

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КИСЕЛЬОВ СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ



УДК 616.127-005.8-06:616.124.2-  
007.64]-092-07-08-036

**ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ АНЕВРИЗМОЮ ЛІВОГО  
ШЛУНОЧКА: КЛІНІЧНІ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИЧНІ, ТЕРАПЕВТИЧНІ  
ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор Сиволап Віктор Денисович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Фуштей Іван Михайлович, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», проректор з наукової роботи;

доктор медичних наук, професор Куряга Олександр Вікторович, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри внутрішньої медицини 2 та профпатології;

доктор медичних наук, професор Долженко Марина Миколаївна, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, завідувач кафедри кардіології.

Захист відбудеться «24» червня 2016 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

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

Автореферат розісланий «23» травня 2016 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

Н. С. Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гострий Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем в усьому світі (Braunwald E., et al., 2012). В останні роки спостерігається зростання захворюваності на гострий Q-ІМ (Коваленко В. М. та співавт., 2013). За даними офіційної статистики, в Україні щорічно реєструється близько 50 тисяч випадків гострого Q-ІМ, смертність сягає 30%, а кожен п'ятий хворий стає інвалідом (Соколов М. Ю. та співавт., 2013; Сіренко Ю. М. та співавт., 2014).

Одне з провідних місць серед ускладнень гострого Q-ІМ посідає аневризма лівого шлуночка (ЛШ), яка виникає у 10-35% випадків та характеризується вкрай несприятливим прогнозом (Долженко М. Н. та співавт., 2012). Патологічне ремоделювання в ранній післяінфарктний період обумовлене впливом багатьох факторів ризику (Курята О. В. та співавт., 2013). Майже 55% аневризм формуються в перші 48 годин після Q-ІМ (Руденко А. В. та співавт., 2013). Характер перебігу захворювання у перші години і дні визначає найближчий та віддалений прогноз хворих на Q-ІМ (Жарінов О. Й. та співавт., 2014). Зміни механічних властивостей та архітекτονіки в зоні ураження і наближених ділянках міокарда призводять до порушення систолічної та діастолічної функцій серця і створюють сприятливі умови для утворення тромбу у порожнині ЛШ (Фуштей І. М. та співавт., 2014). Патологічні процеси у гострому періоді Q-ІМ, пов'язані з деградацією міжклітинного матриксу, активацією процесів системного запалення і гіперкоагуляції, які є підґрунтям для формування аневризми і тромбу ЛШ, викликають інтерес багатьох дослідників (Пархоменко О. М. та співавт., 2013; Коваль О. А. та співавт., 2014; Kuryata A. et al., 2012). Найбільшу увагу привертають та активно вивчаються процеси, які характеризують як ступінь некрозу та активність запальної відповіді на ушкодження, так і їх наслідки: взаємозв'язок активності запалення та подальшого фіброзу, що призводять до розвитку несприятливих клінічних подій (Коваль О. А. та співавт., 2013). Такими є насамперед показники активності протеолізу, які інтегрально описують основні патогенетичні процеси, починаючи з дестабілізації атеросклеротичної бляшки, активності супутнього запалення, його зв'язок з подальшим тромбозом та ескалацією запальної відповіді і розвитком кінцевого патологічного ремоделювання та фіброзу (Berezin A. E. et al., 2014).

Найважливішим чинником, що впливає на ремоделювання і формування гострої післяінфарктної аневризми ЛШ, є рання реканалізація інфаркт-залежної вінцевої артерії, а також тривале підтримання її прохідності (Пархоменко О. М. та співавт., 2014; Соколов Ю. М. та співавт., 2015). Лікування хворих на

гострий Q-ІМ обґрунтовано численними клінічними дослідженнями (TIMI, MIAMI, ISIS, CAPRICORN, CONSENSUS, SMILE, EPHEBUS, COMMIT, CAPRICORN) та їх метааналізами, але недостатньо досліджені предиктори формування гострої післяінфарктної аневризми і тромбу ЛШ та їх медикаментозна корекція.

Отже, визначення факторів ризику формування гострої післяінфарктної аневризми лівого шлуночка, підвищення ефективності ранньої діагностики, прогнозування та оптимізація медикаментозного лікування хворих на Q-ІМ залишається актуальною проблемою сучасної кардіології, що обумовило проведення даного наукового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 1 за темою: «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей ішемічної хвороби серця у пацієнтів з різними варіантами перебігу, ускладненнями та супутніми патологічними станами, удосконалення методів діагностики та оптимізація лікування» (державний реєстраційний номер 0109U003983). Автором проведено підбір, комплексне обстеження та лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою аневризмою та тромбом лівого шлуночка.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою аневризмою лівого шлуночка, на підставі дослідження клінічних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, активності маркерів позаклітинного матриксу, системного запалення, гемостазу та їх медикаментозної корекції.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клініко-анамнестичні чинники, особливості перебігу Q-інфаркту міокарда, що впливають на формування гострої аневризми лівого шлуночка.

2. Виявити порушення варіабельності ритму, електричної активності серця, добового профілю артеріального тиску та визначити їх роль у формуванні гострої аневризми лівого шлуночка.

3. Дослідити особливості раннього післяінфарктного ремоделювання серця та визначити його діагностичне і прогностичне значення у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою аневризмою лівого шлуночка.

4. З'ясувати значення активності процесів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення та гемостазу у формуванні патологічного ремоделювання лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою аневризмою лівого шлуночка.

5. Визначити наявність і характер взаємозв'язку маркерів регуляції позаклітинного матриксу, системного запалення та гемостазу з особливостями клінічного перебігу, варіабельності ритму та електричної активності серця, добового профілю артеріального тиску, структурно-функціональними змінами серця у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою аневризмою лівого шлуночка.

6. Визначити залежні та незалежні клінічні, лабораторні та інструментальні предиктори формування гострої аневризми лівого шлуночка, госпітальної летальності та річної смертності у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда.

7. Оцінити вплив комплексного лікування хворих на Q-інфаркт міокарда із застосуванням тромболітичної, антикоагулянтної, антиагрегантної, гіполіпідемічної терапії, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, бета-адреноблокаторів на клінічний перебіг, структурно-функціональні показники серця, стан позаклітинного матриксу, системного запалення та гемостазу, госпітальну летальність, річну смертність та ймовірність формування гострої аневризми лівого шлуночка.

*Об'єкт дослідження:* Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою аневризмою та тромбом лівого шлуночка.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, варіабельність ритму та електрична активність серця, добовий профіль артеріального тиску, структурно-функціональний стан серця, маркери позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою аневризмою і тромбом лівого шлуночка, та їх динаміка під впливом лікування, прогнозування перебігу гострого Q-інфаркту міокарда, незалежні предиктори формування аневризми і тромбу лівого шлуночка, госпітальної летальності та річної смертності хворих на Q-інфаркт міокарда.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів та особливостей перебігу гострого Q-інфаркту міокарда з аневризмою лівого шлуночка; біохімічні – для визначення концентрації фібриногену у сироватці крові, адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів; імуноферментні – для визначення концентрації колагенів I і III типу, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 (ТІМП-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1-бета), фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1, протеїну С у сироватці крові; інструментальні – для визначення варіабельності ритму та ектопічної активності серця, добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки та оцінки ефективності комплексної терапії; статистичні – U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок, t-критерій Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок, критерій  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса), коефіцієнти кореляції (r) Пірсона і



Спірмена,  $\phi$ -коефіцієнт для оцінки зв'язку бінарних ознак, ROC-аналіз, оцінювання відносного ризику несприятливих серцево-судинних подій з побудовою 95% довірчих інтервалів, аналіз пропорціональних ризиків Кокса, метод множинних оцінок Каплана-Мейера з розрахунком Log-rank-тесту.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що при наявності гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ, у порівнянні з хворими без аневризми, спостерігається зниження парасимпатичного та підвищення симпатичного впливу, збільшення частоти серцевих скорочень (на 19,5%), аритмій «високих градацій» (у 5,5 раза), корегованого інтервалу QT (на 13,3%), варіабельності систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (на 20,1% і 32,8%), показників «навантаження тиском» САТ і ДАТ (на 81,0% і 50,6%), кількості хворих з добовим профілем САТ і ДАТ типу найт-пікер (на 22,3% і 12,3%) та зменшення добового індексу САТ і ДАТ (на 75,2% і 72,3%).

Вперше доведено, що хворим на Q-ІМ з гострою аневризмою ЛШ, на відміну від пацієнтів без аневризми, властивий ексцентричний тип раннього післяінфарктного ремоделювання (53,5% vs 11,5%), діастолічна дисфункція ЛШ «псевдонормального» типу (60,1% vs 9,6%), достовірне зниження глобальної систолічної функції (фракції викиду на 16,4%) та збільшення переднавантаження (кінцево-діастолічного тиску на 25,6%).

Доповнено наукові дані щодо особливостей раннього післяінфарктного ремоделювання при формуванні гострої аневризми з тромбом ЛШ, яка відрізняється від гострої аневризми без тромбу переважанням ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ (62,9% vs 44,7%) та діастолічної дисфункції «псевдонормального» (55,1% vs 64,9%) і рестриктивного (19,1% vs 2,1%) типів.

Уточнено наукові дані про те, що у хворих на гострий Q-ІМ з формуванням аневризми ЛШ, у порівнянні з пацієнтами без аневризми, має місце вірогідно ( $p < 0,05$ ) більш висока активність процесів системного запалення і деградації позаклітинного матриксу, що відображає підвищений вміст у сироватці крові фактора Віллебранда (на 14,1%), інтерлейкіну-6 (на 6,4%), матриксної металопротеїнази-9 (на 11,8%) на тлі дефіциту тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 (на 10,6%).

Доповнено наукові дані про те, що формування гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ, на відміну від гострої аневризми без тромбу, супроводжується активацією коагуляції та агрегації тромбоцитів, що відрізняється вірогідно ( $p < 0,05$ ) більшим рівнем фактора Віллебранда (на 19,3%), ступеня (на 10,5%) і швидкості (на 11,7%) адреналін-індукованої агрегації при наявності суттєво меншого часу агрегації тромбоцитів (на 26,5%) та рівня протеїну С (на 16,2%).

Доведено, що, за даними багатфакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса, незалежними предикторами формування гострої аневризми ЛШ у

хворих на Q-ІМ є тривалість корегованого інтервалу QT, індекси сферичності та локальної скорочувальної здатності ЛШ, рівень ММП-9, ІІ-6; незалежними предикторами формування гострої аневризми з тромбом ЛШ є індекс локальної скорочувальної здатності, кінцево-діастолічний індекс, рівень фактора Віллебранда, протеїну С; незалежними предикторами госпітальної летальності хворих на гострий Q-ІМ є сумарна кількість епізодів вентрикулярної тахікардії за добу, тиск заклинювання легеневих капілярів, рівень ММП-9, фібриногену; незалежними предикторами смертності хворих впродовж року після Q-ІМ є сумарна кількість епізодів групової вентрикулярної екстрасистоїї за добу, тривалість корегованого інтервалу QT, індекс локальної скорочувальної здатності міокарда ЛШ, рівень ТІМП-1.

Вперше встановлено, що при сумісному застосуванні на тлі базисної терапії хворих на Q-ІМ блокатора бета-адренорецепторів з перших годин захворювання знижується відносний ризик формування гострої аневризми ЛШ.

Доповнено наукові дані про те, що при проведенні ТЛТ до 2 годин від початку захворювання, призначенні високих доз статинів, селективного антагоніста альдостерону, блокатора бета-адренорецепторів знижується відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб ранньої діагностики аневризми лівого шлуночка у хворих на гострий Q-ІМ, який дає змогу за допомогою еходоплеркардіографії виявити сегменти з порушеною скоротливою здатністю і розрахувати індекс порушення локальної скоротливої здатності як суму балів, що характеризує кожний уражений сегмент, поділену на загальну кількість уражених сегментів, і при значенні цього відношення більше 2,3 діагностувати аневризму ЛШ (Патент України на корисну модель №61415 від 25.07.2011 року). На підставі результатів дослідження визначено провідні предиктори розвитку гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, корекція яких дозволить зменшити ризик її формування. Проведеними клінічними дослідженнями обґрунтовані шляхи оптимізації фармакотерапії Q-інфаркту міокарда з метою попередження формування гострої аневризми, зменшення госпітальної летальності та річної смертності: сумісне застосування тромболітичної терапії до двох годин від початку захворювання (внутрішньовенна інфузія 1,5 млн. Од стрептокінази в 100 мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин), подвійної антиагрегантної (аспірин у навантажувальній дозі 325 мг, з наступним переходом на 100 мг/добу, та клопідогрель 300 мг одноразово – навантажувальна доза, з наступним прийомом 75 мг/добу), антикоагулянтної (нефракціонований гепарин внутрішньовенно болюс 60 Од/кг маси тіла з наступною внутрішньовенною інфузією в дозі 12 Од/кг/годину протягом 24 годин під контролем АЧТЧ),

гіполіпідемічної (аторвастатин в дозі > 40 мг/добу або розувастатин в дозі > 20 мг/добу) терапії, блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (раміприл в дозі 5 мг/добу чи вальсартан в дозі 160 мг/добу), селективного антагоніста альдостерону (еплеренон в дозі 25 мг/добу), бета-адреноблокатора (бісопролол в дозі 5 мг/добу).

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних відділень КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя», КУ «6-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, КУ «Центральна лікарня Орджонікідзевського району» м. Запоріжжя, «Запорізької обласної клінічної лікарні» Запорізької обласної ради, КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпропетровської обласної ради, КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Харків», відділення ішемічної хвороби серця КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, КУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер», КУ «Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер», КЗ Херсонської обласної ради «Обласний кардіологічний диспансер», відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, інфарктних відділень КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя», КЗ «Сумський обласний кардіологічний диспансер», кардіологічного центру ЗКВ «Миколаївська обласна лікарня».

