

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Сиволап В.Д., Кисельов С.М.

ГОСТРА ПІСЛЯІНФАРКТНА АНЕВРИЗМА
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ

Запоріжжя – 2017

УДК: 616.124-007.64

С93

Рецензенти:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини 2 та профпатології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
д.мед.н., професор Курята О.В.

Проректор з наукової роботи ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України», д.мед.н., професор Фуштей І.М.

Рекомендовано до друку рішенням
Вченої Ради Запорізького державного медичного університету
(протокол №12 від 30 травня 2017 року)

Сиволап В.Д., Кисельов С.М.

Гостра післяінфарктна аневризма лівого шлуночка серця / В.Д. Сиволап,
С.М. Кисельов. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. – 193 с.

У монографії висвітлено патогенетичну роль структурно-функціональних особливостей ураження серця, активності маркерів позаклітинного матриксу, системного запалення, гемостазу у формуванні гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, вдосконалення її ранньої діагностики, підвищення ефективності лікування та покращення прогнозу у цієї категорії хворих. Проведено ретельний аналіз впливу кожного з компонентів сучасного лікування гострого Q-інфаркту міокарда на ризик формування гострої післяінфарктної аневризми без тромбу та з тромбом, госпітальну летальність та смертність хворих впродовж року після інфаркту міокарда. Автори аналізують як дані літератури, так і результати власних досліджень.

Книга адресована науковцям, лікарям-кардіологам, терапевтам та сімейним лікарям.

ISBN 978-426-049-5

© Запорізький державний
медичний університет, 2017
© Видавництво ЗДМУ

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ПЕРЕДМОВА	8
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ АНЕВРИЗМОЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА	10
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНОГО ГОСТРОЮ АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	34
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	46
3.1. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою і тромбом лівого шлуночка	46
3.2. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою і тромбом лівого шлуночка	51
РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	55
4.1. Структурно-функціональні особливості серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка	55
4.2. Особливості профілю діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка	59
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ, СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ	

ГОСТРОЮ АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	64
5.1. Стан системи позаклітинного матриксу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка	63
5.2. Стан системного запалення і гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка	67
РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ГОСТРОЇ АНЕВРИЗМИ І ТРОМБУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ГОСПІТАЛЬНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ І РІЧНОЇ СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА.....	74
6.1. Визначення незалежних предикторів формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда	74
6.2. Визначення незалежних предикторів формування гострої аневризми і тромбу лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда	78
6.3. Визначення незалежних предикторів госпітальної летальності у хворих на Q-інфаркт міокарда	82
6.4. Визначення незалежних предикторів смертності хворих впродовж року після Q-інфаркту міокарда	86
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА.....	91
7.1. Субаналіз ефективності тромболітичної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда	91
7.2. Субаналіз ефективності антиагрегантної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда	98
7.3. Субаналіз ефективності антикоагулянтної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда	103
7.4. Субаналіз ефективності статинотерапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда	107
7.5. Субаналіз ефективності блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда ...	113
7.6. Субаналіз ефективності антиальдостеронової терапії у хворих на	

гострий Q-інфаркт міокарда	118
7.7. Субаналіз ефективності блокади бета-адренорецепторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда	124
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛШ	– аневризма лівого шлуночка
АЛШТ	– аневризма і тромб лівого шлуночка
АТ	– артеріальний тиск
ВМН	– внутрішньоміокардіальне напруження
ВТС	– відносна товщина стінок лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ІЛ-1-бета	– інтерлейкін-1-бета
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІЛСЗ	– індекс локальної скорочувальної здатності
ІММ	– індекс маси міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДІ	– кінцево-діастолічний індекс
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КДТ	– кінцево-діастолічний тиск
КСІ	– кінцево-сistolічний індекс
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
КСТ	– кінцево-сistolічний тиск
ЛШ	– лівий шлуночок
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СІ	– серцевий індекс
СТЛА	– середній тиск легеневої артерії
ТЗЛК	– тиск заклинювання легеневих капілярів
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду лівого шлуночка

ХОК	– хвилинний об'єм крові
ЧСС	– частота серцевих скорочень
IVRT	– час ізвольомічного розслаблення лівого шлуночка
LF	– низькочастотний компонент спектра
LF/HF	– коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9
pNN50%	– відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс
Q-IM	– Q-інфаркт міокарда
rMSSD	– стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N
SDANN	– стандартне відхилення середніх значень інтервалів N-N за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ
SDNN	– стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N-N
ТІМІ-1	– тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1
VA	– амплітуда другого піку трансмітрального кровотоку
VE	– амплітуда першого піку трансмітрального кровотоку
VLF	– потужність хвиль дуже низької частоти

ПЕРЕДМОВА

Гострий Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем в усьому світі [215]. В останні роки спостерігається зростання захворюваності на гострий Q-ІМ [88]. 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 [144, 154].

Одне з провідних місць серед ускладнень гострого Q-ІМ посідає аневризма лівого шлуночка (ЛШ), яка виникає у 10-35% випадків і характеризується вкрай несприятливим прогнозом [132]. Патологічне ремоделювання в ранній післяінфарктний період обумовлене впливом багатьох факторів ризику [96]. Майже 55% аневризм формуються в перші 48 годин після Q-ІМ [35]. Характер перебігу захворювання у перші години і дні визначають найближчий та віддалений прогноз хворих на Q-ІМ [128]. Зміни механічних властивостей та архітекtonіки в зоні ураження і наближених ділянках міокарда призводять до порушення систолічної і діастолічної функцій серця і створюють сприятливі умови для утворення тромбу у порожнині ЛШ [106]. Патологічні процеси у гострому періоді Q-ІМ, пов'язані з деградацією міжклітинного матриксу, активацією процесів системного запалення і гіперкоагуляції, які є підґрунтям до формування аневризми і тромбу ЛШ, викликають інтерес багатьох дослідників [89, 109, 363].

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 [107, 113]. Лікування хворих на гострий Q-інфаркт міокарда обґрунтоване численними клінічними дослідженнями (TIMI, MIAMI, ISIS, CAPRICORN, CONSENSUS, SMILE, EPHEBUS, COMMIT та ін.) та їх метааналізами, але недостатньо досліджені предиктори формування

гострої післяінфарктної аневризми і тромбу ЛШ та їх медикаментозна корекція.

В наведеній монографії висвітлено патогенетичну роль структурно-функціональних особливостей ураження серця, активності маркерів позаклітинного матриксу, системного запалення, гемостазу у формуванні гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, вдосконалення її ранньої діагностики, підвищення ефективності лікування та покращення прогнозу у цієї категорії хворих. Проведено ретельний аналіз впливу кожного з компонентів сучасного лікування гострого Q-інфаркту міокарда на ризик формування гострої післяінфарктної аневризми без тромбу та з тромбом, госпітальну летальність та смертність хворих впродовж року після інфаркту міокарда.

Інформація наведена в монографії заснована на даних світової наукової літератури та результатах власних досліджень авторів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ АНЕВРИЗМОЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

У всьому світі ішемічна хвороба серця (ІХС) є єдиною з найбільш частих причин смерті [219]. Більше семи мільйонів людей вмирають щороку від ІХС, що складає 12,8% всіх смертельних випадків [398]. Кожний шостий чоловік і кожна сьома жінка в Європі вмирають від Q-інфаркту міокарда [403]. Частота випадків госпіталізації з приводу інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST різна в різних країнах – учасниках Європейського товариства кардіологів [349]. Найповніший реєстр випадків інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST ведеться у Швеції, де рівень захворюваності складає 66 випадків інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST на 100000 населення щороку [195]. Аналогічні показники повідомлялись і для Чеської Республіки [383], Бельгії [349], США [343]: рівень захворюваності на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (на 100000 населення) з 1997 по 2005 роки зменшився зі 121 до 77 випадків, а захворюваність на інфаркт міокарда без елевації сегмента ST дещо зростає – зі 126 до 132 випадків на 100000 населення [251].

Поширеність ІХС в Україні серед осіб працездатного віку у 2013 році становила 9,6 тис. на 100 тис. населення, показник смертності внаслідок дестабілізації ІХС – 678 на 100 тис. населення [135]. За даними офіційної статистики МОЗ, за 2013 рік в Україні зареєстровано 49978 випадків гострого Q-інфаркту міокарда (серед працездатного населення – 15411 випадків) [133]. Спостерігається зростання захворюваності на Q-ІМ серед працездатного населення країни: з 55,4/100 тис. населення у 2007 році до 56,3/100 тис. населення у 2011 році [134]. Зростання цього показника певною мірою можна пояснити підвищенням рівня виявлення цього захворювання закладами охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу цій групі хворих [89]. Серед жінок гострий Q-ІМ відзначають

приблизно у 2 рази рідше [135]. Серед старшої вікової групи (жінки ≥ 55 років, чоловіки ≥ 60 років) захворюваність на Q-ІМ майже у 6 разів вища – 307,2/100 тис. населення [115]. Показник смертності від Q-ІМ становив у 2011 році 7,8/100 тис. населення, з яких 20,5% були особи працездатного віку [89]. Покращення останніми роками якості лікування Q-ІМ в Україні певною мірою підтверджується зменшенням на 17% смертності від Q-ІМ за період з 2007 по 2011 роки [115]. Проте внесок Q-ІМ у структуру смертності від хвороб системи кровообігу за останні 4 роки збільшився на 14,3%, причому серед міського населення смертність від Q-ІМ вдвічі більша, ніж серед сільського [133].

На смертність від інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST впливають багато чинників, включаючи вік, клас гострої серцевої недостатності, час затримки початку лікування, режим лікування, наявність попереднього інфаркту міокарда в анамнезі, цукровий діабет, ниркова недостатність, кількість уражених коронарних артерій, фракція викиду та призначене лікування [43]. Госпітальна летальність всіх пацієнтів із STEMI знаходиться в межах від 6% до 14% [386]. Кілька останніх досліджень продемонстрували зменшення гострої та довгострокової смертності після STEMI з одночасним збільшенням використання реперфузійної терапії, первинного черезшкірного коронарного втручання (ПКВ), сучасної антитромботичної терапії і вторинної профілактики [203, 234, 247, 343, 383]. Утім, смертність залишається високою і приблизно 12% пацієнтів вмирають впродовж 6 місяців [334], причому смертність вища у групі високого ризику [392], що обґрунтовує необхідність постійного докладання зусиль до покращення якості догляду і медичної допомоги, додержання настанов і проведення досліджень [88].

Відомо, що найвищий рівень летальності реєструється у перші години гострого Q-інфаркту міокарда [22]. Схожі часові особливості характерні і для життєвонебезпечних ускладнень Q-ІМ (кардіогенний шок, рецидив ІМ,

гостра лівошлуночкова недостатність, фібриляція шлуночків, гостра аневризми і тромбоз лівого шлуночка) [130]. Характер перебігу захворювання у перші години і дні здебільшого визначає і віддалений прогноз у хворих на Q-ІМ [132].

Один з найчастіших і найзагрозливіших ускладнень гострого Q-ІМ – аневризми ЛШ (АЛШ) [45]. У Сполучених Штатах Америки частка хворих з АЛШ серед всіх прооперованих з приводу ІХС складає менше 1%, в Україні – більше 18% [85]. АЛШ, яка ускладнює гострий Q-ІМ, уже не одне десятиріччя посідає одне з провідних місць у загальній структурі ІХС, а показник виживання хворих з АЛШ не змінювався впродовж останніх 40 років [161]. За даними деяких авторів, АЛШ виникає у кожного п'ятого пацієнта, який переніс Q-ІМ, хоча існують дані, що вказують на варіювання частоти цього ускладнення Q-ІМ від 5 до 40% [158]. За патологоанатомічними даними, частота виявлення післяінфарктної АЛШ – 30-50% випадків [85]. За даними О. В. Солейко (2008), розповсюдженість АЛШ становить 32,9% хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда; за даними патологоанатомічного дослідження – 34,7% [162]. Перебіг захворювання, ускладнений АЛШ, характеризується несприятливим прогнозом: до кінця п'ятого року залишаються живими лише 12% хворих [157]. Удосконалення методів лікування Q-ІМ призвело до суттєвого зниження як госпітальної летальності, так і смертності після виписки зі стаціонару [6]. Збільшення виживаності хворих, навіть з істотним порушенням функції ЛШ, обумовило зростання частоти виявлення аневризми ЛШ [160]. Розповсюдженість аневризми ЛШ серед хворих, що перенесли Q-інфаркт міокарда, за даними різних вчених, сягає від 10 до 35% [8, 85]. Серед пацієнтів, залучених до обстеження у дослідженні CASS, 7,6% мають ангиографічно доведену аневризму ЛШ [261]. За даними деяких вчених, загальна розповсюдженість аневризм ЛШ знижується за умови своєчасного застосування сучасних методів лікування

гострого Q-ІМ (перкутанна коронарна ангіопластика, стентування коронарних судин, тромболітична терапія) [394].

Проблема прогнозування перебігу Q-ІМ залишається однією з найактуальніших у сучасній кардіології [5, 19, 20, 22, 29]. Найважливіше значення в лікуванні гострого Q-ІМ надається виявленню осіб з високим ризиком розвитку кардіальних ускладнень, таких як рецидивуючий або повторний Q-ІМ, гостра аневризма ЛШ [29, 39, 46]. Виділити групи ризику і, виходячи зі ступеня ризику, планувати той чи інший метод лікування дозволяють стратифікаційні моделі [185]. Найбільшу розповсюдженість при оцінці ризику розвитку кардіальних ускладнень у госпіталізованих хворих на гострий ІМ отримали стратифікаційні моделі TIMI, GRACE, PURSUIT для хворих на ІМ без елевації сегмента ST і TIMI II – для хворих на ІМ з елевацією сегмента ST; при направленні їх на черезшкірні коронарні втручання – CADILLAC [199, 283, 333, 334, 337, 368, 388, 392]. Прогностичними факторами високого ризику розвитку ускладнень у пацієнтів у гострій фазі Q-ІМ є перенесений раніше Q-ІМ, артеріальна гіпотензія, персистуюча серцева недостатність, злоякісні аритмії, триваючий біль у грудній клітці, рання стенокардія спокою або стенокардія при мінімальних фізичних навантаженнях, похилий і старечий вік [215].

До показників несприятливого прогнозу щодо розвитку АЛШ у хворих на Q-ІМ, за даними доплерехокардіографії, відносяться: виражена дилатація ЛШ (кінцево-діастолічний розмір $> 7,6$ см, кінцево-систолічний розмір $> 5,0$ см, індекс сферичності $> 0,76$ см), важка систолічна дисфункція (ФВ $< 35\%$), ознаки високого тиску наповнення ЛШ: «псевдонормальний» і рестриктивний трансмітральний кровоток, виражена мітральна регургітація, розвинення фібриляції передсердь та помірної легеневої гіпертензії (> 50 мм рт. ст.), навіть при збереженій фракції викиду ЛШ ($> 35\%$) [46, 118].

Кілька Q-ІМ в анамнезі – несприятлива прогностична ознака. У хворих з повторними Q-ІМ впродовж 1–3 років частота розвитку серцевої смерті збільшується до 30% і нефатального Q-ІМ – до 15%, в осіб з первинним Q-ІМ цей показник становить 7% [116, 363]. Формування післяінфарктної аневризми серця – вкрай несприятливий прогностичний чинник. Смертність впродовж 10 років у таких хворих становить 62,5% порівняно з 29,9% у пацієнтів без аневризми [9, 38].

Аневризма лівого шлуночка – добре окреслена ділянка тонкого рубця, позбавленого м'язового шару, яка розвивається після інфаркту міокарда і супроводжується систолічною акінезією або дискінезією, зменшенням фракції вигнання ЛШ [85].

Останнім часом дослідники приділяють увагу не лише функціональним, але й структурним змінам серця, що відбуваються під час розвитку Q-інфаркту міокарда. Вплив цих структурних змін на функцію серця привів до формування нового розуміння процесу ремоделювання ЛШ під дією механічних, ендо-, пара- та аутокринних факторів [1, 25, 56, 102]. Втрата частини функціонуючого міокарда внаслідок гострого Q-ІМ супроводжується комплексом структурних змін, до яких втягуються пошкоджені і непошкоджені ділянки міокарда [161]. Ці зміни у структурі і геометрії камер серця називають «ремоделюванням серця» [116]. Процес ремоделювання включає прогресуюче збільшення маси міокарда, дилатацію камер серця, а також зміну геометричних характеристик шлуночків [16, 18, 25]. Спочатку він носить адаптаційний характер, спрямований на підтримання нормального серцевого викиду й адекватного міокардіального напруження, але з часом набуває дезадаптивного характеру з прогресуючою дилатацією ЛШ, порушенням його геометрії та зниженням насосної функції [1, 129].

Розвиток аневризми ЛШ йде у дві основні фази: рання дилатація і пізнє ремоделювання [120]. Фаза ранньої дилатації починається впродовж 48 годин від початку Q-ІМ і триває впродовж двох наступних тижнів [372].

У перші дні поверхня майбутньої аневризми втрачає трабекулярність, у 40-50% пацієнтів формується тромб ЛШ [106]. На другу добу у зону Q-ІМ відбувається міграція лейкоцитів, що призводить до лізису некротизованих міоцитів до 10 дня з початку Q-ІМ [153]. Як наслідок руйнування колагену і міоцитів значно знижується міцність міокарда та різко зростає імовірність розриву міокарда [25]. Зберігання гібернованого міокарда у периінфарктній зоні – обов'язкова умова попередження формування аневризми ЛШ [401]. Втрата систолічної активності в зоні інфаркту при збереженні скоротливої здатності навколишнього міокарда викликає систолічне випинання і стоншення ділянки міокарда [358]. Згідно із законом Лапласа, при постійному тиску в ЛШ, збільшенні радіусу кривизни і зменшенні товщини стінки ЛШ в зоні інфаркту зростає напруження стінки серця [9]. Враховуючи більшу пластичність і схильність до деформації пошкодженого міокарда порівняно з нормальним, зростання систолічного і діастолічного напруження стінки ЛШ призводить до прогресування розширення інфарктної зони, доки формування рубця не зменшує пластичність ділянки аневризми [8].

Внаслідок зростання діастолічного напруження, переднавантаження і збільшення ендогенних катехоламінів непошкоджені ділянки міокарда змушені розвивати підсилення скорочення, що призводить до гіпертрофії міокарда та обумовлює більшу потребу в кисні здорових ділянок міокарда ЛШ [45]. Це доповнюється зниженням ударного об'єму за рахунок тієї частини крові, що викидається не в аорту, а до аневризми [8]. Ефективність скорочень ЛШ знижується при зростанні потреби міокарда у кисні [131]. Аневризма ЛШ викликає не лише систолічну, але й діастолічну дисфункцію ЛШ, яка є наслідком збільшеної жорсткості фіброзної стінки аневризми, що створює опір до діастолічного наповнення і збільшує кінцево-діастолічний тиск ЛШ [85].

Фаза пізнього ремоделювання починається приблизно з третього тижня Q-ІМ, коли з'являється добре васкуляризована грануляційна тканина, яка

змінюється через 6-8 тижнів волокнистою фіброзною тканиною [36]. Реваскуляризація міокарда покращує коронарну перфузію і міграцію фібробластів в інфарктну ділянку міокарда, що є ефективним профілактичним фактором розвитку аневризм ЛШ [40]. Післяінфарктне ремоделювання ЛШ є ключовим моментом формування і прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів, які перенесли Q-ІМ [14, 303, 321].

У ранньому післяінфарктному періоді (перші 3–4 тижні після Q-ІМ) розвивається процес розтягнення зони некротизованого міокарда (infarct expansion), що призводить до деформації геометрії ЛШ зі стоншенням і непропорційною дилатацією некротизованих сегментів міокарда ЛШ і збільшенням площі поверхні, що займає ділянка некрозу [180]. Ремодювання у пізньому післяінфарктному періоді (більше 3–4 тижнів після Q-ІМ) характеризується прогресуючим розвитком глобальної дилатації ЛШ [110]. Важлива роль у цьому відводиться процесам розтягнення і випинання зони Q-ІМ, збільшенню розмірів ділянок асинхронного скорочення, регіонарної деформації сегментів ЛШ [99]. Ці процеси призводять до збільшення робочого навантаження на інтактний міокард, розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ, збільшення діастолічного напруження його стінок [180]. Істотне місце у розвитку глобальної дилатації ЛШ займають зміни ділянок «гібернованого» і «оглушеного» міокарда, що включають процеси фіброзування і розтягнення зони Q-ІМ [311, 321, 324].

Перераховані процеси, що змінюють геометрію ЛШ, призводять до утворення перенавантаження його об'ємом, що забезпечує підвищення діастолічного стресу його стінок, яке стимулює зростання міокардіоцитів у довжину із розвитком ексцентричної гіпертрофії і дилатації ЛШ [22]. З перенавантаженням ЛШ об'ємом у щільному патофізіологічному зв'язку знаходиться його перенавантаження тиском, причому має місце збільшення систолічного стресу стінок ЛШ, що сприяє зростанню міокардіоцитів у товщину із розвитком концентричної

гіпертрофії [110]. Збільшення товщини стінок ЛШ протидіє підвищеному тиску, і, таким чином, на стадії компенсаторної гіпертрофії міокардіальний стрес не зростає [19, 113]. Однак на етапі декомпенсації формується дилатація камери ЛШ, що призводить до збільшення радіусу і відповідного зростання міокардіального стресу [229, 311]. Отже, некроз частини кардіоміоцитів у результаті Q-ІМ – пусковий чинник структурної і функціональної перебудови ЛШ у післяінфарктний період [95]. Результатом останньої є дилатація, порушення геометрії ЛШ, що призводить до розвитку серцевої недостатності [24, 128]. Оцінка процесу ремоделювання ЛШ має важливе клінічне і прогностичне значення [19].

Виникнення післяінфарктної АЛШ створює умови для своєрідних компенсаторних механізмів [106]. Утворення тромботичних нашарувань, розташованих уздовж витонченої стінки аневризматичного мішка, запобігають розривові аневризми [361]. Пристінкові тромби виконують роль «амортизаторів», які пом'якшують ударну хвилю крові у стінці аневризми, в результаті чого уповільнюється або, можливо, припиняється подальше збільшення розмірів аневризми [302].

Важливим компенсаторним механізмом є розвиток у зоні рубця колагенової тканини, що перетворює стінку аневризми на пружну тканину, яка нагадує стінку крупної судини, що покращує просування крові з аневризми до шлуночка, із шлуночка – до аорти [371]. Численні шари сполучної тканини, які розташовуються паралельно до поверхні аневризми, колагенові і ретикулярні волокна створюють міцний каркас, здатний протистояти високому гемодинамічному тискові в порожнині лівого шлуночка [297]. Характерною ознакою післяінфарктної АЛШ є розростання аргірофільних волокон в її стінці. Особливо необхідно підкреслити значення кальцинозу як компенсаторного механізму. Кальциноз, безперечно, зміцнює стінку аневризми і запобігає її розриву [106].

Суттєве значення серед компенсаторних чинників належить гіпертрофії м'язової тканини, яка збереглася в самій стінці аневризми [110]. Це свідчить про високу функціональну активність м'язових пучків і волокон, які оточують аневризму [301]. Активне їх скорочення створює сприятливі гемодинамічні умови в шлуночку, що забезпечує пом'якшення гідравлічного удару в стінку аневризми [156]. Висока активність гіпертрофованих м'язових волокон потребує достатнього їх кровопостачання, що забезпечується великою кількістю колатеральних судин із значно гіперплазованим циркулярним шаром гладеньком'язових волокон, а також великою кількістю артерій замикаючого типу, які практично шунтують кровопостачання аневризматичного мішка і сітку розширених вен, розташованих у прошарках пухкої сполучної тканини, які здатні депонувати кров і виконують роль своєрідного «гідравлічного амортизатора» [157].

Одним із клініко-морфологічних парадоксів післяінфарктної АЛШ є той факт, що акінетичний тип аневризми, хоча й має кращу васкуляризацію і відносно більший об'єм збереженої життєздатної м'язової тканини порівняно з дискінетичним типом аневризми, в плані клінічного перебігу, гемодинамічних уражень, прогнозу є більш несприятливим через вищий функціональний клас стенокардії і більшу частоту внутрішньопорожнинного тромбозу [286]. Існуючі відмінності між акінетичним і дискінетичним типами рухової активності аневризми за багатьма параметрами зумовлюють різний їх внесок у післяінфарктне ремоделювання ЛШ [41]. Серед пацієнтів з акінетичними аневризмами, порівняно з дискінетичним типом, переважають жінки (21,43%), хворі молодших вікових категорій; давність останнього Q-ІМ на момент госпіталізації хворого у середньому менша, клінічні прояви стенокардії більш виражені, середній функціональний клас стенокардії вищий, середні показники фракції викиду нижчі, частота внутрішньо-порожнинного тромбозу вища, що підтверджувалось і даними аутопсії [46]. В результаті

середній функціональний клас серцевої недостатності у групі з акінетичними аневризмами перевищує такий у групі дискінетичних аневризм [45]. У хворих з акінетичним типом аневризми виявляється і більш виражена ендотеліальна дисфункція з високою частотою появи вазоконстрикторної реакції [312].

Менші компенсаторні резерви у хворих з акінетичним типом рухливості, порівняно з пацієнтами з дискінетичними аневризмами, зумовлені погіршенням розтяжності і більшою жорсткістю та ригідністю фіброзно-м'язової ділянки міокарда [46]. У свою чергу, витончена і фіброзно змінена стінка дискінетичної аневризми ЛШ з більш вираженими локальними кінетичними порушеннями характеризується більшою пластичністю, а тому має певну додаткову, хоча й обмежену ємкісну компенсаторну здатність [8]. Di Donato et al. (1997) виявили вищий тиск у легеневій артерії в пацієнтів саме з акінетичними аневризмами ЛШ [201]. Феномен гемодинамічного «хаосу» в порожнині ЛШ внаслідок постійного парадоксального руху стінки дискінетичної аневризми надає менше можливостей для пристінкової організації тромбу порівняно із застоєм крові в порожнині акінетичної аневризми, проте дискінетична аневризма більшою мірою знижує скоротливу здатність міокарда, відповідно позначаючись на показниках фракції викиду [36].

За даними аутопсії, переважають хворі з акінетичною аневризмою (58,3% проти 41,7% пацієнтів з дискінетичним типом) [162]. Проте, за результатами ЕхоКГ, акінетичний тип рухової активності спостерігався тільки у 39,4% пацієнтів з післяінфарктними АЛШ, відповідно дискінетичний – у 60,6% [46]. Таким чином, з цих позицій акінетичний тип рухової діяльності можна вважати більш несприятливим і в прогностичному плані [38].

З іншого боку, інтерес дослідників [248] останнім часом стали привертати процеси системного запалення. За нормальних умов ендотеліоцити мають високу резистентність до адгезії лейкоцитів [198, 225, 229]. Прозапальні стимули, такі як гіперхолестеринемія,

гіпертригліцеридемія, паління, інсулінорезистентність, ожиріння, є рушійними чинниками експресії молекул клітинної адгезії (vascular cell adhesion molecule-1 – sVCAM-1) [215, 266, 272, 278, 370]. У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини не експресують молекули адгезії (ICAM-1 погано виявляється на ендотелії у спокої, а VCAM-1 відсутні) [272, 337]. Концентрація останніх на поверхні ендотеліальних клітин збільшується під дією різних чинників, які активують ендотелій [261, 273, 298]. В експериментальних дослідженнях показана важлива роль експресії молекул адгезії у розвитку реперфузійного пошкодження [211]. Встановлено, що VCAM-1 бере участь у процесі регенерації після гострого Q-ІМ, що сприяє адгезії мезенхімальних стовбурових клітин у ділянку пошкодженого судинного ендотелію [225]. Крім того, у практично здорових осіб підвищений вміст sVCAM-1 був пов'язаний з високим ризиком розвитку гострого Q-ІМ [329]. Виявлено збільшення концентрації sICAM-1 і sVCAM-1 у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) і хронічну ІХС [267, 332, 401]. У хворих на ІХС після епізодів нестабільної стенокардії або гострого ІМ без зубця Q високий рівень sICAM-1 і sVCAM-1 зберігався впродовж 6 місяців, що вказує на персистенцію судинного запалення [365].

Запальна теорія підтверджується також знаходженням у крові хворих підвищеної концентрації маркерів запальної відповіді, таких як цитокіни інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1-бета), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та ін. [23]. ІЛ-6 відноситься до багатофункціональних цитокінів і стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, макрофагів, ендотеліальних клітин [171]. За допомогою ІЛ-6 активуються клітини ендотелію, моноцити і відбуваються прокоагулянтні реакції [167]. Цитокіни сильно впливають на секрецію один одного [36]. У цій мережі взаємних впливів практично всі ефекти – стимулюючі, і лише ІЛ-6 пригнічує продукцію інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і ФНП- α [59]. Ця особливість ІЛ-6 визначає його подвійну роль у розвитку запалення: він водночас є за

своїми ефектами типовим прозапальним цитокіном і чинить також протизапальну дію [284]. Біологічний сенс цього явища зводиться до того, що ІЛ-6 як би завершує формування запального процесу [304]. До основних функцій ІЛ-6 відносять також стимуляцію синтезу білків гострої фази запалення, антитіл, активацію ендотеліоцитів і гіпертермію [346].

Нещодавно було встановлено, що високі функціональні класи стенокардії супроводжуються гіперекскрецією цитокінів [344]. Це свідчить про наявність вже на етапі стабільної стенокардії персистуючого запалення, яке, у свою чергу, підвищує ризик розвитку тромботичних ускладнень і ГКС [50]. ІЛ-1-бета являє собою секреторний цитокін, який діє як місцево, так і на системному рівні [58]. Дослідження продемонстрували [27, 42, 149], що у ІЛ-1-бета існує не менше 50 різноманітних біологічних функцій, а мішенями служать майже усі органи і тканини. Одна молекула стимулює розвиток цілого комплексу захисних реакцій організму, спрямованих на обмеження розповсюдження інфекції, відновлення цілісності пошкоджених тканин [304]. Невід'ємною складовою біологічної дії ІЛ-1-бета є стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини [284]. Медіатор стимулює проліферацію фібробластів, які збільшують продукцію простагландинів, ростових факторів і низку цитокінів [147].

В теперішній час доведено, що розвиток дисфункції ремодельованого лівого шлуночка пов'язаний не тільки з локальним ураженням ділянки серцевого м'яза і запуском нейрогуморальних дезадаптивних механізмів, але й зі дестабілізацією гемоваскулярного гемостазу, що обумовлює розвиток функціональної недостатності міокарда [226, 262].

В основі гострого Q-ІМ лежить активація внутрішньосудинного тромбоутворення [109]. В цілому розвиток міокардіальної ішемії, швидкість та інтенсивність її прогресування безпосередньо пов'язані з функціональним станом ендотелію, тромбоцитів, еритроцитів та інших внутрішньосудинних елементів, що складають поняття «гемоваскулярний

гемостаз» [33]. При цьому, незважаючи на багатокomпонентну патофізіологічну обумовленість розвитку післяінфарктного ремоделювання міокарда, взаємозв'язки структурно-геометричних і функціональних змін серцевого м'язу зі станом системи внутрішньосудинного гемостазу на сьогодні вивчені недостатньо [86].

Порушення периферичної ланки гемоваскулярного гемостазу є одним з важливих прогностичних показників і критерієм прогресування синдрому не тільки міокардіальної, але й поліорганної недостатності у хворих зі зниженою фракцією викиду [268]. Так, внаслідок неможливості забезпечення безперервного кровопостачання порушується адекватна підтримка достатнього для транскапілярного обміну рівня перфузійного тиску, знижуються захисні властивості судинної стінки [221]. В умовах порушення формування рівноваги згортальної системи відбувається відхилення її функціонування в бік гіперкоагуляції і зниження фібринолітичного потенціалу крові, що пояснює більшу кількість тромбозів та емболій у хворих після Q-ІМ [86]. Так, згідно з результатами дослідження SOLVD, що нараховувало більше 7000 хворих з початковими ознаками декомпенсації (I – II ФК), річна частота інсультів склала 1,2% [249, 344]. При помірній і важкій ХСН II – III ФК (V-HeFT I і II) частота інсультів зросла до 3,5% (дослідження PROMISE) і навіть до 4,6% (дослідження CONSENSUS) [34].

У хворих на ІХС відмічається пригнічення як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу, що корелює з важкістю клінічних проявів захворювання [154]. Зниження антикоагулянтної активності крові і пригнічення фібринолізу внаслідок підвищення вмісту інгібіторів активації плазміногену та антиплазмінів, в тому числі швидкої дії, відмічається у більшості хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою ЛШ [33].

