

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

САМУРА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.127-005.8:616.
124-007.61]-07:577.112

**ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА НЕСПРИЯТЛИВОГО КЛІНІЧНОГО
ПЕРЕБІГУ ТА ТЯЖКОСТІ КАРДІАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ
У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА ДОПОМОГОЮ
БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Березін Олександр Євгенович**, Запорізький державний медичний університет, професор кафедри внутрішніх хвороб-2.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович**, завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»;

доктор медичних наук, професор **Туровська Тетяна Віталіївна**, професор кафедри внутрішньої медицини 1 Донецького національного медичного університету ім М.Горького

Захист відбудеться « 16 » січня 2013р. о «12-00» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «14» грудня 2012 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

М.А.Волошин

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Інфаркт міокарда (ІМ) залишається одним із найпоширеніших ускладнень серед кардіоваскулярних захворювань (Schmidt et al., 2012). Частка смертності від нього в Україні складає 16,2% (Коваленко В.М. та співавт., 2012). Як свідчать дані національного кадастру інфаркту міокарда, більше половини всіх хворих помирають ще на догоспітальному етапі, тоді як 10% пацієнтів серед госпіталізованих помирають протягом перших 4 тижнів. Велика увага приділяється вивченню механізмів післяінфарктного ремоделювання, спроби оцінки якого тривалий час зводилися до серійних вимірювань об'ємів / розмірів порожнин серця, товщини і кінетики його стінок, аналізу глобальної і локальної фракції викиду (ФВ) й характеристик релаксацій (Фуштей І.М. та співавт., 2009; Kobayashi T. et al., 2005). Водночас лише деякі параметри, що описують відповідь міокарда на пошкодження у вигляді ремоделювання, асоціювалися з найближчим і віддаленим прогнозом (Wehrens X.H. et al., 2004).

Розуміння патофізіологічної ролі нейрогуморальної і прозапальної активації та біомеханічного стресу в пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, привело до спроб використання деяких біологічних маркерів, які відображають напруженість цих систем, як способу індивідуалізованої оцінки ризику розвитку серцево-судинних подій та інтенсивності процесів кардіоваскулярного ремоделювання (Braunwald E. et al., 2008). До цього часу активно вивчається роль ізоформ 2, 3 та 9 матриксних металопротеїназ (ММП), циркулюючий рівень яких у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда тісно корелює з ехокардіографічними показниками вентрикулярного ремоделювання і тяжкістю нейрогуморальної активації, а також вмістом мозкового натрійуретичного пептиду (Squire I.B. et al., 2004).

Крім того, активність ММП-9 більшою мірою відображає об'єм зони інфарціювання, що сформувалася (Matsunaga T. et al., 2005). При короткостроковому спостереженні плазмовий рівень ММП-3 корелює з вірогідністю настання смерті в когорті пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, тоді як при тривалому спостереженні, особливо у хворих із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ), рівень мозкового натрійуретичного пептиду має достатньо високу прогностичну цінність (Blankenberg S. et al., 2003). Рівень ММП може зростати після проведення тромболітичної терапії або коронарної інвазивної інтервенційної процедури (Eskart R.E. et al., 2004). Однак вплив цього феномена на вірогідність виникнення несприятливих атеротромботичних подій майже не вивчався.

Отже, використання комбінації біологічних маркерів може сприяти підвищенню їх загального прогностичного потенціалу незалежно від інших чинників несприятливого перебігу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішніх хвороб-2 Запорізького державного медичного університету відповідно до завдань науково-дослідної теми кафедри «Патогенетичні, клінічні і прогностичні особливості уражень органів-мішеней у хворих з серцево-судинними захворюваннями та розробка і обґрунтування нових напрямків діагностики, профілактики і лікування» (номер державної реєстрації 0108U005117). В межах зазначеної теми автором вивчено вміст циркулюючих маркерів із подальшою оцінкою їх прогностичного потенціалу у хворих на Q- інфаркт міокарда.

Мета дослідження. Встановити прогностичну значущість плазмового вмісту циркулюючих матриксних металопротеїназ -3 та -9, N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду і тяжкості кардіального ремоделювання щодо ризику виникнення кардіоваскулярних подій та несприятливого клінічного перебігу в пацієнтів з інфарктом міокарда в гострому і післяінфарктному періодах.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

1. Визначити динаміку вмісту циркулюючих маркерів – матриксних металопротеїназ -3 та -9, а також N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на Q- інфаркт міокарда в гострому та післяінфарктному періоді протягом одного року спостереження.

2. Розкрити характер взаємозв'язку між тяжкістю кардіального ремоделювання, важкістю стенотичних уражень коронарних артерій, наявністю малоінвазивної та тромболітичної стратегії лікування і вмістом в плазмі крові циркулюючих маркерів у хворих на гострий Q- інфаркт міокарда.

3. Оцінити прогностичну значущість вмісту циркулюючих маркерів стосовно виникнення потенційно несприятливого кардіального післяінфарктного ремоделювання у пацієнтів, які перенесли Q- інфаркт міокарда, на різних етапах еволюції захворювання.

4. Визначити прогностичне значення матриксних металопротеїназ -3 та -9, N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду як можливих сурогатних маркерів виникнення несприятливих клінічних подій у пацієнтів в гострому та післяінфарктному періодах при короткостроковому і тривалому спостереженні.

5. Оцінити внесок лікування аторвастатином у формування прогностично несприятливого кардіального ремоделювання та виникнення кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда протягом однорічного спостереження.

Об'єкт дослідження: Q-інфаркт міокарда в госпітальному та післяінфарктному періодах.

Предмет дослідження: перебіг та прогноз Q-інфаркта міокарда в залежності від клініко-гемодинамічних показників, важкості стенотичних уражень коронарних артерій, методів відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії (ІЗА), рівня матриксних металопротеїназ-3 та -9, концентрації N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів.