Теоретичні положення і практичні рекомендації включені у навчальний процес на кафедрах внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету, терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», сімейної та соціальної медицини, сімейної медицини з курсами пропедевтики внутрішніх хвороб та ендокринології, внутрішньої медицини післядипломної освіти медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений патентний пошук та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення дослідження. Дисертант самостійно провів підбір пацієнтів, клінічне та інструментальне обстеження, забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А. В.) при безпосередній участі автора. Здобувач самостійно статистично опрацював та проаналізував результати досліджень, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні положення та висновки, оформив дисертацію. Автор самостійно підготував наукові матеріали до публікації, забезпечив



впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на XI, XII, XIV, XV, XVI Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015), Національних конгресах «Людина та ліки – Україна» (м. Київ, 2014, 2015), Всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011» (м. Запоріжжя, 2011), «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013» (м. Запоріжжя, 2013), «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014» (м. Запоріжжя, 2014), міжнародних науково-практичних конференціях «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Одеса, 2013), «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (м. Одеса, 2013), «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 2013), «Досягнення медичної науки як стабільності розвитку медичної практики» (м. Дніпропетровськ, 2013), I міжнародній конференції молодих вчених та студентів «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (м. Запоріжжя, 2012), III з'їзді з медицини невідкладних станів «Гострі невідкладні стани в практиці лікаря: діагностика, лікування, профілактика» (м. Вінниця, 2012), VII Південноукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми атеросклерозу: від гіпотез до фактів» (м. Одеса, 2012), 72 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 2012), Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные вопросы медицинской науки», присвяченій 70-річчю проф. А. А. Чумакова (м. Ярославль, 2012), II Регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук – 2013» (м. Запоріжжя, 2013), IX Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2015).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3, інфекційних хвороб, внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету 27 листопада 2015 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукових праці, з них 21 стаття – у фахових наукових виданнях України, 3 – у виданнях іноземних держав, 15 – в журналах України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 1 патент України на корисну модель, 18 робіт в наукових

збірниках і матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів, конференцій, 22 праці – без співавторів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 311 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 65 таблицями і 44 рисунками. Список використаної літератури містить 407 джерел, з них 191 кирилицею та 216 латиною, що займає 50 сторінок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Матеріали наукової роботи ґрунтуються на результатах обстеження 327 хворих на гострий Q-інфаркт у віці від 47 до 79 років, медіана віку 64,7 (53,2; 73,6) року, чоловіки 55,1% (180 осіб), жінки 44,9% (147 осіб): 253 хворих з аневризмою ЛШ, медіана віку 65,2 (54,9; 75,2) року, чоловіки 54,5% (138 осіб), жінки – 45,5% (115 осіб) та 74 пацієнти без аневризми ЛШ (група зіставлення), медіана віку 62,3 (51,2; 75,8) року, чоловіки 62,2% (46 осіб), жінки – 37,8% (28 осіб).

Діагноз «Гострий Q-інфаркт міокарда» встановлювали за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними (ензимологічними) критеріями, згідно з наказами МОЗ України № 436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)» та № 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».

Відповідно до мети та задач дослідження хворі на Q-інфаркт міокарда з аневризмою ЛШ були розподілені на групи: перша група (АЛШ) – 164 пацієнти з Q-інфарктом міокарда з аневризмою, локалізованою на передній стінці ЛШ: медіана віку 63,8 (54,9; 74,9) року, 93 чоловіка, 71 жінка; друга група (АЛШТ) – 89 хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою, локалізованою на передній стінці ЛШ, та тромбом, розташованим у ділянці аневризми: медіана віку 65,9 (55,3; 75,2) року, 58 чоловіків, 31 жінка. Контрольну групу склали 38 практично здорових осіб без клінічних та електрокардіографічних ознак ішемічної хвороби серця, що були зіставні за віком та статтю з хворими на Q-ІМ.

В залежності від часу, що минув від початку захворювання до проведення ТЛТ за допомогою стрептокінази (Фармакіназа, виробник Фармак, Україна), хворих розподілили на підгрупи: 44 хворих, що отримали тромболітичну

терапію у перші 2 години від початку захворювання, 52 пацієнти з експозицією від 2 до 6 годин, 38 осіб, яким було проведено ТЛТ від 6 до 12 годин.

Залежно від отриманого антиагрегантного препарату хворих розподілили на підгрупи: 64 хворих, що отримали подвійну антиагрегантну терапію аспірином (Аспірин Кардіо, виробник Bayer, Німеччина) в навантажувальній дозі 300 мг, з наступним переходом 100 мг внутрішньо 1 раз на добу, та клопідогрелем (Плавикс, виробник Sanofi, Франція) 300 мг одноразово – навантажувальна доза, з наступним прийомом 75 мг внутрішньо 1 раз на добу; 31 пацієнт, який отримав аспірин (Аспірин Кардіо, виробник Bayer, Німеччина) в навантажувальній дозі 300 мг, з наступним переходом на 100 мг внутрішньо 1 раз на добу; 28 хворих, яких лікували за допомогою клопідогрелю (Плавикс, виробник Sanofi, Франція) 300 мг одноразово – навантажувальна доза, з наступним прийомом 75 мг внутрішньо 1 раз на добу.

Залежно від отриманого антитромботичного препарату хворих розподілили на підгрупи: 52 хворих, що отримали в якості антикоагулянта фондапаринукс натрію (Арікстра, виробник GlaxoSmithKline, Англія) 2,5 мг внутрішньовенний болюс з подальшим підшкірним введенням 2,5 мг 1 раз на добу, 5 днів; 61 пацієнт, який отримав еноксапарин натрію (Клексан, виробник Sanofi, Франція) 30 мг внутрішньовенно болюсно, а через 15 хвилин 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин, 5 днів; 54 хворих, яких лікували за допомогою нефракціонованого гепарину (Гепарин, виробник Індар, Україна) 60 Од./кг внутрішньовенно болюсно (максимум 4000 Од.) з подальшою внутрішньовенною інфузією 12 Од./кг (максимум 1000 Од./год.) впродовж 24 годин, цільовий АЧТЧ 50-70 сек. або у 1,5-2,0 рази більше контролю, поточний контроль здійснювали через 3, 6, 12 та 24 год. Застосування тромболітичної терапії не впливало на вибір антикоагулянта (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.).

В залежності від режиму дозування статинів хворі на Q-ІМ розподілені на такі підгрупи: 108 осіб – низькодозовий режим за допомогою аторвастатину (Торвакард, виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу або розувастатину (Розукард, виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 10 мг/добу, які призначались при наявності підвищеного сироваткового рівня печінкових ферментів, наявності в анамнезі міалгій, вірусних гепатитів В і С; 97 осіб – середньодозовий із застосуванням аторвастатину (Торвакард, виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 40 мг/добу або розувастатину (Розукард, ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу; 42 особи – високодозовий з використанням аторвастатину (Торвакард, виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 80 мг/добу або розувастатину (Розукард, ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 40 мг/добу.

Залежно від отриманого інгібітора АПФ / блокатора рецепторів ангіотензину хворих розподілили на підгрупи: 57 хворих, що отримали

інгібітор АПФ раміприл (Рамізес, виробник ВАТ «Фармак», Україна) у середній добовій дозі  $5,63 \pm 1,07$  мг per os; 50 пацієнтів, які приймали вальсартан (Вальсакор, виробник KRKA, Словенія) у середній добовій дозі  $147,52 \pm 32,65$  мг per os; 45 хворих, які за різних причин не приймали інгібітор АПФ / БРА.

Залежно від отриманого блокатора рецепторів альдостерону хворих розподілили на підгрупи: 30 хворих, що отримали селективний блокатор рецепторів альдостерону еплеренон (Еплетор, виробник Борщагівський ХФЗ, Україна) у середній добовій дозі  $34,87 \pm 3,42$  мг per os; 32 пацієнти, які приймали неселективний блокатор рецепторів альдостерону спіронолактон (Верошпірон, виробник Richter Gedeon Ltd, Угорщина) у середній добовій дозі  $84,31 \pm 12,43$  мг per os; 27 хворих, які лікувались петлевым діуретиком торасемідом (Трифас, Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина) у середній добовій дозі  $17,46 \pm 2,27$  мг per os.

Залежно від отриманого бета-адреноблокатора хворих розподілили на підгрупи: 161 хворий, який отримав селективний блокатор бета-адренорецепторів бісопролол (Бісопрол, виробник ВАТ «Фармак», Україна) у середній добовій дозі  $5,25 \pm 1,34$  мг per os; 39 хворих, які не отримали блокатор бета-адренорецепторів за наявності абсолютних протипоказань.

Після виписки зі стаціонару за хворими здійснювався амбулаторний нагляд. Через 12 місяців під час телефонного контакту проводились дослідження виживаності пацієнтів та розвитку несприятливих серцево-судинних подій. При досягненні кінцевої точки дослідження (смерть від кардіоваскулярних причин) хворі виключалися зі спостереження.

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних і інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами (накази МОЗ України № 436 від 03.07.2006 та № 455 від 02.07.2014). На базі Навчального медико-лабораторного центру імуноферментним методом здійснювали визначення рівня фактора Віллебранда (Technoclone GmbH, Австрія), протеїну С (Technoclone GmbH, Австрія), молекул судинної адгезії sVCAM-1 (Bender MedSystems, Австрія), інтерлейкіну-1-бета та -6 (Bender MedSystems, Австрія), колагенів I та III типу (Cloud-Clone Corp., США), матриксної металопротеїнази-9 (Bender MedSystems, Австрія), інгібітора матриксної металопротеїнази-1 (Bender MedSystems, Австрія) у сироватці крові. Всі вищезгадані реактиви використовувались згідно з інструкцією для проведення аналізу, що надавалась до набору. На базі біохімічної лабораторії Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя досліджувалась адреналін-індукована агрегація тромбоцитів, рівень тропоніну I, фібриногену, протромбіну на автоматичному

імунохемілюмінісцентному аналізаторі AP 2110 (ЗАТ «СОЛАР», Білорусь). На базі інфарктного відділення Миської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: ЕКГ в динаміці за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» (ХАІ-Медіка, Харків, Україна), еходоплеркардіоскопію на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія), використовувався датчик з фазовою решіткою RA230E 2-4 МГц за загальноприйнятою методикою, добове моніторування ЕКГ та АТ за методом Холтера за допомогою портативної системи DiaCard 2,0 (АТЗТ “Сольвейг”, Україна).

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного) або  $Me$  (25-75 %) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції (r) Пірсона і Спірмена,  $\phi$ -коефіцієнт для оцінки зв'язку бінарних ознак. Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve). Прогностичну значущість показників щодо настання несприятливих кардіоваскулярних подій (кінцевих точок) оцінювали за відносним ризиком (ВР) з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Для визначення незалежних предикторів настання несприятливих кардіоваскулярних подій використовували покроковий багатофакторний регресійний аналіз пропорціональних ризиків Кокса з визначенням стандартизованих регресійних коефіцієнтів –  $\beta$  та визначення їх експонент, які відображають зростання ризику настання очікуваної події при зміні значення чинника на одну одиницю. Для оцінки функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейєра. Для порівняння виживаності в групах використовувався Log-rank-тест. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .



**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз клінічного перебігу у хворих на Q-ІМ з аневризмою ЛШ (АЛШ), порівняно з пацієнтами без АЛШ, дозволив виявити достовірне переважання атипових варіантів початку захворювання (на 13,5%;  $\chi^2=7,9$ ;  $p<0,05$ ), наявність в анамнезі цукрового діабету (28,5% vs 16,2%;  $\chi^2=8,7$ ;  $p<0,05$ ), артеріальної гіпертензії (45,1% vs 32,4%;  $\chi^2=9,2$ ;  $p<0,05$ ) та паління (32,4% vs 20,3%;  $\chi^2=8,1$ ;  $p<0,05$ ), при об'єктивному обстеженні офісних значень САТ (на 14,0%;  $p<0,05$ ) і ДАТ (на 5,9%;  $p<0,05$ ), ЧСС (на 16,1%;  $p<0,05$ ), кількості пацієнтів, що мали вологі хрипи у легенях (на 15,5%;  $\chi^2=7,0$ ;  $p<0,05$ ), акцент II тону над аортою (на 10,2%;  $\chi^2=5,5$ ;  $p<0,05$ ), ритм галопу (на 13,8%;  $\chi^2=5,2$ ;  $p<0,05$ ), шум тертя перикарду (на 7,7%;  $\chi^2=8,3$ ;  $p<0,05$ ), систолічний шум над верхівкою (на 20,7%;  $\chi^2=7,8$ ;  $p<0,01$ ), збільшення розмірів печінки (на 7,5%;  $\chi^2=6,2$ ;  $p<0,05$ ), набухання вен шиї (на 7,5%;  $\chi^2=6,5$ ;  $p<0,05$ ) та набряк гомілок (на 8,4%;  $\chi^2=5,1$ ;  $p<0,05$ ), що вказує на переважання клінічних проявів серцевої недостатності у хворих на Q-ІМ з АЛШ на тлі клінічних проявів гіперсимпатикотонії. У хворих на Q-ІМ з аневризмою та тромбом ЛШ (АЛШТ), у порівнянні з АЛШ, достовірно частіше виявляли перенесений Q-ІМ (на 11,8%;  $\chi^2=7,2$ ;  $p<0,05$ ), паління (на 10,6%;  $\chi^2=5,1$ ;  $p<0,05$ ) в анамнезі, вислуховували ритм галопу (на 10,7%;  $\chi^2=5,1$ ;  $p<0,05$ ) та систолічний шум над верхівкою серця (на 9,8%;  $\chi^2=4,5$ ;  $p<0,05$ ), що є ранніми клінічними ознаками дилатації порожнини ЛШ, та нефатальні ускладнення гострого періоду Q-ІМ (на 15,5%;  $\chi^2=8,3$ ;  $p<0,05$ ). У хворих на Q-ІМ з АЛШ, у порівнянні з хворими без АЛШ, частіше фіксували фібриляцію шлуночків (на 7,1%;  $\chi^2=4,2$ ;  $p<0,05$ ), шлуночкову тахікардію (на 4,7%;  $\chi^2=9,2$ ;  $p<0,05$ ), шлуночкову екстрасистолію (на 8,1%;  $\chi^2=9,5$ ;  $p<0,05$ ). У хворих на Q-ІМ з АЛШ, на відміну від пацієнтів без АЛШ, показник госпітальної летальності був більшим у 2,0 рази ( $\chi^2=10,2$ ;  $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,05$ ), переважали такі причини смерті, як фібриляція шлуночків (у 2,7 рази;  $\chi^2=12,0$ ;  $p<0,05$ ) та розрив міокарда (у 3,2 рази;  $\chi^2=13,5$ ;  $p<0,05$ ).