Діагностична і прогностична цінність показників активності системи гемостазу доведена у клінічних дослідженнях [4, 39, 87, 98]. Так, підвищений рівень Д-димеру, як ознака надлишкового фібриноутворення,

був пов'язаний із ризиком розвитку Q-ІМ у здорових осіб [178]. У хворих, госпіталізованих з болем у грудній клітці, вміст Д-димеру > 500 мкг/л був незалежно пов'язаний з наявністю Q-ІМ [174]. Високий вміст інгібітора активатора плазміногену знаходять в артеріях, уражених атеросклерозом [126]. Вважається, що саме надлишок інгібітора активатора плазміногену відповідає за знижену фібринолітичну активність і веде до протромботичних змін [179]. Існують дані про зв'язок між підвищеним вмістом інгібітора активатора плазміногену і розвитком Q-ІМ, а також між високим його рівнем і збільшенням частоти ішемічних подій у хворих на Q-ІМ [335]. Знижена активність тканинного активатора плазміногену у хворих на нестабільну стенокардію передувала розвитку Q-ІМ при короткостроковому спостереженні [97]. Однак існують дані, що підвищений вміст тканинного активатора плазміногену у хворих на нестабільну і стабільну стенокардію пов'язаний з погіршенням перебігу хвороби [52]. Вважається, що підвищений рівень тканинного активатора плазміногену в цій ситуації відображає активацію фібринолітичної системи крові у відповідь на надлишкове утворення фібрину при тромбозі [126].

Система фібринолізу у літніх людей має несприятливі для перебігу Q-ІМ особливості [87]. Показано, що у людей старше 75 років рівень плазміногену нижче, ніж у людей молодшого віку [96]. Неодноразово продемонстровано прямий зв'язок віку зі збільшенням часу еуглобулінового лізису; основним поясненням цього зв'язку є вікове підвищення вмісту головного інгібітора системи фібринолізу – інгібітора активатора плазміногену [151]. Крім того, повідомляється про прямий зв'язок із віком вмісту Д-димеру, комплексу плазмін-альфа2-антиплазмін і інгібітора фібринолізу, що активується тромбіном [124].

У хворих на Q-ІМ підвищений вміст розчинного фібрину і знижений вміст антитромбіну III підтверджує підвищену активність системи згортання крові [10]. Вказані зміни характеризуються стійкістю і суттєво не змінюються в процесі лікування. Кількість продуктів деградації

фібриноген-фібрину в крові у даного контингенту хворих змінюється незначною мірою [100]. У хворих на Q-ІМ відмічається підвищення рівня фібриногену (ФГ), що свідчить про ризик тромботичних ускладнень при цьому захворюванні серця [57]. Рівень ФГ впливає на гемостаз, реологічні властивості крові та агрегаційну здатність тромбоцитів [125]. У деяких дослідженнях встановлено, що підвищені рівні фібриногену і VII фактора є незалежними факторами ризику несприятливого перебігу Q-ІМ разом із підвищеним вмістом холестерину, артеріальною гіпертензією, палінням тощо [97]. У хворих з високим ризиком ускладнень Q-ІМ реєструвалась активація фібринолізу, про що свідчило підвищення активності тканинного активатора плазміногену [15]. В ряді досліджень відмічається підсилення агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на Q-ІМ [151].

Гіперпродукція тромбоксану A₂, що спостерігається при активації тромбоцитів, розглядається як суттєвий чинник, що ініціює дестабілізацію згортальної системи [277]. Важливо в даній ситуації те, що в процесі активації тромбоцитів вивільнюються медіатори, які підвищують ризик тромботичних ускладнень [111]. Роль тригерів указаної біологічної реакції відводиться іншим біологічно активним речовинам, серед яких присутній і такий ефекторний фермент коагуляційного каскаду, як тромбін [11]. Говорячи про коагуляційний каскад, необхідно контролювати підвищення активності в умовах Q-ІМ більшості факторів згортання – фібриногену, антигемофільного глобуліну, проконвертину, фактора Кристмаса, Хагемана і Віллебранда [154]. Переважною відповіддю ендотелію на вплив стандартних подразників є вазоконстрикція, проліферація і порушення тромборезистентності, що, згідно із класичною тріадою Р. Вірхова, поряд з гемодинамічними факторами (стаз або затримка току крові), а також змінами складу і властивостей крові, лежить в основі ініціації тромботичного процесу – основної причини розвитку вторинних ускладнень і загибелі після Q-ІМ хворих з аневризмою ЛШ (метааналіз великомасштабних досліджень PROCAM, ECAT, NPHS показав, що

підвищений рівень фібриногену є незалежним маркером високого кардіоваскулярного ризику) [226, 347, 352].

Багаторівневу регуляцію активності фібринолізу здійснює система активаторів та інгібіторів, в тому числі регуляторна тріада, в яку функціонально поєднані тканинний активатор плазміногену, його інгібітор, а також протеїн С [178]. Протеїн С є ключовим регулятором системи гемостазу в умовах тромбогенезу, оскільки підтримує баланс між системами згортання і фібринолізу: як антикоагулянт протеїн С інгібує полімеризацію фібриногену шляхом гідролізу факторів коагуляції Va і VIIa, як профібринолітик підтримує фібриноліз, інактивуючи інгібітор плазміногену-1 [126]. В результаті утворюється стабільний комплекс протеїн С/інгібітор плазміногену-1, підвищується активна концентрація тканинного активатора плазміногену і прискорюється фібриноліз [237].

Порушення реологічних властивостей крові відіграють важливу роль у патогенетичному розвитку ІХС, а такі ланки згортальної системи, як агрегаційна і коагуляційна, щільно пов'язані з функцією ендотелію судин [55]. В ділянках пошкодження судинної стінки відбувається адгезія тромбоцитів, які вивільнюють аденозиндіфосфат, тромбоцитарний фактор росту, фібриноген, тромбоксан A₂, вазоактивні аміни та ендопероксидази, які стимулюють вазоспазм і посилюють порушення агрегаційно-коагуляційного гемостазу [31]. Активовані ендотеліальні клітини експресують різні прозапальні цитокіни (ІЛ-1-бета, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α), хемокіни і фактори росту, білок клітинної адгезії Р-селектин, які відіграють ключову роль у залученні лейкоцитів до ендотелію, збільшують зв'язування ендотелію з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), сприяють формуванню протромботичного статусу [207, 225].

У фізіологічних умовах існує баланс між синтезом в ендотелії тромбогенних та атромбогенних субстанцій [3]. Наслідком структурно-функціональних порушень ендотелію є збільшення синтезу і секреції ендотеліоцитами тромборегуляторів і поява останніх у циркуляції [121].

Один з маркерів ендотеліальної дисфункції, який найчастіше використовується в клінічній практиці – фактор Віллебранда [188]. Фактор Віллебранда належить до родини адгезивних білків і являє собою гетерогенну популяцію глікопротеїнових мультимерів, які регулюють адгезію тромбоцитів до пошкоджених тканин судин та агрегацію тромбоцитів при високому напруженні зсуву [283]. Поряд з цим фактор Віллебранда діє як білок-носій, що захищає фактор VIII від протеолізу *in vivo*. Фактор Віллебранда синтезується в ендотеліальних клітинах і мегакаріocyтах [53]. Підвищений вміст фактора Віллебранда відмічається як гострофазова реакція, а також при станах, що супроводжуються пошкодженням судинної стінки [278]. При цьому фактор Віллебранда є досить специфічним маркером пошкодження судинної стінки і свідчить про активацію гемостатичних процесів [4].

Першим і найважливішим чинником, який впливає на ремоделювання і формування аневризми ЛШ після гострого Q-ІМ, є рання й адекватна реканалізація інфаркт-залежної вінцевої артерії, а також тривале підтримання її прохідності з хорошим тканинним кровопостачанням [280]. Для досягнення цієї мети використовують фібринолітичну терапію, ургентну коронарну ангіопластику, стентування вінцевих артерій, ад'ювантну терапію, антитромбоцитарні препарати, антикоагулянти [187].

При проведенні фібринолітичної терапії адекватна реканалізація інфаркт-залежної вінцевої артерії, що супроводжується хорошим тканинним кровотоком (ТІМІ-3), відмічається у 34-50% [114]. Комбінована терапія фібринолітичним агентом, антикоагулянтом, антитромбоцитарним препаратом підвищує цей показник до 70-80%, веде до обмеження зони некрозу, збільшення зони життєздатного міокарда і перешкоджає розвитку дилатації та аневризми ЛШ [201, 235]; зменшує дилатацію порожнини ЛШ і проведення в ранні терміни Q-ІМ ургентної коронарної ангіопластики (стентування) [202, 210].

Норадреналін бере участь в активації процесів ремоделювання після перенесеного Q-ІМ шляхом індукції фетальних генів, стимуляції росту кардіоміоцитів, збільшення синтезу ДНК і білка у фібробластах серця, зниження активності генів, що регулюються кальцієм, експресії факторів некрозу пухлини, апоптозу [399]. Теоретично бета-блокатори повинні попереджати ремоделювання ЛШ внаслідок зменшення несприятливих ефектів норадреналіну, зниження енергетичних потреб міокарда, обмеження розмірів вогнища некрозу, запобігання утворенню вільних радикалів кисню та активації процесу апоптозу кардіоміоцитів [126]. Підтвердженням цьому може бути висока ефективність застосування бета-адреноблокаторів при Q-ІМ у дослідженнях MIAMI, ISIS-1, ISIS-4, TIMI-II, Vнат, обмеження розміру пошкодження міокарда при їх клінічному застосуванні і в експерименті [114]. Мета-аналіз 82 досліджень з використанням різних бета-адреноблокаторів показав зниження ризику смерті на 23% [193].

За даними О. О. Абрагамович та співавт. (2008), неселективний бета-блокатор пропранолол затримує дилатацію порожнини ЛШ і зниження фракції викиду більше, ніж каптоприл та антагоніст кальцію амлодипін [52]. В одному з масштабних міжнародних досліджень CAPRICORN показано, що у хворих на Q-ІМ з асимптомною дисфункцією ЛШ використання неселективного бета-блокатора з властивостями вазодилатора та антиоксиданта – карведилолу, знижувало летальність на 23% [385]. Схожий ефект було отримано також при використанні бісопрололу і метопрололу, що пов'язують з їх здатністю впливати на процеси ремоделювання [227]. Разом з тим, багато авторів вважає доцільним комбінувати бета-адреноблокатори з інгібіторами АПФ, оскільки це дозволяє впливати на декілька патогенетичних механізмів післяінфарктного ремоделювання одночасно [247].

При гострому Q-ІМ реєструється активація тканинної ренін-ангіотензинової системи (РААС), що супроводжується експресією

тканинного АПФ, РНК ангіотензиногену і рецепторів для ангіотензину [114]. Участь ангіотензину II в процесах післяінфарктного ремоделювання опосередкована через збільшення синтезу білка в кардіоміоцитах, ДНК в фібробластах серця, активації синтезу альдостерону і стимуляції процесів апоптозу [209]. Зниження активності РААС при використанні інгібіторів АПФ здатне зменшити інтенсивність процесів ремоделювання після Q-ІМ, при цьому даний ефект не пов'язаний зі зниженням рівня артеріального тиску [114]. Крім того, захисна дія інгібіторів АПФ може бути опосередкована і через збільшення в крові концентрації брадикініну, який індукуює продукцію ендотелієм оксиду азоту [271]. У периндоприлу виявлено здатність викликати у хворих на ІХС експресію гена ендотеліальної NO-синтази, яка дозволяє підвищити продукування ендотелієм оксиду азоту і зменшити дисфункцію ендотелію [402].

У численних клінічних дослідженнях, проведених у 90-і роки минулого століття (ISIS-4, SAVE, GISSI-3, AIRE, TRACE, SOLVD, SMILE), доведено здатність інгібіторів АПФ покращувати прогноз після Q-ІМ, який значною мірою обумовлений зменшенням післяінфарктного ремоделювання [300]. Дослідження були різні за препаратом, що випробовували, часом його призначення після перенесеного Q-ІМ, тривалістю використання, контингентом обстежених хворих [142]. Так, в дослідженні CONSENSUS II, у якому в перші години Q-ІМ застосовували еналаприл внутрішньовенно, спостерігали суттєве зниження рівня артеріального тиску і підвищення летальності в першу добу захворювання [238]. Такі результати привели до того, що з метою профілактики гіпотензії і вторинної гіперфузії міокарда інгібітори АПФ внутрішньовенно більше не вводили, а таблетовані форми препаратів призначали в невеликих дозах і в пізніші строки від початку захворювання [142].

Відсутність ефективності каптоприлу в китайському дослідженні CCS-1, що проводили у хворих з підозрою на Q-ІМ, вочевидь, була обумовлена включенням хворих з низьким ризиком ускладнень (ІМ без

елевації сегмента ST) і частим розвитком гіпотензії на початку лікування [322]. Тому у багатьох дослідженнях, в яких інгібітори АПФ використовували вже на фоні порушеної функції ЛШ, лікування починали в більш пізні строки: на 3-ю, 10-у або навіть 16-у добу Q-ІМ [142]. В усіх таких дослідженнях (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD) тривале застосування інгібіторів АПФ дозволило суттєво знизити летальність (до 20%) і розвиток важкої серцевої недостатності (до 36%) [248, 249]. При ранньому призначенні інгібіторів АПФ (у перші 24-36 годин), незалежно від наявності дисфункції ЛШ (дослідження ISIS-4, GISSI-3), також відмічено зниження летальності вже у перший тиждень від початку лікування, хоча і менш суттєве [263, 284]. Слід відмітити, що через рік летальність в групах не розрізнялась (лікування інгібіторами АПФ проводили короткими курсами), що є доказом необхідності тривалого застосування препаратів (впродовж декількох років або довічно) [294].

Стратегія початкового призначення невеликих доз ліків вже з першої доби Q-ІМ продемонструвала безпечність застосування інгібіторів АПФ тривалої дії [362]. З іншого боку, використання периндоприлу, який має ліпофільність і високу тканинну специфічність, характеризується навіть більш сприятливим гемодинамічним профілем і кращою переносимістю порівняно з каптоприлом [231]. У дослідженні PREAMI (Perindopril and Remodeling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction) при використанні периндоприлу, у порівнянні з плацебо, ремоделювання розвивалось майже удвічі рідше (у 28 і 51% хворих) [263]. Механізм, завдяки якому периндоприл позитивно впливає на ремоделювання ЛШ, до кінця не з'ясований [407]. Не виключено, що цей механізм може бути пов'язаний зі зниженням напруження стінки ЛШ, зменшенням нейрогормональної активації та ішемії міокарда [236].

Результати дослідження PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neurohormonal Activation Trial), яке було частиною дослідження EUROPA, свідчили про те, що застосування

периндоприлу зменшує частоту розвитку апоптозу ендотелію [361]. Підсилення апоптозу вважається важливою біологічною складовою ремоделювання, особливо у хворих похилого віку [205, 279]. Слід звернути увагу на те, що ефективність периндоприлу у порівнянні з плацебо відмічена на фоні високої частоти використання бета-блокаторів (у 71% хворих на момент рандомізації) [236]. При цьому відсутність взаємодії між лікарськими засобами вказувало на те, що в інгібіторів АПФ і бета-блокаторів є властивий тільки їм механізм дії, який при комбінованому їх застосуванні обумовлює появу додаткового ефекту препаратів цього класу [289].

У дослідженні PREAMI порівняли ефективність прийому інгібітора АПФ тільки впродовж перших діб після Q-ІМ з ефективністю тривалого прийому високої дози інгібітора АПФ після Q-ІМ [263]. Результати дослідження PREAMI стали підґрунтям для зміни тактики лікування більшості літніх хворих і широкого застосування у них периндоприлу впродовж не менш 1 року після Q-ІМ [263].

Іншим можливим підходом до профілактики ранньої дилатації порожнини ЛШ, ремоделювання серця і формування аневризми ЛШ після Q-ІМ може бути використання блокаторів рецепторів ангіотензину II 1-го типу (БРА II), дія яких не залежить від шляху перетворення ангіотензину II [266]. В декількох невеликих дослідженнях при спробі експериментально оцінити БРА II при Q-ІМ отримали порівняну з інгібіторами АПФ дію [189, 198]. Клінічним підтвердженням даного положення можуть бути результати дослідження OPTIMAAL (The Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan), у якому у 5477 пацієнтів з Q-ІМ старше 50 років порівнювали ефективність лозартану і каптоприлу [241]. В ньому не відмічено переваг БРА перед інгібіторами АПФ, як і у дослідженнях ELITE II і Val-HeFT [248]. В іншому дослідженні VALIANT (Valsartan In acute myocardial infarction), де у 14500 хворих високого ризику після Q-ІМ застосовували валсартан, каптоприл і їх комбінацію, отримали докази того, що валсартан був не менш ефективним, ніж каптоприл,

відносно твердих кінцевих точок [333]. Комбінація препаратів не давала додаткового ефекту, але призводила до зростання кількості побічних ефектів [333].

Значення альдостерону в післяінфарктному ремоделюванні серця обумовлено його високою активністю відносно розвитку фіброзу міокарда [13]. Хоча призначення інгібіторів АПФ сприяє зниженню рівня альдостерона, при їх тривалому призначенні у хворих на серцеву недостатність він знову зростає [159]. Цьому може перешкоджати поєднане застосування інгібітора АПФ і блокатора рецепторів альдостерону - спіронолактону [14]. Так, у дослідженні RALES було відмічено зниження летальності у хворих із хронічною серцевою недостатністю навіть при використанні невеликих доз спіронолактону на фоні адекватної терапії інгібіторами АПФ [387]. Підтвердження високої ефективності еплеренону після Q-ІМ отримане у дослідженні EPHEBUS, де додавання його до стандартної терапії виявилось ефективним стосовно зниження смертності від будь-яких причин і попередження серцево-судинних ускладнень [249].

У зв'язку з тим, що при ремоделюванні серця виявлено зростання вмісту ендотеліну-1 і рецепторів до нього, що призводить до зростання синтезу колагену фібробластами, були проведені експериментальні роботи щодо вивчення ефективності блокади рецепторів ендотеліну [355]. В них відмічено її позитивний вплив на процеси ремоделювання і збільшення виживання після Q-ІМ [361]. Разом з тим, призначення блокатора рецепторів ендотеліну (А і В) – тезосентану, при гострій серцевій недостатності (дослідження RITZ-1) не супроводжувалось покращенням клінічних симптомів, тоді як в іншому дослідженні (RITZ-2) встановлено невеликий позитивний ефект препарату [384].

Збільшення рівня в крові прозапальних цитокінів (ФНП- α і ІЛ-6) при серцевій недостатності корелює з погіршенням прогнозу [344]. Один з механізмів реалізації їх негативної дії – активація процесів ремоделювання

[396]. З теоретичної точки зору, вплив на наведений механізм повинен був дати позитивні результати, на що вказували невеликі клінічні дослідження [284]. Однак при проведенні великого дослідження використання антагоніста ФНП- α – етанерсепту, не отримали позитивних результатів, і воно було передчасно зупинене [115].

Раніше проведені дослідження свідчили про невисоку виживаність пацієнтів з АЛШ після Q-ІМ під впливом медикаментозної терапії (12% до 5 років) [261]. Останні дослідження показали п'ятирічну виживаність даної категорії хворих від 47 до 70% [214]. Серед причин смерті: аритмія – 44%, СН – 33%, повторний Q-ІМ – 11%, позасерцеві причини – 22% [261]. Чинники, які впливають на виживаність пацієнтів з АЛШ, що отримували медикаментозне лікування, такі: вік, СН, артеріальна гіпертензія, тривалість стенокардії, попередні інфаркти, мітральна регургітація, аритмії, розмір аневризми, скоротливість ЛШ і кінцево-діастолічний тиск у ЛШ [209]. Ранній розвиток аневризми – впродовж 48 годин після Q-ІМ – також погіршує прогноз [45]. Хоча ризик тромбоемболії низький серед пацієнтів з аневризмами (0,35% хворих на рік) і тривала антикоагуляція зазвичай не рекомендується, однак з 50% пацієнтів з пристінковим тромбом, що візуалізується на ЕхоКГ після Q-ІМ, у 19% розвивається тромбоемболія впродовж наступних 24 місяців [317]. Для таких хворих може бути призначена антикоагулянтна терапія і часте ЕхоКГ-обстеження. Фібриляція передсердь і великий розмір аневризми зумовлюють додатковий ризик для розвитку тромбоемболії [40].

Незважаючи на сучасну комплексну терапію хворих після Q-ІМ за допомогою фібринолітиків, антиагрегантів, антикоагулянтів, інгібіторів АПФ, діуретиків, бета-адреноблокаторів, летальність при цьому залишається високою [88, 89, 136, 137]. Тому набуває значення тактика, спрямована на попередження її зниження [202, 227, 311]. В основі такого підходу лежить розуміння патофізіологічних механізмів несприятливого перебігу хвороби і розробка нових методів профілактики процесів патологічного ремоделювання серця [328,

366, 404]. В цьому напрямку продовжуються численні експериментальні і клінічні дослідження, спрямовані на індивідуальний підбір оптимальних режимів терапії хворих, які перенесли Q-ІМ [227, 404]. Безперечно, для успішного виконання такого завдання необхідно правильно визначити ризик розвитку ранньої дилатації порожнини і формування аневризми ЛШ, своєчасно призначити патогенетично обумовлену терапію [203, 220, 241].

Отже, сучасний стан проблеми, суперечливість і невизначеність літературних даних щодо деяких аспектів діагностики і лікування Q-ІМ, ускладненого аневризмою і тромбом ЛШ, спонукають до поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу Q-ІМ, порушень варіабельності ритму, електричної активності серця, добового профілю АТ, раннього післяінфарктного ремоделювання серця, процесів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу, визначення їх ролі у формуванні гострої аневризми ЛШ з метою оптимізації лікування хворих на гострий Q-ІМ і зниження ймовірності формування гострої аневризми і тромбу ЛШ.

РОЗДІЛ 2

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Нами обстежено 327 хворих на Q-ІМ 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); 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). Робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ (завідувач кафедри – д.мед.н., професор В. Д. Сиволап): у кардіологічному відділенні для лікування хворих на інфаркт міокарда КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» у 2010 – 2015 рр.

Критерії включення в дослідження:

- верифікований гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки ЛШ у перші 24 години від початку захворювання (ЕКГ-ознаки, біологічні маркери);
- вік понад 18 років;
- синусовий ритм;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- Q-ІМ, перенесений впродовж 30 діб до включення в дослідження;
- документована в минулому аневризма ЛШ;
- геморагічний інсульт в анамнезі;
- черепно-мозкова травма впродовж 3 місяців до включення у дослідження;
- рівень креатиніну плазми крові >440 мкмоль/л;
- швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/мин/м²;
- наявність традиційних протипоказань до застосування нефракціонованого

- чи низькомолекулярного гепарину, тромболітичної терапії;
- кардіогенний шок і потреба у проведенні аортальної балонної контрпульсації впродовж 72 годин до підписання інформованої згоди;
 - інфекційні захворювання впродовж 3 тижнів до моменту скринінгу пацієнта;
 - загострення хронічних запальних хвороб;
 - виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення;
 - бронхіальна астма важкого персистуючого перебігу;
 - онкологічні, системні та ендокринні захворювання (крім цукрового діабету);
 - декомпенсований цукровий діабет;
 - неконтрольована артеріальна гіпертензія;
 - симптоматична артеріальна гіпертензія;
 - фібриляція передсердь;
 - важкі захворювання печінки і нирок, здатні самостійно вплинути на клінічний перебіг;
 - індекс маси тіла (ІМТ) $>30\text{кг/м}^2$ та $<15\text{ кг/м}^2$;
 - набуті і вроджені вади серця;
 - відмова хворих від прийому базової медикаментозної терапії;
 - відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Кінцева точка дослідження:

- смерть від кардіоваскулярних причин.

Діагноз гострий Q-інфаркт міокарда встановлювали за клінічними, електрокардіографічними і 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».

Дані анамнезу про наявність раніше перенесеного Q-ІМ, артеріальної

гіпертензії, цукрового діабету, гіперліпідемії та інші були одержані в ході опитування пацієнтів, на підставі аналізу записів в амбулаторних картах, витягів з клінічних історій хвороби (для хворих, які госпіталізовані повторно) та інших медичних документів.

При викладі матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження та їх аналізу використана загальноприйнята термінологія, затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я і профільних кардіологічних організацій.

Відповідно до мети та задач дослідження хворі на Q-інфаркт міокарда з аневризмою ЛШ були розподілені на групи:

1 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 чоловіки, 71 жінка;

2 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 і статтю з хворими на Q-ІМ.

Хворі отримували традиційну базисну терапію 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» з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, гіполіпідемічних засобів, інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину, антагоністів альдостерону, бета-адреноблокаторів і нітратів. Системна тромболітична терапія (ТЛТ) проводилася при відсутності протипоказань при надходженні хворого у

стаціонар до 12 годин від початку захворювання.

За відсутності протипоказань впродовж 24-48 годин після стабілізації параметрів гемодинаміки використовувались бета-адреноблокатори та інгібітори АПФ. За показаннями використовувались наркотичні анальгетики, діуретики, інотропні препарати (дофамін, добутамін), лідокаїн, аміодарон.

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 хворі виключалися зі спостереження.

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, переважали особи чоловічої статі (на 15,7%; $\chi^2=7,5$; $p<0,05$ та 13,8%; $\chi^2=6,2$; $p<0,05$ відповідно).

Типовий ангінозний варіант початку Q-ІМ спостерігався у 188 (74,3%) хворих групи з АЛШ. Ангінозний варіант початку захворювання вірогідно частіше зустрічався у хворих без АЛШ (87,8%), порівняно з хворими з АЛШ (на 11,0%; $\chi^2=7,1$; $p<0,05$) та АЛШТ (на 18,1%; $\chi^2=10,2$; $p<0,01$). Між групами хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ за частотою виникнення типового ангінозного початку захворювання вірогідних розбіжностей не знайдено.

Астматичний початок вірогідно частіше зустрічався у хворих на Q-ІМ з АЛШ у порівнянні з хворими на Q-ІМ без АЛШ: у 1 групі (на 7,1%; $\chi^2=6,5$; $p<0,05$), у 2 групі (на 8,7%; $\chi^2=7,3$; $p<0,05$). Гастралгічний варіант початку частіше спостерігався у хворих на Q-ІМ з АЛШ 2 групи у порівнянні з 1 групою (на 3,0%; $\chi^2=2,9$; $p>0,05$) та у порівнянні з хворими без АЛШ (на 3,8%; $\chi^2=2,4$; $p>0,05$). Аритмічний та периферичний варіант спостерігався у 1 та 2 групах майже з однаковою частотою, а у групі хворих без АЛШ вони не зареєстровані. Отже, у хворих на Q-ІМ з АЛШ виявлено суттєве переважання атипичних варіантів початку захворювання (на 13,5%; $\chi^2=7,9$;

$p < 0,05$). Час від початку больового нападу до моменту надходження хворих до стаціонару був суттєво тривалішим у групах хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ (на 41,5%; $\chi^2=8,7$; $p < 0,001$ та 49,9%; $\chi^2=10,3$; $p < 0,001$), у порівнянні з хворими без АЛШ.

Вивчення анамнезу показало (рис. 2.1), що повторний Q-ІМ у хворих з АЛШ та АЛШТ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, спостерігався частіше (на 11,1%; $\chi^2=8,2$; $p < 0,05$ та 22,9%; $\chi^2=7,5$; $p < 0,01$). На відміну від хворих з АЛШ, повторні Q-ІМ достовірно частіше спостерігали у пацієнтів з АЛШТ (на 11,8%; $\chi^2=7,2$; $p < 0,05$). Стенокардія напруги, що передувала Q-ІМ, була виявлена у групах хворих з майже однаковою частотою. За частотою прогресуючої стенокардії напруги вірогідно переважали хворі на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з хворими без АЛШ (на 10,5%; $\chi^2=6,2$; $p < 0,05$ та 12,7%; $\chi^2=7,0$; $p < 0,05$).

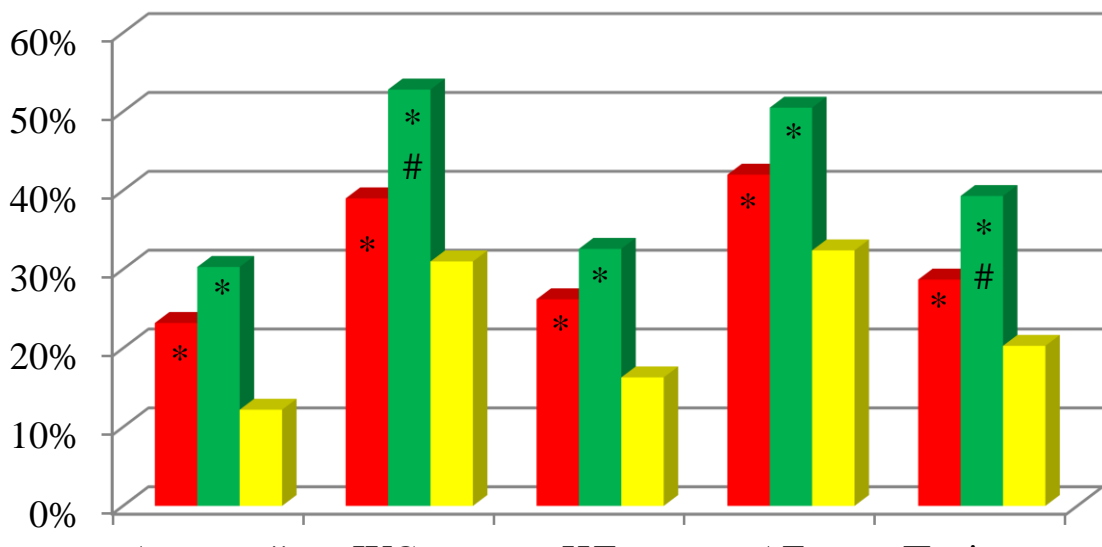


Рис. 2.1. Клініко-анамнестична характеристика хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p < 0,05$).

Серцева недостатність 1-2 стадії в анамнезі переважала у групі хворих на Q-ІМ з АЛШ (на 9,9%; $\chi^2=6,7$; $p < 0,05$) та АЛШТ (на 15,0%; $\chi^2=7,2$;

$p < 0,05$), у порівнянні з хворими без АЛШ. Порушення ритму в анамнезі вірогідно частіше виявлялись у хворих з АЛШ (на 4,7%; $\chi^2=4,5$; $p < 0,05$) та АЛШТ (на 6,4%; $\chi^2=5,2$; $p < 0,05$), ніж у хворих без АЛШ. Отже, у хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШ та АЛШТ, частіше, ніж у хворих без АЛШ, в анамнезі можна виявити перенесений в минулому Q-ІМ, прогресуючу стенокардію, серцеву недостатність I-II стадії, порушення ритму. Цукровий діабет 1 і 2 типу спостерігався в усіх групах хворих на Q-ІМ. У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з хворими без АЛШ, цукровий діабет 1 типу спостерігали достовірно частіше (на 4,4%; $\chi^2=8,7$; $p < 0,05$ та 9,4%; $\chi^2=5,3$; $p < 0,05$), як і цукровий діабет 2 типу (на 5,5%; $\chi^2=7,1$; $p < 0,05$ та 6,9%; $\chi^2=4,9$; $p < 0,05$). У хворих на Q-ІМ спостерігався різний ступінь артеріальної гіпертензії тривалістю від 1 до 25 років. Кількість випадків АГ 1 ступеня в анамнезі суттєво не відрізнялась в усіх групах спостереження. АГ 2 ступеня в анамнезі переважала у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ (на 6,0%; $\chi^2=7,2$; $p < 0,05$ та 10,1%; $\chi^2=5,3$; $p < 0,05$). АГ 3 ступеня в анамнезі також переважала у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ (на 4,6%; $\chi^2=3,9$; $p > 0,05$ та 8,5%; $\chi^2=4,2$; $p < 0,05$). Паління достовірно частіше зустрічалось у групах хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з хворими без АЛШ (на 8,4%; $\chi^2=8,1$; $p < 0,05$ та 19,0%; $\chi^2=5,1$; $p < 0,01$). Гінекологічні захворювання (фіброміома, полікістозні яєчники, гіперплазія ендометрія) та оперативні втручання з цього приводу спостерігались у жінок усіх груп спостереження з приблизно однаковою частотою. Суттєвих відмінностей між 1 та 2 групами хворих на Q-ІМ з АЛШ щодо частоти виявлення цукрового діабету 1 і 2 типу, артеріальної гіпертензії м'якого, помірного та важкого ступеня, церебро-васкулярних захворювань, інших проявів атеросклерозу і гінекологічних захворювань у жінок виявлено не було. Тобто в анамнезі хворих на Q-ІМ з АЛШ частіше зустрічались такі вагомні фактори ризику, як цукровий діабет

(28,5% vs 16,2%; $\chi^2=8,7$; $p<0,05$), артеріальна гіпертензія (45,1% vs 32,4%; $\chi^2=9,2$; $p<0,05$) та паління (32,4% vs 20,3%; $\chi^2=8,1$; $p<0,05$).