Методи дослідження: загально-клінічні з опитуванням хворих та їх фізикальним обстеженням для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів й ефективності лікування гострого Q-інфаркту міокарда; лабораторні – імуноферментний метод для визначення рівня матриксних металопротеїназ -3 та -9, а також N- термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові; турбідиметричний метод для визначення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів; формула Фридвальда для розрахунку рівня ліпопротеїдів низької щільності; інструментальні – кількісна коронароангіографія для встановлення тяжкості стенотичних уражень коронарних артерій, двомірна ехокардіографія та імпульсно-хвильова доплерографія для вивчення особливостей кардіального ремоделювання та кардіогемодинаміки; методи варіаційної статистики для опрацювання результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше визначена роль біологічних маркерів як компонента індивідуалізованого підходу до оцінки ризику настання несприятливих клінічних подій та ефективності лікування. Доведено, що у першу добу гострого Q-інфаркту міокарда ММП-3, ММП-9 і N- термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-MHUP) визначаються в крові хворих у зростаючих концентраціях, виявляючи виразну тенденцію до реверсії починаючи із 21 доби. За темпами зростання плазмового вмісту серед усіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, пікова концентрація якого реєструвалася раніше, ніж у ММП-3 та ММП-9 і залишалась стабільно високою протягом 60 діб спостереження. Встановлено, що в першу добу розвитку захворювання вміст NT-pro-MHUP виявляв найбільш виразний взаємозв'язок з показниками кардіогемодинаміки, тоді як на 21 і 60 добу розвитку захворювання саме рівні ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений взаємозв'язок як з контрактильними індексами, так і з показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ. Серед факторів негативного перебігу гострого інфаркту міокарда найбільшу прогностичну цінність щодо фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій мають клас гострої серцевої недостатності (СН) за Killip вище ніж 1, рівень ММП-3, ФВ ЛШ, рівень ММП-9, багатосудинне ураження коронарних артерій,

наявність нестабільної атерому в ІЗА та чоловіча стать. Вперше встановлені оптимальні концентрації ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP на кривій AUC, які мали найбільш високу прогностичну цінність стосовно виникнення потенційно несприятливої ранньої післяінфарктної дилатації та супресії релаксаційної і контрактильної здатності ЛШ, а також ризику маніфестації кардіоваскулярних подій протягом року спостереження. Доведено, що при використанні комбінації ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP виявляється значне підвищення сумарної чутливості та позитивної прогностичної цінності до 94,1% та 88% відповідно без покращення специфічності тесту. Вперше визначено найбільш оптимальні комбінації біологічних маркерів та інших факторів несприятливого перебігу інфаркту міокарда для підвищення їх сумарної прогностичної значущості, чутливості та специфічності. Підтверджено дозозалежні властивості аторвастатину щодо поліпшення клінічного перебігу інфаркту міокарда за рахунок супресії плазмового вмісту переважно ММП-3 і в меншій мірі - ММП-9.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що пікові концентрації ММП-3 та NT-pro-MHUP більше, ніж 8,76 нг/мл та 885 пмоль/л відповідно, що реєструються в першу добу спостереження, а також ММП-9 вище за 25,4 нг/мл на 21 добу розвитку захворювання є оптимальними для прогнозування еволюції потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання в подальшій перспективі. Для підвищення прогностичної цінності біологічних маркерів щодо ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із Q-інфарктом міокарда в гострий та післяінфарктний періоди доцільно використовувати комбінацію маркерів, таких як клас гострої СН за Killip вище 1 і рівень ММП-3 вище 9,7 нг/мл або ММП-3 і ММП-9 більше, ніж 9,7 нг/мл та 18,1 нг/мл відповідно. Доведена можливість підвищення виживаємості хворих із Q-інфарктом міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди може бути досягнуто шляхом раннього призначення аторвастатину в дозі, що перевищує 40 мг на добу незалежно від виду стратегії, спрямованої на відкриття відповідної коронарної артерії, індексу несприятливих клінічних подій GRACE при госпіталізації і тяжкості післяінфарктного ремоделювання.

Результати роботи впроваджені в практику відділень терапевтичного профілю комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня», комунальної установи «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, в діяльність Департаменту лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України, кардіологічного відділення Військово-медичного клінічного центру професійної патології особового складу Збройних Сил України (в/ч А-2923), клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету (Харків). Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах

внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету; на кафедрі внутрішньої медицини №4 та медсестринства, кафедрі клінічної фармакології та фармакотерапії з курсом біоетики та біобезпеки Івано-Франківського національного медичного університету; кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі внутрішньої медицини №1, терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; кафедрі клінічної фармакології з фармацевтичною опікою, кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (Харків); кафедрі військової терапії Української військово-медичної академії (Київ), кафедрі внутрішньої медицини Інституту екології та медицини (Київ).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно сформульовано мету і завдання дослідження, проведено пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел із зазначеної проблеми, розроблено план проведення дослідження, виконано клінічне обстеження, дослідження кардіогемодинаміки за допомогою ехокардіографії та доплерографії всіх пацієнтів і практично здорових осіб. За особистої участі автора проведені рентгенконтрастні ангіографії та імуноферментні дослідження. Автором самостійно здійснювалося призначення аторвастатину в різних дозах хворим на Q-інфаркт міокарда. Особисто автором виконано статистичний аналіз матеріалів дослідження, сформульовано висновки, практичні рекомендації, підготовлені матеріали до публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на «International academy of cardiology 15th World Congress on Heart Disease» (Ванкувер, Канада, 24-27 липня 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2010); XXVII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2010); «10th International Conference of Non-invasive Cardiovascular Imaging» (Нідерланди, Амстердам, 15-18 травень 2011); «21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention», (Мілан, Італія, 17-20 червня 2011); XII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2011); XXVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2011); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2011); XXIX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми

створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (м. Харків, 2012); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2012); «22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection», (Лондон, Велика Британія, 26 - 29 квітня 2012); «International academy of cardiology 17th World Congress on Heart Disease» (Торонто, Канада, 27-30 липня 2012). Апробація дисертації проведена на розширеному засіданні кафедр: внутрішніх хвороб №2, внутрішніх хвороб №3, клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, анатомії людини Запорізького державного медичного університету 10 травня 2012 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 24 праці, серед яких 11 статей у фахових наукових виданнях, 5 робіт без співавторів. Отримано автором 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках друкованого тексту, фактичні дані наведені у 42 таблицях та 21 рисунку. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список літератури містить 232 джерела, з яких 42 написані кирилицею, 190 - латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 102 хворими, серед яких 85 пацієнтів, які перенесли гострий Q- ІМ (чоловіки і жінки, середній вік яких склав $56,89 \pm 9,29$ років) та 17 пацієнтів з ангіографічно документованою ІХС без гострого ІМ, які знаходилися на стаціонарному обстеженні і лікуванні в КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної Ради у відділенні інтенсивної терапії, а також у відділенні ішемічної хвороби серця, або звертались амбулаторно в поліклініку КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя. 13 волонтерів склали контрольну групу відповідну досліджуваній групі за віком, гендерними особливостями і основними факторами кардіоваскулярного ризику.