Під час аналізу показників комбінованого добового моніторування ЕКГ та АТ у хворих на Q-ІМ з АЛШ встановлено достовірно нижчі, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, значення часових показників варіабельності серцевого ритму та потужності HF (на 18,6%;  $p<0,05$ ) на тлі більших значень потужності VLF (на 20,7%;  $p<0,05$ ), LF (на 25,4%;  $p<0,01$ ) та їх співвідношення LF/HF (на 34,8%;  $p<0,05$ ). Це свідчить про дерегуляцію роботи вегетативної нервової системи серця у хворих після Q-ІМ, що відображає зсув симпатопарасимпатичного балансу у напрямку симпатичної активації і зменшення вагусного тону. Трикутний індекс був суттєво нижчим в групі хворих на Q-ІМ з АЛШ у порівнянні з пацієнтами без АЛШ (на 31,9%;  $p<0,05$ ). Він є мірою потужності впливу нейрогуморальної регуляції, що підтверджує закономірності, виявлені за допомогою часового та спектрального аналізу. За

умови формування гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ, на відміну від хворих без тромбу, встановлено достовірне переважання ЧСС (на 11,2%;  $p < 0,05$ ) та індикатора симпатичного впливу LF (на 9,8%;  $p < 0,05$ ). У хворих на Q-ІМ з АЛШ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, відмічено достовірне переважання кількості поодиноких (у 2,2 рази;  $p < 0,001$ ), парних (у 2,8 рази;  $p < 0,01$ ), групових (у 8,1 рази;  $p < 0,001$ ), ранніх (у 2,8 рази;  $p < 0,01$ ), за типом бігемінії (у 6,8 рази;  $p < 0,001$ ) вентрикулярних екстрасистол, вентрикулярної тахікардії (у 6,9 рази;  $p < 0,001$ ). Порівняння тривалості корегованого інтервалу QT встановило його суттєве переважання (на 13,3%;  $p < 0,05$ ) у хворих на Q-ІМ з АЛШ на відміну від пацієнтів без АЛШ. Суттєвих відмінностей у групі хворих з АЛШТ не встановлено. На відміну від хворих на Q-ІМ без АЛШ, у хворих з АЛШ виявлено суттєве переважання варіабельності САТ (на 17,0%;  $p < 0,05$ ) і ДАТ (на 45,1%;  $p < 0,01$ ), індексу часу САТ (на 32,4%;  $p < 0,05$ ) і ДАТ (на 21,8%;  $p < 0,05$ ), індексу площі САТ (на 77,4%;  $p < 0,01$ ) і ДАТ (на 39,7%;  $p < 0,05$ ) на тлі суттєво нижчих значень добового індексу САТ (на 75,2%;  $p < 0,01$ ) і ДАТ (на 72,3%;  $p < 0,05$ ), що сприяло частішому формуванню у хворих на Q-ІМ з АЛШ прогностично несприятливих добових профілів найт-пікер для САТ (на 19,0%;  $\chi^2 = 12,1$ ;  $p < 0,01$ ). У групі хворих з АЛШТ також домінували прогностично несприятливі добові профілі типу найт-пікер і нон-діпер, але достовірних відмінностей від групи хворих АЛШ не виявлено.

При порівнянні структурно-функціональних показників серця хворих на Q-ІМ з АЛШ з пацієнтами без АЛШ виявлено ознаки переважання дилатації (кінцево-діастолічний індекс ЛШ більше на 15,2%;  $p < 0,01$ ; кінцево-систоличний індекс ЛШ – на 16,2%;  $p < 0,05$ ) та сферизації ЛШ (індекс сферичності більше на 26,1%;  $p < 0,05$ ). Означені зміни супроводжувались переважанням внутрішньоміокардіального напруження (на 16,5%;  $p < 0,05$ ) та жорсткості міокарда (на 21,4%;  $p < 0,05$ ), зростанням показників переднавантаження (кінцево-діастолічний тиск більше на 25,6%;  $p < 0,05$ ; середній тиск у легеневій артерії – на 25,3%;  $p < 0,05$ ; тиск заклинювання легеневих капілярів – на 32,7%;  $p < 0,05$ ) на тлі менших показників систолічної функції (фракція викиду – на 16,4%;  $p < 0,05$ ) та скорочувальної здатності (індекс локальної скорочувальної здатності – на 32,5%;  $p < 0,05$ ). У хворих на Q-ІМ з АЛШ, на відміну від пацієнтів без АЛШ, частіше виявляли ремоделювання ЛШ за ексцентричним типом (на 34,2%;  $\chi^2 = 12,5$ ;  $p < 0,01$ ).

Зіставлення показників хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ дало змогу встановити у підгрупі АЛШТ суттєве переважання процесів дилатації і сферизації ЛШ, що підтверджується більшим кінцево-діастолічним (на 6,9%;  $p < 0,05$ ) та кінцево-систоличним (на 7,1%;  $p < 0,05$ ) індексами ЛШ, індексом маси міокарда ЛШ (на 4,9%;  $p < 0,05$ ); збільшенням переднавантаження ЛШ (індекс жорсткості міокарда більше на 19,4%;  $p < 0,05$ ; середній тиск у легеневій артерії –

на 8,7%;  $p < 0,05$ ) та домінуванням хворих з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ (62,9% vs 45,1% хворих;  $\chi^2 = 8,6$ ;  $p < 0,05$ ).

При порівнянні показників діастолічного наповнення ЛШ хворих на Q-ІМ з АЛШ з групою хворих без АЛШ встановлено достовірне переважання швидкості потоку раннього наповнення ЛШ (на 88,1%;  $p < 0,01$ ), співвідношення швидкостей потоків раннього наповнення та систоли передсердь (у 3,3 рази;  $p < 0,001$ ) на тлі менших значень швидкості потоку систоли передсердь (на 45,9%;  $p < 0,05$ ), часу ізоволюмічного розслаблення (у 2,1 рази;  $p < 0,05$ ), часу уповільнення мітрального потоку (на 29,2%;  $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєве порушення діастолічної функції ЛШ. При цьому серед хворих на Q-ІМ з АЛШ достовірно домінував «псевдонормальний» (на 55,1%;  $\chi^2 = 14,7$ ;  $p < 0,001$ ) тип діастолічного наповнення ЛШ. Отже, у хворих на Q-ІМ з АЛШ діастолічна дисфункція розвивалась переважно за «псевдонормальним» типом. У групі хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШТ, на відміну від хворих з АЛШ, встановлено переважання швидкості потоку раннього наповнення ЛШ (на 19,7%;  $p < 0,05$ ), співвідношення швидкостей потоків раннього наповнення та систоли передсердь (на 12,6%;  $p < 0,05$ ), їх інтегралів (на 31,2%;  $p < 0,01$ ) на тлі суттєво менших значень швидкості потоку систоли передсердь (на 17,4%;  $p < 0,05$ ), її інтегралу (на 25,2%;  $p < 0,05$ ), часу ізоволюмічного розслаблення (на 12,4%;  $p < 0,05$ ), що призводить до формування діастолічної дисфункції ЛШ переважно «псевдонормального» (55,1% vs 64,9%;  $\chi^2 = 7,5$ ;  $p < 0,05$ ) і рестриктивного (19,1% vs 2,5%;  $\chi^2 = 11,3$ ;  $p < 0,05$ ) типів.

При порівнянні показників стану позаклітинного матриксу хворих на Q-ІМ з АЛШ з пацієнтами без АЛШ виявлено переважання вмісту ММП-9 (на 11,8%;  $p < 0,05$ ) на тлі достовірно меншого рівня ТІМП-1 (на 10,6%;  $p < 0,05$ ); щодо колагенів I і III типів суттєвої різниці не встановлено, що свідчить про переважання процесів деградації сполучної тканини у цієї категорії хворих вже з перших годин післяінфарктного ремоделювання. Достовірних відмінностей у групі хворих з АЛШТ не виявлено. Під час вивчення стану системного запалення та гемостазу у групі хворих на Q-ІМ з АЛШ порівняно з пацієнтами без АЛШ встановлено достовірне переважання вмісту ІЛ-6 (на 6,4%;  $p < 0,05$ ), фактора Віллебранда (на 14,1%;  $p < 0,05$ ). Формування тромбу у порожнині АЛШ супроводжувалось достовірним переважанням концентрації ІЛ-6 (на 8,2%;  $p < 0,05$ ), фактора Віллебранда (на 30,6%;  $p < 0,05$ ), фібриногену (на 5,6%;  $p < 0,05$ ) та суттєво меншого рівня протеїну С (на 12,1%;  $p < 0,05$ ), що свідчить про наявність у цієї категорії хворих не тільки гострої фази системного запалення, але й високого протромбогенного потенціалу. У хворих на Q-ІМ з АЛШ, на відміну від пацієнтів без АЛШ, встановлено суттєве переважання ступеня (на 19,6%;  $p < 0,05$ ) і швидкості (на 20,6%;  $p < 0,05$ ) на тлі меншого часу (на 31,3%;  $p < 0,05$ ) адреналін-індукованої агрегації

тромбоцитів, що свідчить про суттєве зростання агрегаційної активності крові хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШ. У хворих на Q-ІМ з підгрупи АЛШТ, порівняно з пацієнтами з підгрупи АЛШ, встановлено вірогідне переважання ступеня (на 10,5%;  $p < 0,05$ ) і швидкості (на 11,7%;  $p < 0,05$ ) на тлі меншого часу (на 26,5%;  $p < 0,05$ ) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Отже, у хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШ, виявлено зростання ступеня і швидкості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на тлі зниження її часу. Найвагомішими ці зміни були у підгрупі хворих на Q-ІМ з АЛШТ.

У хворих на Q-ІМ з формуванням гострої аневризми ЛШ має місце прямий кореляційний зв'язок рівня ММП-9 із сумарною кількістю групових вентрикулярних екстрасистол ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ), тривалістю корегованого інтервалу QT ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ), індексом часу САТ ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), індексом площі САТ ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ), кінцево-діастолічним розміром ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,05$ ), індексом сферичності ЛШ ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ), тиском заклинювання легеневих капілярів ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) і зворотній – з індикатором наднизької частоти спектру VLF ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), співвідношенням LF/HF ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), варіабельністю САТ ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) і ДАТ ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), відносною товщиною стінок ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), часом ізвольомічного розслаблення ЛШ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); прямий зв'язок рівня ТІМП-1 з тривалістю корегованого інтервалу QT ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ), індексом сферичності ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), тиском заклинювання легеневих капілярів ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ) і зворотній – з добовим індексом САТ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), ударним індексом ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); прямий зв'язок рівня ІЛ-6 з середньою ЧСС ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), кількістю епізодів вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ), тривалістю корегованого інтервалу QT ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ) і зворотній – з VLF ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), фракцією викиду ЛШ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); рівень фактора Віллебранда прямо корелює з кінцево-діастолічним тиском ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ) і зворотно – з VLF ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведення ROC-аналізу дозволило виявити маркери, які мають достовірне прогностичне значення відносно формування АЛШ у гострому періоді Q-ІМ, що стало підґрунтям для визначення залежних і незалежних прогностичних чинників формування АЛШ за допомогою однофакторного і багатофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса. В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо формування АЛШ у гострому періоді Q-ІМ: середня ЧСС за добу (ВР=2,35; 95% ДІ=1,32-4,18;  $p = 0,004$ ), LF/HF за ніч (ВР=2,76; 95% ДІ=1,61-4,73;  $p = 0,022$ ), сумарна кількість групових вентрикулярних екстрасистол (ВР=2,69; 95% ДІ=1,87-3,87;  $p = 0,007$ ), тривалість корегованого інтервалу QT (ВР=3,42; 95% ДІ=2,15-5,44;  $p = 0,001$ ), кінцево-діастолічний індекс ЛШ (ВР=2,17;

95% ДІ=1,33-3,54;  $p=0,005$ ), індекс сферичності (ВР=2,69; 95% ДІ=1,82-3,98;  $p=0,008$ ), тиск заклинювання легеневих капілярів (ВР=1,87; 95% ДІ=1,42-2,47;  $p=0,031$ ), індекс локальної скорочувальної здатності (ВР=3,22; 95% ДІ=2,19-4,73;  $p=0,0001$ ), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ та систоли передсердь (ВР=2,45; 95% ДІ=2,14-2,81;  $p=0,002$ ), рівень ММП-9 (ВР=1,95; 95% ДІ=1,65-2,31;  $p=0,041$ ), ІЛ-6 (ВР=2,14; 95% ДІ=1,45-3,15;  $p=0,023$ ), фактора Віллебранда (ВР=2,56; 95% ДІ=1,83-3,59;  $p=0,008$ ). При побудові багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса визначено фактори, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик, і є незалежними предикторами (рис. 1) формування АЛШ у гострому періоді Q-ІМ.