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з хворими без АЛШ, встановлено суттєву перевагу офісного САТ (на 15,9%; $p<0,05$ та 12,1%; $p<0,05$), офісного ДАТ (на 4,9%; $p<0,05$ та 7,0%; $p<0,05$), ЧСС (на 14,7%; $p<0,05$ та 13,8%; $p<0,01$).

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з хворими без АЛШ, встановлено суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали вологі хрипи у легенях (на 15,5%; $\chi^2=7,0$; $p<0,05$ та 17,8%; $\chi^2=8,3$; $p<0,01$), акцент ІІ тону над аортою (на 10,2%; $\chi^2=5,5$; $p<0,05$ та 8,0%; $\chi^2=6,2$; $p<0,05$), ритм галопу (на 13,8%; $\chi^2=5,2$; $p<0,05$ та 24,4%; $\chi^2=10,3$; $p<0,001$), шум тертя перикарду (на 7,7%; $\chi^2=8,3$; $p<0,05$ та 11,9%; $\chi^2=6,9$; $p<0,05$), систолічний шум над верхівкою (на 20,7%; $\chi^2=7,8$; $p<0,01$ та 30,5%; $\chi^2=9,6$; $p<0,001$), збільшення розмірів печінки (на 7,5%; $\chi^2=6,2$; $p<0,05$ та 9,4%; $\chi^2=5,9$; $p<0,05$), набухання вен шиї (на 7,5%; $\chi^2=6,5$; $p<0,05$ та 9,4%; $\chi^2=4,8$; $p<0,05$), набряк гомілок (на 8,4%; $\chi^2=5,1$; $p<0,05$ та 7,6%; $\chi^2=3,2$; $p<0,05$). Це свідчить про переважання клінічних проявів серцевої недостатності у хворих на Q-ІМ з АЛШ на тлі гіперсимпатикотонії.

Статистично достовірної різниці між хворими на Q-ІМ з АЛШ та без неї щодо наявності у них жорсткого дихання, акценту ІІ тону над легеневою артерією, систолічного шуму над аортою, діастолічного шуму над верхівкою не виявлено.

У хворих на Q-ІМ з АЛШТ, у порівнянні з АЛШ, достовірно частіше вислуховували ритм галопу (на 10,6%; $\chi^2=5,1$; $p<0,05$) та систолічний шум над верхівкою серця (на 9,8%; $\chi^2=4,5$; $p<0,05$), що є ранніми клінічними ознаками дилатації порожнини ЛШ. Інші об'єктивні симптоми у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ суттєво не відрізнялись.

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з хворими без АЛШ, суттєво рідше реєструвалась передньо-септальна локалізація Q-ІМ (на 45,4%; $\chi^2=13,2$; $p<0,001$ та 48,2%; $\chi^2=11,5$; $p<0,001$), при цьому частіше

виявляли септально-верхівкову (на 9,6%; $\chi^2=4,1$; $p<0,05$ та 3,3%; $\chi^2=1,2$; $p>0,05$), верхівково-бокову (на 17,3%; $\chi^2=8,3$; $p<0,05$ та 11,7%; $\chi^2=4,2$; $p<0,05$) і поширену передню (на 18,5%; $\chi^2=10,5$; $p<0,01$ та 34,3%; $\chi^2=12,4$; $p<0,001$) локалізацію. При порівнянні переважної локалізації Q-ІМ у групах з АЛШ та АЛШТ кількість хворих з передньо-септальною, септально-верхівковою і верхівково-боковою локалізацією Q-ІМ суттєво не відрізнялась. Поширений передній Q-ІМ частіше зустрічався хворих з АЛШТ, ніж з АЛШ (на 15,8%; $\chi^2=8,7$; $p<0,05$).

При аналізі порушень ритму і провідності встановлено, що, у порівнянні з хворими без АЛШ, у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ частіше фіксували фібриляцію шлуночків (на 7,1%; $\chi^2=4,2$; $p<0,05$ та 9,8%; $\chi^2=5,1$; $p<0,05$), шлуночкову тахікардію (на 4,7%; $\chi^2=9,2$; $p<0,05$ та 8,7%; $\chi^2=8,1$; $p<0,05$), шлуночкову екстрасистолю (на 8,1%; $\chi^2=9,5$; $p<0,05$ та 13,9%; $\chi^2=8,7$; $p<0,05$), повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса (на 3,2%; $\chi^2=3,4$; $p<0,05$ та 7,1%; $\chi^2=4,2$; $p<0,05$), блокаду передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (на 11,1%; $\chi^2=6,5$; $p<0,01$ та 9,4%; $\chi^2=4,2$; $p<0,05$); рідше реєстрували суправентрикулярну тахікардію (на 5,8%; $\chi^2=3,2$; $p<0,05$ та 5,0%; $\chi^2=5,3$; $p<0,05$), суправентрикулярну екстрасистолю (на 16,6%; $\chi^2=3,8$; $p<0,01$ та 14,5%; $\chi^2=5,2$; $p<0,01$), пароксизми фібриляції передсердь (на 7,7%; $p<0,05$ та 5,2%; $p<0,05$). Частота виявлення пароксизмів тріпотіння передсердь, атріовентрикулярних блокад I-III ступеня і повної блокади правої ніжки пучка Гіса у хворих на Q-ІМ з АЛШ та без неї суттєво не відрізнялись. Переважання шлуночкових аритмій у хворих на Q-ІМ з АЛШ пов'язане, імовірно, з механізмом re-entry, який є ключовим при виникненні порушень ритму у цієї когорти пацієнтів. При цьому для пацієнтів без АЛШ характерним було переважання суправентрикулярних порушень ритму. Більшу частоту виявлення повної і неповної блокади лівої ніжки пучка Гіса у хворих на Q-ІМ з АЛШ можна пояснити більшою частотою АГ в анамнезі, більш високим рівнем САТ і ДАТ та відповідно переважанням концентричної гіпертрофії ЛШ у цих хворих.

Клінічна характеристика хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ наведена на рис. 2.2.

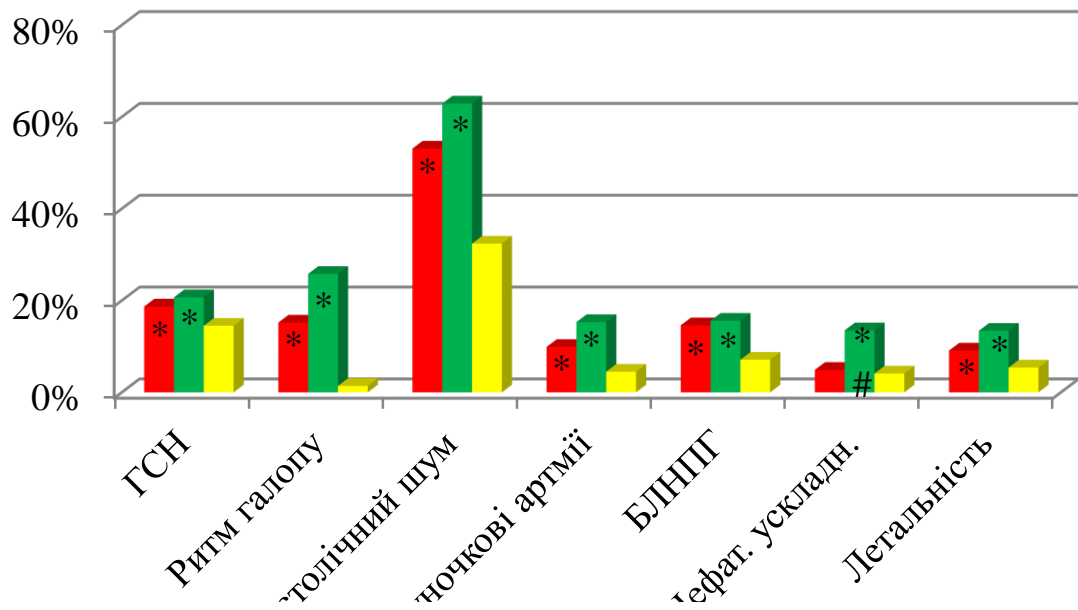


Рис. 2.2. Клінічна характеристика хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p < 0,05$).

При порівнянні локалізації Q-ІМ і частоти виявлення порушень ритму і провідності між групами хворих на Q-ІМ з АЛШ встановлено, що тромб у порожнині ЛШ частіше зустрічався у хворих з поширеним переднім Q-ІМ (на 15,8%; $\chi^2=6,2$; $p < 0,05$).

Рання післяінфарктна стенокардія та рецидив Q-ІМ ускладнювали перебіг гострого періоду Q-ІМ з майже однаковою частотою в усіх групах спостереження.

Гостра серцева недостатність (за Т. Killip) реєструвалась в усіх групах хворих. ГСН Killip I вірогідно частіше зустрічалась у хворих на Q-ІМ без АЛШ, ніж у хворих з АЛШ (на 7,1%; $\chi^2=4,3$; $p < 0,05$) та АЛШТ (на 8,4%; $\chi^2=2,8$; $p < 0,05$). Більш важкі класи ГСН за Killip частіше зустрічались у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, ніж без АЛШ: Killip II (на 8,5%; $\chi^2=7,1$;

$p < 0,05$ та 11,4%; $\chi^2 = 6,2$; $p < 0,05$), Killip III (на 9,6%; $\chi^2 = 7,8$; $p < 0,05$ та 14,4%; $\chi^2 = 6,9$; $p < 0,05$), Killip IV (на 5,9%; $\chi^2 = 7,2$; $p < 0,05$ та 7,5%; $\chi^2 = 5,6$; $p < 0,05$).

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, порівняно з хворими без АЛШ, вірогідно частіше виявляли епістенокардитичний перикардит (на 6,9%; $\chi^2 = 4,8$; $p < 0,05$ та 8,6%; $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$) та синдром Дреслера (на 8,5%; $\chi^2 = 4,7$; $p < 0,05$ та 9,4%; $\chi^2 = 6,8$; $p < 0,05$), що свідчить про ураження всієї стінки серця та участь у патологічному процесі перикарду при формуванні гострої аневризми і тромбу у порожнині ЛШ.

У хворих на Q-ІМ з АЛШ, на відміну від пацієнтів без АЛШ, показник госпітальної летальності був більше у 2,0 рази ($\chi^2 = 10,2$; $p < 0,05$), 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 ($\chi^2 = 13,5$; $p < 0,05$).

При проведенні аналізу асоціації якісних ознак виявлено достовірний прямий зв'язок формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ з атипичним початком Q-ІМ ($\phi = +0,21$; $p < 0,05$), наявністю в анамнезі попередніх Q-ІМ ($\phi = +0,28$; $p < 0,05$), цукрового діабету 2 типу ($\phi = +0,29$; $p < 0,05$), артеріальної гіпертензії 2 ступеня ($\phi = +0,35$; $p < 0,05$), паління ($\phi = +0,25$; $p < 0,05$), офісним рівнем САТ ($\phi = +0,32$; $p < 0,05$) і ДАТ ($\phi = +0,39$; $p < 0,05$), ЧСС ($\phi = +0,27$; $p < 0,05$), ритму галопу ($\phi = +0,47$; $p < 0,05$), шуму тертя перикарду ($\phi = +0,39$; $p < 0,05$), систолічного шуму над верхівкою ($\phi = +0,42$; $p < 0,05$), збільшення розмірів печінки ($\phi = +0,29$; $p < 0,05$), верхівково-боковою ($\phi = +0,37$; $p < 0,05$) та поширеною передньою ($\phi = +0,51$; $p < 0,05$) локалізацією Q-ІМ, шлуночковою екстрасистолією ($\phi = +0,32$; $p < 0,05$), повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса ($\phi = +0,26$; $p < 0,05$) та її передньої гілки ($\phi = +0,34$; $p < 0,05$), ознаками гострої серцевої недостатності II ($\phi = +0,27$; $p < 0,05$) та III ступеня ($\phi = +0,29$; $p < 0,05$) за Killip та достовірний зворотній зв'язок з передньо-септальною локалізацією Q-ІМ ($\phi = -0,41$; $p < 0,05$), вентрикулярною екстрасистолією ($\phi = -0,36$; $p < 0,05$), пароксизмами фібриляції передсердь ($\phi = -0,39$; $p < 0,05$).

Аналіз асоціації формування тромбу у хворих на Q-ІМ з АЛШ з клініко-анамнестичними чинниками дозволив встановити достовірний прямий зв'язок з атиповим початком Q-ІМ ($\varphi=+0,33$; $p<0,05$), наявністю в анамнезі попередніх Q-ІМ ($\varphi=+0,42$; $p<0,05$), цукрового діабету 1 ($\varphi=+0,30$; $p<0,05$) та 2 ($\varphi=+0,36$; $p<0,05$) типу, паління ($\varphi=+0,38$; $p<0,05$), наявністю вологих хрипів у легенях ($\varphi=+0,41$; $p<0,05$), ритму галопу ($\varphi=+0,52$; $p<0,05$), шуму тертя перикарду ($\varphi=+0,32$; $p<0,05$), систолічного шуму над верхівкою ($\varphi=+0,62$; $p<0,05$), верхівково-боковою ($\varphi=+0,39$; $p<0,05$) та поширеною передньою ($\varphi=+0,42$; $p<0,05$) локалізацією Q-ІМ, повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса ($\varphi=+0,29$; $p<0,05$) та її передньої гілки ($\varphi=+0,32$; $p<0,05$), ознаками гострої серцевої недостатності II ($\varphi=+0,37$; $p<0,05$) та III ($\varphi=+0,41$; $p<0,05$) ступеня за Killip і хронічної серцевої недостатності III – IV ФК за NYHA ($\varphi=+0,39$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з передньо-септальною локалізацією Q-ІМ ($\varphi=-0,30$; $p<0,05$), вентрикулярною екстрасистолією ($\varphi=-0,27$; $p<0,05$), пароксизмами фібриляції передсердь ($\varphi=-0,25$; $p<0,05$).

Отже, нами виявлено такі особливості перебігу Q-ІМ за умови формування аневризми ЛШ: серед хворих на Q-ІМ з АЛШ переважали особи чоловічої статі і така тенденція відмічалася незалежно від віку хворих; суттєво більше було атипових варіантів початку захворювання, зокрема, домінував астматичний варіант; частіше передували анамнез ІХС у вигляді перенесеного Q-ІМ, прогресуючої стенокардії, серцевої недостатності I-II стадії, порушень ритму; було більше випадків коморбідності з цукровим діабетом 1 та 2 типу, артеріальною гіпертензією; частіше зустрічалось паління; при об'єктивному обстеженні встановлено переважання клінічних проявів серцевої недостатності на тлі більшого ступеня артеріальної гіпертензії, вищих значень ЧСС; частіше реєстрували септально-верхівкову, верхівково-бокову, поширену передню локалізацію Q-ІМ; характерні були вентрикулярні порушення ритму, повна та неповна блокади лівої ніжки пучка Гіса; фіксували більшу частоту ускладнень

гострого періоду Q-ІМ, летальність в ранньому післяінфарктному періоді, здебільшого через розриви міокарда.

Хворі на Q-ІМ, ускладнений формуванням гострої аневризми з тромбом ЛШ, відрізнялись від пацієнтів без тромбу більшою кількістю повторних Q-ІМ та палінням в анамнезі, частотою виявлення ритму галопу та систолічного шуму над верхівкою серця при об'єктивному обстеженні, переважно поширеною передньою локалізацією Q-ІМ, більшою частотою повної блокади лівої ніжки пучка Гіса та нефатальних ускладнень гострого періоду Q-ІМ (епістенокардитичний перикардит, синдром Дреслера).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

3.1. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою і тромбом лівого шлуночка

Аналіз результатів добового моніторування ЕКГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, дозволив встановити переважання середніх значень ЧСС у хворих на Q-ІМ з АЛШ і АЛШТ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, за добу (на 15,2%; $p < 0,05$ та 23,8%; $p < 0,05$), денний (на 21,8%; $p < 0,05$ та 24,6%; $p < 0,01$) та нічний (на 17,3%; $p < 0,05$ та 30,5%; $p < 0,01$) періоди.

Під час аналізу часових показників варіабельності серцевого ритму хворих на Q-ІМ з АЛШ і АЛШТ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, встановлено достовірно нижчі показники SDNN за добу (на 24,5%; $p < 0,01$ та 26,5%; $p < 0,01$), денний (на 30,5%; $p < 0,05$ та 31,6%; $p < 0,01$) та нічний (на 23,3%; $p < 0,05$ та 25,0; $p < 0,05$) періоди, SDANN за добу (на 26,9%; $p < 0,05$ та 29,8%; $p < 0,05$), денний (на 21,5%; $p < 0,05$ та 24,6%; $p < 0,05$) та нічний (на 29,9%; $p < 0,01$ та 35,3%; $p < 0,01$) періоди, rMSSD за добу (на 17,2%; $p < 0,05$ та 23,0%; $p < 0,05$), pNN50 за добу (на 32,1%; $p < 0,05$ та 42,1%; $p < 0,05$), TI за добу (на 30,3%; $p < 0,05$ та 35,1%; $p < 0,05$), денний (на 31,8%; $p < 0,01$ та 37,8%; $p < 0,05$) та нічний (на 33,9%; $p < 0,05$ та 43,0%; $p < 0,01$) періоди. Значення rMSSD та pNN50 мали тенденцію до переважання у хворих на Q-ІМ без АЛШ, але ці розбіжності не були достовірними. Зниження часових показників варіабельності серцевого ритму хворих на Q-ІМ з АЛШ відображає пригнічення загальної активності вегетативної нервової системи і свідчить про послаблення варіабельності

серцевого ритму в гострий період інфаркту міокарда на тлі формування аневризми ЛШ (рис. 3.1). Зниження часових показників варіабельності серцевого ритму хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ свідчить про пригнічення загальної активності вегетативної нервової системи у разі формування гострої аневризми та утворення тромбу у порожнині ЛШ хворих на Q-інфаркт міокарда. Трикутний індекс, що відображає відношення інтеграла щільності розподілу інтервалів RR до максимуму щільності розподілу, дозволяє оцінювати варіабельність серцевого ритму в цілому та підтверджує закономірності, які були виявлені за допомогою часового аналізу.

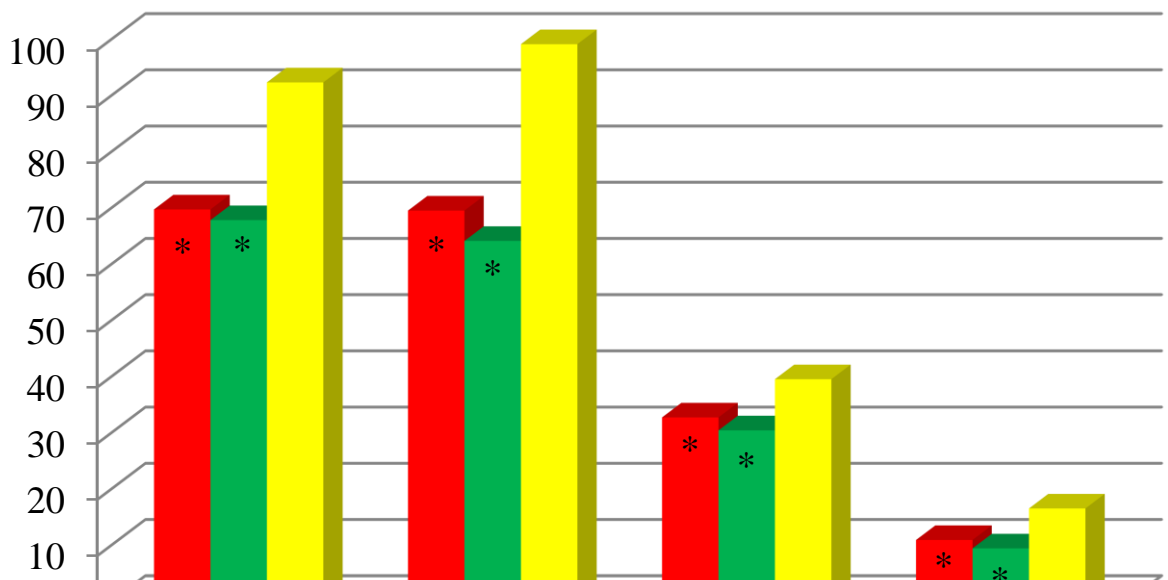


Рис. 3.1. Особливості часових показників ВСР у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$).

Спектральний аналіз показників варіабельності серцевого ритму хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ виявив достовірно нижчі, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, потужності HF за добу (на 15,5%; $p < 0,05$ та 20,3%; $p < 0,05$), денний (на 19,5%; $p < 0,05$ та 25,5%; $p < 0,05$) і нічний (на 16,7%; $p < 0,05$ та 19,8%; $p < 0,05$) періоди на тлі більших значень потужності VLF за

добу (на 17,4%; $p < 0,05$ та 22,3%; $p < 0,05$), денний (на 15,3%; $p < 0,05$ та 18,8%; $p < 0,05$) та нічний (на 15,4%; $p < 0,05$ та 26,5%; $p < 0,05$) періоди, LF за добу (на 22,7%; $p < 0,05$ та 29,8%; $p < 0,01$), денний (на 23,1%; $p < 0,05$ та 36,4%; $p < 0,01$) та нічний (на 17,5%; $p < 0,05$ та 32,4%; $p < 0,01$) періоди та співвідношення LF/HF за добу (на 40,0%; $p < 0,05$ та 60,0%; $p < 0,01$), денний (на 76,9%; $p < 0,01$ та у 2,0 рази; $p < 0,01$) і нічний (на 11,1%; $p > 0,05$ та 31,3%; $p < 0,05$) періоди (рис. 3.2). При порівнянні показників варіабельності серцевого ритму у хворих з АЛШТ, на відміну від пацієнтів з АЛШ, встановлено достовірне переважання ЧСС за нічний період (на 11,2%; $p < 0,05$) та LF за добу (на 5,8%; $p < 0,05$), денний (на 10,9%; $p < 0,05$) та нічний (на 12,7%; $p < 0,05$) періоди.

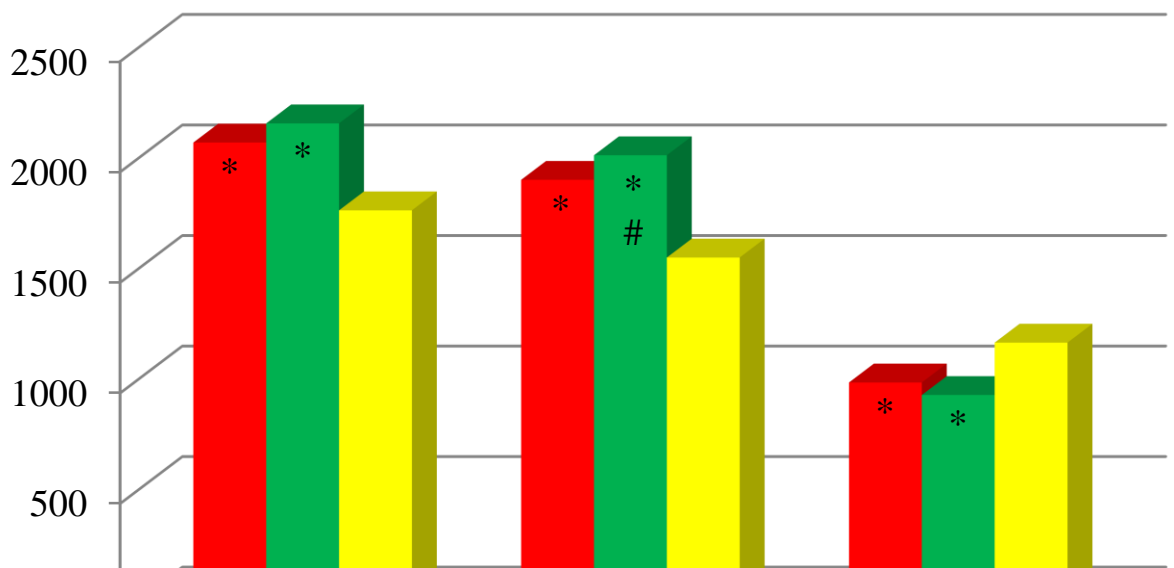


Рис. 3.2. Особливості спектральних показників ВСР у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p < 0,05$).

При проведенні аналізу асоціації виявлено достовірний прямий зв'язок формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ з такими показниками варіабельності серцевого ритму: середньою ЧСС за добу ($\varphi = +0,37$; $p < 0,05$), LF за добу ($\varphi = +0,36$; $p < 0,05$), LF/HF за денний ($\varphi = +0,27$; $p < 0,05$) та нічний

($\varphi=+0,21$; $p<0,05$) періоди та достовірний зворотній зв'язок з SDNN за добу ($\varphi=-0,41$; $p<0,05$), денний ($\varphi=-0,24$; $p<0,05$) та нічний ($\varphi=-0,27$; $p<0,05$) періоди, SDANN за добу ($\varphi=-0,32$; $p<0,05$), денний ($\varphi=-0,44$; $p<0,05$) та нічний ($\varphi=-0,29$; $p<0,05$) періоди, ТІ за денний період ($\varphi=-0,22$; $p<0,05$).

При проведенні аналізу асоціації виявлено достовірний прямий зв'язок формування аневризми ЛШ з тромбом у хворих на Q-ІМ з такими показниками варіабельності серцевого ритму: середньою ЧСС за добу ($\varphi=+0,41$, $p<0,05$), LF/HF за добу ($\varphi=+0,36$, $p<0,05$) та нічний ($\varphi=+0,45$, $p<0,05$) періоди і достовірний зворотній зв'язок з SDNN за добу ($\varphi=-0,43$, $p<0,05$) та нічний ($\varphi=-0,30$, $p<0,05$) періоди, SDANN за добу ($\varphi=-0,35$, $p<0,05$), денний ($\varphi=-0,41$, $p<0,05$) та нічний ($\varphi=-0,31$, $p<0,05$) періоди.

Отже, зниження високочастотного компонента (HF) на тлі зростання низькочастотного компонента спектру (LF) та співвідношення LF/HF відображає зсув симпато-парасимпатичного балансу у напрямку симпатичної активації і пригнічення парасимпатичного впливу, що підтверджують зміни ЧСС.

Добове моніторування ЕКГ дає змогу оцінити прояви електричної нестабільності серця у кількісному вимірі за допомогою сумарної кількості суправентрикулярних екстрасистол (SVE, еп/доб) за добу, епізодів суправентрикулярної тахікардії (SVT, еп/доб), поодиноких вентрикулярних екстрасистол (VE, еп/доб), парних вентрикулярних екстрасистол (COUPL, еп/доб), групових вентрикулярних екстрасистол (SALVO, еп/доб), ранніх вентрикулярних екстрасистол за типом R на T (RonT, еп/доб), вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії (BIGEM, еп/доб), вентрикулярної тахікардії (VTA, еп/доб). Як маркер електричної нестабільності міокарда оцінювали тривалість корегованого інтервалу QT (QTc, мс). Важкість ішемії міокарда оцінювалась за допомогою тривалості епізодів ішемії міокарда (ТІ, еп/доб) та максимальної величини депресії сегмента ST (мкВ/доб).

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, відмічено достовірно меншу сумарну кількість епізодів

суправентрикулярної екстрасистоїї (на 59,9%; $p < 0,01$ та 57,2%; $p < 0,01$), суправентрикулярної тахікардії (на 42,6%; $p < 0,01$ та 41,9%; $p < 0,01$) на тлі суттєвого переважання кількості поодиноких вентрикулярних екстрасистол (у 2,7 рази; $p < 0,001$ та 2,4 рази; $p < 0,001$), парних вентрикулярних екстрасистол (у 2,6 рази; $p < 0,01$ та 2,9 рази; $p < 0,01$), групових вентрикулярних екстрасистол (у 7,3 рази; $p < 0,001$ та 8,6 рази; $p < 0,001$), ранніх вентрикулярних екстрасистол за типом R на T (у 2,9 рази; $p < 0,01$ та 2,5 рази; $p < 0,01$), вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії (у 6,4 рази; $p < 0,001$ та 6,9 рази; $p < 0,001$), вентрикулярної тахікардії (у 5,6 рази; $p < 0,001$ та 7,5 рази; $p < 0,001$), корегованого інтервалу QT (на 14,4%; $p < 0,05$ та 15,3%; $p < 0,05$) (рис. 3.3). У хворих на Q-ІМ з АЛШ у порівнянні з пацієнтами без АЛШ встановлено тенденцію до переважання тривалості ішемії і максимальної депресії сегмента ST, але ці дані не були достовірними.

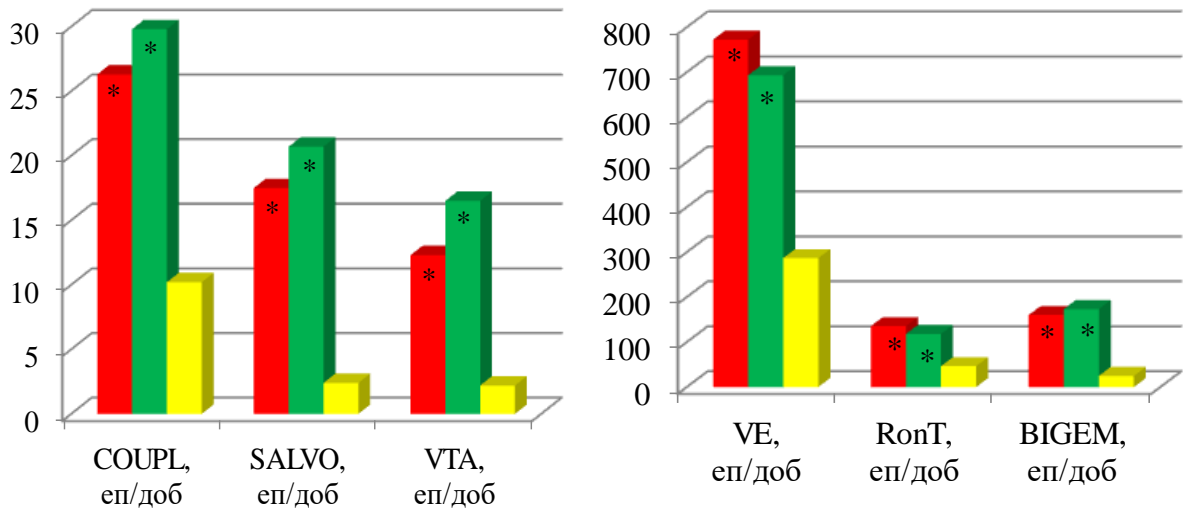


Рис. 3.3. Особливості спектральних показників ВСР у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p < 0,05$).

Аналіз асоціації формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ з проявами ектопічної активності серця дозволив встановити достовірний прямий зв'язок із сумарною кількістю епізодів парних вентрикулярних екстрасистол ($\varphi=+0,32$; $p<0,05$), групових вентрикулярних екстрасистол ($\varphi=+0,29$; $p<0,05$), ранніх вентрикулярних екстрасистол за типом R на T ($\varphi=+0,39$; $p<0,05$), вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії ($\varphi=+0,41$; $p<0,05$), тривалістю корегованого інтервалу QT ($\varphi=+0,43$; $p<0,05$).

Аналіз асоціації формування аневризми і тромбу ЛШ у хворих на Q-ІМ з проявами ектопічної активності серця дозволив встановити достовірний прямий зв'язок із сумарною кількістю епізодів групових вентрикулярних екстрасистол ($\varphi=+0,37$; $p<0,05$), ранніх вентрикулярних екстрасистол за типом R на T ($\varphi=+0,42$; $p<0,05$), вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії ($\varphi=+0,49$; $p<0,05$), тривалістю корегованого інтервалу QT ($\varphi=+0,40$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок із сумарною кількістю суправентрикулярних екстрасистол ($\varphi=-0,24$; $p<0,05$).

Отже, у хворих на Q-ІМ з аневризмою ЛШ спостерігається суттєво більша кількість порушень ритму вентрикулярного походження за рахунок життєвонебезпечних аритмій, які можна віднести до вентрикулярних екстрасистол «високих градацій» (3-5 клас) за класифікацією В. Lown, М. Wolf (1971), та більша тривалість корегованого інтервалу QT, що асоціюється з високим ризиком шлуночкової тахікардії і раптової смерті. На відміну від хворих з аневризмою ЛШ без тромбу, у хворих на Q-ІМ з аневризмою і тромбом ЛШ переважає кількість життєвонебезпечних вентрикулярних аритмій і тривалість корегованого інтервалу QT.