Усім хворим було проведене загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології. Дослідження було сплановано як відкрите, когортне та проспективне. Серед пацієнтів, які були госпіталізовані з діагнозом Q-ІМ, переважали чоловіки середнього віку з супутньою АГ (61,2%) і

гіперліпідемією (32,9%) в анамнезі. До стаціонару хворі надходили в строки до 12 годин - 64 (75,3%) пацієнти, від 12 до 24 годин - 13 (15,3%) та після 24 годин – 8 (9,4%), але не пізніше 48 годин від початку захворювання. У 40% хворих було виявлено три і більше коронарних артерій з документованим стенозом, що перевищував 50% (за даними КАГ). Хронічна СН I-II ФК NYHA з ФВ ЛШ більше 40% і цукровий діабет 2 типу були зареєстровані в 16,4% і 9,4% випадків відповідно. Схильність до паління відзначалася у 16,4% випадків. Обидві групи пацієнтів із документованою ІХС порівняні за рівнем глюкози натще, загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. У всіх пацієнтів з ІХС, незалежно від наявності гострого ІМ, вміст загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності був достовірно вищим, ніж у волонтерів, які відповідали досліджуваній групі тільки за віковими та гендерними характеристиками. Разом з цим, середній вік залучених у дослідження хворих та здорових осіб був фактично однаковим. За даними ЕКГ, ІМ передньої та передньо-бокової локалізації був верифікований у 36 пацієнтів (42,3%), нижньої локалізації – у 45 хворих (52,9%), у 4 пацієнтів (4,7%) було зареєстровано розповсюдження переднього ІМ на бокову та задню стінки ЛШ. Пацієнтів із базальним ІМ та ІМ правого шлуночка у дослідження не залучали.

Клінічна ситуація, що розвивалася, а також результати КАГ у хворих на Q-ІМ потребували у ряді випадків інвазивної стратегії лікування. Так, у 79 пацієнтів були верифіковані критерії, що дозволяють виконувати негайне відкриття ІЗА, яке було здійснене шляхом використання тромболітичної терапії (ТЛТ) або ранньої перкутантної ангіопластики, пов'язаної у деяких випадках зі стентуванням. При цьому у 54 (63,5%) пацієнтів досліджуваної групи була виконана ТЛТ стрептокіназою (11 випадків, 20,3%) або альтеплазою (43 випадки, 79,7%) з успішним відкриттям ІЗА не нижче рівня ТІМІ III, а у 16 (18,8%) хворих та 9 (10,6%) були проведені рання балонна перкутантна ангіопластика та стентування металевим стентом BMS (bare-metal stent) відповідно. У 33 (61%) пацієнтів відкриття ІЗА було документовано в термін менше 2 годин після виконання ТЛТ, у 12 (22,2%) пацієнтів - через 2-4 години, а у решти - до 6-и годин. Усі пацієнти отримували стандартну ад'ювантну терапію, згідно з сучасними стандартами лікування ГКС та Q-ІМ.

Для реалізації мети та виконання поставлених завдань дослідження лікування обстежених пацієнтів проводилося протягом 1 року з використанням аторвастатину. У перші 72 години після верифікації діагнозу всі пацієнти були розподілені на дві групи по 27 осіб у кожній. Середні добові дози аторвастатину в обох групах пацієнтів склали 32,5 мг і 68,3 мг відповідно.

Всі хворі після підписання інформованої згоди були обстежені фізикально, використані загальноклінічні методи інструментальної і лабораторної

діагностики в день встановлення діагнозу гострий Q-ІМ, а також на 21 і 60 добу. Як «тверді» клінічні кінцеві точки враховувалися всі фатальні й нефатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ і раптову серцеву смерть, потребу в проведенні ургентної ангіопластики, стентуванні / аортокоронарному шунтуванні, всі випадки СН та госпіталізації у зв'язку з цією причиною зареєстровані протягом одного року після підписання інформованої згоди.

Запис ЕКГ здійснювався за допомогою електродкардіографів «HeartScreen80G» фірми Аксіон в 12 загальноприйнятих відведеннях. З метою діагностики порушень ритму у хворих з ІМ використовували приліжкові монітори «InnoCare CC», фірми Innomed Hungary, за допомогою яких здійснювалося безперервне моніторування серцевого ритму хворих протягом принаймні 48 годин від моменту госпіталізації. Коронароангіографію (КАГ) виконували перкутантним черезстегновим доступом за методикою M.Judkins на ангіографічній установці General Electric (США) із використанням неіонного контрасту «Ультравіст» (Schering, Німеччина). Оцінка кардіогемодинаміки здійснювалася за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятим методом (Asmi M. H., 1995) на апараті Vivid 3 expert (General Electric, США).

Зразки крові для вимірювання вмісту ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP були відібрані в 1-у, 21-у та 60-ту добу після верифікації діагнозу Q-ІМ. Визначення рівня ММП-3 проведено з використанням оригінального набору реактивів фірми eBioscience (Human MMP-3 instant ELISA BMS2014/2INST), який призначено для діагностики “in vitro” рівнів людської ММП-3 (стромелізін-1). Визначення рівня ММП-9 проведено з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human MMP-9 platinum ELISA BMS2016/2 and BMS2016/2TEN); Roche Diagnostics (Human MMP-9 (total) Immunoassay DMP 900). Визначення рівня NT-pro-MHUP проведено з використанням набору реактивів фірми Biomedica Slovakia (CAT.NO.SK-1204).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, які відповідають критеріям доказової медицини. Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA for Windows 6,0 (StatSoft Inc., №AXXR12D833214FAN5).

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження було встановлено, що в перші 3 тижні після виникнення гострого Q-ІМ ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP визначалися в зростаючих концентраціях у крові обстежених хворих, виявляючи виразну тенденцію до реверсії до кінця раннього післяінфарктного періоду. Циркулюючі рівні зазначених біологічних маркерів до 60 доби спостереження не відновлювалися і достовірно відрізнялися від таких,

що були отримані в першу добу розвитку захворювання. За темпами зростання плазмового вмісту серед усіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, тоді як рівні MMP-3 та MMP-9 підвищуються меншою мірою. Елевація NT-pro-MHUP після формування зони некрозу набувала значного рівня і рееструвалася в пікових концентраціях раніше за такі у MMP-3 та MMP-9.