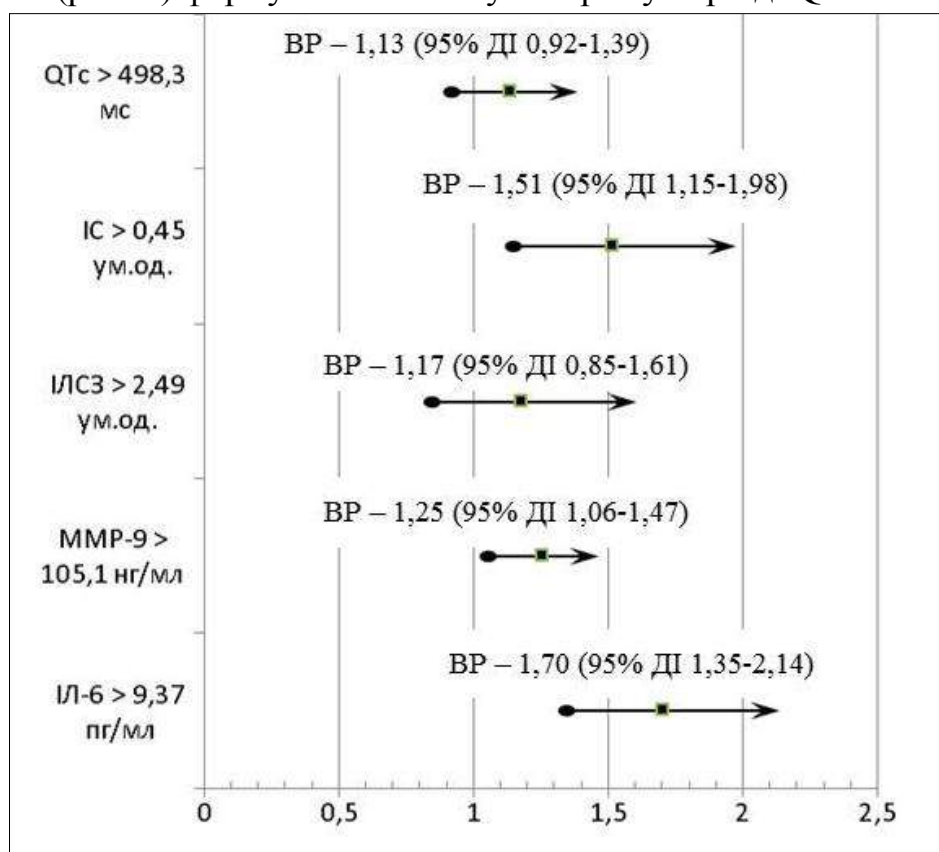


Рис. 1. Незалежні предиктори формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Встановлено, що ризик формування аневризми ЛШ у гострому періоді Q-ІМ достовірно збільшується при відхиленні на одиницю від оптимальної точки розподілу тривалості корегованого інтервалу QT (QTc) > 498,3 мс – у 1,13 раза (95% ДІ 0,92-1,39;  $p=0,03$ ), індексу сферичності (ІС) ЛШ > 0,45 ум.од. – у 1,51 раза (95% ДІ 1,15-1,98;  $p=0,007$ ), індексу локальної скорочувальної здатності (ІЛСЗ) > 2,49 ум.од. – у 1,17 раза (95% ДІ 0,85-1,61;  $p=0,046$ ), рівня ММП-9 > 105,1 нг/мл – у 1,25 раза (95% ДІ 1,06-1,47;  $p=0,023$ ), рівня ІЛ-6 > 9,37 пг/мл – у 1,70 раза (95% ДІ 1,35-2,14;  $p=0,004$ ).



За допомогою однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику формування АЛШТ у гострому періоді Q-ІМ: середня ЧСС за добу (BP=2,12; 95% ДІ=1,13-3,98; p=0,031), сумарна кількість групових вентрикулярних екстрасистол (BP=2,34; 95% ДІ=1,56-3,52; p=0,012), кінцево-діастолічний індекс ЛШ (BP=2,49; 95% ДІ=1,54-4,02; p=0,009), індекс сферичності (BP=2,23; 95% ДІ=1,32-3,76; p=0,021), індекс локальної скорочувальної здатності (BP=3,69; 95% ДІ=3,01-4,52; p=0,006), рівень фактора Віллебранда (BP=3,14; 95% ДІ=2,31-4,27; p=0,003), протеїну С (BP=2,08; 95% ДІ=1,09-3,95; p=0,023), ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (BP=1,96; 95% ДІ=1,36-2,83; p=0,035). При побудові багатфакторної моделі пропорційних ризиків Кокса визначено чинники, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик і є незалежними предикторами формування аневризми і тромбу ЛШ у гострому періоді Q-ІМ (рис. 2).

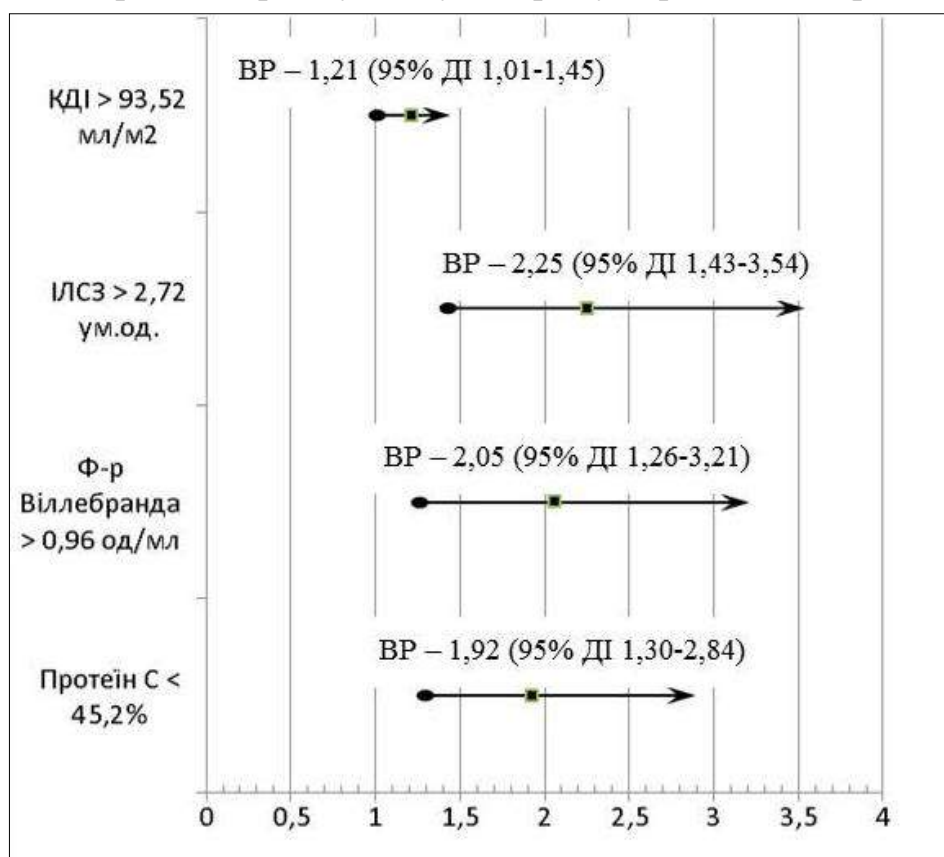


Рис. 2. Незалежні предиктори формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Встановлено, що ризик формування аневризми і тромбу ЛШ у гострому періоді Q-ІМ достовірно збільшується при відхиленні на одиницю від оптимальної точки розподілу кінцево-діастолічного індексу (КДІ) > 93,52 мл/м<sup>2</sup> – у 1,21 раза (95% ДІ 1,01-1,45; p=0,043), індексу локальної скорочувальної здатності (ІЛСЗ) > 2,72 ум.од. – у 2,25 раза (95% ДІ 1,43-3,54; p=0,001), рівня

фактора Віллебранда  $> 0,96$  од/мл – у 2,05 раза (95% ДІ 1,26-3,21;  $p=0,023$ ) та протеїну С  $< 45,2\%$  – у 1,92 раза (95% ДІ 1,30-2,84;  $p=0,035$ ).

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, які мають достовірне прогностичне значення щодо госпітальної летальності у хворих на Q-ІМ: середня ЧСС за добу (ВР=2,63; 95% ДІ=1,67-4,15;  $p=0,028$ ), сумарна кількість епізодів шлуночкової тахікардії за добу (ВР=2,34; 95% ДІ=1,35-4,06;  $p=0,002$ ), співвідношення LF/HF за добу (ВР=2,21; 95% ДІ=1,34-3,65;  $p=0,014$ ), фракція викиду ЛШ (ВР=3,27; 95% ДІ=2,16-4,95;  $p=0,031$ ), тиск заклинювання легеневих капілярів (ВР=2,95; 95% ДІ=1,69-5,14;  $p=0,012$ ), час уповільнення періоду раннього наповнення ЛШ (ВР=1,99; 95% ДІ=1,22-3,25;  $p=0,036$ ), рівень ММП-9 (ВР=1,78; 95% ДІ=1,08-2,94;  $p=0,006$ ), фібриногену (ВР=2,15; 95% ДІ=1,19-3,88;  $p=0,001$ ), ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (ВР=2,32; 95% ДІ=1,50-3,59;  $p=0,009$ ). При побудові багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса визначено чинники, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик і є незалежними предикторами госпітальної летальності хворих на гострий Q-ІМ. Встановлено, що ризик госпітальної летальності у хворих на Q-ІМ достовірно збільшується при відхиленні на одиницю від оптимальної точки розподілу сумарної кількості епізодів вентрикулярної тахікардії за добу  $> 12,3$  еп/доб – у 2,07 раза (95% ДІ 1,56-2,75;  $p=0,014$ ), тиску заклинювання легеневих капілярів  $> 12,56$  мм рт.ст. – у 1,67 раза (95% ДІ 1,24-2,25;  $p=0,002$ ), рівня ММП-9  $> 108,8$  нг/мл – у 2,56 раза (95% ДІ 1,92-3,41;  $p=0,004$ ), фібриногену  $> 4,91$  г/л – у 1,19 раза (95% ДІ 1,01-1,40;  $p=0,043$ ).

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо смертності хворих впродовж року після Q-ІМ: середня ЧСС за добу (ВР=1,98; 95% ДІ=1,18-3,31;  $p=0,007$ ), сумарна кількість епізодів групової вентрикулярної екстрасистоїї за добу (ВР=3,45; 95% ДІ=2,38-5,01;  $p=0,014$ ), тривалість корегованого інтервалу QT (ВР=2,56; 95% ДІ=1,92-3,42;  $p=0,032$ ), фракція викиду ЛШ (ВР=2,95; 95% ДІ=2,07-4,20;  $p=0,011$ ), індекс локальної скорочувальної здатності (ВР=3,03; 95% ДІ=1,68-5,47;  $p=0,042$ ), середній тиск у легеневій артерії (ВР=2,77; 95% ДІ=1,68-4,55;  $p=0,009$ ), час уповільнення періоду раннього наповнення (ВР=1,73; 95% ДІ=1,20-2,49;  $p=0,037$ ), рівень ТІМП-1 (ВР=2,12; 95% ДІ=1,26-3,56;  $p=0,023$ ), колагену І типу (ВР=2,79; 95% ДІ=1,98-3,92;  $p=0,012$ ), інтерлейкіну-1-бета (ВР=2,23; 95% ДІ=1,59-3,12;  $p=0,005$ ). При побудові багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса визначено чинники, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик і є незалежними предикторами смертності хворих впродовж року після Q-ІМ. Встановлено, що ризик річної смертності у хворих на Q-ІМ достовірно збільшується при відхиленні на одиницю від оптимальної точки розподілу сумарної

кількості епізодів групової вентрикулярної екстрасистоїї за добу  $> 15,3$  еп/доб – у 1,4 раза (95% ДІ 1,14-1,72;  $p=0,032$ ), тривалості корегованого інтервалу QT  $> 510,2$  мс – у 1,32 раза (95% ДІ 1,09-1,60;  $p=0,017$ ), індексу локальної скорочувальної здатності міокарда ЛШ  $> 2,51$  ум.од. – у 1,84 раза (95% ДІ 1,29-2,63;  $p=0,014$ ), рівня ТІМІ-1  $< 56,8$  нг/мл – у 1,70 раза (95% ДІ 1,17-2,46;  $p=0,022$ ).

Для оцінки ефективності комплексного лікування хворих на гострий Q-ІМ нами проведено субаналіз за видами терапевтичних втручань: тромболітична, антиагрегантна, антикоагулянтна, гіполіпідемічна (статири) терапія, блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антиальдостеронові засоби і бета-адреноблокатори.

Для оцінки ефективності реперфузії під впливом тромболітичної терапії (ТЛТ) використовували неінвазивні критерії: швидке усунення больового синдрому, наявність реперфузійного синдрому під час або одразу після ТЛТ, зменшення амплітуди елевації сегменту ST на ЕКГ на 50% і більше протягом 2 годин від початку ТЛТ. Ефективної реперфузії вдалось досягнути в 72,4% випадків (97 пацієнтів). В групі до 2 годин – 91% (40 хворих), від 2 до 6 годин – 80,8% (42 пацієнта), від 6 до 12 годин – 39,5% (15 хворих). Аналіз ефективності лікування хворих на Q-ІМ із застосуванням ТЛТ проводили, починаючи з оцінки виживаності протягом госпітального періоду та року від початку Q-ІМ. Використовували жорстку кінцеву точку – смерть від серцево-судинних причин. Виживаність хворих оцінювали залежно від експозиції від початку захворювання до проведення ТЛТ у гострому періоді Q-ІМ, аналізували за допомогою методу Каплана-Мейера з розрахунком Log-rank-тесту. При порівнянні виживаності протягом госпітального періоду у групі хворих, які отримали ТЛТ до 2 годин та від 2 до 6 годин, достовірної різниці за Log-rank-тестом не встановлено, на відміну від хворих, яким застосовували ТЛТ від 6 до 12 годин ( $p=0,003$ ), та групи спостереження ( $p=0,021$ ). При зіставленні виживаності пацієнтів з групи хворих, які отримали ТЛТ від 2 до 6 годин, достовірні відмінності встановлено з групою від 6 до 12 годин ( $p=0,007$ ) та групою зіставлення ( $p=0,039$ ). В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що застосування ТЛТ до 2 годин знижує відносний ризик госпітальної летальності в 1,87 раза (95% ДІ 1,40-2,49;  $p=0,014$ ), порівняно із застосуванням ТЛТ у терміни від 6 до 12 годин, та в 1,56 раза (95% ДІ 1,18-2,06;  $p=0,026$ ) – якщо ТЛТ не використовується. Тобто, застосування ТЛТ у перші 2 години від початку Q-ІМ є найефективнішою тактикою щодо зниження госпітальної летальності.