3.2. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою і тромбом лівого шлуночка

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, зафіксовано вищі показники SD САТ за добу (на 18,9%; $p<0,05$ та

25,3%; $p < 0,05$), день (на 13,8%; $p < 0,05$ та 21,2%; $p < 0,05$) і ніч (на 24,2%; $p < 0,05$ та 40,5%; $p < 0,01$), SD ДАТ за добу (на 35,3%; $p < 0,01$ та 53,6%; $p < 0,01$), день (на 12,5%; $p > 0,05$ та 20,6%; $p < 0,05$) і ніч (на 32,0%; $p < 0,01$ та 42,9%; $p < 0,01$).

Показники «навантаження тиском» переважали у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ: ІЧ САТ за добу (на 38,5%; $p < 0,05$ та 28,7%; $p < 0,05$), денний (на 23,4%; $p < 0,05$ та 17,5%; $p < 0,05$) і нічний (на 52,9%; $p < 0,01$ та 34,1%; $p < 0,05$) періоди, ІЧ ДАТ за добу (на 20,1%; $p < 0,05$ та 23,9%; $p < 0,05$), денний (на 19,7%; $p < 0,05$ та 15,4%; $p < 0,05$) і нічний (на 30,9%; $p < 0,05$ та 25,9%; $p < 0,05$) періоди, ІІ САТ за добу (на 67,2%; $p < 0,01$ та 74,5%; $p < 0,01$), денний (на 23,4%; $p < 0,05$ та 36,2%; $p < 0,05$) і нічний (у 2,4 рази; $p < 0,001$ та 2,3 рази; $p < 0,01$) періоди, ІІ ДАТ за добу (на 35,2%; $p < 0,05$ та 40,3%; $p < 0,05$), денний (на 7,5%; $p > 0,05$ та 15,6%; $p < 0,05$) і нічний (на 56,6%; $p < 0,01$ та 66,8%; $p < 0,01$) періоди.

Під час порівняння добового індексу (ступеня нічного зниження АТ) встановлено суттєво нижчі значення у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, для САТ (у 6,6 рази; $p < 0,001$ та 5,3 рази; $p < 0,001$) і для ДАТ (у 3,3 рази; $p < 0,05$ та 4,4 рази; $p < 0,001$).

Вивчення зв'язку формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ з показниками добового профілю АТ за допомогою коефіцієнта асоціації дало змогу зафіксувати достовірний прямий зв'язок з варіабельністю САТ ($\phi = +0,25$; $p < 0,05$) і ДАТ ($\phi = +0,29$; $p < 0,05$) за нічний період, індексом часу САТ за нічний період ($\phi = +0,40$; $p < 0,05$), індексом площі САТ за добу ($\phi = +0,32$; $p < 0,05$) і нічний ($\phi = +0,43$; $p < 0,05$) періоди, індексом площі ДАТ за ніч ($\phi = +0,36$; $p < 0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з добовим індексом САТ ($\phi = -0,41$; $p < 0,05$).

Вивчення зв'язку формування аневризми і тромбу ЛШ у хворих на Q-ІМ з показниками добового профілю АТ за допомогою аналізу асоціації дало змогу зафіксувати достовірний прямий зв'язок з варіабельністю САТ

за нічний період ($\varphi=+0,29$; $p<0,05$), ДАТ за нічний ($\varphi=+0,32$; $p<0,05$) період, індексом часу САТ за нічний період ($\varphi=+0,32$; $p<0,05$), індексом площі САТ за нічний ($\varphi=+0,40$; $p<0,05$) період, індексом площі ДАТ за ніч ($\varphi=+0,37$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з добовим індексом САТ ($\varphi=-0,48$; $p<0,05$) і ДАТ ($\varphi=-0,33$; $p<0,05$).

При аналізі розподілу хворих за типом добового профілю САТ у групі хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, порівняно з хворими без АЛШ, рідше зустрічались профілі типу нон-діпер (на 17,2%; $\chi^2=8,5$; $p<0,05$ та 20,6%; $\chi^2=10,3$; $p<0,05$) та частіше – типу найт-пікер (на 19,0%; $\chi^2=12,1$; $p<0,05$ та 26,9%; $\chi^2=11,4$; $p<0,05$).

За типом добового профілю ДАТ в групі хворих з АЛШ та АЛШТ спостерігалось менше хворих з профілем типу діпер (на 13,9%; $\chi^2=7,5$; $p<0,05$ та 15,0%; $\chi^2=9,2$; $p<0,05$) та більше пацієнтів з профілем типу найт-пікер (на 5,9%; $\chi^2=2,5$; $p>0,05$ та 21,1%; $\chi^2=8,7$; $p<0,05$). Суттєвих відмінностей щодо розподілу хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ за типом добового профілю САТ і ДАТ не встановлено.

Таким чином, у хворих на Q-ІМ з АЛШ спостерігається суттєве переважання середніх значень і варіабельності систолічного і діастолічного артеріального тиску, показників «навантаження» систолічним і діастолічним АТ за добу, денний і нічний періоди на тлі зниження добового індексу САТ і ДАТ за рахунок зростання кількості пацієнтів з прогностично несприятливим добовим профілем САТ і ДАТ типу найт-пікер. У хворих на Q-ІМ з аневризмою і тромбом ЛШ, порівняно з пацієнтами без тромбу, суттєвих відмінностей показників добового профілю АТ не встановлено.

Отже, у хворих на Q-ІМ з аневризмою ЛШ спостерігається суттєве зниження часових показників варіабельності серцевого ритму (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) та спектральних показників, асоційованих з парасимпатичним впливом (TI, HF), що супроводжуються достовірно вищими значеннями ЧСС і спектральних показників, відповідальних за

симпатичний вплив (LF, LF/HF), впродовж доби, денного та нічного періоду, більша кількість життєвонебезпечних вентрикулярних аритмій «високих градацій» і більша тривалість інтервалу QTc; значне переважання середніх значень, варіабельності і показників «навантаження» систолічним і діастолічним АТ за добу, денний і нічний періоди, зменшення добового індексу ДАТ, зростання кількості пацієнтів з добовим профілем САТ і ДАТ типу найт-пікер. У хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, на відміну від пацієнтів без тромбу, встановлено достовірно вищі значення ЧСС та індикатора симпатичного впливу впродовж доби, денного і нічного періоду. Основні показники варіабельності серцевого ритму, порушень серцевого ритму і добового профілю АТ мають тісні взаємозв'язки з формуванням аневризми і тромбу ЛШ.

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

4.1. Структурно-функціональні особливості серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка

У порівнянні з контрольною групою у хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ встановлено достовірно більший розмір ЛП під час діастолі (на 34,7%; $p < 0,01$ та 37,3%; $p < 0,01$) та під час систолі (на 20,2%; $p < 0,01$ та 22,3%; $p < 0,01$), КДР (на 29,7%; $p < 0,001$ та 32,0%; $p < 0,001$), КДО (на 47,3%; $p < 0,01$ та 53,8%; $p < 0,01$), КДІ (на 45,8%; $p < 0,01$ та 55,9%; $p < 0,01$), КСР (на 42,5, $p < 0,01$ та 49,7%; $p < 0,01$), КСО (у 2,1 раза; $p < 0,001$ та в 2,2 раза; $p < 0,001$), КСІ (на 89,9%; $p < 0,001$ та в 2,0 раза; $p < 0,001$), ІС (на 43,6%; $p < 0,01$ та 51,3%; $p < 0,01$) ЛШ. При порівнянні показників хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ з пацієнтами без АЛШ виявлено достовірно більші значення КДР (на 8,5%; $p < 0,05$ та 10,4%; $p < 0,05$), КДО (на 6,0%; $p > 0,05$ та 10,7%; $p < 0,05$), КДІ (на 11,7%; $p < 0,05$ та 19,1%; $p < 0,01$), КСР (на 4,1%; $p > 0,05$ та 9,3%; $p < 0,05$), КСО (на 12,7%; $p < 0,05$ та 16,2%; $p < 0,05$), КСІ (на 11,9%; $p < 0,05$ та 19,8%; $p < 0,05$), ІС (на 21,7%; $p < 0,01$ та 28,3%; $p < 0,01$) ЛШ. Зіставлення показників хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ змогу встановити у підгрупі АЛШТ суттєве переважання КДО (на 4,5%; $p < 0,05$), КДІ (на 6,9%; $p < 0,05$), КСР (на 5,0%; $p < 0,05$), КСІ (на 7,1%; $p < 0,05$) ЛШ. Ускладнення перебігу Q-ІМ формуванням аневризми ЛШ супроводжується збільшенням розмірів та об'ємів лівих камер серця під час систолі і діастолі, а максимальних проявів процесу дилатації і сферизації порожнин серця набувають за умови утворення тромбу у порожнині ЛШ.

У хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ, на відміну від контрольної групи, виявлено достовірне переважання ТМШП у систолу (на 32,7%; $p < 0,05$ та 29,9%; $p < 0,05$) та діастолу (на 44,6%; $p < 0,001$ та 50,6%; $p < 0,001$), ТЗСЛШ у систолу (на 20,3%; $p < 0,05$ та 23,7%; $p < 0,05$) та діастолу (на 33,7%; $p < 0,01$ та 37,2%; $p < 0,01$), індексу ММ ЛШ (на 94,3%; $p < 0,001$ та у 2,0 раза; $p < 0,001$), ВТС (на 22,8%; $p < 0,05$ та 8,5%; $p > 0,05$) та ВМН (на 77,4%; $p < 0,001$ та 72,8%; $p < 0,001$). У підгрупах хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, достовірно переважали ІММ ЛШ (на 12,1%; $p < 0,05$ та 17,5%; $p < 0,05$) та ВМН (на 17,7%; $p < 0,01$ та 14,6%; $p < 0,05$) на тлі меншої ВТС (на 10,4%; $p > 0,05$ та 20,8%; $p < 0,05$); суттєвих відмінностей щодо ТМШП та ТЗСЛШ не встановлено. У підгрупі АЛШТ, на відміну від АЛШ, встановлено суттєво більший ІММ ЛШ (на 4,9%; $p < 0,05$). Формування аневризми і тромбу ЛШ у хворих на Q-ІМ супроводжується гіпертрофією міокарда ЛШ і зростанням внутрішньоміокардіального напруження, а менша відносна товщина стінок ЛШ, порівняно з хворими на неускладнений Q-ІМ, свідчить про здебільшого ексцентричний тип гіпертрофії міокарда ЛШ.

У підгрупах хворих на Q-ІМ АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, встановлено достовірно менші УО (на 15,8%; $p < 0,05$ та 21,1%; $p < 0,05$), УІ (на 19,0%; $p < 0,05$ та 31,9%; $p < 0,05$), ХОК (на 8,4%; $p < 0,05$ та 7,7%; $p < 0,05$), СІ (на 7,4%; $p < 0,05$ та 9,7%; $p < 0,05$), ФВ (на 41,1%; $p < 0,01$ та 49,4%; $p < 0,01$), %МШП (на 42,8%; $p < 0,01$ та 48,8%; $p < 0,01$), %ЗСЛШ (на 19,8%; $p < 0,05$ та 17,4%; $p < 0,05$), %ПЗР (на 27,4%; $p < 0,05$ та 35,7%; $p < 0,05$) ЛШ на тлі суттєво більшого ІЛСЗ (у 2,38 раза; $p < 0,001$ та 2,61 раза; $p < 0,001$). У підгрупах хворих на Q-ІМ АЛШ та АЛШТ, на відміну від хворих без АЛШ, були нижчі показники УО (на 6,5%; $p < 0,05$ та 12,5%; $p < 0,05$), УІ (на 5,9%; $p > 0,05$ та 20,8%; $p < 0,05$), ФВ (на 10,9%; $p < 0,05$ та 23,4%; $p < 0,05$), %МШП (на 18,5%; $p < 0,05$ та 26,9%; $p < 0,05$), %ЗСЛШ (на 8,2%; $p > 0,05$ та 5,4%; $p > 0,05$), %ПЗР (на 5,4%; $p > 0,05$ та 16,3%; $p < 0,05$) ЛШ на тлі суттєво більшого ІЛСЗ (на 24,4%;

$p < 0,05$ та 36,5%; $p < 0,001$). При порівнянні показників підгруп АЛШ та АЛШТ достовірних відмінностей між показниками глобальної систолічної і скорочувальної функцій не встановлено. Зафіксовано зменшення показників ударного об'єму та індексу, хвилинного об'єму, серцевого індексу, фракції викиду у хворих на Q-ІМ при наявності аневризми і тромбу у порожнині ЛШ, що відображає зниження глобальної систолічної функції ЛШ. Менші значення індексів систолічного потовщення МШП і ЗСЛЖ, ступеня укорочення передньо-заднього розміру на тлі суттєвого переважання індексу локальної скорочувальної здатності свідчить про зниження скорочувальної функції ЛШ у підгрупах хворих на Q-ІМ за умови утворення аневризми і тромбу ЛШ.

У хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, зафіксовані достовірно нижчі показники пікової швидкості трансортального потоку (на 20,9%; $p < 0,05$ та 18,3%; $p < 0,05$) та його інтегралу (на 39,8%; $p < 0,05$ та 27,2%; $p < 0,05$), кінцево-систолічного ІСМ (на 40,5%; $p < 0,001$ та 43,4%; $p < 0,001$) на тлі більших значень КСТ (на 11,6%; $p < 0,05$ та 14,5%; $p < 0,05$), КДТ (у 2,0 рази; $p < 0,01$ та 2,2 рази; $p < 0,01$), ІЖМ (на 52,7%; $p < 0,001$ та 82,4%; $p < 0,001$) ЛШ, СТЛА (у 2,3 рази; $p < 0,001$ та 2,5 рази; $p < 0,001$), ТЗЛК (у 2,0 рази; $p < 0,01$ та 2,2 рази; $p < 0,01$). У підгрупах хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, встановлено достовірне переважання КДТ (на 20,8%; $p < 0,05$ та 32,2%; $p < 0,05$), ІЖМ (на 15,4%; $p < 0,05$ та 37,8%; $p < 0,05$), СТЛА (на 18,8%; $p < 0,05$ та 29,1%; $p < 0,05$), ТЗЛК (на 25,8%; $p < 0,01$ та 35,5%; $p < 0,01$). У підгрупі хворих на Q-ІМ з АЛШТ, на відміну від групи хворих без АЛШ, виявлено достовірно більше значення КСТ (на 7,3%; $p < 0,05$) та вірогідно менший ІСМ (на 13,1%; $p < 0,05$), а порівняно з підгрупою АЛШ встановлено суттєве переважання ІЖМ (на 19,4%; $p < 0,05$), СТЛА (на 8,7%; $p < 0,05$). У хворих з обох підгруп АЛШ та АЛШТ спостерігається зниження пропульсивної функції, порушення діастолічного наповнення ЛШ,

зростання переднавантаження; у підгрупі АЛШТ прояви вказаних порушень є найважчими.

Отже, у хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ і АЛШТ встановлено зниження глобальної систолічної, скорочувальної та пропульсивної функцій ЛШ на тлі дилатації і сферизації ЛШ, порушення діастолічного наповнення ЛШ, зростання перед- та післянавантаження, що має найважчі прояви у підгрупі АЛШТ.

У хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ на відміну від контрольної групи (рис. 4.1) достовірно рідше виявляли нормальну геометрію ЛШ (на 81,1%; $\chi^2=15,3$; $p<0,001$ та 83,8%; $\chi^2=17,4$; $p<0,001$) і суттєво частіше зустрічали концентричну (на 32,0%; $\chi^2=12,1$; $p<0,001$ та 20,2%; $\chi^2=15,5$; $p<0,001$) та ексцентричну гіпертрофію (на 37,2%; $\chi^2=11,9$; $p<0,001$ та 70,8%; $\chi^2=16,2$; $p<0,001$) ЛШ.

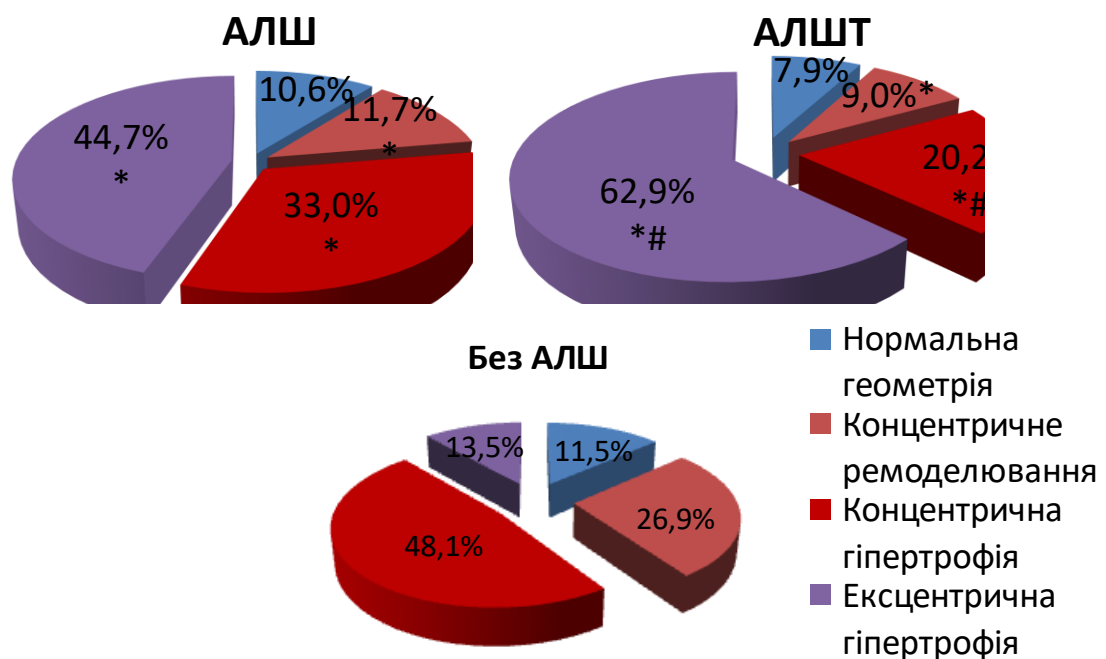


Рис. 4.1. Тип раннього післяінфарктного ремоделювання серця у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p<0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p<0,05$).

У порівнянні з хворими на Q-ІМ без АЛШ у підгрупах АЛШ та АЛШТ нормальну геометрію зустрічали з однаковою частотою, концентричне ремоделювання виявляли достовірно рідше (на 15,2%; $\chi^2=8,7$; $p<0,05$ та 18,0%; $\chi^2=9,2$; $p<0,05$), як і концентричну гіпертрофію ЛШ (на 15,2%; $\chi^2=7,6$; $p<0,05$ та 27,9%; $\chi^2=11,5$; $p<0,05$), а ексцентричну гіпертрофію ЛШ - суттєво частіше (на 25,7%; $\chi^2=12,5$; $p<0,05$ та 59,3%; $\chi^2=14,1$; $p<0,01$).

У підгрупі АЛШТ, на відміну від АЛШ, встановлено достовірне переважання кількості хворих з ексцентричним типом гіпертрофії міокарда (на 33,6%; $\chi^2=8,6$; $p<0,01$) при наявності суттєво меншої кількості пацієнтів з концентричним типом гіпертрофії міокарда ЛШ (на 12,7%; $\chi^2=5,3$; $p<0,05$).

Отже, у підгрупах АЛШ та АЛШТ дилатація і сферизація ЛШ призводить до формування ексцентричної гіпертрофії міокарда ЛШ.

4.2. Особливості профілю діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка

При порівнянні показників трансмітрального потоку у хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ з контрольною групою встановлені достовірно більші значення співвідношення VE/VA (на 28,2%; $p<0,01$ та 44,3%; $p<0,01$) та MP (у 2,5 раза; $p<0,001$ та 3,1 раза; $p<0,001$) на тлі суттєво менших значень IVRT (на 24,3%; $p<0,01$ та 33,7%; $p<0,001$) та DT (на 9,1%; $p<0,05$ та 12,6%; $p<0,05$). При цьому у підгрупі АЛШТ, на відміну від контрольної групи, відмічено достовірне переважання VE (на 18,1%; $p<0,05$), ІЕ (на 8,1%; $p<0,05$), ІЕ/ІА (на 24,7%; $p<0,05$) на тлі суттєво менших значень VA (на 25,5%; $p<0,05$), ІА (на 20,9%; $p<0,05$).

У хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ, порівняно з групою пацієнтів без АЛШ, зафіксовано суттєве переважання VE (на 69,1%; $p<0,01$ та у 2,0 раза; $p<0,01$), VE/VA (у 3,2 раза; $p<0,001$ та у 3,6 раза; $p<0,001$), ІЕ

(на 69,1%; $p < 0,01$ та у 2,0 рази; $p < 0,01$), ІЕ/ІА (у 2,4 рази; $p < 0,001$ та у 3,2 рази; $p < 0,001$), МР (на 38,8%; $p < 0,05$ та 77,6%; $p < 0,01$) при наявності достовірно менших значень VА (на 37,8%; $p < 0,05$ та 48,6%; $p < 0,01$), ІА (на 22,4%; $p < 0,05$ та 41,9%; $p < 0,05$), ІVRT (на 48,8%; $p < 0,001$ та 55,1%; $p < 0,001$) та DT (на 28,5%; $p < 0,01$ та 31,2%; $p < 0,01$).

Отримані дані свідчать про надмірне зростання ролі раннього діастолічного наповнення та зменшення вкладу систоли передсердь у підгрупах АЛШ та АЛШТ. Однак зменшення часу ізвольомічного розслаблення ЛШ та уповільнення періоду раннього наповнення ЛШ дають можливість говорити про формування II типу діастолічної дисфункції ЛШ – «псевдонормального» типу.

У підгрупі АЛШТ, порівняно з АЛШ, встановлено вірогідно більші показники VE (на 19,7%; $p < 0,05$), VE/VA (на 12,6%; $p < 0,05$), ІЕ (на 30,8%; $p < 0,05$), ІЕ/ІА (на 31,2%; $p < 0,01$), МР (на 27,9%; $p < 0,05$) на тлі суттєво менших значень VА (на 17,4%; $p < 0,05$), ІА (на 25,2%; $p < 0,05$), ІVRT (на 12,4%; $p < 0,05$).

Така різниця швидкісних і часових показників профілю діастолічного наповнення ЛШ у хворих на Q-ІМ з підгрупи АЛШТ є ознакою формування у цій підгрупі III типу порушення діастолічної функції ЛШ – рестриктивного.

У хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, суттєво рідше зустрічався нормальний профіль діастолічного наповнення ЛШ (на 90,6%; $\chi^2=18,6$; $p < 0,001$ та 91,7%; $\chi^2=17,3$; $p < 0,01$) та достовірно частіше реєстрували патологічні типи діастолічного наповнення ЛШ: гіпертрофічний (на 23,6%; $\chi^2=13,1$; $p < 0,05$ та 17,5%; $\chi^2=11,9$; $p < 0,05$), «псевдонормальний» (на 64,6%; $\chi^2=15,3$; $p < 0,001$ та 55,1%; $\chi^2=14,2$; $p < 0,001$) та рестриктивний (на 2,1%; $\chi^2=3,6$; $p < 0,01$ та 19,1%; $\chi^2=7,1$; $p < 0,05$).

У хворих на Q-ІМ з підгруп АЛШ та АЛШТ, на відміну від пацієнтів без АЛШ, встановлено достовірно меншу кількість пацієнтів з нормальним

профілем (на 14,3%; $\chi^2=5,7$; $p<0,05$ та 15,4%; $\chi^2=6,2$; $p<0,05$) та гіпертрофічним типом (на 41,2%; $\chi^2=10,8$; $p<0,01$ та 47,3%; $\chi^2=12,7$; $p<0,01$) діастолічного наповнення ЛШ на тлі суттєвого переважання «псевдонормального» (на 55,1%; $\chi^2=14,7$; $p<0,001$ та 45,5%; $\chi^2=12,3$; $p<0,001$) типу діастолічного наповнення ЛШ (рис. 4.2).

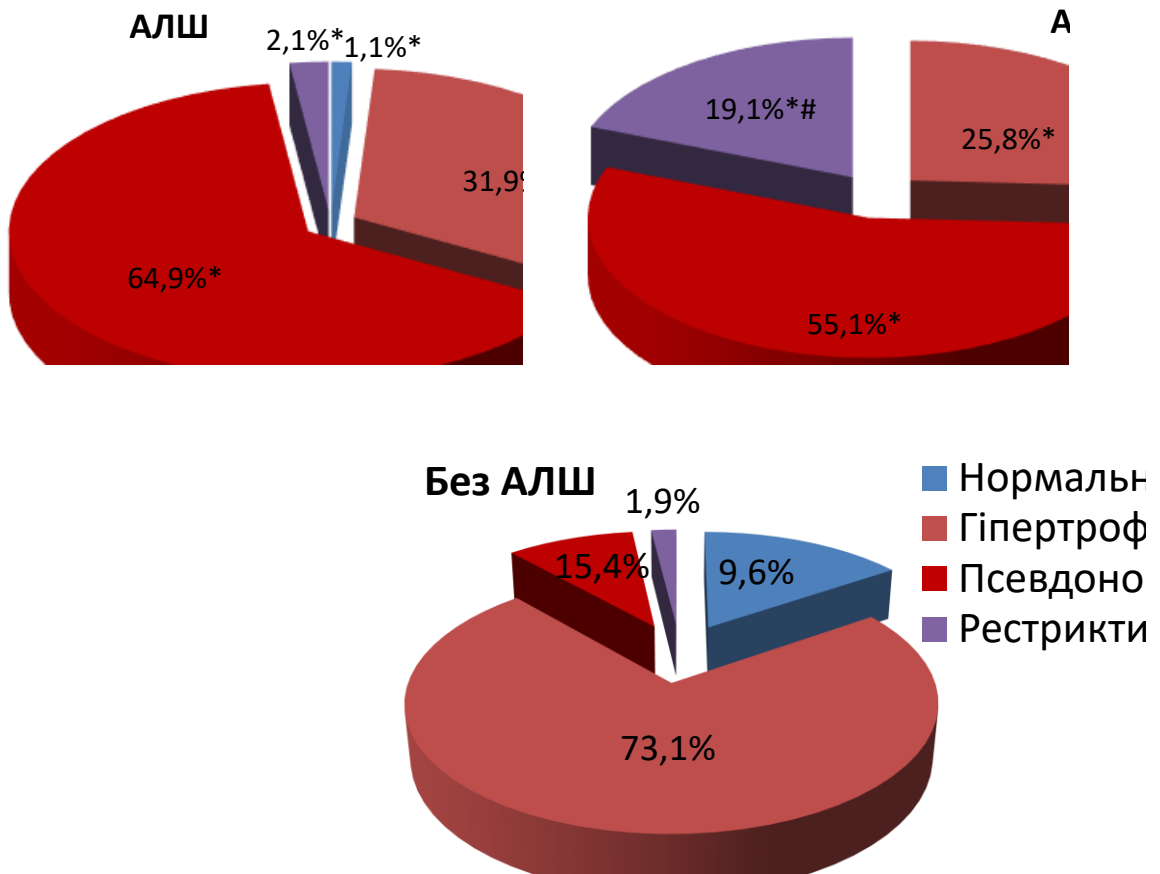


Рис. 4.2. Профіль діастолічного наповнення ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений анеризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p<0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p<0,05$).

У хворих на Q-ІМ з підгрупи АЛШТ встановлено суттєве переважання кількості пацієнтів з рестриктивним профілем діастолічного наповнення ЛШ у порівнянні з хворими на Q-ІМ без АЛШ (на 17,2%; $\chi^2=7,7$; $p<0,05$) та пацієнтами з підгрупи АЛШ (на 17,0%; $\chi^2=7,5$; $p<0,05$).

Аналіз асоціації дозволив встановити достовірний прямий зв'язок формування АЛШ з КДР ($\varphi=+0,43$, $p<0,05$), КДІ ($\varphi=+0,36$, $p<0,05$), КСО ($\varphi=+0,26$, $p<0,05$), ІС ($\varphi=+0,45$, $p<0,05$), ВМН ($\varphi=+0,41$, $p<0,05$), ІЛСЗ ($\varphi=+0,30$, $p<0,05$), КДТ ($\varphi=+0,32$, $p<0,05$), СТЛА ($\varphi=+0,29$, $p<0,05$), ТЗЛК ($\varphi=+0,48$, $p<0,05$), ІЕ/ІА ($\varphi=+0,27$, $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з ІVRT ($\varphi=-0,32$, $p<0,05$), DT ($\varphi=-0,36$, $p<0,05$).

При проведенні аналізу асоціації виявлено достовірний прямий зв'язок утворення тромбу у порожнині ЛШ з КДО ($\varphi=+0,47$, $p<0,05$), КДІ ($\varphi=+0,41$, $p<0,05$), КСР ($\varphi=+0,35$, $p<0,05$), КСІ ($\varphi=+0,38$, $p<0,05$), ІС ($\varphi=+0,46$, $p<0,05$), ІЛСЗ ($\varphi=+0,37$, $p<0,05$), КСТ ($\varphi=+0,39$, $p<0,05$), ІЖМ ($\varphi=+0,42$, $p<0,05$) ЛШ, СТЛА ($\varphi=+0,33$, $p<0,05$), ТЗЛК ($\varphi=+0,40$, $p<0,05$), VE ($\varphi=+0,30$, $p<0,05$), VE/VA ($\varphi=+0,38$, $p<0,05$), MP ($\varphi=+0,35$, $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з BTC ($\varphi=-0,31$, $p<0,05$), ФВ ($\varphi=-0,31$, $p<0,05$), VA ($\varphi=-0,37$, $p<0,05$), ІVRT ($\varphi=-0,37$, $p<0,05$), DT ($\varphi=-0,41$, $p<0,05$).

Отже, у хворих на Q-ІМ зміни діастолічної функції ЛШ відбувались в залежності від формування аневризми та утворення тромбу у порожнині ЛШ. У пацієнтів без АЛШ домінував гіпертрофічний тип (73,1%) діастолічної дисфункції, що можна пояснити переважно концентричною гіпертрофією (48,1%) ЛШ. У хворих з АЛШ діастолічна дисфункція розвивалась переважно за «псевдонормальним» типом (64,9%). При утворенні тромбу у порожнині ЛШ переважав також «псевдонормальний» тип (55,1%) на тлі збільшення відсотка хворих з рестриктивним типом (19,1%) діастолічного наповнення ЛШ, що супроводжувалось ексцентричною гіпертрофією (70,8%) ЛШ, дилатацією і сферизацією його порожнини, зростанням кінцево-сistolічного і кінцево-діастолічного тиску, кінцево-сistolічного індексу скоротливості міокарда, індексу жорсткості міокарда ЛШ, тиску у легеневій артерії і тиску заклинювання легеневих капілярів. Структурно-функціональні ознаки і показники діастолічного наповнення ЛШ у хворих на Q-ІМ мають тісний зв'язок із формуванням аневризми та утворенням тромбу у порожнині ЛШ.

РОЗДІЛ 5

**ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ,
СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ
НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ
АНЕВРИЗМОЮ І ТРОМБОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

5.1. Стан системи позаклітинного матриксу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка

У хворих з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, встановлено (рис. 5.1) достовірне переважання вмісту колагену I типу (на 80,3%; $p < 0,001$ та 82,2%; $p < 0,001$), колагену III типу (на 70,6%; $p < 0,001$ та 73,5%; $p < 0,001$), ММП-9 (у 2,1 рази; $p < 0,001$ та 2,2 рази; $p < 0,001$) та ТІМП-1 (на 35,2%; $p < 0,05$ та 31,3%; $p < 0,05$).

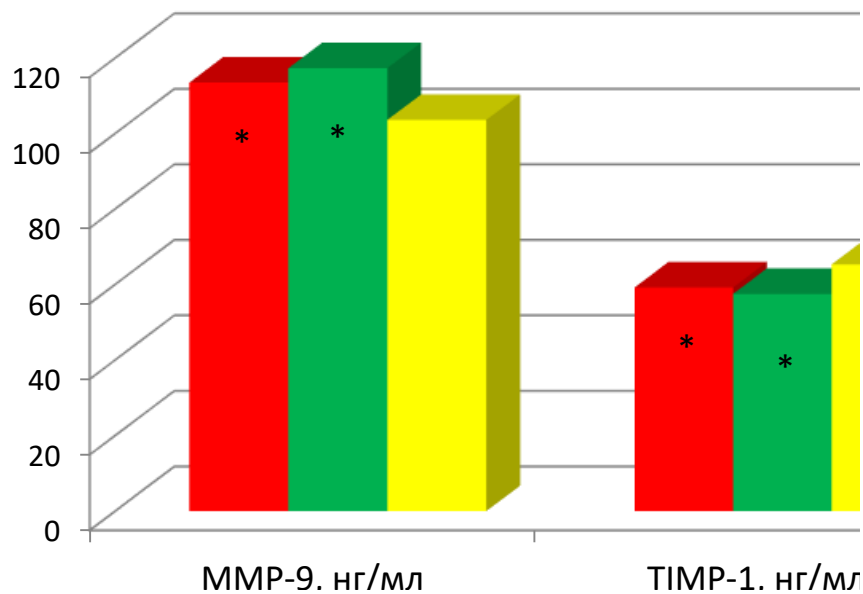


Рис. 5.1. Стан маркерів позаклітинного матриксу у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$).