Підвищення пікових концентрацій MMP-3 в першу добу зіставляється з найбільш вагомою негативною динамікою інотропних індексів, міокардіального стресу та показників релаксаційної функції ЛШ протягом подальшого спостереження. Навпаки, збільшення плазмового вмісту MMP-9 асоціюється з більш значною дилатацією порожнини ЛШ, виникненням систолічної дисфункції з підвищенням кінцево-діастолічного тиску (КДТ) ЛШ і зниженням систолічної активності лівого передсердя. Прогресивне зниження контрактильного потенціалу ЛШ, формування ранньої післяінфарктної дилатації його порожнини, погіршення релаксаційних властивостей міокарда із підвищенням КДТ ЛШ та зниженням пропульсивної активності лівого передсердя добре асоціюється із збільшенням концентрації NT-pro-MHUP. Кореляційний аналіз виявив, що відповідні зміни в геометрії ЛШ та системної гемодинаміки відображалися у періодичності еволюції плазмового вмісту різних біологічних маркерів. Так, у першу добу гострого ІМ концентрація NT-pro-MHUP виявляла найбільш виражений взаємозв'язок з показниками кардіогемодинаміки. На 21 і 60 добу розвитку захворювання саме рівні MMP-3 і MMP-9 відповідно демонстрували найбільш виражений взаємозв'язок як з контрактильними індексами, так і з показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ.

Проведений ROC-аналіз дозволив встановити такі закономірності: оптимальною точкою розподілу на кривій AUC для MMP-3, яка мала найбільш високу прогностичну цінність стосовно ранньої післяінфарктної дилатації та супресії релаксаційної і контрактильної здатності ЛШ, була концентрація біомаркера, що дорівнювала 8,76 нг/мл (AUC ROC = 0,57±0,012) із чутливістю 65,2% та специфічністю 77,3% в перший день спостереження. Відсутність суттєвого зниження позитивної прогностичної значущості цього показника при подальшому спостереженні є підґрунтям використання зазначеної точки розподілу пікової концентрації для верифікації потенційно несприятливого ремоделювання серця в госпітальний та післяінфарктний періоди, незважаючи на те, що чутливість та специфічність точки розподілу плазмового вмісту MMP-3 - 14,25 нг/мл, яка виявлялася на 21 добу спостереження, була вищою за попередні. Для концентрації MMP-9 найбільшою щодо прогностичної цінності післяінфарктного ремоделювання точкою розподілу на кривій AUC є величина 25,4 нг/мл (AUC ROC = 0,63±0,006, чутливість = 70,9%, специфічність = 64,5%), яка була зареєстрована на 21 добу розвитку ІМ. Точка поділу III і IV квантиля

плазмової концентрації NT-pro-MHUP, відповідно 885 пмоль/л, яка зареєстрована в першу добу виникнення ІМ, має найбільш високу прогностичну значущість щодо формування ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ і зниження величини його ФВ протягом наступних 60 діб спостереження в порівнянні з точками поділу нижчих квантилів (чутливість = 89%, позитивна прогностична цінність = 85%; специфічність = 86 %). З іншого боку, наявність стабільної або нестабільної атеросклерозу в ІЗА та кількість уражених коронарних судин у пацієнтів із ІМ спостерігалася головним чином на рівні циркулюючих біомаркерів. Найбільш вагома позитивна асоціація із зазначеними параметрами була зареєстрована для ММП-9 та ММП-3. На 21 добу спостереження інтенсивність кореляції циркулюючого вмісту ММП-9 із кількістю атеросклеротично уражених коронарних артерій, наявністю нестабільної атеросклерозу в ІЗА та в іншій коронарній артерії складала $r=0,68$ ($p<0,05$), $r=0,60$ ($p<0,05$) та $r=0,58$ ($p<0,05$) відповідно. Наявність нестабільної атеросклерозу в ІЗА, корелювала також із концентрацією ММП-3 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Результати дослідження дозволили встановити оптимальні рівні плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP щодо визначення ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій протягом одного року спостереження. Так, у першу добу розвитку Q-ІМ оптимальною точкою розподілу на кривій AUC для ММП-3 є величина, яка дорівнює 9,7 нг/мл (AUC ROC = $0,87\pm 0,051$, чутливість = 77,8%, специфічність = 90,8%), для ММП-9 – 18,1 нг/мл (AUC ROC = $0,80\pm 0,026$, чутливість = 70,5%, специфічність = 75%), а для NT-pro-MHUP – 885 пмоль/л (AUC ROC = $0,72\pm 0,03$, чутливість = 58%, специфічність = 68,6%).

При проведенні уніваріантного аналізу виявили, що найбільшу позитивну прогностичну значущість у відношенні частоти виникнення «твердої» клінічної кінцевої точки мають клас гострої СН за Killip вище, ніж 1 при госпіталізації (BP=2,72; 95% ДІ=1,70–3,24; $p=0,042$), ММП-3 (BP=2,68; 95% ДІ=1,40–4,32; $p<0,05$), ФВ ЛШ (BP=2,60; 95% ДІ=1,50–3,30; $p<0,001$), ММП-9 (BP=2,50; 95% ДІ=1,10–3,70; $p<0,05$), багатосудинне ураження коронарних артерій (BP=2,12; 95% ДІ=1,12–3,31; $p<0,05$), наявність нестабільної атеросклерозу в ІЗА (BP=2,06; 95% ДІ=1,65–3,00; $p<0,05$) та чоловіча стать (BP=2,02; 95% ДІ=1,55–2,80; $p<0,05$).