При порівнянні виживаності протягом року у групі хворих, які отримали ТЛТ до 2 годин, достовірні розбіжності встановлено з групою пацієнтів, яким застосовували ТЛТ від 6 до 12 годин ( $p=0,018$ ) та групою спостереження

( $p=0,034$ ). При зіставленні виживаності хворих, які отримали ТЛТ від 2 до 6 годин, достовірні відмінності виявлено з групою від 6 до 12 годин ( $p=0,009$ ) та групою зіставлення ( $p=0,012$ ). В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що застосування ТЛТ до 2 годин знижує відносний ризик річної смертності в 1,2 раза (95% ДІ 1,02-1,41;  $p=0,025$ ), порівняно із застосуванням ТЛТ у терміні від 6 до 12 годин, та в 1,15 раза (95% ДІ 1,04-1,27;  $p=0,006$ ) – якщо ТЛТ не використовується. Тобто, найефективнішою тактикою щодо зменшення госпітальної летальності та річної смертності хворих на Q-ІМ була тактика застосування ТЛТ у перші 2 години від початку Q-ІМ. При застосуванні ТЛТ від 6 до 12 годин від початку Q-ІМ госпітальна летальність та смертність впродовж року були зіставні з групою порівняння.

Ефективність застосування ТЛТ щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми ЛШ у групах хворих, які отримали ТЛТ в залежності від експозиції від початку Q-ІМ, достовірних розбіжностей не встановлено, тобто, гостра аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували ТЛТ, так і в пацієнтів без застосування ТЛТ.

Вплив ТЛТ на формування гострої аневризми з тромбом ЛШ (рис. 3) у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду.

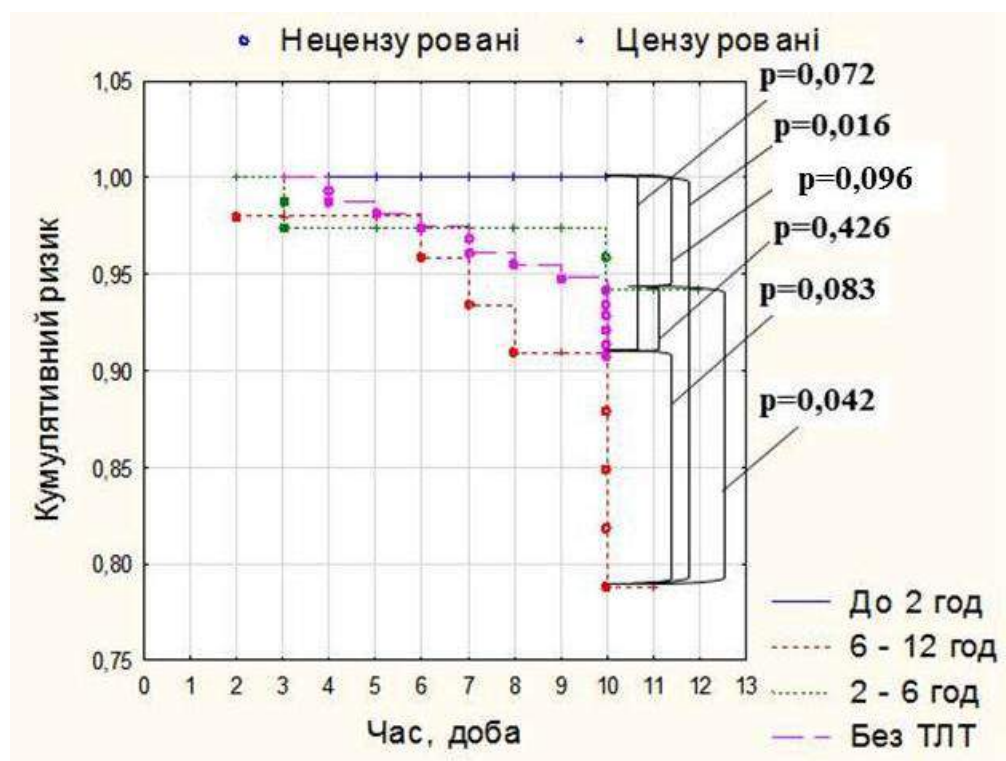


Рис. 3. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від часу до проведення тромболітичної терапії.

За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю між групою хворих, які отримали ТЛТ від 6 до 12 годин від початку захворювання, і групами до 2 годин ( $p=0,016$ ) та від 2 до 6 годин ( $p=0,042$ ). В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що порівняно з групою від 6 до 12 годин, застосування ТЛТ до 2 годин знижує відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у 2,4 раза (95% ДІ 1,64-3,52;  $p=0,017$ ), а від 2 до 6 годин – в 1,93 раза (95% ДІ 1,36-2,74;  $p=0,022$ ).

Аналіз ефективності лікування хворих на гострий Q-ІМ залежно від режиму антиагрегантної терапії впродовж госпітального періоду не виявив достовірної різниці виживаності між хворими, які приймали подвійну антиагрегантну терапію (аспірин і клопідогрель), і пацієнтами, яких лікували аспірином, а також хворими, яких лікували клопідогрелем. В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що порівняно з лікуванням аспірином, подвійна антиагрегантна терапія (аспірин і клопідогрель) достовірно знижує відносний ризик річної смертності у 2,05 раза (95% ДІ 1,79-2,35;  $p=0,012$ ), а використання клопідогрелю – в 1,84 раза (95% ДІ 1,21-2,81;  $p=0,026$ ). Тобто, найефективнішою впродовж року була тактика застосування подвійної антиагрегантної терапії (аспірин і клопідогрель) під час лікування Q-ІМ.

Ефективність застосування різних режимів антиагрегантної терапії щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від режиму антиагрегантної терапії достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, гостра аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували подвійну антиагрегантну терапію, так і при застосуванні кожного антиагреганту окремо. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від режиму антиагрегантної терапії достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, гостра аневризма з тромбом ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували подвійну антиагрегантну терапію, так і при застосуванні кожного антиагреганту окремо.

Аналіз ефективності лікування хворих на гострий Q-ІМ залежно від антикоагулянтної терапії показав, що виживаність хворих впродовж госпітального періоду була достовірно вище у групі, де застосовували нефракціонований гепарин, порівняно з пацієнтами, які отримали фондапаринукс ( $p=0,045$ ). Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що лікування нефракціонованим гепарином, порівняно з фондапаринуксом, достовірно знижує відносний ризик госпітальної летальності в 1,46 раза (95% ДІ 1,13-1,89;  $p=0,037$ ). За результатами Log-rank-тесту, вірогідних



відмінностей виживаності впродовж року хворих, які отримали фондапаринукс, еноксапарин і нефракціонований гепарин, не встановлено, тобто, всі три підходи були однаково ефективними щодо віддаленого прогнозу хворих на Q-ІМ.

Ефективність застосування різних антикоагулянтів щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми ЛШ у групах хворих на Q-ІМ, в залежності від антикоагулянтної терапії, достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, гостра аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала у хворих на Q-ІМ, яким застосовували як низькомолекулярний, так і нефракціонований гепарин. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у групах хворих на Q-ІМ, в залежності від антикоагулянтної терапії, достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, гостра аневризма з тромбом ЛШ з однаковою частотою виникала у хворих на Q-ІМ, яким застосовували низькомолекулярний або нефракціонований гепарин.

За даними аналізу ефективності лікування хворих на гострий Q-ІМ залежно від режиму призначення статинів, виживаність хворих протягом госпітального періоду суттєво не відрізнялась між групами пацієнтів, які отримали високодозовий та середньодозовий режим; на відміну від хворих, яких лікували низькими дозами статинів, перевага високодозового ( $p=0,007$ ) та середньодозового режиму ( $p=0,037$ ) була достовірною. Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що порівняно з лікуванням низькими дозами статинів, високі дози достовірно знижують відносний ризик госпітальної летальності у 2,53 раза (95% ДІ 1,79-3,58;  $p=0,002$ ), а середні – в 1,83 раза (95% ДІ 1,37-2,45;  $p=0,014$ ). За результатами Log-rank-тесту порівняння виживаності хворих впродовж року, суттєвої різниці між групою хворих, які отримали високодозовий та середньодозовий режим прийому статинів, не встановлено; на відміну від хворих, яких лікували низькими дозами статинів, перевага високодозового ( $p=0,013$ ) та середньодозового режиму ( $p=0,046$ ) була достовірною. Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що порівняно з лікуванням низькими дозами статинів, високі дози достовірно знижують відносний ризик смерті в 1,47 раза (95% ДІ 1,32-1,64;  $p=0,009$ ), а середні – в 1,17 раза (95% ДІ 1,01-1,35;  $p=0,021$ ) впродовж найближчого року. Тобто, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і впродовж року була тактика призначення високих доз статинів під час лікування Q-ІМ.

Ефективність застосування різних режимів призначення статинів щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали протягом госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від режиму призначення статинів достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто,

аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала у хворих на Q-ІМ, яким застосовували статини у високих, середніх та низьких режимах дозування.

За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю кумулятивного ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ (рис. 4) між групами хворих, які отримували високі та низькі дози статинів ( $p=0,028$ ). В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що порівняно з групою хворих, яких лікували низькими дозами статинів, застосування високих доз знижує відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у 3,4 раза (95% ДІ 2,38-4,86;  $p=0,008$ ).

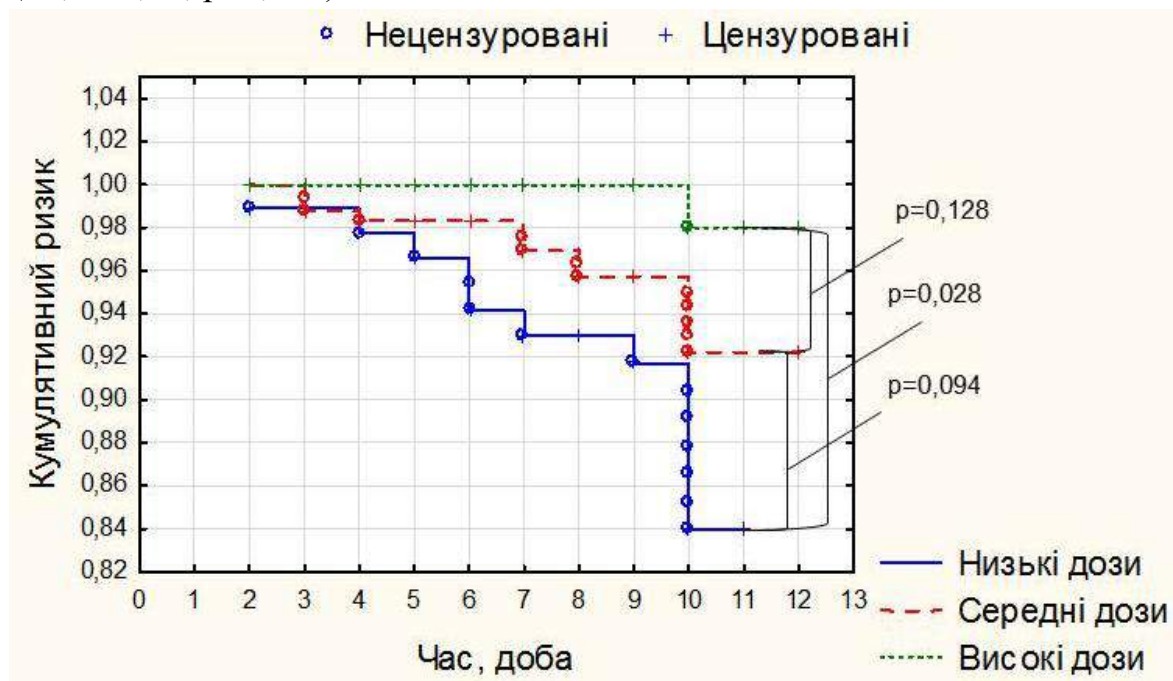


Рис. 4. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда, залежно від режиму призначення статинів.

Аналіз ефективності лікування хворих на гострий Q-ІМ залежно від застосування блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) встановив впродовж госпітального періоду достовірне переважання виживаності хворих, що отримали блокатор рецепторів ангіотензину, валсартан, порівняно з пацієнтами, яких лікували інгібітором АПФ раміприлом ( $p=0,041$ ) та без залучення блокатора РААС ( $p=0,018$ ); суттєві відмінності встановлено при порівнянні групи хворих з валсартаном та без блокатора РААС ( $p=0,049$ ). Розрахунок дозволив встановити, що порівняно з лікуванням без залучення блокатора РААС, застосування валсартану достовірно знижує відносний ризик госпітальної летальності у 3,01 раза (95% ДІ 2,08-4,35;  $p=0,008$ ), а раміприлу – в 1,29 раза (95% ДІ 0,98-1,69;  $p=0,025$ ). За результатами Log-rank-тесту порівняння виживаності хворих протягом року, суттєвої різниці між групою хворих, які отримали раміприл і валсартан, не встановлено; на відміну від хворих, яких лікували без залучення блокатора РААС, перевага

застосування раміприлу ( $p=0,016$ ) та валсартану ( $p=0,021$ ) була достовірною. Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням без залучення блокатора РААС, застосування раміприлу достовірно знижує відносний ризик річної смертності в 1,68 раза (95% ДІ 1,52-1,86;  $p=0,003$ ), а валсартану – в 1,32 раза (95% ДІ 1,10-1,58;  $p=0,034$ ). Тобто, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і впродовж року була тактика призначення блокатора РААС (раміприлу або валсартану) під час лікування Q-ІМ.