При зіставленні показників хворих з АЛШ та АЛШТ з групою без АЛШ встановлено достовірно менший рівень ТІМП-1 (на 9,3%; $p < 0,05$ та 11,9%; $p < 0,05$) на тлі суттєво більшого рівня ММП-9 (на 9,6%; $p < 0,05$ та 13,2%; $p < 0,05$) та тенденції до підвищення рівня колагену I типу (на 0,8%; $p > 0,05$ та 1,8%; $p > 0,05$), колагену III типу (на 5,5%; $p > 0,05$ та 7,3%; $p > 0,05$).

Звертає на себе увагу суттєве переважання вмісту ММП-9 на тлі меншого рівня ТІМП-1 у групі хворих на Q-ІМ з АЛШ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, що свідчить про переважання процесів деградації сполучної тканини у цієї категорії хворих вже з перших годин післяінфарктного ремоделювання.

Порівняння показників у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ між собою дозволило встановити тенденцію до переважання у підгрупі АЛШТ вмісту колагенів I та III типу (на 1,0%; $p > 0,05$ та 1,7%; $p > 0,05$) та ММП-9 (на 3,3%; $p > 0,05$) на тлі несуттєвого зменшення рівня ТІМП-1 (на 2,9%; $p > 0,05$).

Аналіз асоціації якісних ознак дозволив встановити достовірний прямий зв'язок формування АЛШ з колагеном I ($\phi = +0,41$; $p < 0,05$) та III типу ($\phi = +0,31$; $p < 0,05$), ММП-9 ($\phi = +0,38$; $p < 0,05$); достовірний прямий зв'язок утворення тромбу у порожнині ЛШ з ММП-9 ($\phi = +0,26$; $p < 0,05$).

Отже, у хворих на Q-ІМ встановлено підвищення вмісту колагенів I та III типу, ММП-9 і ТІМП-1. При ускладненому перебігу Q-ІМ аневризмою ЛШ виявлено підвищення вмісту ММП-9 на тлі меншого рівня ТІМП-1, ніж при неускладненому Q-ІМ, що свідчить про переважання процесів деградації сполучної тканини у цієї категорії хворих вже з перших годин післяінфарктного ремоделювання.

Для встановлення взаємозв'язку рівнів ММП-9, ТІМП-1, колагенів I і III типів з показниками варіабельності серцевого ритму, добового профілю АТ, внутрішньосерцевої гемодинаміки використовували кореляційний аналіз. Виявлено достовірний прямий зв'язок рівня ММП-9 з середньою

ЧСС за добу ($r=+0,31$; $p<0,05$), та достовірний зворотній зв'язок із SDNN за добу ($r=-0,35$; $p<0,05$), SDANN за добу ($r=-0,30$; $p<0,05$), ТІ за денний період ($r=-0,30$; $p<0,05$), LF за нічний ($r=-0,37$; $p<0,05$) період, LF/HF за добу ($r=-0,31$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,36$; $p<0,05$) період.

Достовірного зв'язку ТІМП-1, колагенів I і III типу з показниками варіабельності серцевого ритму не встановлено.

Кореляційний аналіз зв'язку показників стану позаклітинного матриксу з проявами ектопічної активності серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, дозволив встановити достовірний прямий зв'язок рівня ММП-9 із сумарною кількістю епізодів групових вентрикулярних екстрасистол ($r=+0,35$; $p<0,05$), вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії ($r=+0,31$; $p<0,05$), інтервалу QTc ($r=+0,42$; $p<0,05$); концентрації ТІМП-1 з сумарною кількістю епізодів групових вентрикулярних екстрасистол ($r=+0,31$; $p<0,05$), вентрикулярної тахікардії ($r=+0,33$; $p<0,05$), інтервалу QTc ($r=+0,34$; $p<0,05$). Рівні колагенів мали достовірний прямий зв'язок з тривалістю інтервалу QTc: I типу ($r=+0,33$; $p<0,05$), III типу ($r=+0,35$; $p<0,05$).

Вивчення зв'язку індикаторів стану позаклітинного матриксу з показниками добового профілю АТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, дозволило встановити достовірний прямий зв'язок рівня ММП-9 з середніми значеннями САТ за добу ($r=+0,31$; $p<0,05$) і нічний період ($r=+0,37$; $p<0,05$), індексом часу САТ за добу ($r=+0,36$; $p<0,05$), індексом площі САТ за добу ($r=+0,37$, $p<0,05$) і нічний період ($r=+0,35$; $p<0,05$); достовірний зворотній зв'язок ММП-9 з варіабельністю САТ за добу ($r=-0,33$; $p<0,05$), ДАТ за денний період ($r=-0,35$; $p<0,05$), добовим індексом САТ ($r=-0,31$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок концентрації ТІМП-1 з середніми значеннями САТ за добу ($r=+0,34$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з добовим індексом САТ ($r=-0,34$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня колагену I типу з індексом площі САТ за нічний період ($r=+0,37$; $p<0,05$).

Встановлено достовірний прямий зв'язок рівня ММП-9 з КДР ($r=+0,44$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,32$; $p<0,05$), КДІ ($r=+0,42$; $p<0,05$), ІС ($r=+0,47$; $p<0,05$), ІММ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ІЛСЗ ($r=+0,42$; $p<0,05$), КДТ ($r=+0,32$; $p<0,05$), СТЛА ($r=+0,35$; $p<0,05$), ТЗЛК ($r=+0,42$; $p<0,05$), VE/VA ($r=+0,37$; $p<0,05$), ІЕ/ІА ($r=+0,35$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з ВТС ($r=-0,35$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,37$; $p<0,05$), IVRT ($r=-0,34$; $p<0,05$), DT ($r=-0,33$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок концентрації ТІМП-1 з КДІ ($r=+0,37$; $p<0,05$), ІС ($r=+0,39$; $p<0,05$), ІЛСЗ ($r=+0,31$; $p<0,05$), КДТ ($r=+0,31$; $p<0,05$) ЛШ, ТЗЛК ($r=+0,34$; $p<0,05$), VE/VA ($r=+0,31$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з ВТС ($r=-0,30$; $p<0,05$), УІ ($r=-0,34$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,32$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня колагену І типу з КДР ($r=+0,35$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,31$; $p<0,05$), КДІ ($r=+0,35$; $p<0,05$), ІММ ($r=+0,32$; $p<0,05$), КДТ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ІЖМ ($r=+0,37$; $p<0,05$) ЛШ, ІЕ ($r=+0,33$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня колагену ІІІ типу з ІММ ($r=+0,37$; $p<0,05$), КДТ ($r=+0,31$; $p<0,05$), ІЖМ ($r=+0,41$; $p<0,05$) ЛШ, ІЕ ($r=+0,35$; $p<0,05$), ІЕ/ІА ($r=+0,32$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з ВТС ($r=-0,31$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,31$; $p<0,05$).

Отже, у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, спостерігається тісний взаємозв'язок рівня основних індикаторів стану позаклітинного матриксу (ММП-9, ТІМП-1, колагенів І і ІІІ типу) з часовими та спектральними показниками варіабельності серцевого ритму, відповідальними за симпатичну активацію серця, шлуночковими аритміями «високих градацій», тривалістю інтервалу QTc, середніми значеннями, варіабельністю та показниками «навантаження» систолічним АТ, добовим індексом САТ, основними структурно-функціональними показниками серця, відповідальними за тип післяінфарктного ремоделювання ЛШ, систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

5.2. Стан системного запалення і гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою і тромбом лівого шлуночка

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, встановлено (рис. 5.2) достовірне переважання ІЛ-6 (у 2,40 раза; $p < 0,001$ та у 2,50 раза; $p < 0,001$), ІЛ-1-бета (у 2,38 раза; $p < 0,001$ та у 2,46 раза; $p < 0,001$), фактора Віллебранда (у 1,89 раза; $p < 0,01$ та у 2,27 раза; $p < 0,01$), фібриногену (на 36,8%; $p < 0,05$ та на 43,2%; $p < 0,05$). У пацієнтів з АЛШТ, при порівнянні з групою хворих на Q-ІМ без АЛШ, виявлено достовірне переважання 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 тенденцію до переважання вмісту ІЛ-1-бета (на 7,3%; $p > 0,05$).

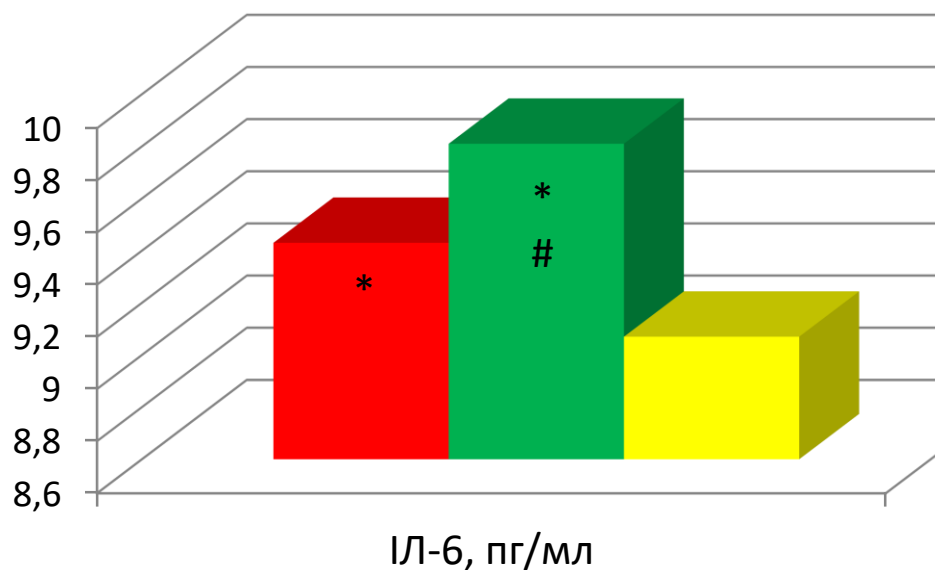


Рис. 5.2. Стан інтерлейкіну-6 у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p < 0,05$).

У хворих на Q-ІМ з АЛШ, порівняно з пацієнтами без АЛШ, встановлено достовірно більший рівень ІЛ-6 (на 4,0%; $p < 0,05$) та

тенденцію до переважання ІЛ-1-бета (на 4,3%; $p>0,05$), фактора Віллебранда (на 9,4%; $p>0,05$) та фібриногену (на 0,9%; $p>0,05$). У хворих на Q-ІМ з АЛШТ, на відміну від пацієнтів з АЛШ без тромбу, відмічено достовірно більший рівень ІЛ-6 (на 4,0%; $p<0,05$), фактора Віллебранда (на 19,3%; $p<0,05$), фібриногену (на 4,6%; $p<0,05$) та тенденцію до переважання вмісту ІЛ-1-бета (на 2,9%; $p>0,05$).

Найвищий рівень ІЛ-6, фактора Віллебранда та фібриногену у хворих на Q-ІМ з підгрупи АЛШТ 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 та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, встановлено достовірне переважання вмісту фактора Віллебранда (у 1,89 раза; $p<0,01$ та у 2,27 раза; $p<0,01$), молекул адгезії sVCAM-1 (на 19,9%; $p<0,05$ та 24,0%; $p<0,05$), фібриногену (на 36,8%; $p<0,05$ та на 43,2%; $p<0,05$) на тлі вірогідно нижчого рівня протеїну С (на 28,2%; $p<0,01$ та 39,8%; $p<0,01$). Високий вміст прокоагулянтів – фактора Віллебранда, молекул судинної адгезії sVCAM-1, фібриногену на тлі низького рівня природного антикоагулянта протеїну С, порівняно з відносно здоровими особами, свідчить про зростання коагуляційного потенціалу у гострому періоді Q-ІМ.

У хворих на Q-ІМ з АЛШ, у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, виявлено суттєво більший рівень фактора Віллебранда (на 30,6%; $p<0,05$), фібриногену (на 5,6%; $p<0,05$). Достовірних відмінностей щодо вмісту молекул адгезії sVCAM-1 та протеїну С не встановлено. У пацієнтів з АЛШТ, на відміну від хворих на Q-ІМ без АЛШ, відмічено вірогідне переважання рівня фактора Віллебранда (на 13,8%; $p<0,05$), молекул адгезії sVCAM-1 (на 3,1%; $p<0,05$) та фібриногену (на 8,0%; $p<0,05$) при наявності суттєво меншого рівня протеїну С (на 12,1%; $p<0,05$). У хворих на Q-ІМ з АЛШТ, порівняно з пацієнтами з підгрупи АЛШ, встановлено достовірне переважання вмісту фактора Віллебранда (на 19,3%; $p<0,05$),

молекул адгезії sVCAM-1 (на 3,5%; $p < 0,05$) та фібриногену (на 4,6%; $p < 0,05$) при наявності суттєво меншого рівня протеїну С (на 16,2%; $p < 0,05$) (рис. 5.3).

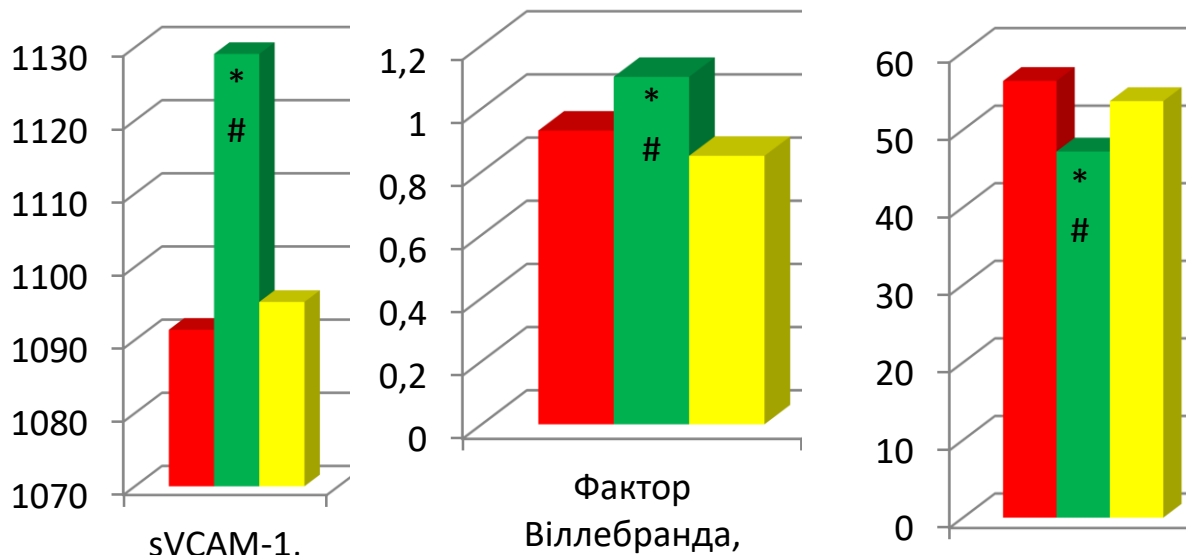


Рис. 5.3. Стан маркерів системи гемостазу у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений анеризмою та тромбом ЛШ.

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих без АЛШ ($p < 0,05$); # - розбіжності достовірні у порівнянні з групою хворих АЛШ ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на Q-ІМ відмічено зростання рівня фактора Віллебранда, молекул адгезії sVCAM-1 та фібриногену на тлі низького рівня протеїну С, що засвідчує зростання прокоагулянтного потенціалу. У випадку формування АЛШ та утворення тромбу у порожнині ЛШ у перші години Q-ІМ спостерігається значна активація прокоагулянтів на тлі дефіциту антикоагулянту.

Щодо показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на Q-ІМ в залежності від наявності анеризми і тромбу ЛШ у хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, у порівнянні з контрольною групою, встановлено достовірне переважання ступеня (на 74,5%; $p < 0,001$ та 92,8%; $p < 0,001$) і швидкості (на 80,9%; $p < 0,001$ та у 2,0 рази; $p < 0,001$)

на тлі меншого часу (на 35,2%; $p < 0,01$ та 52,4%; $p < 0,01$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

У хворих на Q-ІМ з АЛШ та АЛШТ, на відміну від пацієнтів без АЛШ, виявлено суттєво більші ступінь (на 13,4%; $p < 0,05$ та 25,2%; $p < 0,05$) і швидкість (на 15,2%; $p < 0,05$ та на 28,7%; $p < 0,05$) на тлі меншого часу (на 18,1%; $p < 0,05$ та на 39,7%; $p < 0,05$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. У хворих на Q-ІМ з АЛШТ, порівняно з пацієнтами з АЛШ без тромбу, 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. Вивчені показники свідчать про суттєве зростання агрегаційної активності крові хворих на Q-ІМ у порівнянні зі здоровими особами, особливо за умови формування аневризми ЛШ. Тобто у хворих на Q-ІМ, особливо за умови формування АЛШ, виявлено зростання ступеня і швидкості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на тлі зниження її часу. Найвагомими ці зміни були у підгрупі хворих на Q-ІМ з формуванням аневризми ЛШ та утворенням тромбу у порожнині ЛШ.

Аналіз асоціації якісних ознак дозволив встановити достовірний прямий зв'язок формування АЛШ з ІЛ-6 ($\varphi = +0,42$; $p < 0,05$), фактором Віллебранда ($\varphi = +0,34$; $p < 0,05$) та швидкістю ($\varphi = +0,26$; $p < 0,05$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів; достовірний прямий зв'язок утворення тромбу у порожнині ЛШ з ІЛ-6 ($\varphi = +0,31$; $p < 0,05$), фактором Віллебранда ($\varphi = +0,42$; $p < 0,05$), sVCAM-1 ($\varphi = +0,48$; $p < 0,05$), фібриногеном ($\varphi = +0,39$; $p < 0,05$), ступенем ($\varphi = +0,45$; $p < 0,05$) та швидкістю ($\varphi = +0,49$; $p < 0,05$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів та достовірний зворотній зв'язок з протеїном С ($\varphi = -0,47$; $p < 0,05$) і часом ($\varphi = -0,39$; $p < 0,05$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

При вивченні кореляційних зв'язків маркерів системного запалення і гемостазу з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, встановлено достовірний прямий зв'язок рівня ІЛ-6 з середньою ЧСС за добу ($r=+0,36$; $p<0,05$) і нічний період ($r=+0,33$; $p<0,05$), та достовірний зворотній зв'язок з pNN50 за добу ($r=-0,31$; $p<0,05$), VLF за добу ($r=-0,34$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,35$; $p<0,05$) період, LF за добу ($r=-0,46$; $p<0,05$), денний ($r=-0,31$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,33$; $p<0,05$) період, LF/HF за денний ($r=-0,31$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,37$; $p<0,05$) період; достовірний зворотній зв'язок вмісту ІЛ-1-бета з LF/HF за добу ($r=-0,36$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,34$; $p<0,05$) період.

Під час аналізу зв'язку маркерів системного запалення і гемостазу з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ, встановлено достовірний прямий зв'язок рівня фактора Віллебранда із середньою ЧСС за добу ($r=+0,30$; $p<0,05$), та достовірний зворотній зв'язок з pNN50 за добу ($r=-0,33$; $p<0,05$), VLF за нічний період ($r=-0,34$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок вмісту фібриногену із середньою ЧСС за добу ($r=+0,31$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня sVCAM-1 із середньою ЧСС за добу ($r=+0,37$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з pNN50 за денний ($r=+0,30$; $p<0,05$) період, ТІ за добу ($r=-0,37$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,35$; $p<0,05$) період, VLF за добу ($r=-0,34$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,30$; $p<0,05$) період, LF за добу ($r=-0,32$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,37$; $p<0,05$) період, LF/HF за добу ($r=-0,31$; $p<0,05$) та нічний ($r=-0,39$; $p<0,05$) період; достовірний прямий зв'язок концентрації протеїну С з LF/HF за добу ($r=+0,32$; $p<0,05$) і денний ($r=+0,37$; $p<0,05$) період та достовірний зворотній зв'язок із середньою ЧСС за нічний ($r=-0,33$; $p<0,05$) період.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку маркерів системного запалення і гемостазу з проявами ектопічної активності серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ дозволив встановити достовірний прямий зв'язок рівня ІЛ-6 із сумарною кількістю епізодів парних

вентрикулярних екстрасистол ($r=+0,31$; $p<0,05$), групових вентрикулярних екстрасистол ($r=+0,37$; $p<0,05$), вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії ($r=+0,46$; $p<0,05$), корегованого інтервалу QT ($r=+0,34$; $p<0,05$). Встановлено достовірний прямий зв'язок концентрації фактора Віллебранда з сумарною кількістю епізодів групових вентрикулярних екстрасистол ($r=+0,30$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня sVCAM-1 з тривалістю корегованого інтервалу QT ($r=+0,30$; $p<0,05$); достовірний зворотній зв'язок рівня протеїну С з тривалістю корегованого інтервалу QT ($r=-0,35$; $p<0,05$).

Аналіз кореляційних зв'язків маркерів системного запалення і гемостазу з показниками добового профілю АТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ показав достовірний зворотній зв'язок з варіабельністю САТ за нічний період ($r=-0,31$; $p<0,05$), ДАТ за нічний період ($r=-0,34$; $p<0,05$), добовим індексом САТ ($r=-0,34$; $p<0,05$); достовірний зворотній зв'язок вмісту молекул адгезії sVCAM-1 з варіабельністю САТ за добу ($r=-0,32$; $p<0,05$), варіабельністю ДАТ за добу ($r=-0,31$; $p<0,05$); достовірний зворотній зв'язок протеїну С з індексом часу ДАТ за день ($r=-0,33$; $p<0,05$).

Кореляційні аналіз маркерів системного запалення і гемостазу зі структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою і тромбом ЛШ встановив достовірний прямий зв'язок рівня ІЛ-6 з КДР ($r=+0,32$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,30$; $p<0,05$), КДІ ($r=+0,31$; $p<0,05$), ІЛСЗ ($r=+0,31$; $p<0,05$), КДТ ($r=+0,35$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з УІ ($r=-0,31$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,34$; $p<0,05$), ДТ ($r=-0,34$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня фактора Віллебранда з ІЛСЗ ($r=+0,30$; $p<0,05$), КДТ ($r=+0,37$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок із ДТ ($r=-0,37$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня фібриногену з КДІ ($r=+0,45$; $p<0,05$), ІС ($r=+0,39$; $p<0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з ФВ ($r=-0,37$; $p<0,05$); достовірний прямий зв'язок концентрації sVCAM-1 з КДО ($r=+0,34$; $p<0,05$), ІС ($r=+0,29$;

$p < 0,05$), ВМН ($r = +0,32$; $p < 0,05$), ІЛСЗ ($r = +0,33$; $p < 0,05$), ІЖМ ($r = +0,34$; $p < 0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з СІ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ФВ ($r = -0,35$; $p < 0,05$); достовірний прямий зв'язок рівня протеїну С з УІ ($r = +0,32$; $p < 0,05$), ФВ ($r = +0,34$; $p < 0,05$) та достовірний зворотній зв'язок з VE/VA ($r = -0,27$; $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на Q-ІМ встановлено підвищення вмісту колагенів I та III типу, ММП-9 і ТІМП-1. При ускладненому перебігу Q-ІМ анеризмою з тромбом чи без нього рівень ТІМП-1 був нижчим, ніж при неускладненому Q-ІМ, що свідчить про переважання процесів деградації сполучної тканини у цієї категорії хворих вже з перших годин післяінфарктного ремоделювання. Підвищений вміст ІЛ-6, ІЛ-1-бета, фактора Віллебранда та фібриногену у гострому періоді Q-ІМ у порівнянні зі здоровими особами відображає високу активність запального процесу. Більша активність інтерлейкіну-6 і тенденція до підвищення інших прозапальних маркерів свідчить про вищий ступінь системної запальної відповіді у хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШ. Найвищий рівень ІЛ-6, фактора Віллебранда і фібриногену був у хворих на Q-ІМ з АЛШТ, що свідчить про наявність у цієї категорії хворих не тільки гострої фази системного запалення, але й високого протромбогенного потенціалу. У хворих на Q-ІМ відмічено зростання рівня фактора Віллебранда, молекул адгезії sVCAM-1 і фібриногену на тлі низького рівня протеїну С, що засвідчує зростання прокоагулянтного потенціалу. У випадку формування АЛШ та утворення тромбу у порожнині ЛШ у перші години Q-ІМ спостерігається значна активація прокоагулянтів на тлі дефіциту антикоагулянту. У хворих на Q-ІМ, особливо за умови формування 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 АЛШ та утворенням тромбу у порожнині ЛШ. При проведенні кореляційного аналізу встановлено тісний зв'язок гострої післяінфарктної анеризми і тромбу ЛШ з показниками, які характеризують стан позаклітинного матриксу, системного запалення, коагуляційного та агрегаційного гемостазу.

РОЗДІЛ 6

ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ГОСТРОЇ АНЕВРИЗМИ І ТРОМБУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ГОСПІТАЛЬНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ І РІЧНОЇ СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

6.1. Визначення незалежних предикторів формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда

Результати комбінованого добового моніторування АТ та ЕКГ у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми лівого шлуночка наведено на рис. 6.1.

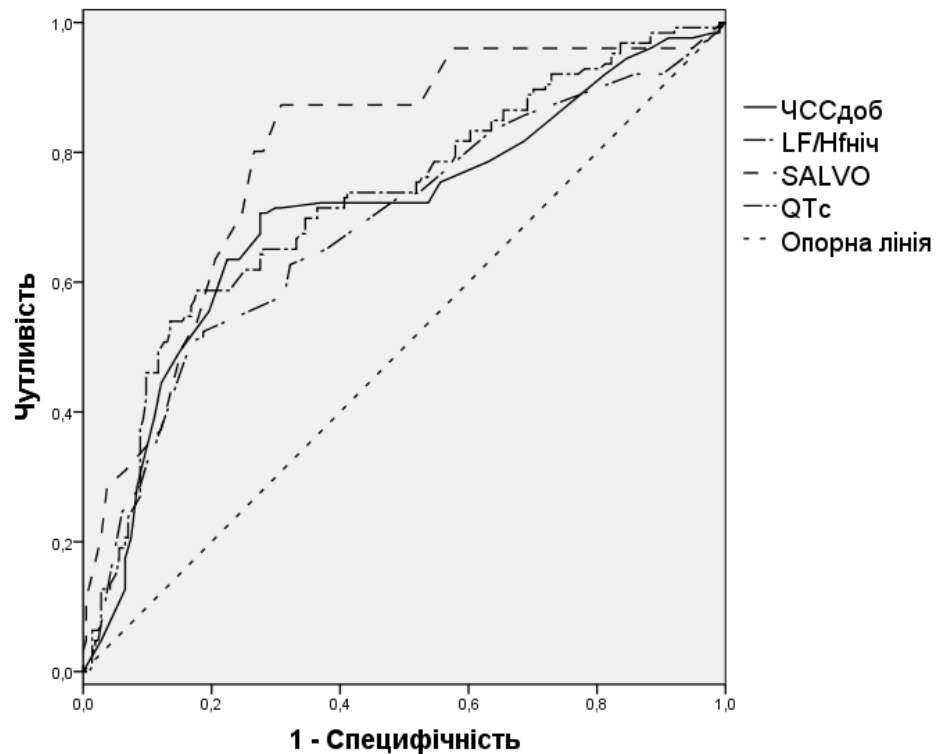


Рис. 6.1. ROC-криві прогностичної значущості показників комбінованого добового моніторування АТ та ЕКГ у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми лівого шлуночка.

Встановлено, що ризик формування АЛШ достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу середньої ЧСС за добу (cut-off point – 78 уд/хв; AUC ROC – $0,898 \pm 0,023$; чутливість – 91,04%;

специфічність – 86,49%; $p < 0,0001$), співвідношення LF/HF за нічний період (cut-off point – 1,75 ум.од.; AUC ROC – $0,558 \pm 0,043$; чутливість – 64,93%; специфічність – 51,35%; $p = 0,032$), сумарної кількості групових вентрикулярних екстрасистол (SALVO) (cut-off point – 10,3 еп/доб; AUC ROC – $0,558 \pm 0,042$; чутливість – 82,09%; специфічність – 45,14%; $p = 0,017$), тривалості корегованого інтервалу QT (cut-off point – 498,3 мс; AUC ROC – $0,699 \pm 0,041$; чутливість – 69,35%; специфічність – 69,7%; $p < 0,0001$).

ROC-аналіз прогностичної значущості структурно-функціональних показників серця наведено на рис. 6.2.

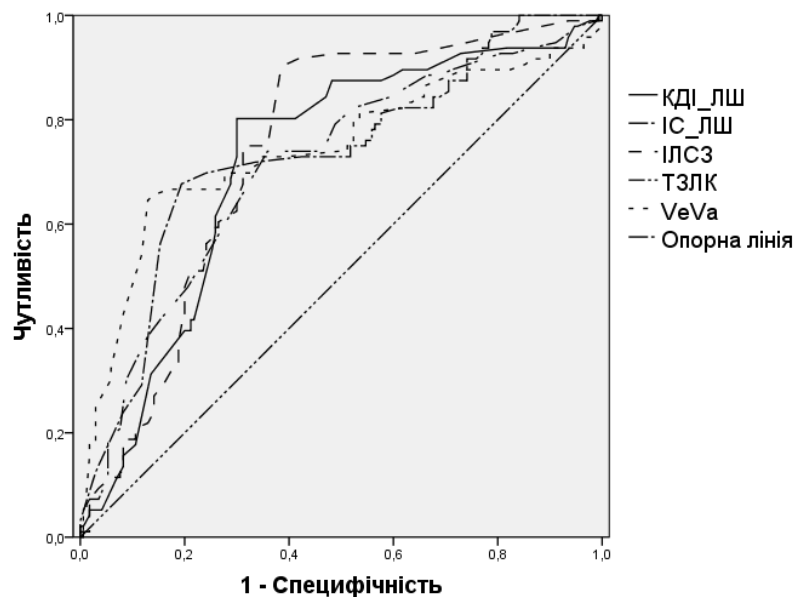


Рис. 6.2. ROC-криві прогностичної значущості структурно-функціональних показників серця у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми лівого шлуночка.

Встановлено, що вірогідне зростання ризику формування АЛШ відбувається при перевищенні оптимальної точки розподілу кінцево-діастолічного індексу (cut-off point – 91,43 мл/м²; AUC ROC – $0,570 \pm 0,041$; чутливість – 53,85%; специфічність – 61,11%; $p = 0,036$), індексу сферичності (cut-off point – 0,45 ум.од.; AUC ROC – $0,578 \pm 0,041$; чутливість – 70,15%; специфічність – 44,59%; $p = 0,05$), індексу локальної скорочувальної здатності (cut-off point – 2,49 ум.од.; AUC ROC – $0,699 \pm 0,042$; чутливість – 69,35%; специфічність – 69,70%; $p < 0,0001$) ЛШ,

тиску заклинювання легеневих капілярів (cut-off point – 11,73 мм рт.ст.; AUC ROC – $0,630 \pm 0,049$; чутливість – 81,82%; специфічність – 44,0%; $p=0,0089$), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення і систоли передсердь (VE/VA) (cut-off point – 2,05 ум.од.; AUC ROC – $0,558 \pm 0,043$; чутливість – 82,09%; специфічність – 55,14%; $p=0,017$).

Результати ROC-аналізу маркерів стану позаклітинного матриксу і системного запалення зображено на рис. 6.3.

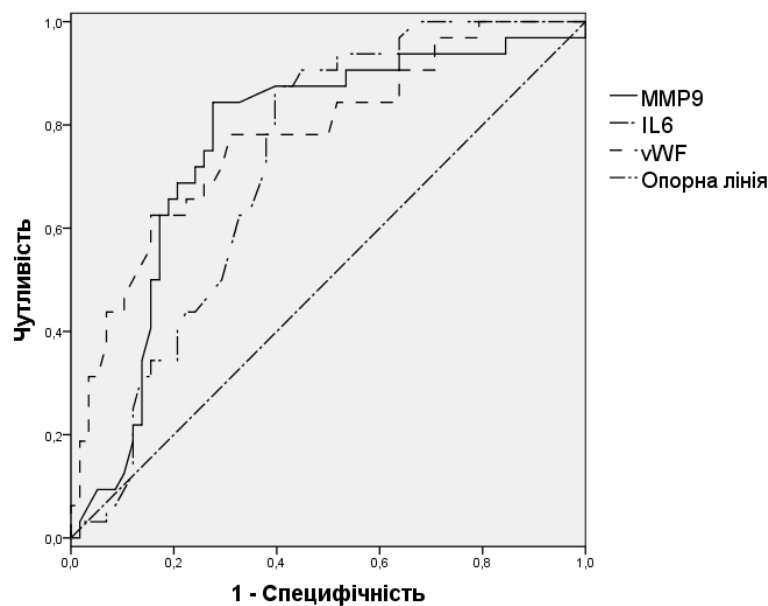


Рис. 6.3. ROC-криві прогностичної значущості маркерів стану позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми лівого шлуночка.