Крім того, було вперше встановлено, що використання двох маркерів несприятливого клінічного перебігу, таких як клас гострої СН за Killip вище 1 і рівень ММП-3 вище точки поділу 9,7 нг/мл приводить до підвищення передбачуваної значущості останніх з 32% і 46% для кожного до 53,8 % (прогностичні чутливість = 82,35% і специфічність = 82,4%). Застосування тільки біологічних маркерів, таких як ММП-3 і ММП-9 приводить до досягнення ще більш високої прогностичної значущості, відповідної 70% (прогностичні чутливість

= 84% і специфічність = 82%). Разом з тим, додаткова оцінка концентрації NT-pro-MHUP не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу MMP-3 і MMP-9 (позитивна прогностична цінність = 64%, прогностичні чутливість = 82% і специфічність = 80%). Таким чином, у результаті проведеного дослідження вдалося встановити прогностичний потенціал елевації циркулюючого стромелізіна-1 у пацієнтів, які перенесли Q-ІМ. Прогностична цінність останнього істотно зростає при використанні комбінації MMP-3 і MMP-9 або MMP-3 в поєднанні з фактом наявності при госпіталізації гострої СН з класом Killip вище 1.

Прогностична цінність елевації NT-pro-MHUP щодо тяжкості післяінфарктного кардіального ремоделювання не залежала від індексу GRACE і величини WMI. При цьому оптимальна точка поділу плазмової концентрації NT-pro-MHUP відповідала 885 пмоль/л в першу добу госпіталізації. Більш низькі значення точок поділу I і II, а також II і III кuartилів виявляли меншу чутливість, специфічність і позитивну прогностичну цінність як в першу добу госпіталізації, так і при подальшому спостереженні. Крім того, не було виявлено достовірних відмінностей між кривими AUC, які зареєстровані для точки поділу плазмової концентрації NT-pro-MHUP в 1 і 21 добу госпіталізації. Таким чином, необхідність у моніторингу рівня NT-pro-MHUP у пацієнтів в гострому періоді ІМ при збереженні ФВ ЛШ на рівні, що перевищує 40%, відсутня. Втім, ізольоване вимірювання рівня NT-pro-MHUP в першу добу госпіталізації внаслідок гострого Q-ІМ, давністю не більше 72 годин, дозволяє досить надійно передбачити ймовірність виникнення прогностично несприятливого кардіального ремоделювання і тенденцію до зниження величини ФВ ЛШ. Але обмеженням дослідження є короткотривале спостереження за досить обмеженою популяцією хворих, які перенесли Q-ІМ. Не виключено, що будь-які інші події в пізній післяінфарктний період можуть провокувати виникнення міокардіальної дисфункції. Остання має можливість відобразитися в елевації плазмового рівня NT-pro-MHUP як маркера тяжкості СН. Водночас плазмова концентрація NT-pro-MHUP, що перевищує в першу добу розвитку захворювання 885 пмоль/л, має найвищий прогностичний потенціал щодо виникнення та прогресування ранньої дилатації порожнини ЛШ і зниження його тотальної скорочувальної здатності при подальшому спостереженні впродовж 60 діб, тому ізольоване використання NT-pro-MHUP як біологічного маркера в когорті хворих на гострий Q-ІМ не є оптимальним і має бути доповнене клінічними даними та більш специфічними біологічними маркерами віддаленого прогнозу, такими як MMP-3 та MMP-9. Однак встановлено, що додаткова оцінка концентрації NT-pro-MHUP не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу MMP-3 і MMP-9, особливо в осіб з наявністю при госпіталізації гострої СН.

Таким чином, аналіз отриманих даних показує, що незалежно від претестової величини індексу GRACE або WMI комбінація біологічних маркерів, які включають в себе ММП-3 і ММП-9, дозволяє з високим ступенем надійності прогнозувати величину смертності впродовж одного року в когорті хворих з Q-ІМ і різними додатковими факторами кардіоваскулярного ризику. Ці дані можуть бути корисними при проведенні стратифікації пацієнтів в групу високого ризику смерті внаслідок кардіоваскулярних причин і, можливо, індивідуалізації тактики медикаментозного лікування і програм реваскуляризації. Навпаки, визначення пікових концентрацій NT-pro-MHUP в першу добу розвитку захворювання є більш ефективним щодо оцінки ризику виникнення та прогресування ранньої дилатації порожнини ЛШ і зниження його тотальної скорочувальної здатності у хворих із збереженою ФВ ЛШ. Крім того, використання комбінації ММП-3 та ММП-9, а також NT-pro-MHUP із клінічними проявами гострої СН або пікової концентрації ММП-9 чи ММП-3 відповідно значно підвищує прогностичну цінність методу.

У відповідності до завдань дослідження було вивчено вплив аторвастатину в ранжованих дозах на клінічній перебіг, вміст циркулюючих біологічних маркерів – ММП-3 і ММП-9, у пацієнтів з Q-ІМ протягом одного року спостереження. У фармакотерапевтичну гілку дослідження методом випадок-контроль було відібрано 54 пацієнта (42 чоловіка, 77,8%). (середній вік $57,2 \pm 3,20$ років). Для фармакотерапевтичної гілки дослідження зразки крові для вимірювання вмісту ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP були відібрані кожні три тижні. У результаті проведення однорічного спостереження отримані дані, що свідчать про існування дозозалежного впливу аторвастатину на рівень циркулюючих ММП-3 і, частково, ММП-9 в когорті хворих, які перенесли Q-ІМ. Найбільш істотна динаміка спостерігалася саме для циркулюючої ММП-3, тоді як вплив аторвастатину як у високих, так і у відносно низьких дозах стосовно редукції вмісту ММП-9 мав характер стійкої тенденції. Однак істотний вплив аторвастатину щодо пулу циркулюючого NT-pro-MHUP фактично відсутній. Втім, покроковий регресійний аналіз дозволив виявити ряд кореляційних співвідношень між добовою дозою аторвастатину і зростанням ФВ ЛШ за період спостереження ($r = 0,44$; $p < 0,05$), індексом локальної скорочувальної здатності WMI ($r = -0,36$; $p = 0,016$) через 1 рік спостереження, а також тенденцією до зменшення вираженості ранньої післяінфарктної дилатації порожнини ЛШ ($r = -0,42$; $p = 0,042$) та індексом міокардіального стресу ($r = -0,39$; $p = 0,26$), плазмовою концентрацією ММП-3 ($r = -0,50$; $p < 0,01$), ММП-9 ($r = -0,45$; $p < 0,05$) і NT-pro-MHUP ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Підтверджена здатність високих доз аторвастатину до реалізації раннього клінічно значущого плейотропного ефекту, який виражається в дозозалежному зниженні циркулюючих концентрацій

переважно ММП-3 і меншою мірою - ММП-9, що позитивно відбивається на зниженні ризику виникнення кардіоваскулярних подій, у тому числі і фатальних, при однорічному спостереженні.