Ефективність застосування блокатора РААС щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від блокатора РААС достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, аневризми ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували блокатор РААС, так і в пацієнтів без його застосування. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від блокатора РААС достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, аневризми з тромбом ЛШ з однаковою частотою виникала у хворих на Q-ІМ і при застосуванні блокатора РААС, і без нього.

Аналіз ефективності лікування хворих на гострий Q-ІМ залежно від застосування антагоніста альдостерону показав достовірну різницю при порівнянні виживаності хворих впродовж госпітального періоду між групою, яка отримала селективний антагоніст альдостерону (еплеренон), та групами з неселективним антагоністом альдостерону (спіронолактоном) ( $p=0,018$ ) і без антагоніста альдостерону ( $p=0,003$ ); при порівнянні груп хворих, яких лікували за допомогою спіронолактону та без застосування антагоніста альдостерону різниця не була достовірною. Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням із включенням еплеренону, застосування спіронолактону достовірно підвищує відносний ризик госпітальної летальності у 2,47 раза (95% ДІ 1,57-3,88;  $p=0,008$ ), а відсутність в лікуванні блокатора альдостерону – у 2,98 раза (95% ДІ 2,02-4,39;  $p=0,034$ ). При проведенні Log-rank-тесту для порівняння виживаності хворих впродовж року встановлено достовірну різницю між групою хворих, які отримали еплеренон, та групами зі спіронолактоном ( $p=0,012$ ) і без застосування антагоніста альдостерону ( $p=0,007$ ); при порівнянні груп хворих, яких лікували за допомогою спіронолактону та без застосування антагоніста альдостерону, різниця не була достовірною. Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням із включенням еплеренону, застосування спіронолактону достовірно підвищує відносний ризик річної смертності у 1,83 раза (95% ДІ 1,56-2,15;  $p=0,001$ ), а відсутність в лікуванні

блокатора альдостерону – в 1,95 раза (95% ДІ 1,63-2,34;  $p=0,034$ ). Отже, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і впродовж року була тактика призначення еплеренону під час лікування Q-ІМ.

Ефективність застосування антагоніста альдостерону щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від антагоніста альдостерону достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, тобто, гостра аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала у хворих на Q-ІМ, яким застосовували антагоніст альдостерону, і без його застосування. За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю кумулятивного ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ (рис. 5) між групами хворих, які отримували еплеренон і які лікувались без застосування антагоніста альдостерону ( $p=0,016$ ). В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що, порівняно з групою хворих, яких лікували без застосування антагоніста альдостерону, використання еплеренону знижує відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у 2,99 раза (95% ДІ 2,21-4,05;  $p=0,032$ ).

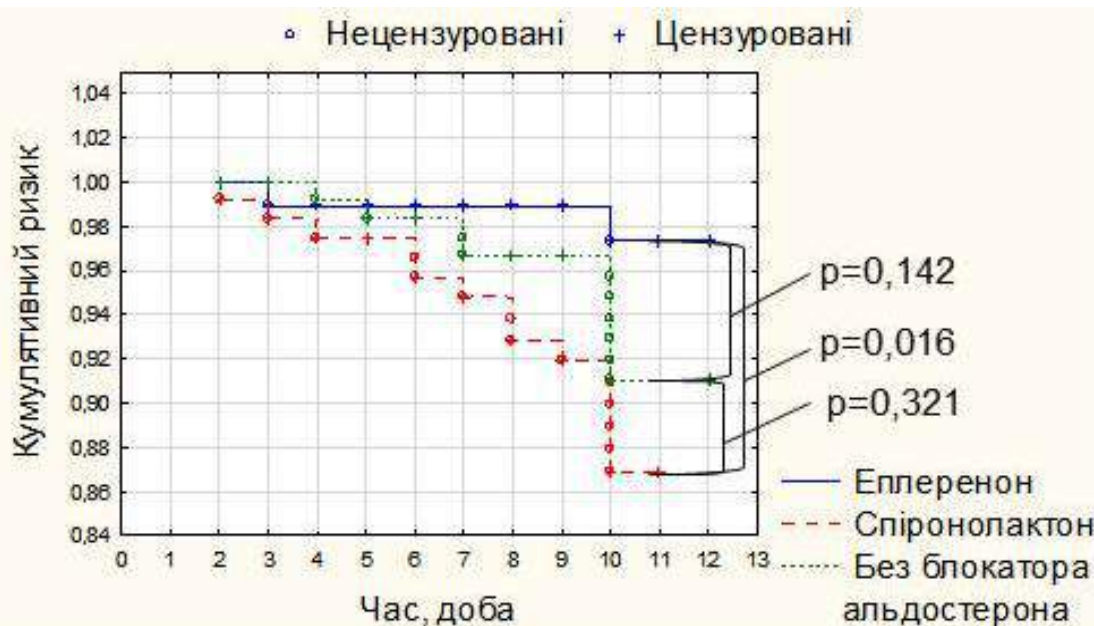


Рис. 5. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від застосування антагоніста альдостерону.

Аналіз ефективності лікування хворих на гострий Q-ІМ залежно від застосування бета-адреноблокатора бісопролола виявив при порівнянні виживаності впродовж госпітального періоду достовірну різницю між групою хворих, які не отримували бета-адреноблокатор, і групою, де застосовувався бісопролол ( $p=0,035$ ). Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням без включення бета-адреноблокатора, застосування

бісопрололу достовірно знижує відносний ризик госпітальної летальності у 2,85 раза (95% ДІ 2,34-3,47;  $p=0,018$ ).

При проведенні Log-rank-тесту, порівняно з групою хворих, яких лікували без застосування бета-адреноблокатора, встановлено достовірні відмінності виживаності впродовж року з пацієнтами, що отримали бісопролол ( $p=0,019$ ). Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням без бета-адреноблокатора, застосування бісопрололу знижує ризик смерті впродовж року у 3,27 раза (95% ДІ 2,56-4,18;  $p=0,012$ ). Отже, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і впродовж року була тактика призначення бісопрололу під час лікування Q-ІМ.

Ефективність застосування бета-адреноблокатора щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю між групою хворих, які отримали бісопролол, та групою без застосування бета-адреноблокатора ( $p=0,047$ ). Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що застосування бісопрололу, порівняно з лікуванням без нього, знижує ризик формування гострої аневризми ЛШ в 1,53 раза (95% ДІ 1,21-1,94;  $p=0,039$ ). За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю кумулятивного ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ (рис. 6) між групою хворих, які отримали бісопролол, та групою без застосування бета-адреноблокатора ( $p=0,031$ ).

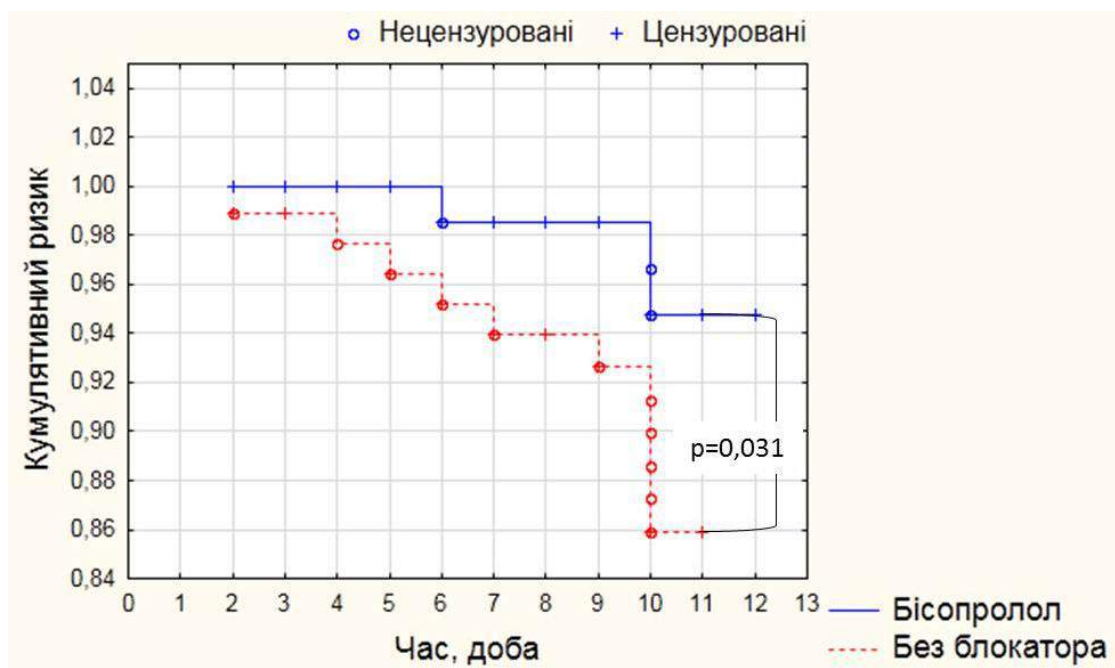


Рис. 6. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від застосування бета-адреноблокатора.

Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що застосування бісопрололу, порівняно з лікуванням без нього, знижує ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ в 1,95 раза (95% ДІ 1,55-2,46;  $p=0,028$ ).

Таким чином, відносний ризик госпітальної летальності та річної смертності хворих на Q-ІМ, за відсутності можливості механічної реваскуляризації міокарда, вірогідно ( $p<0,05$ ) знижується на тлі проведення тромболітичної терапії до двох годин від початку захворювання, антикоагулянтної, подвійної антиагрегантної терапії та призначення гіполіпідемічної терапії у високих дозах, блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, селективного антагоніста альдостерону і бета-адреноблокатора бісопрололу, з урахуванням протипоказань. Комплексне застосування на тлі базисної терапії бета-адреноблокатора бісопрололу з перших годин Q-інфаркту міокарда призводить до зниження відносного ризику формування гострої аневризми ЛШ. Відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда вірогідно ( $p<0,05$ ) знижується при проведенні ТЛТ до 2 годин від початку захворювання, призначенні високих доз статинів, селективного антагоніста альдостерону та бета-адреноблокатора бісопрололу, з урахуванням протипоказань.

## ВИСНОВКИ

1. Аневризма лівого шлуночка – одне з найбільш небезпечних ускладнень Q-інфаркту міокарда, частота виникнення якого коливається в межах 10 – 35%. Майже 55% аневризм формуються в перші 48 годин після інфаркту міокарда. Актуальною проблемою сучасної кардіології є своєчасне визначення факторів ризику розвитку післяінфарктної гострої аневризми лівого шлуночка, у тому числі з тромбом, підвищення ефективності ранньої діагностики, прогнозування та оптимізація лікування хворих на Q-інфаркт міокарда. У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження розв'язана актуальна проблема кардіології щодо визначення ролі у формуванні гострої аневризми ЛШ ранніх післяінфарктних структурно-функціональних змін серця, стану міжклітинного матриксу, активності системного запалення, гемостазу та запропоновані методи їх медикаментозної корекції.

2. У групі хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою аневризмою ЛШ, у порівнянні з хворими без аневризми, переважали особи чоловічої статі (67,1% vs 51,4% відповідно;  $\chi^2=7,5$ ;  $p<0,05$ ), атипіві варіанти початку Q-ІМ (25,7% vs 12,2%;  $\chi^2=7,9$ ;  $p<0,05$ ), випадки коморбідності з цукровим діабетом (28,5% vs 16,2%;  $\chi^2=8,7$ ;  $p<0,05$ ), артеріальною гіпертензією (45,1% vs 32,4%;  $\chi^2=9,2$ ;  $p<0,05$ ), палінням (32,4% vs 20,3%;  $\chi^2=8,1$ ;  $p<0,05$ ), серцевою недостатністю (32,4% vs 20,3%;  $\chi^2=7,5$ ;  $p<0,05$ ) на тлі вищих значень САТ



(на 14,0%;  $p < 0,05$ ), ЧСС (на 16,1%;  $p < 0,05$ ), вентрикулярних порушень ритму (20,9% vs 10,8%;  $\chi^2 = 9,5$ ;  $p < 0,05$ ), госпітальної летальності в ранньому післяінфарктному періоді (7,1% vs 5,4%;  $\chi^2 = 6,9$ ;  $p < 0,05$ ). Формування гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ, на відміну від гострої аневризми без тромбу, відрізнялось більшою частотою в анамнезі перенесеного Q-ІМ (на 11,8%;  $\chi^2 = 7,2$ ;  $p < 0,05$ ), паління (на 10,6%;  $\chi^2 = 5,1$ ;  $p < 0,05$ ) та нефатальних ускладнень гострого періоду Q-інфаркту міокарда (на 15,5%;  $\chi^2 = 8,3$ ;  $p < 0,05$ ).

3. Формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда, порівняно з пацієнтами без аневризми, супроводжувалось вірогідним ( $p < 0,05$ ) пригніченням часових показників варіабельності серцевого ритму: SDNN (на 27,0%), SDANN (на 27,4%), рNN50 (на 34,6%), з одночасним зниженням спектральних показників парасимпатичного походження: ТІ (на 34,5%), та підвищенням симпатичного впливу: LF (на 26,7%), LF/HF (на 34,9%), при наявності вищих значень ЧСС (на 19,5%), аритмій «високих градацій» (у 5,5 раз), більшої тривалості корегованого інтервалу QT (на 13,3%), переважання варіабельності САТ і ДАТ (на 20,1% і 32,8% відповідно), показників «навантаження тиском», зменшення добового індексу САТ і ДАТ (на 75,2% і 72,3% відповідно), зростання кількості пацієнтів з добовим профілем САТ і ДАТ типу найт-пікер (на 22,3% і 12,3% відповідно). При формуванні гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ, на відміну від гострої аневризми без тромбу, встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) переважання ЧСС (на 11,2%) та індикатора симпатичного впливу LF (на 9,8%).