Встановлено, що вірогідне зростання ризику формування АЛШ спостерігається при перевищенні оптимальної точки розподілу рівня ММП-9 (cut-off point – 105,1 нг/мл; AUC ROC – $0,593 \pm 0,032$; чутливість – 72,22%; специфічність – 50,0%; $p=0,009$), інтерлейкіну-6 (cut-off point – 9,37 пг/мл; AUC ROC – $0,675 \pm 0,096$; чутливість – 67,35%; специфічність – 71,43%; $p=0,027$), фактора Віллебранда (cut-off point – 0,93 од/мл; AUC ROC – $0,583 \pm 0,026$; чутливість – 48,0%; специфічність – 77,78%; $p=0,043$).

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне ($p < 0,05$)

прогностичне значення щодо формування АЛШ у гострому періоді Q-ІМ: середня ЧСС за добу (BP=2,35; 95% ДІ=1,32-4,18; p=0,004), LF/HF за ніч (BP=2,76; 95% ДІ=1,61-4,73; p=0,022), сумарна кількість групових вентрикулярних екстрасистол (BP=2,69; 95% ДІ=1,87-3,87; p=0,007), тривалість корегованого інтервалу QT (BP=3,42; 95% ДІ=2,15-5,44; p=0,001), кінцево-діастолічний індекс ЛШ (BP=2,17; 95% ДІ=1,33-3,54; p=0,005), індекс сферичності (BP=2,69; 95% ДІ=1,82-3,98; p=0,008), тиск заклинювання легеневих капілярів (BP=1,87; 95% ДІ=1,42-2,47; p=0,031), індекс локальної скорочувальної здатності (BP=3,22; 95% ДІ=2,19-4,73; p=0,0001), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ та систоли передсердь (BP=2,45; 95% ДІ=2,14-2,81; p=0,002), рівень ММП-9 (BP=1,95; 95% ДІ=1,65-2,31; p=0,041), ІЛ-6 (BP=2,14; 95% ДІ=1,45-3,15; p=0,023), фактор Віллебранда (BP=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 формування АЛШ у гострому періоді Q-ІМ.

Незалежні предиктори формування аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда наведені на рис. 6.4.

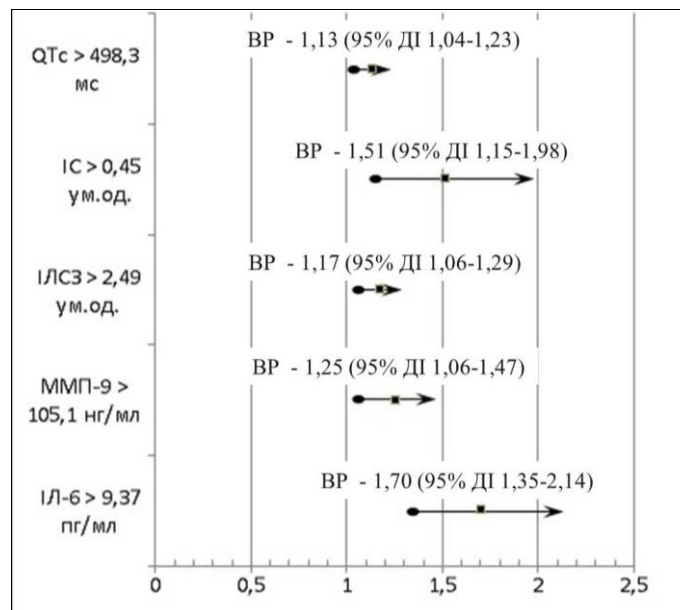


Рис. 6.4. Незалежні предиктори формування аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Встановлено, що при відхиленні від оптимальної точки розподілу тривалості інтервалу $QTc > 498,3$ мс на одиницю ризик формування аневризми у гострому періоді Q-ІМ достовірно збільшується в 1,13 раза (95% ДІ 1,04-1,23; $p=0,03$); індексу сферичності ЛШ $> 0,45$ ум.од. – в 1,51 раза (95% ДІ 1,15-1,98; $p=0,007$); індексу локальної скорочувальної здатності $> 2,49$ ум.од. – в 1,17 раза (95% ДІ 1,06-1,29; $p=0,046$); рівня ММП-9 $> 105,1$ нг/мл – в 1,25 раза (95% ДІ 1,06-1,47; $p=0,023$); рівня ІЛ-6 $> 9,37$ пг/мл – в 1,70 раза (95% ДІ 1,35-2,14; $p=0,004$).

6.2. Визначення незалежних предикторів формування гострої аневризми і тромбу лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда

Під час ROC-аналізу показників ВСР отримано криві прогностичної значущості показників комбінованого добового моніторування ЕКГ та АТ у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми і тромбу лівого шлуночка (рис. 6.5).

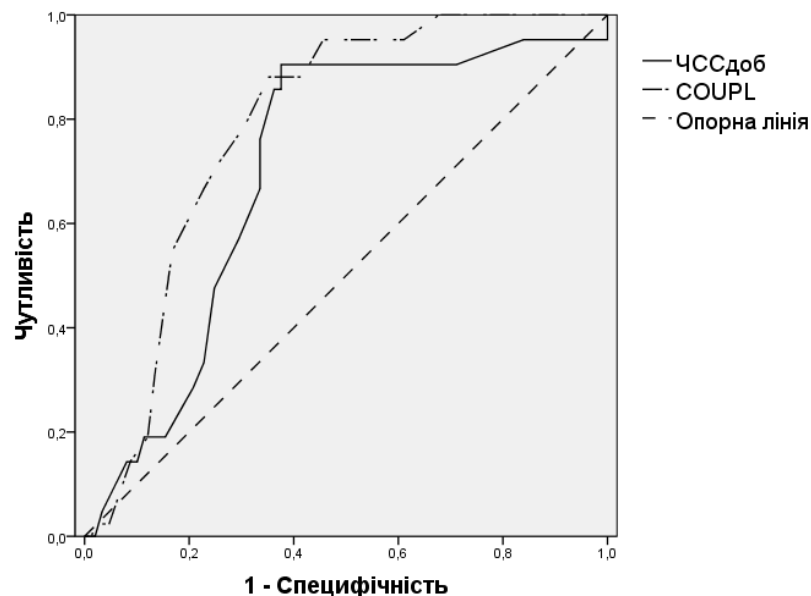


Рис. 6.5. ROC-криві прогностичної значущості комбінованого добового моніторування ЕКГ та АТ у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми і тромбу лівого шлуночка.

Встановлено, що ризик формування аневризми з тромбом ЛШ достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу середньої ЧСС за добу (cut-off point – 80 уд/хв; AUC ROC – $0,752 \pm 0,017$; чутливість – 88,37%; специфічність – 72,31%; $p=0,005$), сумарної кількості парних вентрикулярних екстрасистол (cut-off point – 24,2 еп/доб; AUC ROC – $0,627 \pm 0,049$; чутливість – 83,52%; специфічність – 69,41%; $p=0,023$).

ROC-аналіз прогностичної значущості структурно-функціональних показників серця виявив, що вірогідне зростання ризику формування аневризми з тромбом ЛШ відбувається при перевищенні оптимальної точки розподілу (рис. 6.6) кінцево-діастолічного індексу (cut-off point – 93,52 мл/м²; AUC ROC – $0,589 \pm 0,063$; чутливість – 63,49%; специфічність – 51,27%; $p=0,021$), індексу сферичності (cut-off point – 0,47 ум.од.; AUC ROC – $0,561 \pm 0,034$; чутливість – 69,22%; специфічність – 53,12%; $p=0,032$), індексу локальної скорочувальної здатності ЛШ (cut-off point – 2,72 ум.од.; AUC ROC – $0,635 \pm 0,059$; чутливість – 71,42%; специфічність – 62,15%; $p=0,008$).

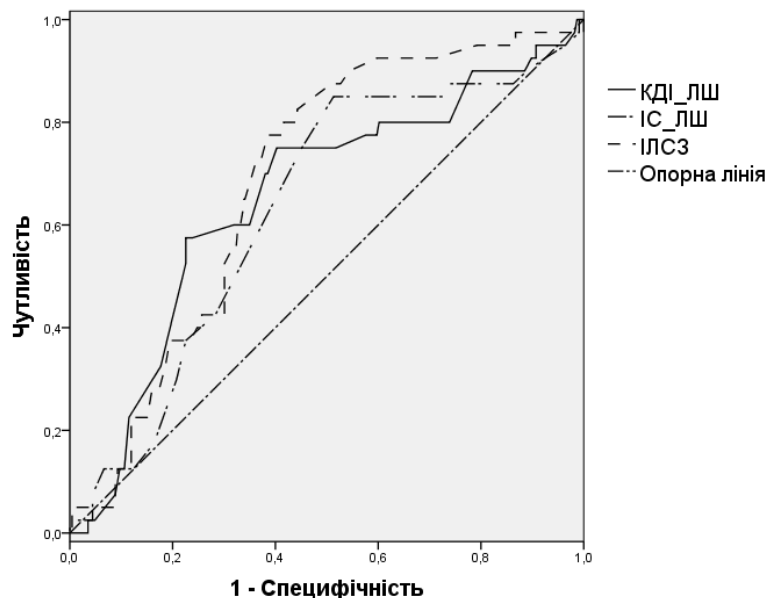


Рис. 6.6. ROC-криві прогностичної значущості структурно-функціональних показників серця у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо формування аневризми і тромбу лівого шлуночка.

При проведенні ROC-аналізу маркерів стану позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу встановлено, що вірогідне зростання ризику формування аневризми і тромбу ЛШ спостерігається при перевищенні оптимальної точки розподілу рівня фактора Віллебранда (cut-off point – 0,96 од/мл; AUC ROC – $0,592\pm 0,032$; чутливість – 58,93%; специфічність – 83,29%; $p=0,023$), ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (cut-off point – 65,1%; AUC ROC – $0,584\pm 0,052$; чутливість – 69,41%; специфічність – 52,30%; $p=0,037$) на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень вмісту протеїну С (cut-off point – 45,2%; AUC ROC – $0,579\pm 0,044$; чутливість – 52,72%; специфічність – 63,54%; $p=0,014$), що зображено на рис. 6.7.

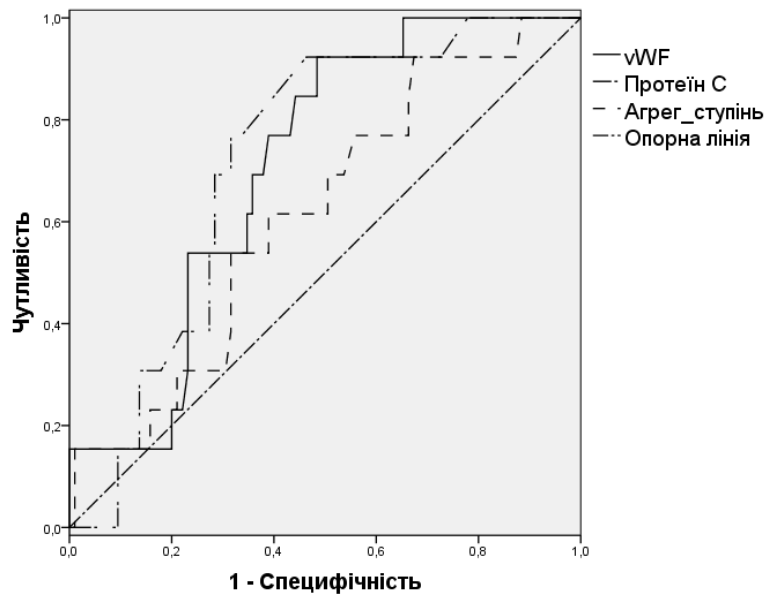


Рис. 6.7. ROC-криві прогностичної значущості маркерів стану позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу у хворих на Q-ІМ щодо формування аневризми і тромбу лівого шлуночка.

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, які мають достовірне ($p<0,05$) прогностичне значення щодо формування аневризми з тромбом ЛШ у гострому періоді Q-ІМ. Залежними прогностичними факторами ризику

формування аневризми з тромбом ЛШ виявились середня ЧСС за добу (BP=2,12; 95% ДІ=1,13-3,98; p=0,031), сумарна кількість подвійних 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), ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (BP=1,96; 95% ДІ=1,36-2,83; p=0,035), вміст протеїну С (BP=2,08; 95% ДІ=1,09-3,95; p=0,023).

При побудові багатофакторної 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. 6.8).

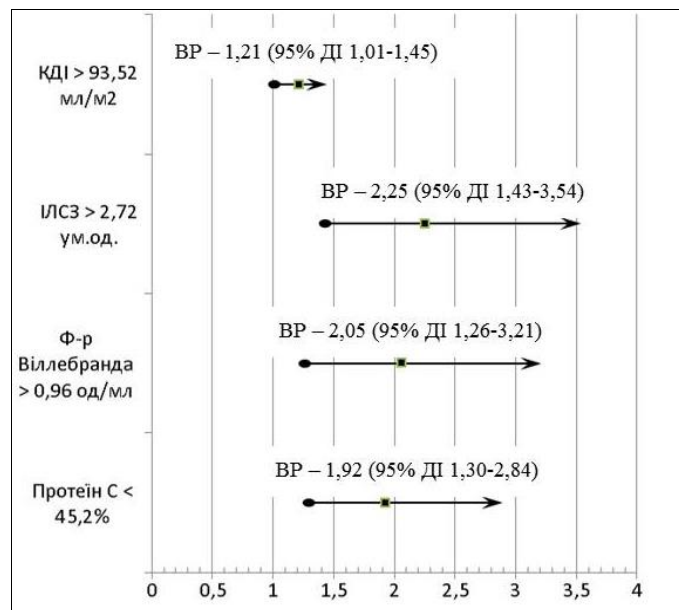


Рис. 6.8. Незалежні предиктори формування аневризми і тромбу лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Результати багатофакторної моделі Кокса щодо формування аневризми і тромбу ЛШ у гострому періоді Q-ІМ надали змогу встановити, що при відхиленні від оптимальної точки розподілу кінцево-діастолічного індексу > 93,52 мл/м² на одиницю ризик формування аневризми з тромбом

ЛШ достовірно збільшується в 1,21 раза (95% ДІ 1,01-1,45; $p=0,043$), індексу локальної скорочувальної здатності $> 2,72$ 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; $p=0,023$), протеїну С $< 45,2\%$ – в 1,92 раза (95% ДІ 1,30-2,84; $p=0,035$).

6.3. Визначення незалежних предикторів госпітальної летальності у хворих на Q-інфаркт міокарда

Результати ROC-аналізу показників комбінованого добового моніторингу ЕКГ щодо їх прогностичної значущості відносно госпітальної летальності хворих на Q-ІМ наведено на рис. 6.9.

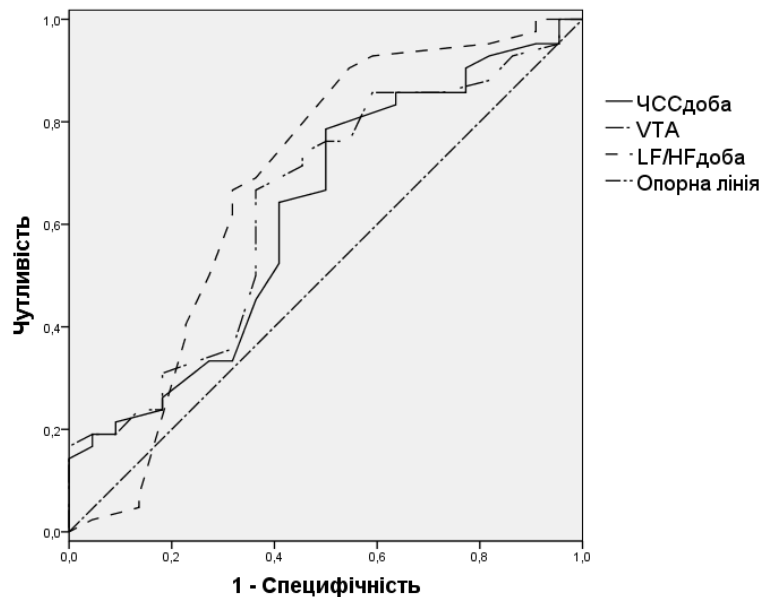


Рис. 6.9. ROC-криві прогностичної значущості показників моніторингу ЕКГ у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо госпітальної летальності.

Встановлено, що ризик госпітальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу ЧСС за добу (cut-off point – 79 уд/хв; AUC ROC – $0,689 \pm 0,050$; чутливість – 81,82%; специфічність – 58,49%; $p=0,0002$), сумарної кількості епізодів

вентрикулярної тахікардії (cut-off point – 12,3 еп/доб; AUC ROC – $0,612 \pm 0,069$; чутливість – 100%; специфічність – 29,4%; $p=0,01$) та співвідношення LF/HF за добу (cut-off point – 2,47 ум.од.; AUC ROC – $0,616 \pm 0,059$; чутливість – 77,27%; специфічність – 46,54%; $p=0,05$).

Результати ROC-аналізу показників еходоплеркардіографії у хворих на Q-інфаркт міокарда наведені на рис. 6.10.

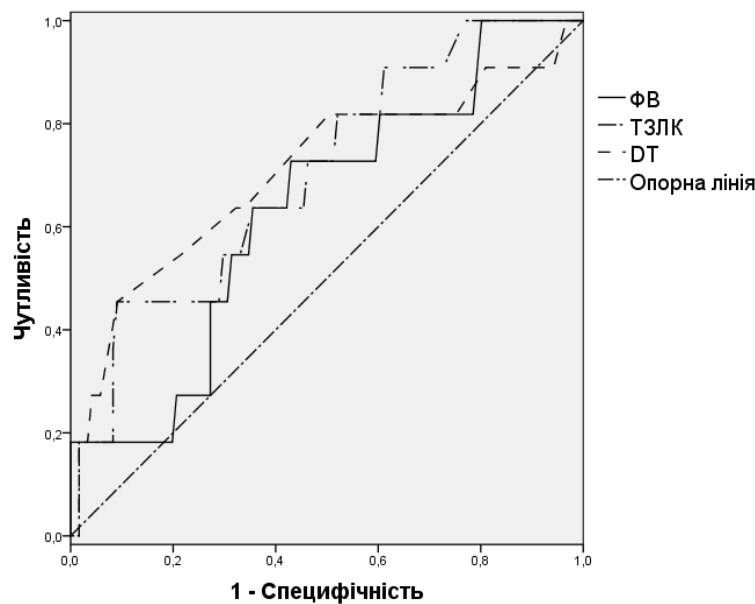


Рис. 6.10. ROC-криві прогностичної значущості показників еходоплеркардіографії у хворих на на Q-інфаркт міокарда щодо госпітальної летальності.

Встановлено, що ризик госпітальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу тиску заклинювання легеневих капілярів (cut-off point – 12,56 мм рт.ст.; AUC ROC – $0,683 \pm 0,083$; чутливість – 41,67%; специфічність – 92,27%; $p=0,0028$) на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень фракції викиду (cut-off point – 34,87%; AUC ROC – $0,612 \pm 0,084$; чутливість – 75,0%; специфічність – 51,03%; $p=0,018$) та часу уповільнення періоду раннього наповнення ЛШ (cut-off point – 139,17 мс; AUC ROC – $0,729 \pm 0,063$; чутливість – 65,0%; специфічність – 71,98%; $p=0,0003$).

ROC-криві прогностичної значущості маркерів стану позаклітинного матриксу і системного запалення зображено на рис. 6.11.

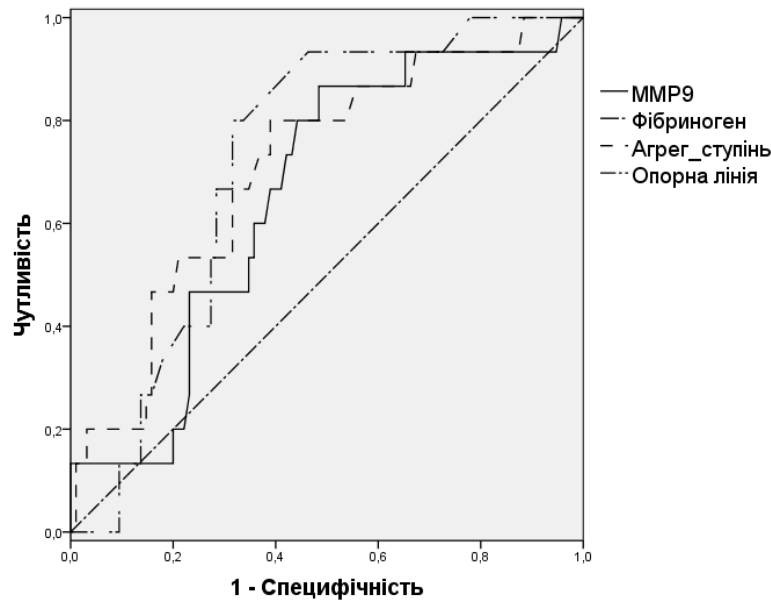


Рис. 6.11. ROC-криві прогностичної значущості маркерів стану позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо госпітальної летальності.

Виявлено, що вірогідне зростання ризику госпітальної летальності зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу рівня ММП-9 (cut-off point – 108,8 нг/мл; AUC ROC – $0,629 \pm 0,114$; чутливість – 55,56%; специфічність – 75,90%; $p=0,024$), фібриногену (cut-off point – 4,91 г/л; AUC ROC – $0,560 \pm 0,056$; чутливість – 85,71%; специфічність – 33,10%; $p=0,029$); ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (cut-off point – 67,1%; AUC ROC – $0,612 \pm 0,084$; чутливість – 75,00%; специфічність – 51,03%; $p=0,018$).

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне ($p < 0,05$) прогностичне значення щодо госпітальної летальності у хворих на Q-інфаркт міокарда: середня частота серцевих скорочень за добу ($BP=2,63$; 95% ДІ=1,67-4,15; $p=0,028$), сумарна кількість епізодів шлуночкової тахікардії за добу ($BP=2,34$; 95% ДІ=1,35-4,06; $p=0,002$), співвідношення

LF/HF за добу (BP=2,21; 95% ДІ=1,34-3,65; p=0,014), фракція викиду лівого шлуночка (BP=3,27; 95% ДІ=2,16-4,95; p=0,031), тиск заклинювання легневих капілярів (BP=2,95; 95% ДІ=1,69-5,14; p=0,012), час уповільнення періоду раннього наповнення лівого шлуночка (BP=1,99; 95% ДІ=1,22-3,25; p=0,036), рівень матричної металопротеїнази-9 (BP=1,78; 95% ДІ=1,08-2,94; p=0,006), фібриногену (BP=2,15; 95% ДІ=1,19-3,59; p=0,001), ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (BP=2,32; 95% ДІ=1,50-3,59; p=0,009).

При побудові багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса визначено фактори, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик і є незалежними предикторами госпітальної летальності хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (рис. 6.12).

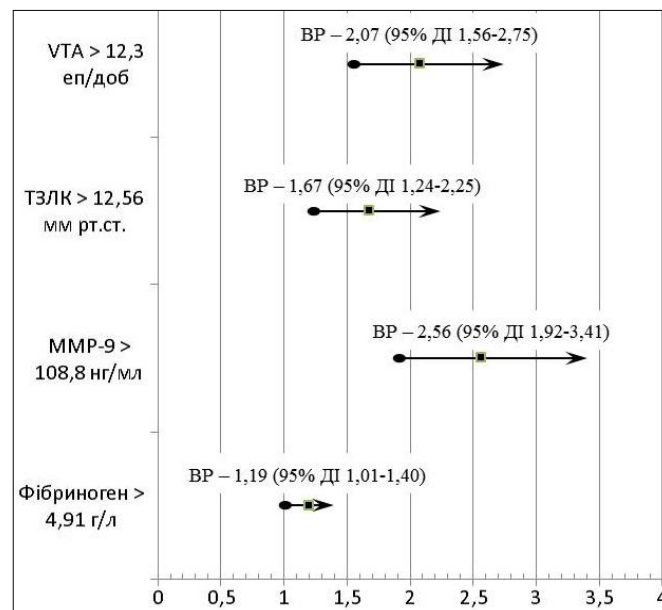


Рис. 6.12. Незалежні предиктори госпітальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда.

Результати багатофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса свідчать, що при відхиленні від оптимальної точки розподілу сумарної кількості епізодів вентрикулярної тахікардії за добу > 12,3 еп/доб на одиницю ризик госпітальної летальності у хворих на Q-ІМ достовірно збільшується у 2,07 раза (95% ДІ 1,56-2,75; p=0,014), тиску

заклинювання легеневих капілярів $> 12,56$ мм рт.ст. – в 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 – в 1,19 раза (95% ДІ 1,01-1,40; $p=0,043$).

6.4. Визначення незалежних предикторів смертності хворих впродовж року після Q-інфаркту міокарда

Для відбору чинників, які мають прогностичний потенціал щодо досягнення кінцевої точки впродовж року після Q-ІМ, був проведений ROC-аналіз.

ROC-криві прогностичної значущості показників комбінованого добового моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми наведено на рис. 6.13.

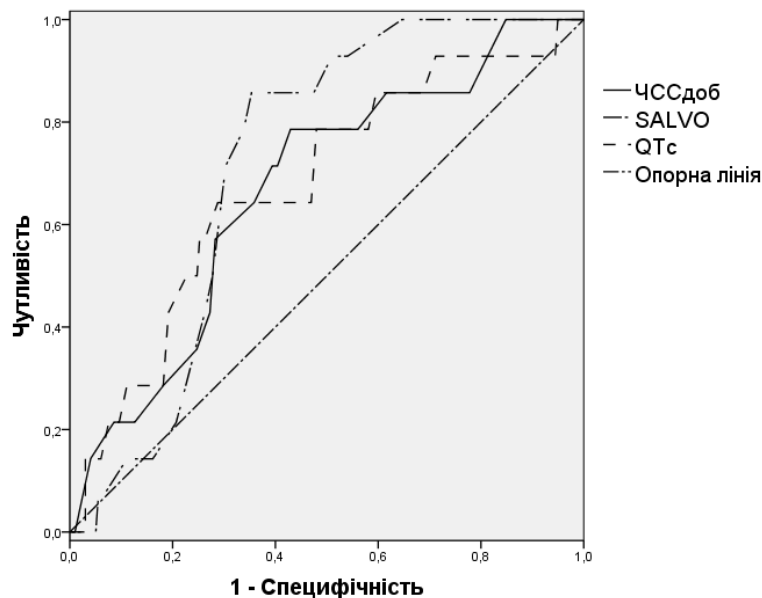


Рис. 6.13. ROC-криві прогностичної значущості показників комбінованого добового моніторингу АТ та ЕКГ у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо смертності впродовж року.

Встановлено, що ризик досягнення кінцевої точки зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу ЧСС за добу (cut-off point –

76 уд/хв; AUC ROC – $0,718 \pm 0,059$; чутливість – 82,35%; специфічність – 59,75%; $p=0,0002$), сумарної кількості групових вентрикулярних екстрасистол (SALVO) (cut-off point – 15,3 еп/доб; AUC ROC – $0,747 \pm 0,037$; чутливість – 88,24%; специфічність – 64,40%; $p < 0,0001$) та тривалості корегованого інтервалу QT (cut-off point – 510,2 мс; AUC ROC – $0,581 \pm 0,071$; чутливість – 73,33%; специфічність – 46,37%; $p=0,028$).

Результати ROC-аналізу показників еходоплеркардіографії представлено на рис. 6.14.

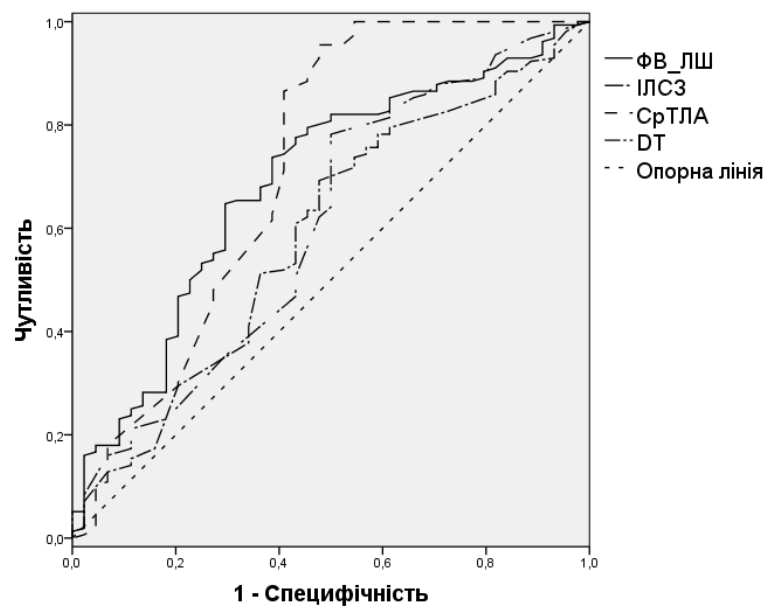


Рис. 6.14. ROC-криві прогностичної значущості показників еходоплеркардіографії у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо смертності впродовж року.

Встановлено, що ризик досягнення кінцевої точки зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу індексу локальної скорочувальної здатності (cut-off point – 2,51 ум.од.; AUC ROC – $0,589 \pm 0,060$; чутливість – 100%; специфічність – 24,46%; $p < 0,013$) ЛШ, середнього тиску у легеневій артерії (cut-off point – 48,7 мм рт.ст.; AUC ROC – $0,613 \pm 0,067$; чутливість – 52,94%; специфічність – 70,27%; $p=0,009$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень фракції викиду

(cut-off point – 37,30%; AUC ROC – $0,598 \pm 0,031$; чутливість – 33,33%; специфічність – 93,4%; $p=0,038$) та часу уповільнення періоду раннього наповнення (DT) (cut-off point – 136,41 мс; AUC ROC – $0,571 \pm 0,071$; чутливість – 58,82%; специфічність – 56,04%; $p=0,05$) ЛШ.

ROC-аналіз прогностичної значущості маркерів стану позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу продемонстровано на рис. 6.15.

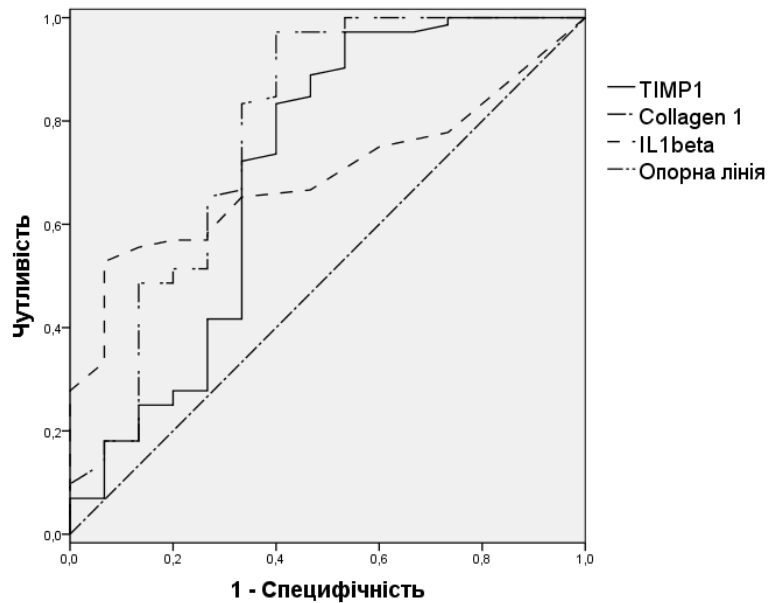


Рис. 6.15. ROC-криві прогностичної значущості маркерів стану позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда щодо госпітальної летальності.

Виявлено, що вірогідне збільшення ризику досягнення кінцевої точки зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу рівня колагену I типу (cut-off point – 79,3 нг/мл; AUC ROC – $0,643 \pm 0,122$; чутливість – 57,14%; специфічність – 81,48%; $p=0,024$), інтерлейкіну-1-бета (cut-off point – 5,21 нг/мл; AUC ROC – $0,654 \pm 0,067$; чутливість – 100%; специфічність – 41,25%; $p=0,022$) на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень ТІМП-1 (cut-off point – 56,8 нг/мл; AUC ROC – $0,520 \pm 0,012$; чутливість – 30,0%; специфічність – 98,78%; $p=0,008$).