ВИСНОВКИ

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної кардіології, а саме визначенню ролі біологічних маркерів як компонента індивідуалізованого підходу до оцінки ризику настання несприятливих клінічних подій та формування потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання у хворих на Q-інфаркт міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди при однорічному спостереженні.

1. У першу добу гострого Q-інфаркту міокарда ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP визначалися в зростаючих концентраціях у крові обстежених хворих ($\Delta\%=59,2\%$; $\Delta\%=56,9\%$ і $\Delta\%=75,6\%$, відповідно, вищі за референтні значення), виявляючи виразну тенденцію до реверсії, починаючи із 21 доби, без повного відновлення до кінця раннього післяінфарктного періоду. За темпами зростання плазмового вмісту серед усіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, пікова концентрація якого реєструвалася раніше за такі у ММП-3 та ММП-9 і залишалася стабільно високою протягом 60 діб спостереження.

2. Оптимальними точками розподілу на кривій AUC, які мали найбільш високу прогностичну цінність щодо виникнення потенційно несприятливої ранньої післяінфарктної дилатації та супресії релаксаційної і контрактильної здатності ЛШ, були концентрації для ММП-3 вищі за 8,76 нг/мл в першу добу спостереження (чутливість 65,2%, специфічність 77,3%), для ММП-9 – більше, ніж 25,4 нг/мл на 21 добу розвитку захворювання (чутливість = 70,9%, специфічність = 64,5%) та для NT-pro-MHUP вищі за 885 пмоль/л в першу добу спостереження (чутливість = 89%, специфічність = 86 %).

3. Застосування комбінації NT-pro-MHUP із ММП-3 або ММП-9 з метою оцінки ризику формування потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання в першу добу спостереження майже не приводить до підвищення прогностичної значущості ізольованої елевації NT-pro-MHUP вищої за 885 пмоль/л. При застосуванні комбінації ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP виявляється значне підвищення сумарної чутливості та позитивної прогностичної цінності до 94,1% та 88% відповідно без покращення специфічності тесту.

4. Найбільшу позитивну прогностичну цінність щодо частоти виникнення «твердої» клінічної кінцевої точки у хворих на Q-інфаркт міокарда мають клас гострої СН за Killip вище, ніж 1 (BP=2,72; 95% ДІ=1,70–3,24; p=0,042), ММП-3

(BP=2,68; 95% ДІ=1,40–4,32; $p<0,05$), ФВ ЛШ (BP=2,60; 95% ДІ=1,50–3,30; $p<0,001$), ММП-9 (BP=2,50; 95% ДІ=1,10–3,70; $p<0,05$), багатосудинне ураження коронарних артерій (BP=2,12; 95% ДІ=1,12–3,31; $p<0,05$), наявність нестабільної атеросклерозу в ІЗА (BP=2,06; 95% ДІ=1,65–3,00; $p<0,05$) та чоловіча стать (BP=2,02; 95% ДІ=1,55–2,80; $p<0,05$).

5. Найбільший ризик виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій протягом одного року після Q- інфаркту міокарда був зареєстрований у хворих із точками розподілу концентрацій на кривій AUC при госпіталізації для ММП-3 вище за 9,7 нг/мл (чутливість = 77,8%, специфічність = 90,8%), для ММП-9 – більше, ніж 18,1 нг/мл (чутливість = 70,5%, специфічність = 75%), для NT-pro-MHUP - вище за 885 пмоль/л (чутливість = 58%, специфічність = 68,6%).

6. Аторвастатин при ранньому призначенні хворим на Q- інфаркт міокарда виявляє виражений дозозалежний ефект щодо зниження плазмового вмісту ММП-3 та частково ММП-9, що асоціюється із поліпшенням прогнозу захворювання та супресії сумарної частоти кардіоваскулярних подій протягом одного року спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пікові концентрації ММП-3 та NT-pro-MHUP більше, ніж 8,76 нг/мл та 885 пмоль/л відповідно, що реєструються в першу добу спостереження, а також ММП-9 вище за 25,4 нг/мл на 21 добу розвитку захворювання є оптимальними для проведення прогнозування еволюції потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання в подальшій перспективі.

2. Для підвищення прогностичної цінності біологічних маркерів щодо ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на Q- інфаркт міокарда в госпітальний на післяінфарктний періоди доцільно використовувати комбінацію маркерів, таких як клас гострої СН за Killip вище 1 і рівень ММП-3 вище 9,7 нг/мл або ММП-3 і ММП-9 більше, ніж 9,7 нг/мл та 18,1 нг/мл відповідно.

3. Підвищення виживання хворих на Q-інфаркт міокарда в госпітальний та післяінфарктний періоди може бути досягнуто шляхом раннього призначення аторвастатину в дозі, що переважає 40 мг на добу незалежно від виду стратегії, спрямованої на відкриття відповідної коронарної артерії, індексу несприятливих клінічних подій GRACE при госпіталізації і тяжкості післяінфарктного ремоделювання.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Самура Т. О. Матриксна металопротеїназа-3, матриксна металопротеїназа-9 та N- термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду як предиктори кардіального ремоделювання у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / Т. О. Самура // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С. 40–46.

2. Самура Т. О. Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресу - циркулюючого стромелізіну-1, матриксної металопротеїнази-9 та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду – у пацієнтів із гострим Q-інфарктом міокарда. Результати когортного дослідження / Т. О. Самура // Патологія. – 2012. – № 1. – С. 67–73.

3. Березін О. Є. Циркулюючий стромелізін-1 як прогностичний маркер у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда / О. Є. Березін, Т. О. Самура // Вісник морської медицини. – 2011. – № 4 (54). – С. 19–26. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

4. Березин А. Е. Роль циркулирующих стромелизинов как предикторов кардиального ремоделирования пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Патологія. – 2011. – № 3. – С. 17–23. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

5. Березин А. Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86), XI-XII. – С. 100–103. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

6. Березин А. Е. Прогностический потенциал циркулирующего стромелизина-1 у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорож. мед. журн. – 2011. – № 6. – С. 5–9. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

7. Березин А. Е. Роль элевации мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, как маркера раннего постинфарктного ремоделирования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–13. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).

