьких родичів; ** – ІМТ ≥ 30 кг/м²

Виявлено, що хворі II групи, у яких в подальшому розвинулося ремоделювання ЛШ, в гострому періоді ІМ мали кращі параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки – менші значення КДО ЛШ (p=0,028), КСО ЛШ (p=0,049), ММЛШ (p=0,031). Близькими до статистичної достовірності виявились відмінності у розмірі порожнини ЛП (p=0,060) і значенні ФВ (p=0,071) (табл. 6).

Таблиця 6

Показники ЕхоКС в гострому періоді ІМ за групами відповідно до наявності ремоделювання ЛШ (M±σ)

Показник	I група	II група	p
ЛП, см	4,27±0,49	4,03±0,33	0,060
КДО ЛШ, мл	136,41±26,20	113,54±22,16	0,028
КСО, мл	66,13±23,21	55,00±15,19	0,049
ФВ, %	50,89±9,37	56,00±7,10	0,071
ММЛШ, г	202,71±48,99	166,20±38,90	0,031

При аналізі лабораторних даних виявлено, що хворі II групи мали достовірно вищий рівень високочутливого СРБ та АДМА (табл. 7). При аналізі розподілу генотипу T786C поліморфізму гену eNOS виявлена відносно більша розповсюдженість С алелю в II групі, проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості.

Таблиця 7

Рівні АДМА і високочутливого СРБ за групами відповідно до наявності ремоделювання ЛШ (M±σ)

Показник	Група I n=47	Група II n=13	p
АДМА мкмоль/л	1,13±0,38	1,39±0,52	0,049
Рівень високочутливого СРБ, мг/л	11,44±10,29	26,14±18,54	0,001

З метою визначення відносного внеску досліджуваних факторів у ризик розвитку ремоделювання ЛШ було проведено покроковий регресійний аналіз. Отримана достовірна регресійна модель (R²=0,42, p<0,04), згідно з якою збільшення ризику ремоделювання ЛШ на 12,5 % пов'язане з меншим розміром ЛП і на 9,1 % з меншою ММЛШ в гострому періоді ІМ, на 5,9 % з палінням на момент ІМ, на 5,1 % зі збільшенням рівня високочутливого СРБ, на 4,7 % з наявністю стенокардії до ІМ і на 4,6 % з передньою локалізацією ІМ (табл. 8).

Таблиця 8

Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та Ехо-КГ показників з ризиком розвитку небажаних подій (R²=0,42, p<0,04)

Показник	Beta±Std. Err. of Beta	B±Std. Err. of B	p	% внеску
ЛП в гострому періоді	-0,74±0,22	-1,08±0,32	0,001	12,5
ММЛШ в гострому періоді	0,54±0,21	0,007±0,003	0,02	9,1
Паління	0,35±0,14	0,34±0,13	0,01	5,9
Рівень високочутливого СРБ	-0,30±0,14	-0,008±0,003	0,04	5,1
Стенокардія до ІМ	0,28±0,14	0,84±0,43	0,05	4,7
Передня локалізація	0,27±0,13	0,35±0,17	0,05	4,6

6. Обговорення результатів дослідження

Цікавою і дещо несподіваною знахідкою цього дослідження виявився захисний вплив вихідного ремоделювання ЛШ в гострому періоді ІМ (що проявилось у вигляді більших значень ММ ЛШ, КДО,

КСО) щодо розвитку подальшого післяінфарктного ремоделювання серця.

Відомо, що розвиток ремоделювання ЛШ в загальній популяції, у осіб з нормальною вихідною геометрією його порожнини, асоційований з погіршенням прогнозу – систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ, підвищеним ризиком ССЗ і смерті від усіх причин [12]. Як було показано в дослідженні VALIANT, у пацієнтів з гострим ІМ та ремоделюванням ЛШ, наявним на момент розвитку ІМ, ММ ЛШ і особливо тип ремоделювання були потужними предикторами небажаних подій. Найгірший прогноз спостерігався у осіб з концентричною гіпертрофією ЛШ [13]. Треба відмітити, що критерії включення цього дослідження передбачали участь осіб з ІМ як з елевацією сегменту ST, так і без елевації, з обов'язковою наявністю ознак систолічної дисфункції ЛШ при вступі в дослідження. В той же час, в літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про те, що наявність ексцентричної гіпертрофії ЛШ в гострому періоді ІМ з елевацією сегменту ST є протективним фактором відносно розвитку післяінфарктного ремоделювання [14].