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що достовірне ($p < 0,05$) прогностичне значення щодо смертності хворих впродовж року після Q-ІМ мають середня ЧСС за добу (BP=1,98; 95% ДІ=1,18-3,31; $p=0,007$), сумарна кількість епізодів групової вентрикулярної екстрасистолії за добу (BP=3,45; 95% ДІ=2,38-5,01; $p=0,014$), тривалість інтервалу QTc (BP=2,56; 95% ДІ=1,92-3,42; $p=0,032$), фракція викиду ЛШ (BP=2,95; 95% ДІ=2,07-4,20; $p=0,011$), індекс локальної скорочувальної здатності (BP=3,03; 95% ДІ=1,68-5,47; $p=0,042$), середній тиск у легеневій артерії (BP=2,77; 95% ДІ=1,68-4,55; $p=0,009$), час уповільнення періоду раннього наповнення (BP=1,73; 95% ДІ=1,20-2,49; $p=0,037$), рівень ТІМП-1 (BP=2,12; 95% ДІ=1,26-3,56; $p=0,023$), колагену І типу (BP=2,79; 95% ДІ=1,98-3,92; $p=0,012$), ІЛ-1-бета (BP=2,23; 95% ДІ=1,59-3,12; $p=0,005$).

При побудові багатфакторної моделі пропорційних ризиків Кокса (рис. 6.16) визначено фактори, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик і є незалежними предикторами смертності хворих впродовж року після Q-ІМ.

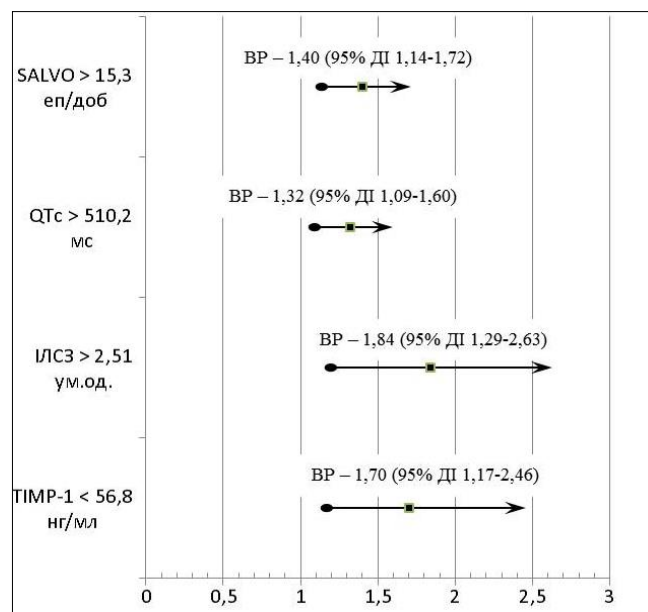


Рис. 6.16. Незалежні предиктори смертності хворих впродовж року після Q-інфаркту міокарда.

Встановлено, що при відхиленні оптимальної точки розподілу сумарної кількості епізодів групової вентрикулярної екстрасистолії за добу $> 15,3$ еп/доб на одиницю ризик річної смертності у хворих на Q-ІМ достовірно збільшується в 1,4 раза (95% ДІ 1,14-1,72; $p=0,032$), тривалості інтервалу QTc $> 510,2$ мс – в 1,32 раза (95% ДІ 1,09-1,60; $p=0,017$), індексу локальної скорочувальної здатності міокарда ЛШ $> 2,51$ ум.од. – в 1,84 раза (95% ДІ 1,29-2,63; $p=0,014$), рівня ТІМП-1 $< 56,8$ нг/мл – в 1,70 раза (95% ДІ 1,17-2,46; $p=0,022$).

Отже, у хворих на Q-ІМ у гострому періоді незалежними предикторами формування аневризми ЛШ є такі фактори: тривалість інтервалу QTc $> 498,3$ мс, ІС $> 0,45$ ум.од., ІЛСЗ $> 2,49$ ум.од., рівень ММП-9 $> 105,1$ нг/мл, ІЛ-6 $> 9,37$ пг/мл; незалежними предикторами формування аневризми і тромбу ЛШ є такі фактори: КДІ $> 93,52$ мл/м², ІЛСЗ $> 2,72$ ум.од., фактор Віллебранда $> 0,96$ од/мл, протеїн С $< 45,2\%$; незалежними предикторами госпітальної летальності хворих на Q-ІМ виявились VTA за добу $> 12,3$ еп/доб, ТЗЛК $> 12,56$ мм рт.ст., рівень ММП-9 $> 108,8$ нг/мл, фібриногену $> 4,91$ г/л; незалежними предикторами смертності хворих впродовж року після Q-ІМ: сумарна кількість епізодів SALVO $> 15,3$ еп/доб, тривалість інтервалу QTc $> 510,2$ мс, ІЛСЗ $> 2,51$ ум.од., ТІМП-1 $< 56,8$ нг/мл.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

Для оцінки ефективності комплексного лікування хворих на гострий Q-ІМ нами проведено субаналіз за видами терапевтичних втручань: тромболітична, антиагрегантна, антикоагулянтна, гіполіпідемічна терапія, блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністи альдостерону та бета-адреноблокатори.

7.1. Субаналіз ефективності тромболітичної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

Для оцінки ефективності реперфузії під впливом ТЛТ використовували неінвазивні критерії: швидке усунення больового синдрому, наявність реперфузійного синдрому під час або одразу після ТЛТ, зменшення амплітуди елевації сегмента ST на ЕКГ на 50% і більше впродовж 2 годин від початку ТЛТ. Ефективної реперфузії вдалось досягнути у 72,4% випадків (97 пацієнтів). В групі до 2 годин – 91% (40 хворих), від 2 до 6 годин – 80,8% (42 пацієнти), від 6 до 12 годин – 39,5% (15 хворих). Оцінити якість реперфузії за станом коронарного кровотоку (шкала ТІМІ) не було технічної можливості у зв'язку з відсутністю в центрі ангиографа. Ефективність лікувальної тактики оцінювали впродовж госпітального періоду та року з 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, аналізували за допомогою методу Каплана-Мейєра з розрахунком Log-rank-тесту.

При порівнянні виживаності впродовж госпітального періоду у групі хворих, які отримали ТЛТ до 2 годин та від 2 до 6 годин, достовірної

різниці за Log-rank-тестом (рис. 7.1) не встановлено ($p=0,063$), на відміну від хворих, яким застосовували ТЛТ від 6 до 12 годин ($p=0,003$) та групи спостереження ($p=0,021$). При зіставленні виживаності хворих з групи, яка отримала ТЛТ від 2 до 6 годин, достовірні відмінності встановлено з групою від 6 до 12 годин ($p=0,007$) та групою порівняння ($p=0,039$). Достовірних відмінностей між групою ТЛТ від 6 до 12 годин і групою зіставлення не виявлено.

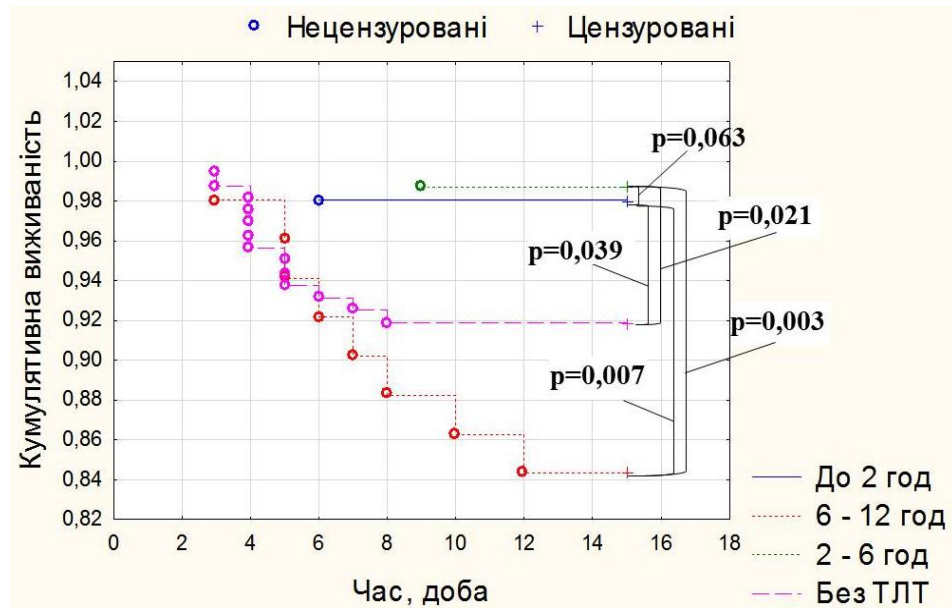


Рис. 7.1. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від часу до проведення тромболітичної терапії.

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 впродовж року у групі хворих, які отримали ТЛТ до 2 годин, достовірні розбіжності встановлено з групою пацієнтів, яким застосовували ТЛТ від 6 до 12 годин ($p=0,018$), і групою

зіставлення ($p=0,034$). При порівнянні річної виживаності (рис. 7.2) хворих, які отримали ТЛТ від 2 до 6 годин, достовірні відмінності встановлено з групою від 6 до 12 годин ($p=0,009$) та групою зіставлення ($p=0,012$).

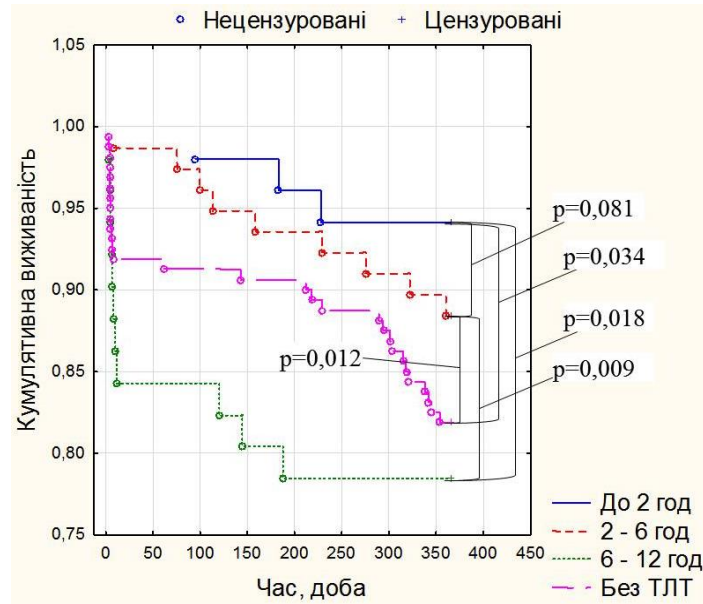


Рис. 7.2. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від часу до проведення тромболітичної терапії.

В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що застосування ТЛТ до 2 годин знижує відносний ризик смерті впродовж року в 1,2 раза (95% ДІ 1,02-1,41; $p=0,025$) порівняно із застосуванням ТЛТ у терміни від 6 до 12 годин та в 1,15 раза (95% ДІ 1,04-1,27; $p=0,006$) – якщо ТЛТ не використовується.

Отже, найефективнішою тактикою щодо зменшення госпітальної летальності і 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 і смертність впродовж року були зіставні з групою порівняння.

Ефективність застосування ТЛТ щодо формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. Використовували кінцеву точку – формування аневризми ЛШ.

Кумулятивний ризик формування АЛШ (рис. 7.3) в залежності від часу до проведення ТЛТ у гострому періоді Q-інфаркту міокарда аналізували за допомогою методу Каплана-Мейєра з розрахунком Log-rank-тесту.

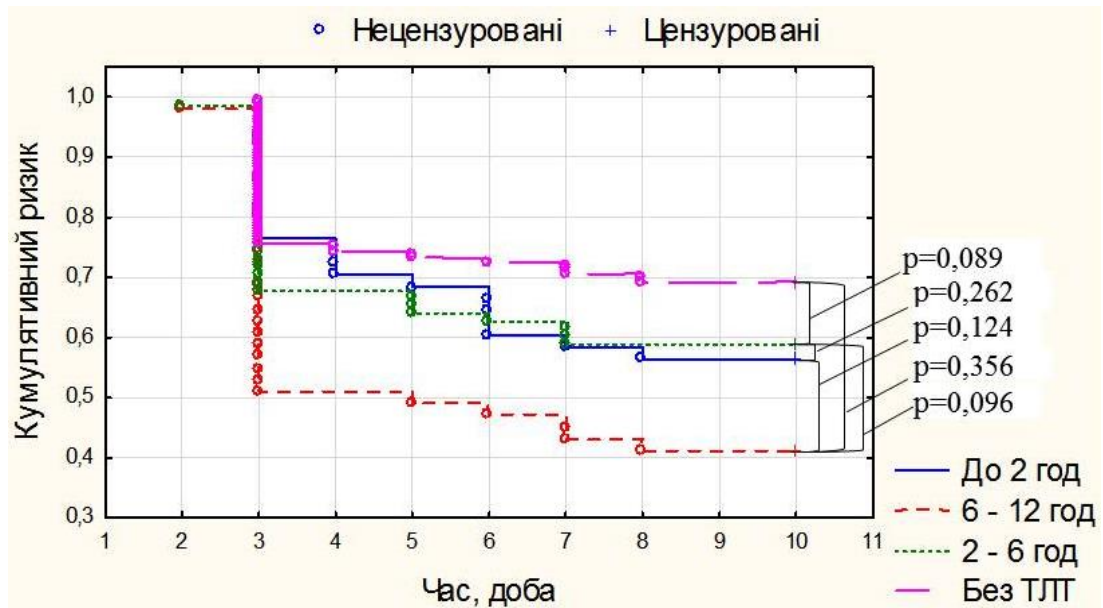


Рис. 7.3. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від часу до проведення тромболітичної терапії.

При порівнянні кумулятивного ризику формування аневризми ЛШ у групах хворих, які отримали ТЛТ в залежності від експозиції від початку Q-ІМ, достовірних розбіжностей не встановлено, Тобто аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували ТЛТ, так і без ТЛТ.

Вплив ТЛТ на формування аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. В якості кінцевої точки використовували формування аневризми з тромбом ЛШ. Кумулятивний ризик формування АЛШТ залежно від експозиції від початку захворювання до проведення ТЛТ у гострому періоді аналізували за допомогою методу Каплана-Мейєра. За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю між групою хворих, які отримали ТЛТ від

6 до 12 годин від початку захворювання (рис. 7.4), та групами до 2 годин ($p=0,016$) і від 2 до 6 годин ($p=0,042$).

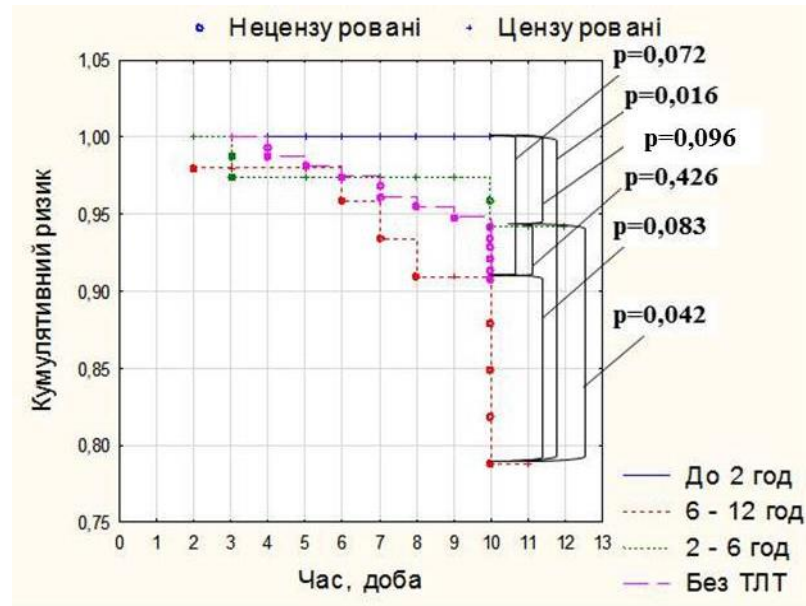


Рис. 7.4. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від часу до проведення тромболітичної терапії.

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 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; $p=0,022$).

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали ТЛТ до 2 годин від початку захворювання, спостерігались найкращі результати госпітальної та річної виживаності, зменшення ризику формування аневризми з тромбом ЛШ, нами додатково проведено аналіз динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

В групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали ТЛТ до 2 годин, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження середньої ЧСС за нічний період

(на 11,3%; $p=0,043$), низькочастотних компонентів спектру: LF за добу (на 29,5%; $p=0,006$), денний (на 32,4%; $p=0,028$) і нічний (на 33,7%; $p=0,003$) період, та співвідношення LF/HF за добу (на 42,7%; $p<0,001$) і денний (на 44,6%; $p<0,001$) період на тлі суттєвого підвищення SDNN за добу (на 36,4%; $p=0,024$), денний (на 42,9%; $p=0,008$) і нічний (на 30,7%; $p=0,027$) період, SDANN за добу (на 37,5%; $p=0,032$), денний (на 38,2%; $p=0,046$) і нічний (на 39,1%; $p=0,037$) період, рNN50 за добу (на 42,9%; $p=0,003$) і денний (на 91,2%; $p=0,005$) період, ТІ за добу (на 39,4%; $p=0,042$), денний (на 28,1%; $p=0,033$) і нічний (на 38,6%; $p=0,024$) період.

Проведення аналізу ектопічної активності серця дало змогу встановити у групі хворих на Q-ІМ, які отримали ТЛТ до 2 годин, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, достовірне зниження епізодів SVE (на 31,4%; $p=0,008$), SVT (на 32,7%; $p=0,004$), VE (на 46,0%; $p<0,001$), COUPL (на 40,6%; $p=0,007$), SALVO (на 69,1%; $p=0,005$), RonT (на 53,5%; $p=0,001$), BIGEM (на 65,3%; $p=0,009$), VTA (на 81,1%; $p=0,003$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 12,2%; $p=0,022$).

Під час аналізу структурно-функціональних показників серця на 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували ТЛТ до 2 годин, встановлено достовірне зменшення КДО (на 9,9%; $p=0,031$), КСО (на 12,9%; $p=0,024$) ЛШ, ІС (на 23,5%; $p=0,045$), ІЛСЗ (на 17,7%; $p=0,018$), КДТ (на 13,9%; $p=0,05$) ЛШ, ІЖМ (на 37,5%; $p=0,019$), СТЛА (на 24,6%; $p=0,026$), ТЗЛК (на 36,4%; $p=0,042$), співвідношення VE/VA (на 32,6%; $p=0,021$) на тлі вірогідного зростання ВТС (на 19,5%; $p=0,032$), УО (на 16,7%; $p=0,019$) та УІ (на 26,8%; $p=0,22$), СІ (на 15,0%; $p=0,041$), ФВ (на 29,6%; $p=0,027$), ІСМ (на 18,1%; $p=0,039$), ІVRT (на 11,3%; $p=0,011$), ДТ (на 21,2%; $p=0,033$).

Аналіз значень гуморальних показників на 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували ТЛТ до 2 годин, дозволив встановити достовірне зростання рівня ТІМП-1 (на 30,5%;

$p=0,021$), протеїну С (на 44,7%; $p=0,006$), часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (на 90,2%; $p=0,008$), на тлі суттєвого зниження вмісту ІЛ-6 (на 19,3%; $p=0,035$), ІЛ-1-бета (на 21,5%; $p=0,012$), фактора Віллебранда (на 24,2%; $p=0,040$), фібриногену (на 12,8%; $p=0,018$), молекул адгезії sVCAM-1 (на 11,2%; $p=0,037$), ступеня (на 55,4%; $p=0,004$) і швидкості (на 46,6%; $p=0,012$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, що свідчить про зниження активності деградації сполучної тканини (ТІМП-1), маркерів системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета, фактор Віллебранда), прокоагулянтів (фібриноген, sVCAM-1), агрегаційних властивостей крові на тлі підвищення рівня антикоагулянта (протеїну С).

Таким чином, аналіз ефективності ТЛТ у хворих на гострий Q-ІМ в залежності від терміну проведення показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, зниження ризику формування аневризми і тромбу ЛШ при застосуванні у перші 2 години від початку захворювання, що асоціювалось зі зростанням часових показників ВСР (SDNN, SDANN, рNN50) і парасимпатичного компоненту спектру (ТІ, НF), на тлі зниження значень середньодобової ЧСС, та складових спектру симпатичного походження (LФ, LФ/НF); зменшенням кількості поодиноких суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол, парних, групових, ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, пароксизмів суправентрикулярної і вентрикулярної тахікардії, тривалості інтервалу QТс; зменшенням дилатації (КДО, КСО) і сферизації (ІС) ЛШ, кінцево-діастолічного тиску, жорсткості міокарда (ІЖМ), середнього тиску у легеневій артерії і тиску заклинювання легеневих капілярів; зростанням глобальної систолічної (УО, УІ, СІ, ФВ, ІСМ), локальної скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ; покращенням діастолічної функції ЛШ (VE/VA, ІVRT, DT); зниженням активності деградації сполучної тканини (ТІМП-1), маркерів системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета, фактор Віллебранда), прокоагулянтів (фібриноген, sVCAM-1) та

агрегаційного потенціалу, на тлі підвищення антикоагуляційного (протеїну С) потенціалу.

7.2. Субаналіз ефективності антиагрегантної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

За результатами Log-rank-тесту, в результаті порівняння виживаності впродовж госпітального періоду суттєвої різниці між групами хворих, які приймали подвійну антиагрегантну терапію, пацієнтами, яких лікували аспірином, та хворими, яких лікували клопідогрелем, не встановлено (рис. 7.5).



Рис. 7.5. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму антиагрегантної терапії.

При порівнянні виживаності впродовж року у групі хворих, які отримали подвійну антиагрегантну терапію (аспірин і клопідогрель), та пацієнтами, яких лікували клопідогрелем, достовірних розбіжностей не встановлено ($p=0,184$), на відміну від хворих, яких лікували аспірином ($p=0,009$); переважання виживаності пацієнтів з групи клопідогрелю порівняно з групою аспірину також була достовірною ($p=0,029$).

Річну виживаність хворих на Q-ІМ в залежності від режиму антиагрегантної терапії зображено на рис. 7.6.

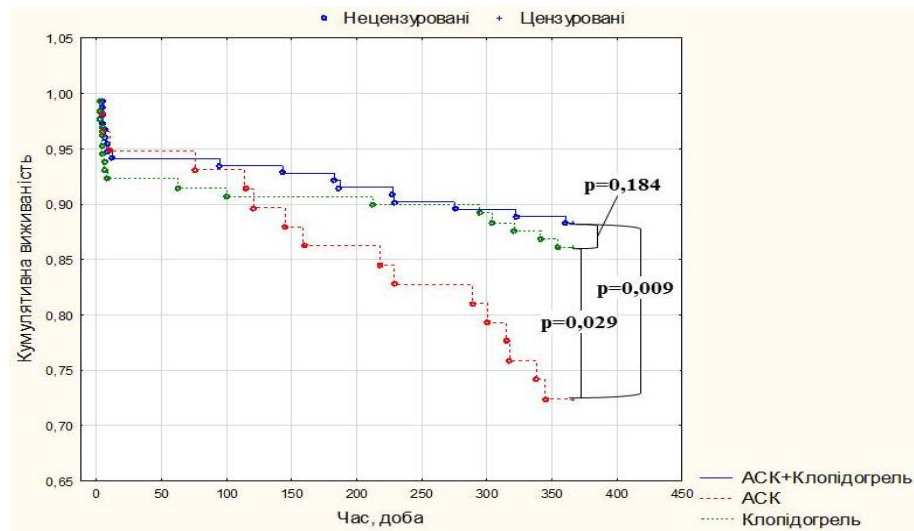


Рис. 7.6. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму антиагрегантної терапії.

В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що, порівняно з лікуванням аспірином, подвійна антиагрегантна терапія (аспірин і клопідогрель) достовірно знижує відносний ризик смерті впродовж року 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; $p=0,026$).

Кумулятивний ризик застосування різних режимів антиагрегантної терапії щодо формування АЛШ у хворих на Q-ІМ наведено на рис. 7.7.

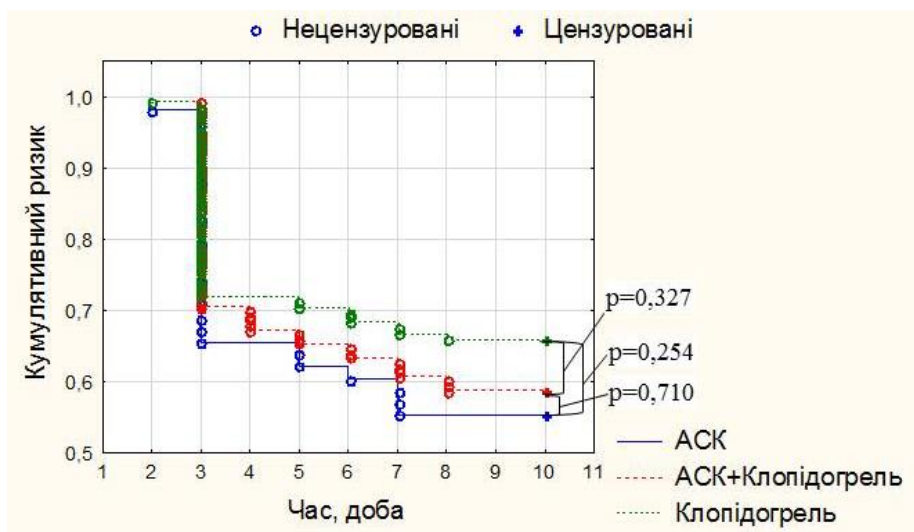


Рис. 7.7. Кумулятивний ризик формування гострої АЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму антиагрегантної терапії.

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

Кумулятивний ризик формування аневризми з тромбом ЛШ при застосуванні різних режимів антиагрегантної терапії у хворих на Q-ІМ (рис. 7.8) оцінювали впродовж госпітального періоду.

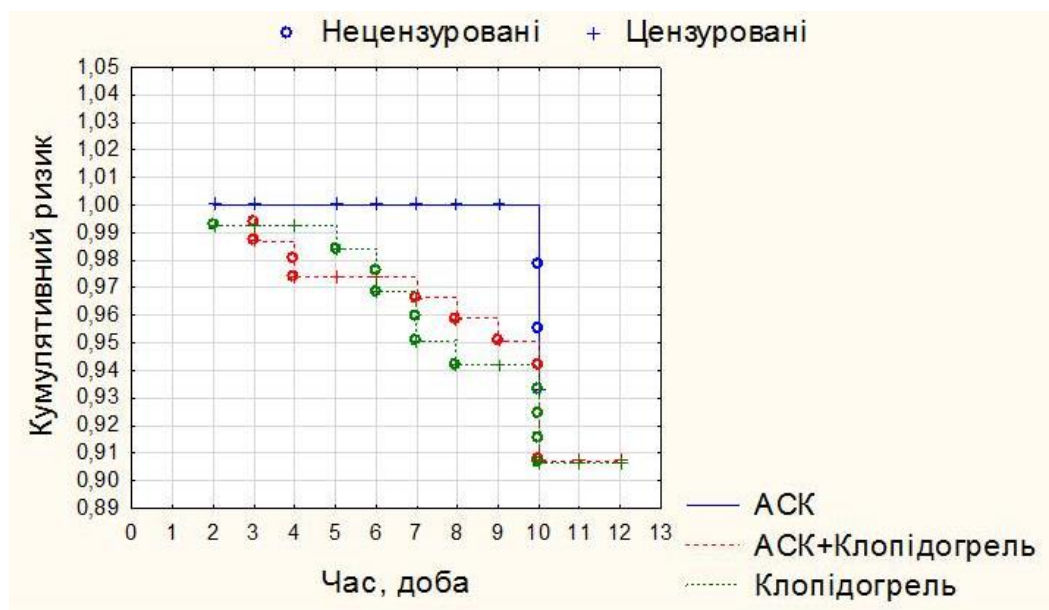


Рис. 7.8. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму антиагрегантної терапії.

При порівнянні кумулятивного ризику формування аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від режиму антиагрегантної терапії достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, Тобто аневризма ЛШ з тромбом з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували подвійну антиагрегантну терапію, так і при застосуванні кожного антиагреганту окремо.

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали подвійну антиагрегантну терапію, спостерігались найкращі результати госпітальної і річної виживаності, то нами додатково проведено аналіз динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

При вивченні динаміки показників ВСР у хворих на Q-ІМ під впливом подвійної антиагрегантної терапії у групі хворих, які отримали подвійну антиагрегантну терапію, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне підвищення SDNN за добу (на 30,5%; $p=0,037$) і нічний (на 27,5%; $p=0,021$) період, рNN50 за добу (на 31,6%; $p=0,011$) і нічний (на 58,3%; $p=0,017$) період, ТІ за денний (на 44,8%; $p=0,009$) і нічний (на 40,0%; $p=0,018$) період, на тлі суттєвого зниження LF за добу (на 25,6%; $p=0,008$), денний (на 22,6%; $p=0,005$) і нічний (на 25,4%; $p=0,013$) період, та співвідношення LF/HF за добу (на 45,2%; $p=0,009$), денний (на 46,6%; $p=0,020$) і нічний (на 42,8%; $p=0,033$) період.

У групі хворих, які отримали подвійну антиагрегантну терапію, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження епізодів SVE (на 27,5%; $p=0,012$), VE (на 39,4%; $p=0,028$), SALVO (на 60,0%; $p=0,009$), RonT (на 39,4%; $p=0,014$), BIGEM (на 40,8%; $p=0,010$), VTA (на 66,7%; $p=0,005$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 13,8%; $p=0,044$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували подвійну антиагрегантну терапію, встановлено достовірне зменшення КДО ЛШ (на 8,9%; $p=0,043$), ІЛСЗ (на 34,2%; $p=0,023$), КДТ (на 19,8%; $p=0,021$) ЛШ, СТЛА (на 28,5%; $p=0,038$), співвідношення VE/VA (на 42,4%; $p=0,009$), на тлі вірогідного зростання УО (на 19,6%; $p=0,011$) та УІ (на 25,2%; $p=0,32$), СІ (на 19,8%; $p=0,039$), ФВ (на 32,8%; $p=0,039$), IVRT (на 12,4%; $p=0,042$), DT (на 25,1%; $p=0,042$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували подвійну антиагрегантну терапію, встановлено достовірне зростання рівня протеїну С (на 28,2%; $p=0,024$) і часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (у 2,1 рази, $p=0,003$), на тлі суттєвого зниження вмісту інтерлейкіну-6 (на 24,4%; $p=0,024$), фактора Віллебранда (на 16,1%; $p=0,038$), фібриногену (на 12,9%; $p=0,021$), молекул адгезії sVCAM-1 (на 10,6%; $p=0,029$), ступеня (на 58,9%; $p=0,007$) і швидкості (на 57,2%; $p=0,001$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Означені зміни відображають зниження активності маркерів системного запалення (ІЛ-6, фактор Віллебранда), зменшення коагуляційного (фібриноген, sVCAM-1) та агрегаційного (ступінь і швидкість адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів) потенціалу крові, на тлі підвищення рівня антикоагулянта (протеїну С).

Отже, аналіз ефективності подвійної антиагрегантної терапії у хворих на гострий Q-ІМ показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, що супроводжується зростанням часових показників ВСР (SDNN, рNN50) і парасимпатичного компонента спектру (ТІ, НF) на тлі зниження значень середньодобової ЧСС і складових спектру симпатичного походження (LF, LF/HF); зменшенням кількості поодиноких суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол, групових, ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, пароксизмів вентрикулярної тахікардії, тривалості інтервалу QTc; зменшенням дилатації ЛШ (КДО), кінцево-діастолічного тиску, середнього тиску у легеневій артерії; зростанням глобальної систолічної (УО, УІ, СІ, ФВ, ІСМ), локальної скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ (VE/VA, IVRT, DT); зниженням активності маркерів системного запалення (ІЛ-6, фактор Віллебранда), прокоагулянтів (фібриноген, sVCAM-1) та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, на тлі підвищення антикоагуляційного (протеїну С) потенціалу.

7.3. Субаналіз ефективності антикоагулянтної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

Вживаність хворих на гострий Q-ІМ під впливом антикоагулянтної терапії впродовж госпітального періоду зображено на рис. 7.9.