8. Березін О. Є. Динаміка вмісту циркулюючих металопротеїназ -3 та -9, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів з гострим Q-інфарктом міокарда в залежності від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування. Результати когортного дослідження / О. Є. Березин, Т. О. Самура // Запорозж. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 5–10. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

9. Березин А. Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы-3, матриксной металлопротеиназы-9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. терапевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–51. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

10. Березін О. Є. Дозозалежний вплив аторвастатину в ранжированих дозах відносно циркулюючого вмісту маркерів біомеханічного стресу в пацієнтів з інфарктом міокарда. Результати однорічного когортного дослідження / О. Є. Березин, Т. О. Самура // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 21–26. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

11. Березин О. Є. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер раннього післяінфарктного ремоделювання: результати когортного дослідження / О. Є. Березин, Т. О. Самура // Укр. кардіол. журн. – 2012. – №3. – С.65-71. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних).*

12. Пат. 65676 Україна, МПК⁷ G01N33/53 (2006.01). Спосіб прогнозування фібриляції передсердь та серцевої недостатності у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / Самура Т. О., Березін О. Є. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u201106703 ; заявл. 30.05.11 ; опубл 12.12.11, Бюл. № 23. *(Дисертантом проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних).*

13. Пат. 65677 Україна, МПК⁷ G01N33/53 (2006.01). Спосіб прогнозування небажаних клінічних подій протягом одного року у хворих після Q-інфаркту міокарда / Самура Т. О., Березін О. Є.; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u201106704 ; заявл. 30.05.11 ; опубл 12.12.11, Бюл. № 23. *(Дисертантом проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних).*

14. Панасенко Т. А. Сопоставление состояния variability сердечного ритма сердца и интенсивности кардиального ремоделирования у пациентов,

перенесших Q-инфаркт миокарда / Т. А. Панасенко // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2010. – Т. 28 : матеріали Всеукр. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2010» (13-14 трав. 2010 р.). – С. 62–63.

15. Самура Т. А. N-терминальный мозговой натрийуретический пептид как прогностический маркер впервые возникшей фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности у больных с острым Q-инфарктом миокарда / Т. А. Самура // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2011. – Вип. XXIV, додаток : матеріали всеукр. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2011» (12-13 трав. 2011 р.). – С. 40.

16. Самура Т. А. Стромелизин-1 и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид как прогностический маркер одногодичных клинических исходов у пациентов с острым инфарктом миокарда / Т. А. Самура // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2011. – Вип. XXIV, додаток : матеріали Всеукр. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2011» (12-13 трав. 2011 р.). – С. 52.

17. Панасенко Т. А. Коррекция аторвастатином раннего постинфарктного ремоделирования после Q-инфаркт миокарда / Т. А. Панасенко, А. Е. Березин // Сучасні аспекти інтенсивної терапії невідкладних станів : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (17-18 вер. 2010 р.). – Запоріжжя, 2010. – С. 105–107. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

18. Березин А. Е. Плазменное содержание матриксной металлопротеиназы-3 как маркера раннего постинфарктного кардиального ремоделирования / А. Е. Березин, Т. А. Панасенко // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лют. 2010 р.). – Х., 2010. – С. 14–15. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

19. Визир В. А. Предсказующая ценность элевации плазменной концентрации стромелизина-1 и N-pro-MНУП для одногодичных клинических исходов у пациентов с ОИМ / В. А. Визир, А. Е. Березин, Т.А. Самура // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток : матеріали XII Нац. конгресу кардіологів України (21-23 вер. 2011 р.). – С. 167. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

20. Самура Т. А. Роль матриксных металлопротеиназ как маркеров

повреждения при инфаркте миокарда / Т. А. Самура, А. Е. Березин // Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лют. 2011 р.). – Х., 2011. – С. 382–390. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

21. Березин О. Є Динаміка вмісту біологічних маркерів біомеханічного стресу у пацієнтів із гострим Q-інфарктом міокарда в залежності від інвазивної та тромболітичної стратегії лікування / О. Є. Березин, Т. О. Самура // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2012. – № 2, додаток : матеріали Всеукр. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Медицина та фармація XXI століття - крок у майбутнє» (19-20 квіт. 2012 р.). – С. 56. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

22. Berezin A. Circulating stromelysin-1 as a possible marker of severity of cardiovascular remodeling in obesity patients after acute myocardial infarction / A. Berezin, T. Panasenko // European Journal of Heart Failure Supplements. – 2011. – Vol. 10 (S1) – P. S131. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних).*

23. Berezin A. Power of circulation stromelysin-1 as a possible marker of cardiovascular remodeling in patients after myocardial infarction / A. Berezin, T. Samura // Cardiovascular Research. – 2012. – Vol. 93, suppl. 1. – P. S42. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

24. Berezin A. Prognostic value of biochemical stress markers in patients with Q-wave myocardial infarction. Results of 1 year prospective study / A. Berezin, T. Samura // European Journal of Hypertension. – 2012. – Vol. 30 – P. e. 395. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення).*

АНОТАЦІЯ

Самура Т.О. Прогностична оцінка несприятливого клінічного перебігу та тяжкості кардіального ремоделювання у хворих на Q-інфаркт міокарда за допомогою біологічних маркерів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2012.

Дисертація присвячена вдосконаленню методів діагностики, прогнозування та лікування хворих на Q-інфаркт міокарда в госпітальний та

післяінфарктний періоди при однорічному спостереженні. У роботі визначена роль біологічних маркерів, а саме ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP, як компонента індивідуалізованого підходу до оцінки ризику настання несприятливих клінічних подій та ефективності лікування. Крім того визначена роль біологічних маркерів у формуванні потенційно несприятливого післяінфарктного кардіального ремоделювання. Встановлені найбільш оптимальні комбінації біологічних маркерів та інших факторів несприятливого перебігу інфаркту міокарда для підвищення їх сумарної прогностичної значущості, чутливості та специфічності. Доведено існування клінічно значущого плейотропного ефекту високих доз аторвастатину, що позитивно відбивається на зниженні ризику виникнення кардіоваскулярних подій, в тому числі і фатальних, при однорічному спостереженні.

Ключові слова: післяінфарктне кардіальне ремоделювання, кардіоваскулярні події, біологічні маркери, прогноз.