4. У хворих на Q-інфаркт міокарда з формуванням гострої аневризми ЛШ, порівняно з пацієнтами без аневризми, встановлено вірогідну ( $p < 0,05$ ) дилатацію і сферизацію ЛШ, зниження глобальної систолічної (ФВ < на 16,4%), скорочувальної (ІЛСЗ > у 2,53 раз) функцій і збільшення переднавантаження ЛШ (КДТ > на 25,6%), що призводить до формування ексцентричного типу гіпертрофії (45,1% vs 10,9% хворих;  $\chi^2 = 12,5$ ;  $p < 0,05$ ) і діастолічної дисфункції «псевдонормального» типу (64,6% vs 9,5% хворих;  $\chi^2 = 14,7$ ;  $p < 0,05$ ). Формування гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ, на відміну від гострої аневризми без тромбу, відрізняється формуванням раннього післяінфарктного ремоделювання ексцентричного типу (62,9% vs 45,1% хворих;  $\chi^2 = 8,6$ ;  $p < 0,05$ ) і діастолічної дисфункції «псевдонормального» (55,1% vs 64,6% хворих;  $\chi^2 = 7,5$ ;  $p < 0,05$ ) і рестриктивного (19,1% vs 2,5% хворих;  $\chi^2 = 11,3$ ;  $p < 0,05$ ) типів.

5. У хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою аневризмою ЛШ, у порівнянні з пацієнтами без аневризми, встановлено вірогідно ( $p < 0,05$ ) більшу активність маркерів системного запалення, деградації сполучної тканини та агрегації тромбоцитів: фактора Віллебранда (на 14,1%), інтерлейкіну-6 (на 6,4%), матриксної металопротеїнази-9 (на 11,8%) на тлі дефіциту



тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (на 10,6%), збільшення ступеня (на 19,6%) і швидкості (на 20,6%) та зменшення часу (на 31,3%) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Формування гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ, на відміну від гострої аневризми без тромбу, характеризується вірогідним ( $p < 0,05$ ) переважанням активності маркерів системного запалення, коагуляції та агрегації тромбоцитів: інтерлейкіну-6 (на 4,0%), фактора Віллебранда (на 19,3%), фібриногену (на 4,6%), ступеня (на 10,5%) і швидкості (на 11,7%) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів при наявності суттєво меншого рівня протеїну С (на 16,2%) та часу агрегації тромбоцитів (на 26,5%).

6. У хворих на Q-інфаркт міокарда з формуванням гострої аневризми ЛШ рівень ММП-9 прямо корелює із сумарною кількістю групових вентрикулярних екстрасистол ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ), тривалістю корегованого інтервалу QT ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ), індексом часу САТ ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), індексом площі САТ ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ), кінцево-діастолічним розміром ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,05$ ), індексом сферичності ЛШ ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ), тиском заклинювання легеневих капілярів ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотно – з індикатором наднизької частоти спектру VLF ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), співвідношенням LF/HF ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), варіабельністю САТ ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) і ДАТ ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), відносною товщиною стінок ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), часом ізовольомічного розслаблення ЛШ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); рівень ТІМП-1 прямо корелює з тривалістю корегованого інтервалу QT ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ), індексом сферичності ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), тиском заклинювання легеневих капілярів ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотно – з добовим індексом САТ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), ударним індексом ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); рівень ІІ-6 прямо корелює з середньою ЧСС ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), кількістю епізодів вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,05$ ), тривалістю корегованого інтервалу QT ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотно – з VLF ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), ФВ ЛШ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); рівень фактора Віллебранда прямо корелює з кінцево-діастолічним тиском ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотно – з VLF ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

7. У хворих на Q-інфаркт міокарда встановлено незалежні предиктори формування гострої аневризми ЛШ – тривалість корегованого інтервалу QT  $> 498,3$  мс, індекс сферичності  $> 0,45$  ум.од., індекс локальної скорочувальної здатності  $> 2,49$  ум.од., рівень ММП-9  $> 105,1$  нг/мл та ІІ-6  $> 9,37$  пг/мл; формування гострої аневризми з тромбом ЛШ – кінцево-діастолічний індекс  $> 93,52$  мл/м<sup>2</sup>, індекс локальної скорочувальної здатності  $> 2,72$  ум.од., рівень фактора Віллебранда  $> 0,96$  од/мл, протеїну С  $< 45,2\%$ ; госпітальної летальності – сумарна кількість епізодів вентрикулярної тахікардії за добу  $> 12,3$  еп/доб, тиск заклинювання легеневих капілярів  $> 12,56$  мм рт.ст., рівень ММП-9  $> 108,8$  нг/мл, фібриногену  $> 4,91$  г/л; річної смертності – сумарна

кількість епізодів групової вентрикулярної екстрасистолії за добу  $> 15,3$  еп/доб, тривалість корегованого інтервалу QT  $> 510,2$  мс, індекс локальної скорочувальної здатності міокарда ЛШ  $> 2,51$  ум.од., рівень ТІМП-1  $< 56,8$  нг/мл.

8. Комплексне застосування на тлі базисної терапії бета-адреноблокатора бісопрололу з перших годин Q-інфаркту міокарда призводить до зниження відносного ризику формування гострої аневризми ЛШ в 1,53 раза ( $p < 0,05$ ). Відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижується при проведенні ТЛТ до 2 годин від початку захворювання у 2,4 раза та призначенні високих доз статинів – у 3,4 раза, селективного антагоніста альдостерону – у 2,99 раза, бета-адреноблокатора – в 1,95 раза.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування ризику формування аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда необхідно оцінювати індекси сферичності і локальної скорочувальної здатності лівого шлуночка за допомогою ехокардіографії, тривалість корегованого інтервалу QT – методом добового моніторування ЕКГ, сироватковий рівень матриксної металопротеїнази-9 та інтерлейкіну-6 – імуноферментним методом. При перевищенні індексу сферичності 0,45 ум.од., індексу локальної скорочувальної здатності 2,49 ум.од., тривалості корегованого інтервалу QT 498,3 мс, вмісту матриксної металопротеїнази-9 105,1 нг/мл та інтерлейкіну-6 9,37 пг/мл вважати ризик формування гострої післяінфарктної аневризми лівого шлуночка високим.

2. Для ранньої діагностики гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда необхідно визначати за допомогою еходоплеркардіографії сегменти з порушеною скоротливістю і розраховувати індекс порушення локальної скорочувальної здатності. При значенні цього відношення більше 2,3 – діагностувати аневризму ЛШ.

3. Для попередження формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда, за відсутності можливості механічної реваскуляризації, доцільно на тлі тромболітичної терапії до двох годин від початку захворювання (внутрішньовенна інфузія 1,5 млн. Од. стрептокінази в 100 мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин), антикоагулянтної (нефракціонований гепарин внутрішньовенно болус 60 Од/кг маси тіла з подальшою внутрішньовенною інфузією в дозі 12 Од/кг/годину впродовж 24 годин під контролем АЧТЧ), подвійної антиагрегантної терапії (аспірин в навантажувальній дозі 300 мг з подальшим переходом на 100 мг/добу та клопідогрель 300 мг одноразово – навантажувальна доза з подальшим прийомом 75 мг/добу) застосовувати ранне

призначення бета-адреноблокатора бісопрололу в добовій дозі 5 мг, з урахуванням протипоказань.

4. Для попередження формування гострої післяінфарктної аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда, за відсутності можливості механічної реваскуляризації міокарда, необхідно на тлі тромболітичної терапії до двох годин від початку захворювання, антикоагулянтної, подвійної антиагрегантної терапії призначати гіполіпідемічну (аторвастатин в дозі > 40 мг/добу або розувастатин в дозі > 20 мг/добу) терапію, селективний антагоніст альдостерону (еплеренон в дозі 25 мг/добу) та бета-адреноблокатор (бісопролол в дозі 5 мг/добу), з урахуванням протипоказань.

5. Для зниження госпітальної летальності та річної смертності хворих на Q-інфаркт міокарда, за відсутності можливості механічної реваскуляризації міокарда, необхідно на тлі тромболітичної терапії до двох годин від початку захворювання, антикоагулянтної, подвійної антиагрегантної терапії, призначати гіполіпідемічну терапію (аторвастатин в дозі > 40 мг/добу або розувастатин в дозі > 20 мг/добу), блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (раміприл в дозі 5 мг/добу чи валсартан в дозі 160 мг/добу), селективний антагоніст альдостерону (еплеренон в дозі 25 мг/добу) та бета-адреноблокатор (бісопролол в дозі 5 мг/добу), з урахуванням протипоказань.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кисельов С. М. Плейотропні ефекти статинів при лікуванні хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії / С. М. Кисельов // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – № 23/2 – С. 338–345.

2. Кисельов С. М. Вплив тромболітичної терапії на стан системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Запорж. мед. журн. – 2014. – № 4 (85). – С. 8–11.

3. Кисельов С. М. Зміни міжклітинного матриксу під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу / С. М. Кисельов // Запорж. мед. журн. – 2014. – № 6 (87). – С. 40–43.

4. Кисельов С. М. Особливості змін гемостазу під впливом різних режимів антиагрегантної терапії хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Патологія. – 2014. – № 3 (32). – С. 34–38.

5. Кисельов С. М. Вплив бета-адреноблокаторів на структурно-функціональні показники серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Науковий журнал «ScienceRise». – 2015. – № 11/3 (16). – С. 39–44.

6. Кисельов С. М. Незалежні предиктори формування аневризми лівого шлуночка у гострому періоді Q-інфаркту міокарда / С. М. Кисельов // Науковий журнал «ScienceRise». – 2015. – № 10/3 (15). – С. 58–62.

7. Кисельов С. М. Зміни гуморальних факторів, показників раннього післяінфарктного ремоделювання серця під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Буковинський мед. вісник. – 2015. – № 1 (73). – С. 68–73.

8. Кисельов С. М. Гендерні особливості і прогностичне значення системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка / С. М. Кисельов // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 1 (88). – С. 9–13.

9. Кисельов С. М. Гендерні та вікові особливості змін вмісту протеїну С, фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1 у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка / С. М. Кисельов // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 2 (89). – С. 15–20.

10. Кисельов С. М. Вплив блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на активність системного запалення та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 4–8.

11. Кисельов С. М. Вплив діуретиків з антиальдостероновою дією на стан міжклітинного матриксу та раннє післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 4 (91). – С. 26–30.

12. Кисельов С. М. Особливості вегетативної регуляції роботи серця та добового профілю артеріального тиску у хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою лівого шлуночка / С. М. Кисельов // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 5 (92). – С. 18–22.

13. Сыволап В. Д. Сывороточный уровень протеина С, фактора Виллебранда, агрегация тромбоцитов и структурно-функциональные изменения сердца у больных Q-ИМ с острой аневризмой ЛЖ / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев // Патологія. – 2012. – № 3 (26). – С. 19–22. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальні дослідження хворих на інфаркт міокарда, підготовлено зразки крові для імуноферментного аналізу, проведена статистична обробка даних).*

14. Сыволап В. Д. Предикторы развития аневризмы левого желудочка у больных острым передним Q-инфарктом миокарда / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев // Патологія. – 2013. – № 2 (28). – С. 45–48. *(Дисертантом самостійно виконано тематичний підбір та обстеження хворих на інфаркт міокарда, проведена статистична обробка даних).*

15. Сыволап В. Д. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и ремоделирование миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев // Запорож. мед. журн. – 2013. – № 6 (81). – С. 43–46. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальні дослідження хворих та проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

16. Сыволап В. Д. Состояние системы гемостаза и ремоделирование сердца у больных Q-инфарктом миокарда с острой аневризмой и пристеночным тромбом ЛЖ / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 1 (82). – С. 48–51. *(Дисертантом особисто проведено клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

17. Syvolap V. D. Regulation of extracellular matrixin patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy / V. D. Syvolap, S. M. Kyselov // Патологія. – 2014. – № 1 (30). – С. 56–58. *(Дисертантом особисто виконано клініко-інструментальні дослідження хворих та проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

18. Сыволап В. Д. Порівняльне оцінювання впливу антикоагулянтної терапії на коагуляційний та агрегаційний гемостаз у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу / В. Д. Сыволап, С. М. Кисельов // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 5 (86). – С. 28–31 *(Дисертантом самостійно проведено обстеження хворих, статистична обробка результатів дослідження, аналіз даних та здійснено написання статті).*

19. Сыволап В. Д. Клінічна ефективність і переносимість тіодарону у хворих на гострий інфаркт міокарда / В. Д. Сыволап, Е. В. Назаренко, С. М. Кисельов // Запорож. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 112–115. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальні дослідження хворих, проведено статистичну обробку даних).*

20. Сыволап В. Д. Вибір оптимального режиму дозування статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії / В. Д. Сыволап, С. М. Кисельов, А. А. Алферов // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 2 (83). – С. 5–7. *(Дисертанту належить ідея статті, самостійно проведено тематичний підбір та клініко-інструментальне дослідження хворих, аналіз отриманих результатів).*

21. Систолическая и диастолическая функции сердца, состояние гемостаза у больных Q-инфарктом миокарда, осложненным аневризмой левого желудочка / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев, Е. В. Назаренко, В. А. Семидоцкая, А. В. Киселева // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 77–80. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальні дослідження хворих, проведено статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів).*

22. Киселев С. М. Молекулы адгезии sVCAM-1 и структурно-функциональные изменения сердца у больных с острой постинфарктной аневризмой ЛЖ / С. М. Киселев // Казан. мед. журн. – 2014. – Т. 95, № 2. – С. 193–198.