Можливим поясненням отриманих результатів може бути відмінність властивостей нормального міокарда від міокарда в разі його гіпертрофії, адже одним з механізмів розвитку ремоделювання є пасивне механічне розтягування зони інфаркту (експансія). Цей процес може бути більш виразним у хворих з нормальною скоротливою функцією віддалених ділянок міокарду через більшу силу скорочення, яку вони здатні розвинути [6]. Може також мати значення підвищена жорсткість міокарду в разі його гіпертрофії [4]: у цьому дослідженні найпотужнішим предиктором ремоделювання ЛШ був менший розмір порожнини ЛП. Відомо, що фібротичні зміни міокарду ЛШ при його гіпертрофії викликають підвищення його жорсткості і супроводжуються порушенням діастолічної функції шлуночка з дилатацією ЛП.

Внесок паління і наявності в анамнезі стенокардії в ризик ремоделювання ЛШ, імовірно, є непрямим показником гіршого стану коронарних судин – існують дані щодо зв'язку ремоделювання ЛШ з наявністю у хворих багатосудинного атеросклерозу КА [15]. Паління – добре відомий фактор ризику ІХС, а збільшення стажу паління означає збільшення експозиції судин дії тютюнового диму. Є дані, що навіть курці без клінічних проявів ІХС мають більш виразний атеросклероз КА, причому його тяжкість збільшується відповідно до збільшення тривалості і інтенсивності паління [16].

Відповідно до анатомічних особливостей кровопостачання серця, ІМ передньої локалізації в середньому характеризуються більшою зоною загиблого міокарду, отже, ризик ремоделювання та інших небажаних подій при передніх ІМ вищий, що підтверджують і дані дослідження авторів.

Хворі, що перенесли клінічні небажані події, мали більшу ЧСС як при надходженні в стаціонар, так і у другу добу захворювання. Імовірно, це пов'язано з більшою часткою у I групі хворих з задньою локалізацією ІМ, більш схильних до розвитку брадикардії. В той же час, тахікардія збільшує потребу міокарду в кисні і тим самим здатна погіршувати прогноз у хворих на ІМ [17]. За даними літератури, ЧСС на різних етапах лікування ІМ є пре диктором небажаних подій [18, 19].

Відомі гендерні особливості перебігу інфаркту міокарду, ефективності лікування та прогнозу хворих на ІМ. Зокрема, жінки мають гірший прогноз після ІМ з елевацією сегменту ST. Це пояснюють тим, що перший ІМ у них розвивається в середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків (як це спостерігалось і у цьому дослідженні), і в цьому віці вони вже мають більшу обтяженість супутніми захворюваннями [20].

Високочутливий СРБ як маркер системного запалення є визнаним предиктором прогнозу після ІМ [21, 22]. Ретельно контрольоване запалення є необхідним етапом загоєння, проте його надлишковий рівень перешкоджає формуванню повноцінного післяінфарктного рубця. Підвищений рівень СРБ є прогностичним маркером ускладненого перебігу ІМ, ремоделювання ЛШ, формування його аневризми і розриву [23]. Ще одним можливим механізмом впливу цього чинника може бути зменшення ефективності фібринолізу у пацієнтів з високим рівнем СРБ при надходженні в стаціонар [24]. В групі хворих з ремоделюванням виявлені достовірно вищі рівні АДМА, який теж може обмежувати ефективність фібринолізу через зменшення продукції NO [8]. При аналізі розподілу генотипу T786C поліморфізму гену eNOS спостерігалась відносно більша розповсюдженість С алелю у хворих з ремоделюванням, проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості, імовірно, через недостатню статистичну потужність вибірки.