АННОТАЦИЯ

Самура Т.А. Прогностическая оценка неблагоприятного клинического течения и тяжести кардиального ремоделирования у больных с Q-инфарктом миокарда при помощи биологических маркеров.- На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2012.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов диагностики, прогнозирования и лечения больных с Q-инфарктом миокарда в госпитальный и постинфарктный периоды при одногодичном наблюдении. Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 102 больными, среди которых 85 пациентов, перенесших Q-ИМ (мужчины и женщины, средний возраст которых составил $56,89 \pm 9,29$ лет), 17 пациентов с ангиографически документированной ИБС без острого ИМ, а также 13 волонтерами, которые соответствуют по возрасту, гендерным особенностям и основным факторам кардиоваскулярного риска исследуемой группе.

Проведенный ROC-анализ позволил установить следующие закономерности: оптимальной точкой распределения на кривой AUC для ММП-3, которая имела самую высокую прогностическую ценность в отношении ранней постинфарктной дилатации, была концентрация ММП-3, равная 8,76 нг/мл ($AUC\ ROC = 0,57 \pm 0,012$) с чувствительностью 65,2% и специфичностью 77,3% в первый день наблюдения. Для концентрации ММП-9 наибольшей

точкой распределения на кривой AUC является величина 25,4 нг/мл (AUC ROC = $0,63 \pm 0,006$, чувствительность = 70,9%, специфичность = 64,5%), которая зарегистрирована на 21 сутки развития ИМ. Точка разделения III и IV квартиля плазменной концентрации NT-pro-MHUP, соответственно 885 пмоль/л, которая зарегистрирована в первые сутки возникновения ИМ, имеет наиболее высокую прогностическую значимость в отношении формирования ранней постинфарктной дилатации ЛЖ и снижения величины ФВ в течение следующих 60 суток наблюдения. Установили наиболее оптимальные уровни плазменного содержания ММП-3, ММП-9 и NT-pro-MHUP для определения риска возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В первые сутки развития Q-ИМ оптимальной точкой распределения на кривой AUC для ММП-3 является величина, которая равна 9,7 нг/мл (AUC ROC = $0,87 \pm 0,051$, чувствительность = 77,8%, специфичность = 90,8%), для ММП-9 - 18,1 нг/мл (AUC ROC = $0,80 \pm 0,026$, чувствительность = 70,5%, специфичность = 75%), а для NT-pro-MHUP - 885 пмоль/л (AUC ROC = $0,72 \pm 0,03$, чувствительность = 58%, специфичность = 68,6%).

Наибольшую положительную прогностическую значимость в отношении встречаемости «твердой» клинической конечной точки имеют класс острой СН по Killip выше 1 (OR = 2,72; 95% ДИ = 1,70-3,24; $p = 0,042$), ММП-3 (OR = 2,68; 95% ДИ = 1,40-4,32; $p < 0,05$), ФВ ЛЖ (BP = 2,60; 95% ДИ = 1,50 - 3,30; $p < 0,001$), ММП-9 (OR = 2,50; 95% ДИ = 1,10-3,70; $p < 0,05$), многососудистое поражение коронарных артерий (OR = 2,12; 95% ДИ = 1,12-3,31; $p < 0,05$), наличие нестабильной атеромы в ИЗА (BP = 2,06; 95% ДИ = 1,65-3,00; $p < 0,05$) и мужской пол (OR = 2,02; 95% ДИ = 1,55-2,80; $p < 0,05$). Установлено, что использование двух маркеров неблагоприятного клинического исхода, таких как класс острой СН по Killip выше 1 и уровень ММП-3 выше точки разделения 9,7 нг/мл приводит к повышению прогностической значимости последних с 32% и 46% для каждого до 53,8%. Применение только биологических маркеров, таких как ММП-3 и ММП-9, приводит к достижению еще более высокой прогностической значимости, соответствующей 70%

В фармакотерапевтическую ветвь исследования методом случай-контроль было включено 54 пациента (42 мужчины, 77,8%, средний возраст $57,2 \pm 3,20$ лет). Получены данные, свидетельствующие о существовании дозозависимого влияния аторвастатина на уровень циркулирующих маркеров - ММП-3 и, отчасти, ММП-9 в когорте больных, перенесших Q-ИМ. В работе определена роль биологических маркеров, а именно: ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP, как компонента индивидуализированного подхода к оценке риска развития неблагоприятных клинических исходов и эффективности лечения. Кроме того, установлена роль биологических маркеров в формировании потенциально

неблагоприятного постинфарктного кардиального ремоделирования. Определены наиболее оптимальные комбинации биологических маркеров и других факторов неблагоприятного течения инфаркта миокарда для повышения их суммарной прогностической значимости, чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: постинфарктное кардиальное ремоделирование, сердечно-сосудистые события, биологические маркеры, прогноз.

SUMMARY

Samura T.O. Prognostic value of unfavorable clinical course and severity of cardiac remodeling in Q-wave myocardial infarction patients by biological markers. – As Manuscript.

Dissertation to obtain a scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.01.11 – cardiology. – Zaporizhyya State Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine, Zaporizhyya, 2012.

The dissertation deals with improvement of methods of diagnostics, prognosis, and treatment of Q-wave myocardial infarction patients in-hospital and postmyocardial infarction period during 12 months. It was shown the role of biological markers of myocardial biomechanical stress that include MMP-3, MMP-9 and NT-pro-BNP as a component of individualized assessment of the risk of unfavorable clinical course and effectiveness of a treatment. It was proved the role of biological markers of myocardial biomechanical stress in unfavorable cardiac remodeling after Q-wave myocardial infarction. It was found the most optimal combinations of biological markers and other factors of unfavorable course of myocardial infarction for improving of their prognostic relevance, sensitivity and specificity.

This study has proved the clinical significance of the pleiotropic effect of atorvastatin in high doses that decreases the risk of cardiovascular events including death during 12-month observation period.

Key words: cardiac remodeling after myocardial infarction, cardiovascular events, biological markers, prognosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ГКС	– гострий коронарний синдром
ЕКГ	– електрокардіографія
ІМ	– інфаркт міокарда
ІЗА	– інфаркт-залежна коронарна артерія
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КАГ	– коронароангіографія
КДТ	– кінцево- діастолічний тиск
ММП	– матриксні металопротеїнази
ЛШ	– лівий шлуночок
СН	– серцева недостатність
ТЛТ	– тромболітична терапія
ФВ	– фракція викиду
NT-pro-MHУП	– N- термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
WMI	– індекс регіонарної скоротливої здатності лівого шлуночка

Підписано до друку 12.12 2012. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 5408
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26