23. Киселев С. М. Маркеры формирования пристеночного тромба у больных Q-инфарктом миокарда с острой аневризмой левого желудочка / С. М. Киселев // Центрально-Азиатский науч.-практ. журн. по общественному здравоохранению. – 2014. – № 2. – С. 49–53.

24. Кисельов С. М. Незалежні предиктори госпітальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // East European Scientific Journal. – 2015. – № 2. – С. 93–98.

25. Патент на корисну модель № 61415 Україна, МПК (2011.01) А61В 8/00 Спосіб діагностики аневризми лівого шлуночка серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / Сиволап В. Д., Кисельов С. М.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т; заявл. 02.11.10; надрук. 25.07.11., Бюл. №14 (*Дисертантом особисто виконано патентно-інформаційний пошук, клініко-інструментальні дослідження хворих на інфаркт міокарда*).

26. Киселев С. М. Особенности системы свертывания крови у больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой левого желудочка / С. М. Киселев // Сб. тезисов науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвят. 70-летию проф. А.А. Чумакова (г. Ярославль, 2012 г.). – Ярославль, 2012. – С. 234.

27. Киселев С. М. Гемокоагуляция у больных Q-инфарктом миокарда при наличии аневризмы левого желудочка / С. М. Киселев // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2012. – № 2 (9), Додаток: тези доп. 72 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Медицина та фармація ХХІ століття - крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 19-20 квіт. 2012 р.). – С. 93–94.

28. Киселев С. М. Предикторы пристеночного тромбоза у больных с Q-инфарктом миокарда и аневризмой ЛЖ / С. М. Киселев // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 161–162.

29. Киселев С. М. Особенности системы свертывания крови при Q-инфаркте миокарда с аневризмой ЛЖ / С. М. Киселев // Тези доп. VII Південноукраїнської наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми атеросклерозу: від гіпотез до фактів» (м. Одеса, 11 квіт. 2012 р.). – С. 72–73.

30. Киселев С. М. Прогнозирование развития аневризмы сердца при остром Q-инфаркте миокарда / С. М. Киселев // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Досягнення медичної науки як стабільності розвитку

медичної практики» (м. Дніпропетровськ, 19-20 квіт. 2013 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С. 63–64.

31. Кисельов С. М. Вплив тромболітичної терапії на стан екстрацелюлярного матриксу хворих на інфаркт міокарда із зубцем Q / С. М. Кисельов // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів Україна (м. Київ, 23-25 вер. 2014 р.). – С. 95–96.

32. Кисельов С. М. Незалежні предиктори госпітальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // Тези за матеріалами ІХ Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 30 жовт., 2015 р.). – Запоріжжя, 2015. – С. 54–56.

33. Сиволап В. Д. Стан системи гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою лівого шлуночка / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов // Матеріали ІІІ з'їзду з медицини невідкладних станів «Гострі невідкладні стани в практиці лікаря: діагностика, лікування, профілактика» (м. Вінниця, 3-4 квіт. 2012 р.). – Вінниця, 2012. – С. 181–182. *(Дисертантом особисто виконано клініко-інструментальні обстеження хворих з післяінфарктною аневризмою лівого шлуночка, проведена статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів).*

34. Кисельов С. М. Рання діагностика та прогноз розвитку аневризми серця у хворих на Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка / С. М. Кисельов, С. Ю. Волошина // Зб. наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (м. Одеса, 5-6 лип. 2013 р.). – Одеса, 2013. – С. 55–59. *(Дисертантом особисто здійснено клініко-інструментальне обстеження хворих на інфаркт міокарда з аневризмою лівого шлуночка, проведена статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів).*

35. Сиволап В. Д. Прогностические маркеры формирования аневризмы левого желудочка при остром переднем инфаркте миокарда с зубцом Q / В. Д. Сиволап, С. М. Киселев // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 23-25 вер. 2013 р.). – С. 170–171. *(Дисертанту належить ідея тез, особисто здійснено підбір та обстеження хворих на інфаркт міокарда та проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

36. Киселев С. М. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии / С. М. Киселев, А. О. Алферов // Тези доп. ІІ Регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук - 2013» (м. Запоріжжя, 21 груд. 2013 р.). – Запоріжжя, 2013. – С. 71–72. *(Дисертантом особисто здійснено підбір тематичних хворих, виконані клініко-*



*інструментальні дослідження, проведена статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів).*

37. Сиволап В. Д. Маркери системного запалення, раннє ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда на тлі блокади РААС / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов // Укр. кардіол. журнал. – 2015. – Додаток 1 : матеріали XVI Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 23-25 вер. 2015 р.). – С. 119–120. *(Дисертанту належить ідея тез, особисто здійснено підбір та обстеження хворих на інфаркт міокарда та проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

38. Сиволап В. Д. Статеві і вікові особливості вмісту матриксної металопротеїнази-9 у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов // Тези доп. Нац. конгресу «Людина та ліки - Україна» (м. Київ, 10-11 вер. 2015 р.). – К., 2015. – С. 47–48. *(Дисертанту належить ідея тез, самостійно проведено обстеження хворих та аналіз отриманих результатів).*

39. Сиволап В. Д. Диастолическая функция сердца и агрегация тромбоцитов у больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой ЛЖ / В. Д. Сиволап, С. М. Киселев, Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток 1 : матеріали XII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21-23 вер. 2011р.) – С. 182. *(Дисертантом особисто здійснено підбір та обстеження хворих, проведена статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів).*

40. Кисельов С. М. Особенности ранней диагностики острой постинфарктной аневризмы левого желудочка / С. М. Киселев, А. В. Брик, В. А. Лаврова // Зб. тез наук. робіт міжнар. наук.-практ. конф. «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 31 трав.-1 черв. 2013 р.). – К., 2013. – С. 54–58. *(Дисертанту належить ідея тез, особисто виконано обстеження хворих, проведена статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів).*

41. Маркеры прогноза развития аневризмы левого желудочка у больных острым передним Q-инфарктом миокарда / С. М. Киселев, С. П. Брылев, В. П. Брылева // Зб. наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Одеса, 7-8 черв. 2013 р.). – Одеса, 2013. – С. 35–39. *(Дисертантом особисто виконано дослідження хворих на інфаркт міокарда та проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

42. Внутрисердечная гемодинамика и показатели гемостаза у больных с инфарктом миокарда и аневризмой ЛЖ / В. Д. Сиволап, С. М. Киселев, В. А. Семидоцкая, А. В. Киселева // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Додаток 2 : матеріали XI Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 28-30 вер. 2010 р.). –

С. 63. *(Дисертанту належить ідея тез, особисто здійснено підбір та обстеження хворих, проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

43. Роль системи свертывания крови в формировании пристеночного тромба у больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой левого желудочка / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев, А. А. Акимов, С. Ю. Волошина, О. В. Архипова // Тези доп. Нац. конгресу «Людина та ліки - Україна» (м. Київ, 1-3 квіт. 2014 р.). – С. 22–23. *(Дисертантом особисто виконано клініко-інструментальне дослідження хворих на інфаркт міокарда, проведена статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів).*

## АНОТАЦІЯ

**Кисельов С. М. Інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою лівого шлуночка: клінічні і структурно-функціональні особливості перебігу, діагностичні, терапевтичні та прогностичні аспекти. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2016.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення проблеми сучасної кардіології щодо підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою аневризмою та тромбом лівого шлуночка.

Виявлено особливості клінічного перебігу, варіабельності серцевого ритму, добового профілю артеріального тиску, раннього післяінфарктного ремоделювання та діастолічної функції серця, активності процесів системного запалення, деградації позаклітинного матриксу, коагуляції та агрегації тромбоцитів у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою аневризмою та тромбом ЛШ. Встановлено незалежні предиктори формування гострої аневризми ЛШ, аневризми з тромбом ЛШ, госпітальної летальності та річної смертності у хворих на Q-інфаркт міокарда. Доведено, що при проведенні тромболітичної терапії до 2 годин від початку захворювання, призначенні високих доз статинів, селективного антагоніста альдостерону, блокатора бета-адренорецепторів знижується відносний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ, госпітальна летальність та річна смертність у хворих на Q-інфаркт міокарда.

**Ключові слова:** Q-інфаркт міокарда, гостра аневризма лівого шлуночка, раннє післяінфарктне ремоделювання, позаклітинний матрикс, системне запалення, гемостаз, предиктори, госпітальна летальність, річна смертність, лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Киселев С. М. Инфаркт миокарда, осложненный аневризмой левого желудочка: клинические и структурно-функциональные особенности течения, диагностические, терапевтические и прогностические аспекты. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2016.

В диссертационной работе представлено новое решение проблемы современной кардиологии по повышению эффективности диагностики, лечения и прогнозирования течения Q-инфаркта миокарда, осложненного острой аневризмой и тромбом левого желудочка, на основе исследования клинических, структурно-функциональных особенностей поражения сердца, активности маркеров внеклеточного матрикса, системного воспаления, гемостаза и их медикаментозной коррекции.

Установлено, что формирование острой аневризмы левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда сопровождается угнетением временных показателей variability сердечного ритма, снижением спектральных показателей парасимпатического происхождения и повышением симпатического влияния, увеличением частоты сердечных сокращений, аритмий «высоких градаций», корригированного интервала QT, variability систолического и диастолического артериального давления, показателей «нагрузки» систолическим и диастолическим артериальным давлением, увеличением количества больных с суточным профилем типа найт-пикер и уменьшением суточного индекса систолического и диастолического артериального давления. Доказано, что у больных Q-инфарктом миокарда с острой аневризмой левого желудочка развивается дилатация и сферизация левого желудочка, снижение глобальной систолической, сократительной функции, увеличение преднагрузки, что приводит к формированию раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка эксцентричного типа и диастолической дисфункции «псевдонормального» типа. Установлено, что при формировании острой постинфарктной аневризмы с тромбом левого желудочка, в отличие от таковой без тромба, преобладает эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка и диастолическая дисфункция «псевдонормального» и рестриктивного типов.

Показано, что у больных острым Q-инфарктом миокарда с формированием аневризмы левого желудочка имеет место более высокая активность процессов системного воспаления и деградации внеклеточного матрикса. Выявлено, что формирование острой постинфарктной аневризмы с

тромбом левого желудочка сопровождается преобладанием активности системного воспаления, коагуляции и агрегации тромбоцитов.

Установлено, что у больных Q-инфарктом миокарда независимыми предикторами формирования острой аневризмы левого желудочка являются продолжительность корригированного интервала QT, индексы сферичности и локальной сократительной способности левого желудочка, уровень матриксной металлопротеиназы-9, интерлейкина-6; острой аневризмы с тромбом левого желудочка – индекс локальной сократительной способности, конечно-диастолический индекс левого желудочка, уровень фактора Виллебранда, протеина С; госпитальной летальности – суммарное количество эпизодов вентрикулярной тахикардии за сутки, давление заклинивания легочных капилляров, уровень матриксной металлопротеиназы-9, фибриногена; годичной смертности – суммарное количество групповой вентрикулярной экстрасистолии за сутки, продолжительность корригированного интервала QT, индекс локальной сократительной способности левого желудочка, уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1.

Доказано снижение относительного риска формирования острой аневризмы левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда при применении на фоне базисной терапии блокатора бета-адренорецепторов с первых часов заболевания. Установлено снижение относительного риска формирования острой аневризмы с тромбом левого желудочка, госпитальной летальности и годичной смертности больных Q-инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии до двух часов от начала заболевания и назначении высоких доз статинов, селективного антагониста альдостерона, блокатора бета-адренорецепторов.

**Ключевые слова:** Q-инфаркт миокарда, острая аневризма левого желудочка, раннее постинфарктное ремоделирование, внеклеточный матрикс, системное воспаление, гемостаз, предикторы, госпитальная летальность, годичная смертность, лечение.

## SUMMARY

**Kyselov S. M. Myocardial infarction, complicated by left ventricular aneurysm: clinical, structural and functional peculiarities of the course, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects. - As manuscript.**

The dissertation is presented for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2016.

The dissertation presents a new solution for the problem of modern cardiology to improve the efficiency of diagnosis, treatment and prognosis of Q-wave myocardial infarction complicated by acute aneurysm and thrombus of left ventricle.

The peculiarities of clinic, heart rhythm variability, diurnal blood pressure profile, early postinfarction remodeling and diastolic heart function, activity of processes of systemic inflammation, extracellular matrix degradation, coagulation and thrombocyte aggregation were revealed in patients with Q-wave myocardial infarction complicated by formation of acute aneurysm and thrombus of left ventricle. There were identified independent predictors of acute left ventricular aneurysm, acute aneurysm with left ventricular thrombus, hospital mortality and mortality of patients within a year after the acute Q-wave myocardial infarction.

It was proven that thrombolytic therapy applied after two hours from the onset of myocardial infarction, administration of high doses of statins, the selective aldosterone antagonist, the beta-blocker reduce the relative risk of left ventricle aneurysm with thrombus formation, hospital mortality and mortality of patients within a year after the acute Q-wave myocardial infarction.

**Key words:** Q-wave myocardial infarction, acute left ventricle aneurysm, early post-infarction remodeling, extracellular matrix, systemic inflammation, hemostasis, predictors, hospital mortality, mortality within a year, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛШ	– аневризма лівого шлуночка
АЛШТ	– аневризма і тромб лівого шлуночка
ВР	– відносний ризик
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІМ	– інфаркт міокарда
ЛШ	– лівий шлуночок
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ТЛТ	– тромболітична терапія
ЧСС	– частота серцевих скорочень
LF	– низькочастотний компонент спектра
LF/HF	– коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9
Q-IM	– Q-інфаркт міокарда
SDANN	– стандартне відхилення середніх значень інтервалів N-N за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ
SDNN	– стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N-N
ТІМП-1	– тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1
VLF	– потужність хвиль дуже низької частоти

Підписано до друку 20.05.2016. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,3  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 6866.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.