Необхідно відмітити, що у спостереженні проведення стентування в гострому періоді ІМ не вплинуло на прогноз хворих як щодо кінцевих точок, так і щодо ремоделювання ЛШ – частота стентування була дещо більшою в групах сприятливого перебігу, але відмінності не були достовірними. Це може бути пов'язано як з недостатньою статистичною потужністю вибірки, так і з пізнім проведенням стентування, адже в першу добу захворювання, як того вимагають сучасні рекомендації [9], воно було проведене тільки кожному сьомому хворому.

Необхідно відмітити, що у спостереженні проведення стентування в гострому періоді ІМ не вплинуло на прогноз хворих як щодо кінцевих точок, так і щодо ремоделювання ЛШ – частота стентування була дещо більшою в групах сприятливого перебігу, але відмінності не були достовірними. Це може бути пов'язано як з недостатньою статистичною потужністю вибірки, так і з пізнім проведенням стентування, адже в першу добу захворювання, як того вимагають сучасні рекомендації [9], воно було проведене тільки кожному сьомому хворому.

7. Висновки

1. Встановлено, що збільшення ризику небажаних подій протягом 1 року спостереження у осіб, що перенесли ІМ з елевацією сегменту ST, на 9,9 % пов'язане з наявністю у них стенокардії до розвитку поточного ІМ ($p=0,0001$), на 7,3 % з передньою локалізацією ІМ ($p=0,004$), на 5,6 % зі зменшенням ФВ при ЕхоКС в гострому періоді ІМ ($p=0,04$), на 5,1 % зі збільшенням рівня високочутливого СРБ ($p=0,05$), на 5,1 % зі збільшенням стажу паління ($p=0,03$) та на 5,1 % з жіночою статтю ($p=0,05$), за результатами регресійного аналізу.

2. Визначені фактори, що впливають на виразність ремоделювання серця у віддаленому періоді після ІМ з елевацією сегменту ST (через 1 рік). За допомогою регресійного аналізу встановлено, що виразність післяінфарктного ремоделювання серця на 12,5 % пов'язана з меншим розміром ЛП (p=0,001)

і на 9,1 % з меншою ММЛШ в гострому періоді ІМ (p=0,02), на 5,9 % з палінням на момент ІМ (p=0,01), на 5,1 % зі збільшенням рівня високочутливого СРБ (p=0,04), на 4,7 % з наявністю стенокардії до ІМ (p=0,05) і на 4,6 % з передньою локалізацією ІМ (p=0,05).

Література

1. Теренда, Н. О. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні [Текст] / Н. О. Теренда // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2015. – № 3. – С. 35–40.
2. Гандзюк, В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні [Текст] / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
3. Валуєва, С. В. Український реєстр STIMUL: ефективність різних методів лікування гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST та прихильність хворих до лікування в постінфарктний період (результати однорічного спостереження) [Текст] / С. В. Валуєва // Семейная медицина. – 2013. – № 1. – С. 27–32.
4. Жарінов, О. Й. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [Електронний ресурс] / О. Й. Жарінов // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 338. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15023>
5. Galli, A. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure [Text] / A. Galli, F. Lombardi // Cardiology Research and Practice. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–12. doi: 10.1155/2016/2579832
6. Fraccarollo, D. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling [Text] / D. Fraccarollo, P. Galuppo, J. Bauersachs // Cardiovascular Research. – 2012. – Vol. 94, Issue 2. – P. 293–303. doi: 10.1093/cvr/cvs109
7. Пархоменко, А. Н. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами [Текст] / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. Иркин и др. // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 3 (58). – С. 45–54.
8. Целуйко, В. Й. Зв'язок асиметричного диметиларгініну з клінічними, лабораторними та ультразвуковими показниками у хворих з інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію [Текст] / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, О. Е. Матюзок // УКЖ. – 2017. – № 5. – С. 42–49.
9. Steg, P. G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. B. Lundqvist et. al. // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, Issue 20. – P. 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
10. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – № 455. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod455_ukp_2014.pdf
11. Teerlink, T. Determination of Arginine, Asymmetric Dimethylarginine, and Symmetric Dimethylarginine in Human Plasma and Other Biological Samples by High-Performance Liquid Chromatography [Text] / T. Teerlink, R. J. Nijveldt, S. de Jong, P. A. M. van Leeuwen // Analytical Biochemistry. – 2002. – Vol. 303, Issue 2. – P. 131–137. doi: 10.1006/abio.2001.5575
12. Lieb, W. The Natural History of Left Ventricular Geometry in the Community [Text] / W. Lieb, P. Gona, M. G. Larson, J. Aragam, M. R. Zile, S. Cheng et. al. // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 7, Issue 9. – P. 870–878. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008
13. Verma, A. Prognostic Implications of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction [Text] / A. Verma, A. Meris, H. Skali, J. K. Ghali, J. M. O. Arnold, M. Bourgoun et. al. // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2008. – Vol. 1, Issue 5. – P. 582–591. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.05.012
14. Farah, E. Impact of Ventricular Geometric Pattern on Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction [Text] / E. Farah, D. R. Fusco, P. R. R. Okumoto, M. F. Minicucci, P. S. Azevedo, B. B. Matsubara et. al. // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2013. – Vol. 100, Issue 6. – P. 518–523. doi: 10.5935/abc.20130104
15. Pop, S. Predictors of Left Ventricular Remodeling after Revascularized Acute Myocardial Infarction [Text] / S. Pop, R. Hodaş, E. Benedek, D. Opincariu, N. Rat, L. Jani et. al. // Journal of Interdisciplinary Medicine. – 2016. – Vol. 1, Issue 1. – P. 62–70. doi: 10.1515/jim-2016-0013
16. Kim, J. A. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals [Text] / J. A. Kim, E. J. Chun, M. S. Lee, K. J. Kim, S. I. Choi // The International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 29, Issue S1. – P. 21–28. doi: 10.1007/s10554-013-0224-8
17. Arcari, L. Impact of Heart Rate on Myocardial Salvage in Timely Reperfused Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Insights from Cardiovascular Magnetic Resonance [Text] / L. Arcari, S. Cimino, L. De Luca, M. Francone, N. Galea, M. Reali et. al. // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, Issue 12. – P. e0145495. doi: 10.1371/journal.pone.0145495
18. Jensen, M. T. Heart rate at admission is a predictor of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: Results from 58 European hospitals: The European Hospital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes study [Text] / M. T. Jensen, M. Pereira, C. Araujo, A. Malmivaara, J. Ferrieres, I. R. Degano et. al. // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2016. doi: 10.1177/2048872616672077

19. Seronde, M. F. Discharge Heart Rate and Mortality after Acute Myocardial Infarction [Text] / M. F. Seronde, R. Geha, E. Puymirat, A. Chaib, T. Simon, L. Berard et. al. // The American Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 127, Issue 10. – P. 954–962. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.034
20. Kosmidou, I. Infarct size, left ventricular function, and prognosis in women compared to men after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: results from an individual patient-level pooled analysis of 10 randomized trials [Text] / I. Kosmidou, B. Redfors, H. P. Selker, H. Thiele, M. R. Patel, J. E. Udelson et. al. // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38, Issue 21. – P. 1656–1663. doi: 10.1093/eurheartj/ehx159
21. Adukausienė, D. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology [Text] / D. Adukausienė, A. Čiginskienė, A. Adukauskaitė, D. Pentiokinienė, R. Šlapikas, I. Čeponienė // Medicina. – 2016. – Vol. 52, Issue 1. – P. 1–10. doi: 10.1016/j.medici.2015.12.001
22. Mincu, R.-I. Preprocedural C-Reactive Protein Predicts Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction a systematic meta-analysis [Text] / R.-I. Mincu, R. A. Jánosi, D. Vinereanu, T. Rassaf, M. Totzeck // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 41530. doi: 10.1038/srep41530
23. Anzai, T. Post-Infarction Inflammation and Left Ventricular Remodeling [Text] / T. Anzai // Circulation Journal. – 2013. – Vol. 77, Issue 3. – P. 580–587. doi: 10.1253/circj.cj-13-0013
24. Dibra, A. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment [Text] / A. Dibra // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24, Issue 12. – P. 1128–1133. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00200-8

Дата надходження рукопису 18.09.2017

Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри, кафедра кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: viratseluyko@ukr.net

Мішук Наталія Євгенівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: nmishchuk@yahoo.com

Матузок Ольга Едуардівна, аспірант, кафедра кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: olgamatuzok@gmail.com