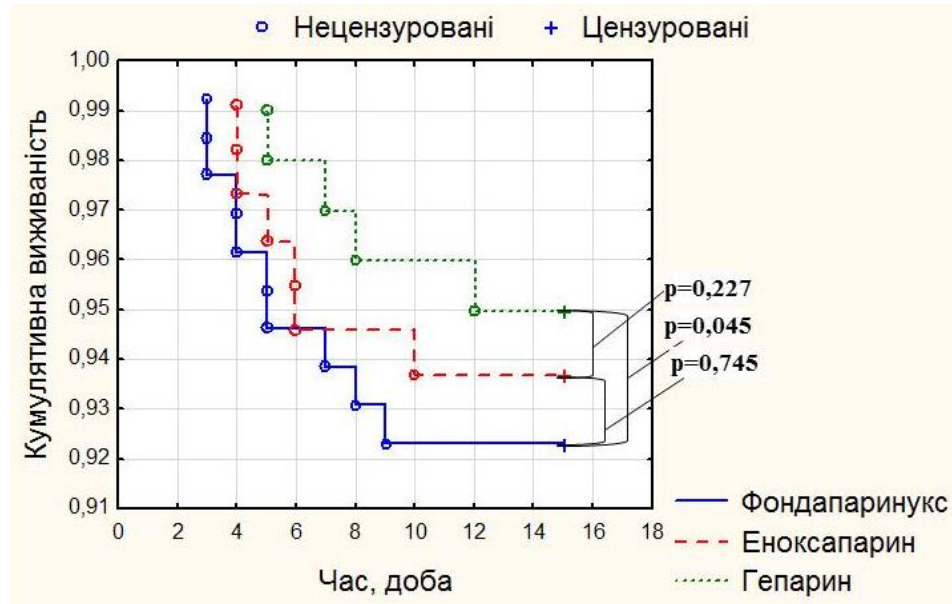


Рис. 7.9. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від антикоагулянтної терапії.

За результатами Log-rank-тесту, виживаність впродовж госпітального періоду була достовірно вище у групі, де застосовували нефракціонований гепарин, порівняно з пацієнтами, які отримали фондапаринукс ($p=0,045$), та мала тенденцію до переважання порівняно з хворими, яких лікували із застосуванням еноксапарину ($p=0,227$). Достовірної різниці між групами хворих, які приймали фондапаринукс та еноксапарин, не встановлено ($p=0,745$).

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 (рис. 7.10), вірогідних відмінностей виживаності хворих, які отримали фондапаринукс, еноксапарин і нефракціонований гепарин, не встановлено.

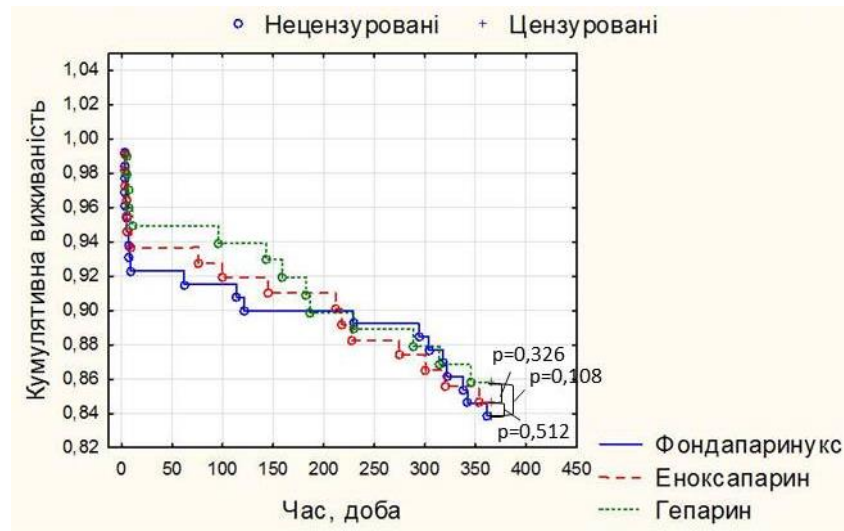


Рис. 7.10. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від антикоагулянтної терапії.

Отже, найефективнішою впродовж госпітального періоду була тактика застосування нефракціонованого гепарину під час лікування Q-ІМ.

Кумулятивний ризик формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ під впливом різних антикоагулянтів (рис. 7.11) оцінювали впродовж госпітального періоду.

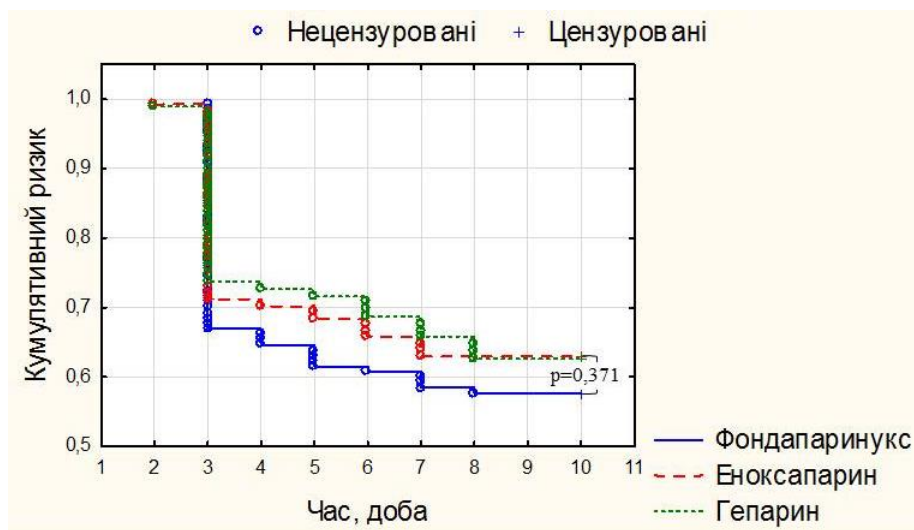


Рис. 7.11. Кумулятивний ризик формування гострої АЛШ у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від антикоагулянтної терапії.

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 низькомолекулярний або нефракціонований гепарин.

Ефективність застосування різних антикоагулянтів щодо формування аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування аневризми з тромбом ЛШ у групах хворих на Q-ІМ, в залежності від антикоагулянтної терапії, достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, Тобто аневризма ЛШ з тромбом з однаковою частотою виникала у хворих на Q-ІМ, яким застосовували низькомолекулярний або нефракціонований гепарин (рис. 7.12).

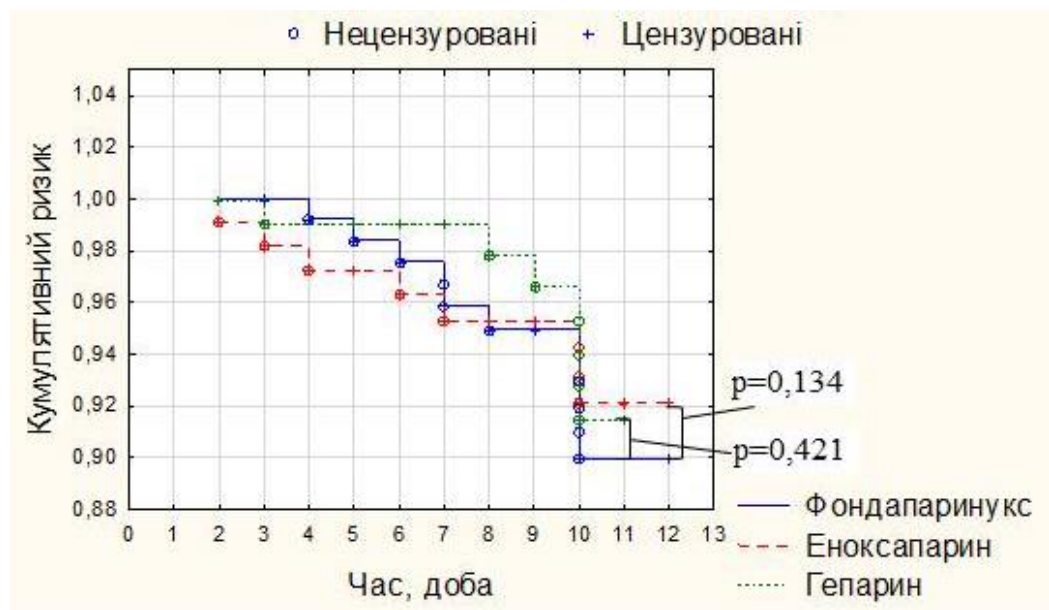


Рис. 7.12. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від антикоагулянтної терапії.

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали нефракціонований гепарин, спостерігались найкращі результати госпітальної і річної виживаності, нами додатково проведено аналіз

динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

У групі хворих, які отримали нефракціонований гепарин, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне підвищення SDNN за добу (на 24,6%; $p=0,014$), денний (на 26,3%; $p=0,023$) і нічний (на 27,7%; $p=0,017$) період, рNN50 за добу (на 38,9%; $p=0,008$), денний (на 33,1%; $p=0,012$) і нічний (на 44,5%; $p=0,011$) період, ТІ за денний (на 41,7%; $p=0,024$) і нічний (на 30,3%; $p=0,010$) період, на тлі суттєвого зниження середньої ЧСС за добу (на 12,5%; $p=0,028$) і денний (на 13,6%; $p=0,035$) період, співвідношення LF/HF за добу (на 29,7%; $p=0,018$), денний (на 29,0%; $p=0,015$) і нічний (на 35,5%; $p=0,021$) період.

В групі хворих, які отримали нефракціонований гепарин, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження епізодів SVE (на 24,8%; $p=0,017$), VE (на 35,9%; $p=0,021$), COUPL (на 32,9%; $p=0,030$), SALVO (на 38,7%; $p=0,015$), RonT (на 39,2%; $p=0,032$), BIGEM (на 35,8%; $p=0,014$), VTA (на 52,4%; $p=0,003$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 17,7%; $p=0,022$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували нефракціонований гепарин, встановлено достовірне зменшення КДР (на 10,6%; $p=0,039$), КДО (на 18,4%; $p=0,024$), КСО (на 29,0%; $p=0,045$) ЛШ, ІЛСЗ (на 29,3%; $p=0,020$), КДТ (на 26,1%; $p=0,035$) ЛШ, СТЛА (на 23,3%; $p=0,031$), ТЗЛК (на 28,4%; $p=0,012$), співвідношення VE/VA (на 29,9%; $p=0,024$), на тлі вірогідного зростання УО (на 22,9%; $p=0,027$), УІ (на 39,4%; $p=0,19$), СІ (на 34,9%; $p=0,041$), ФВ (на 25,4%; $p=0,029$), IVRT (на 15,7%; $p=0,027$), DT (на 15,5%; $p=0,021$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували нефракціонований гепарин, встановлено достовірне

зростання рівня ТІМП-1 (на 54,3%; $p=0,017$), протеїну С (на 16,7%; $p=0,044$) та часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (на 30,9%; $p=0,033$), на тлі суттєвого зниження вмісту ММП-9 (на 22,0%; $p=0,031$), інтерлейкіну-6 (на 24,3%; $p=0,014$), фактора Віллебранда (на 28,3%; $p=0,032$), фібриногену (на 15,3%; $p=0,011$), ступеня (на 46,8%; $p=0,021$) і швидкості (на 49,0%; $p=0,017$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Отже, аналіз ефективності антикоагулянтної терапії нефракціонованим гепарином у хворих на гострий Q-ІМ показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, що асоціювалось зі зростанням часових показників ВСР (SDNN, рNN50) і парасимпатичного компоненту спектру (ТІ) на тлі зниження складових спектру симпатичного походження (LF/HF) і середньої ЧСС; зменшенням кількості поодиноких суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол, парних, групових, ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, пароксизмів вентрикулярної тахікардії, тривалості інтервалу QTc; зменшенням дилатації ЛШ (КДР, КДО, КСО), кінцево-діастолічного тиску, середнього тиску у легеневій артерії (СТЛА), тиску заклинювання легневих капілярів, зростання глобальної систолічної (УО, УІ, СІ, ФВ), локальної скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ, покращення діастолічної функції ЛШ (VE/VA, IVRT, DT); зниженням активності маркерів деградації позаклітинного матриксу (ММП-9, ТІМП-1), системного запалення (ІЛ-6, фактор Віллебранда), прокоагулянтів (фібриноген) та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, на тлі підвищення антикоагуляційного (протеїну С) потенціалу.

7.4. Субаналіз ефективності статинотерапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

За результатами Log-rank-тесту порівняння виживаності впродовж госпітального періоду, суттєвої різниці між групою хворих, які отримали

високодозовий і середньодозовий режим прийому статинів, не встановлено ($p=0,056$); на відміну від хворих, яких лікували низькими дозами статинів, переважання високодозового ($p=0,007$) і середньодозового режиму ($p=0,037$) було достовірним.

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; $p=0,014$).

Госпітальну виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму призначення статинів зображено на рис. 7.13.

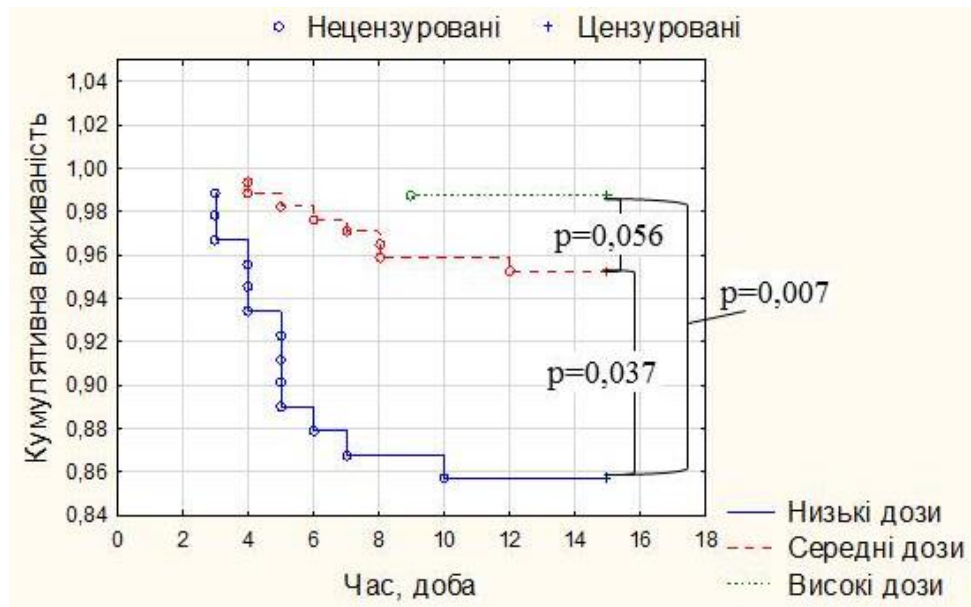


Рис. 7.13. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму призначення статинів.

За результатами Log-rank-тесту порівняння виживаності хворих впродовж року, суттєвої різниці між групою хворих, які отримали високодозовий і середньодозовий режим прийому статинів, не встановлено ($p=0,278$); на відміну від хворих, яких лікували низькими дозами статинів, переважання високодозового ($p=0,013$) і середньодозового режиму ($p=0,046$) було достовірним.

Річну виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму призначення статинів зображено на рис. 7.14.

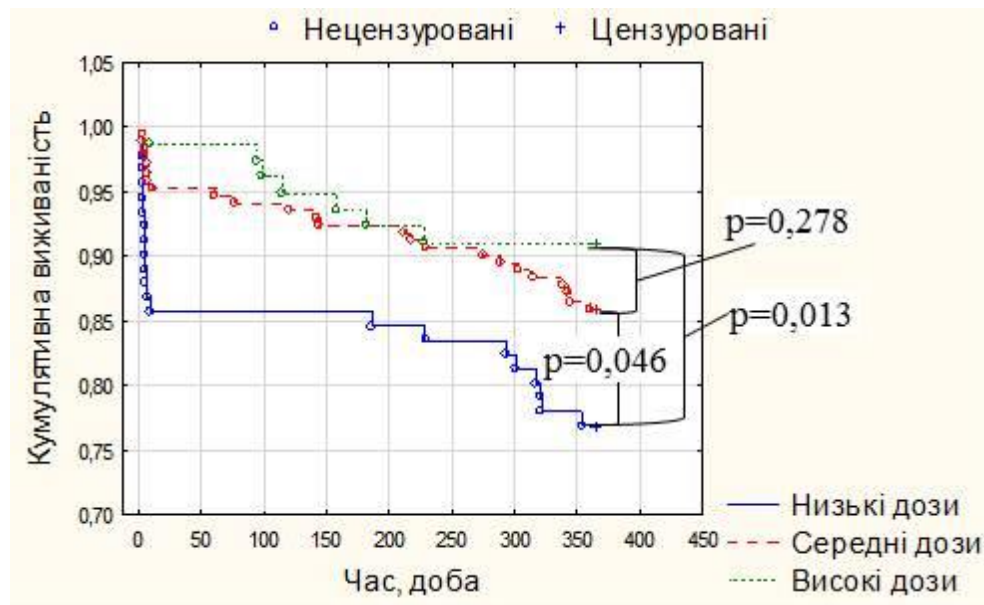


Рис. 7.14. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму призначення статинів.

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.

Отже, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і впродовж року була тактика призначення високих доз статинів під час лікування Q-ІМ.

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.

Кумулятивний ризик формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ впродовж госпітального періоду при застосуванні різних режимів призначення статинів наведено на рис. 7.15.

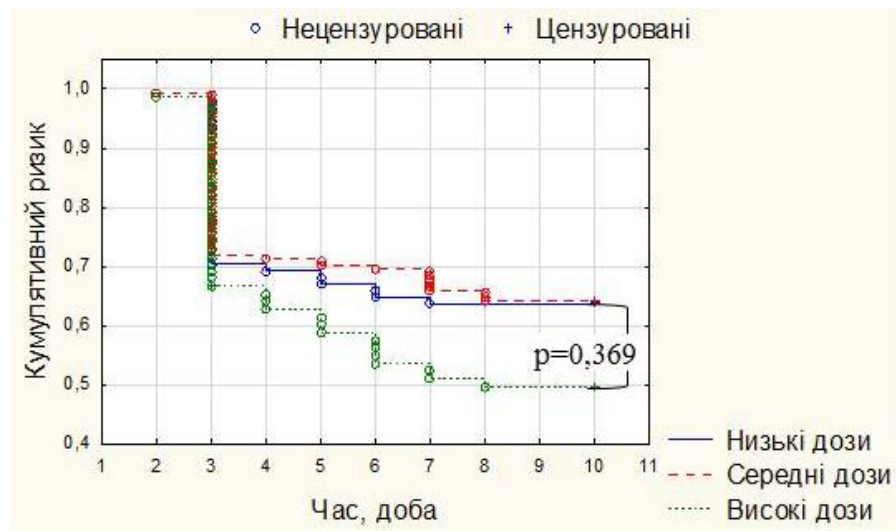


Рис. 7.15. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму призначення статинів.

Кумулятивний ризик застосування різних режимів призначення статинів щодо формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ впродовж госпітального періоду зображено рис. 7.16.

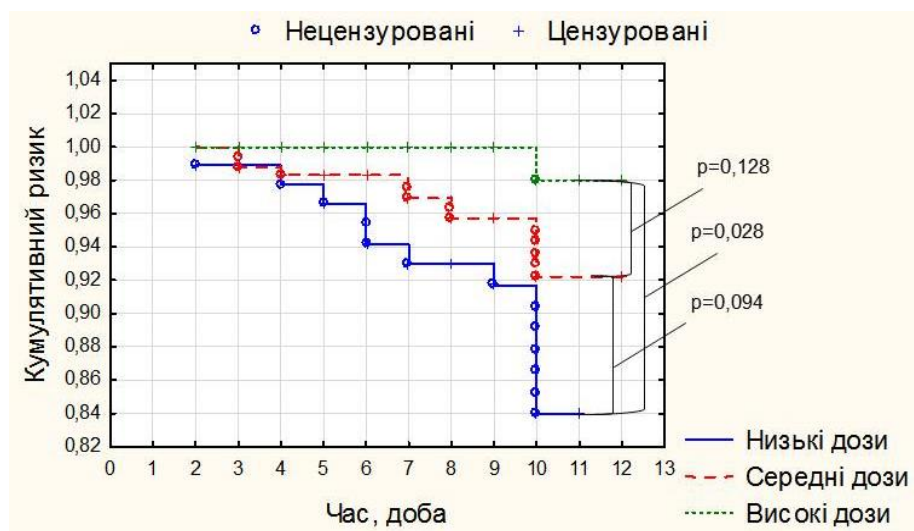


Рис. 7.16. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від режиму призначення статинів.

За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю 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 аневризми з тромбом ЛШ у 3,4 раза (95% ДІ 2,38-4,86; $p=0,008$).

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали статини у високих дозах, спостерігались найкращі результати госпітальної і річної виживаності, зниження відносного ризику формування аневризми з тромбом ЛШ, нами додатково проведено аналіз динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

У групі хворих, яких лікували високими дозами статинів, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне підвищення SDNN за добу (на 22,1%; $p=0,035$), денний (на 21,0%; $p=0,016$) і нічний (на 27,5%; $p=0,035$) період, rMSSD за добу (на 21,2%; $p=0,027$), денний (на 24,3%; $p=0,032$) і нічний (на 23,8%; $p=0,012$) період, pNN50 за добу (на 33,1%; $p=0,014$), денний (на 42,1%; $p=0,019$) і нічний (на 43,8%; $p=0,027$) період, на тлі суттєвого зниження середньої ЧСС за добу (на 11,4%; $p=0,16$), денний (на 13,2%; $p=0,021$) і нічний (на 13,7%; $p=0,019$) період, VLF за добу (на 10,9%; $p=0,39$), денний (на 14,3%; $p=0,041$) і нічний (на 15,2%; $p=0,046$) період, співвідношення LF/HF за добу (на 19,3%; $p=0,14$, денний (на 19,6%; $p=0,028$) і нічний (на 20,4%; $p=0,042$) період.

В групі хворих, які отримали високі дози статинів, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження епізодів суправентрикулярних екстрасистол (на 28,4%; $p=0,012$), поодиноких (на 46,2%; $p=0,009$), парних (на 29,2%; $p=0,036$), групових (на 35,5%; $p=0,029$), ранніх за

типом RopT (на 41,2%; $p=0,024$) та за типом бігемінії (на 36,9%; $p=0,032$) вентрикулярних екстрасистол, вентрикулярної тахікардії (на 40,2%; $p=0,041$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 18,2%; $p=0,032$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким призначали високі дози статинів, встановлено достовірне зменшення КДР (на 12,7%; $p=0,012$), КДО (на 24,3%; $p=0,031$) ЛШ, ВМН (на 20,8%; $p=0,041$), ІЛСЗ (на 34,2%; $p=0,026$), КДТ (на 33,7%; $p=0,039$), ІЖМ (на 38,9%; $p=0,044$) ЛШ, СТЛА (на 23,5%; $p=0,041$), ТЗЛК (на 26,6%; $p=0,019$), співвідношення VE/VA (на 26,1%; $p=0,031$), на тлі вірогідного зростання УО (на 26,3%; $p=0,032$), УІ (на 56,5%; $p=0,24$), СІ (на 51,5%; $p=0,017$), ФВ (на 31,6%; $p=0,035$), IVRT (на 18,1%; $p=0,034$), ДТ (на 29,3%; $p=0,015$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували високі дози статинів, встановлено достовірне зростання рівня колагену I типу (на 44,6%; $p=0,012$), колагену III типу (на 42,6%; $p=0,023$), ТІМП-1 (на 60,0%; $p=0,010$), протеїну С (на 19,3%; $p=0,041$) та часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (на 16,2%; $p=0,050$), на тлі суттєвого зниження вмісту ММП-9 (на 24,3%; $p=0,026$), інтерлейкіну-6 (на 26,2%; $p=0,033$), інтерлейкіну-1-бета (на 24,4%; $p=0,015$), фактора Віллебранда (на 23,7%; $p=0,021$), фібриногену (на 30,7%; $p=0,009$), ступеня (на 28,2%; $p=0,028$) і швидкості (на 33,7%; $p=0,011$) адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Таким чином, аналіз ефективності статинотерапії у хворих на гострий Q-ІМ, в залежності від режиму дозування, показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, зниження ризику формування аневризми і тромбу ЛШ при застосуванні високих доз статинів, що асоціювалось зі зростанням часових показників ВСР (SDNN, rMSSD, pNN50), на тлі зниження складових спектру симпатичного походження (VLF, LF/HF) та значень середньодобової ЧСС; зменшенням кількості поодиноких суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол, парних, групових,

ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, пароксизмів вентрикулярної тахікардії, тривалості інтервалу QTc; зменшенням дилатації ЛШ (КДР, КДО, КСО), внутрішньоміокардіального напруження, кінцево-діастолічного тиску, жорсткості міокарда (ІЖМ), середнього тиску у легеневій артерії, тиску заклинювання легеневих капілярів; зростанням глобальної систолічної (УО, УІ, СІ, ФВ), локальної скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ (VE/VA, IVRT, DT); зниженням активності маркерів деградації позаклітинного матриксу (колагени I і III типу, ММП-9, ТІМП-1), системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета, фактор Віллебранда), прокоагулянтів (фібриноген) та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, на тлі підвищення антикоагуляційного (протеїну С) потенціалу.

7.5. Субаналіз ефективності блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

Криві виживаності хворих гострий Q-інфаркт міокарда впродовж госпітального періоду наведено на рис. 7.17.

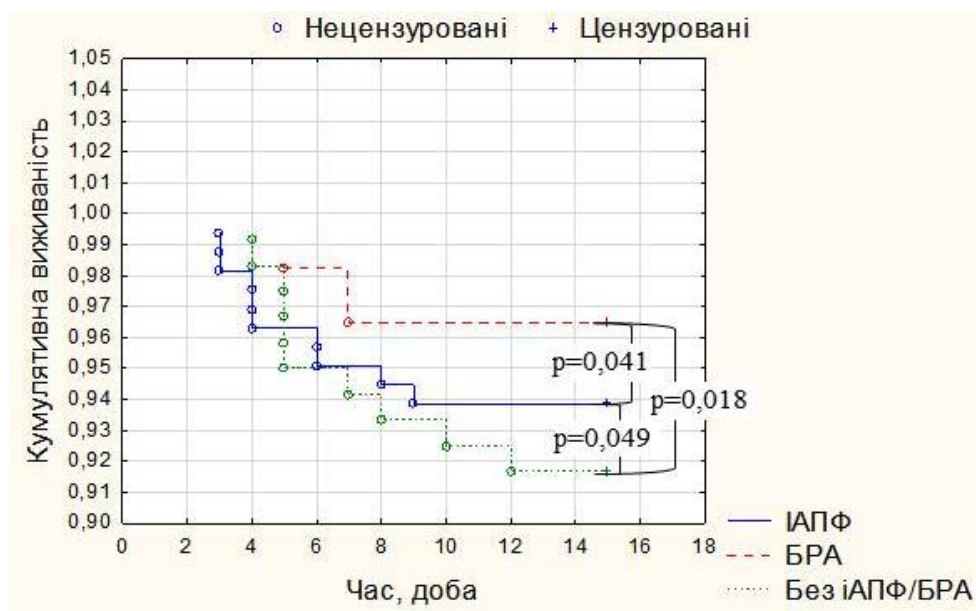


Рис. 7.17. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування блокатора РААС.

За результатами Log-rank-тесту, виживаність впродовж госпітального періоду в групі хворих, які отримали блокатор рецепторів ангіотензину (валсартан), достовірно переважала групу, де пацієнтів лікували інгібітором АПФ (раміприл) ($p=0,041$), та без залучення блокатора РААС ($p=0,018$); суттєві відмінності встановлено при порівнянні групи хворих з раміприлом і без блокатора РААС ($p=0,049$).

Розрахунок відносного ризику 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 впродовж року, суттєвої різниці між групою хворих, які отримали раміприл і валсартан, не встановлено ($p=0,36$); на відміну від хворих, яких лікували без залучення блокатора РААС, перевага застосування раміприлу ($p=0,016$) і валсартану ($p=0,021$) була достовірною (рис. 7.18).

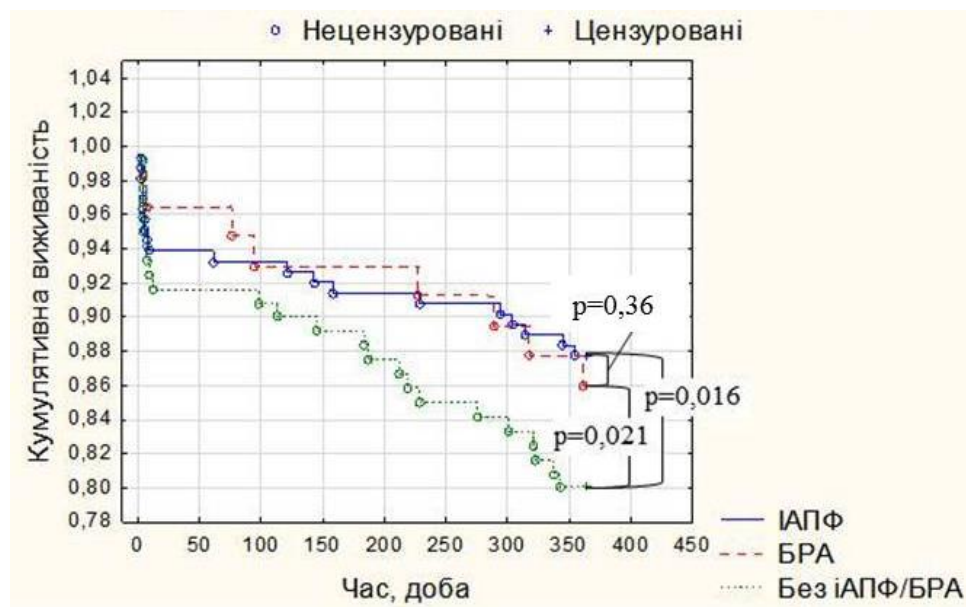


Рис. 7.18. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування блокатора РААС.

Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням без залучення блокатора РААС, застосування раміприлу достовірно знижує відносний ризик річної смерті 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; $p=0,034$).

Отже, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і впродовж року була тактика призначення блокатора РААС (раміприлу або валсартану) під час лікування Q-ІМ.

Кумулятивний ризик формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ під впливом застосування блокатора РААС оцінювали впродовж госпітального періоду. При порівнянні кумулятивного ризику формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від блокатора РААС достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено. Тобто аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували блокатор РААС, так і без нього (рис. 7.19).

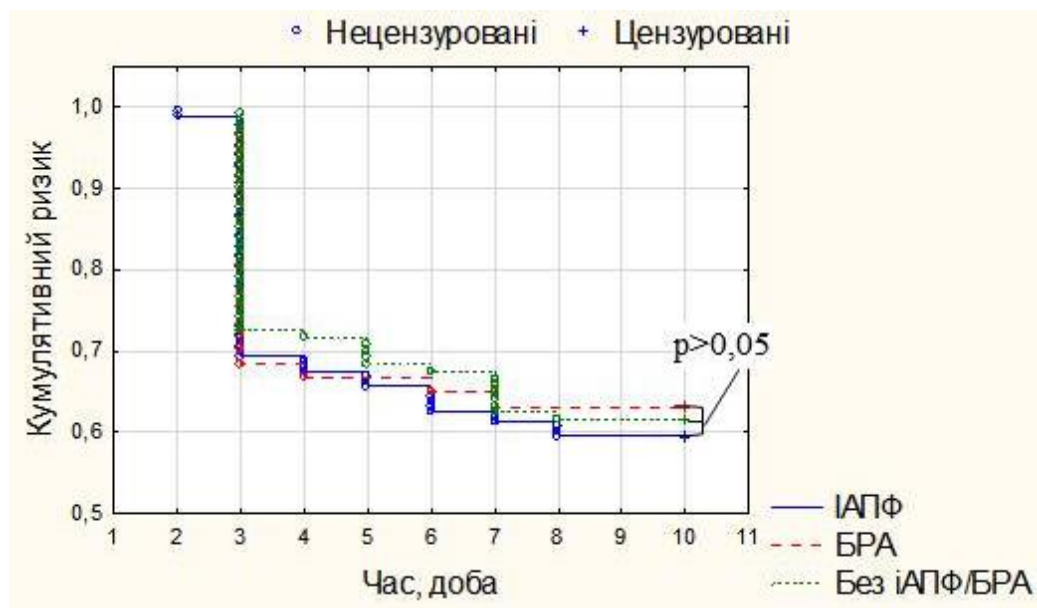


Рис. 7.19. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від застосування блокатора РААС.

При порівнянні кумулятивного ризику формування аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від блокатора РААС достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, Тобто

аневризма з тромбом ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих на Q-ІМ, яким застосовували блокатор РААС, так і без нього.

Кумулятивний ризик формування аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ при застосуванні блокатора РААС зображено на рис. 7.20.

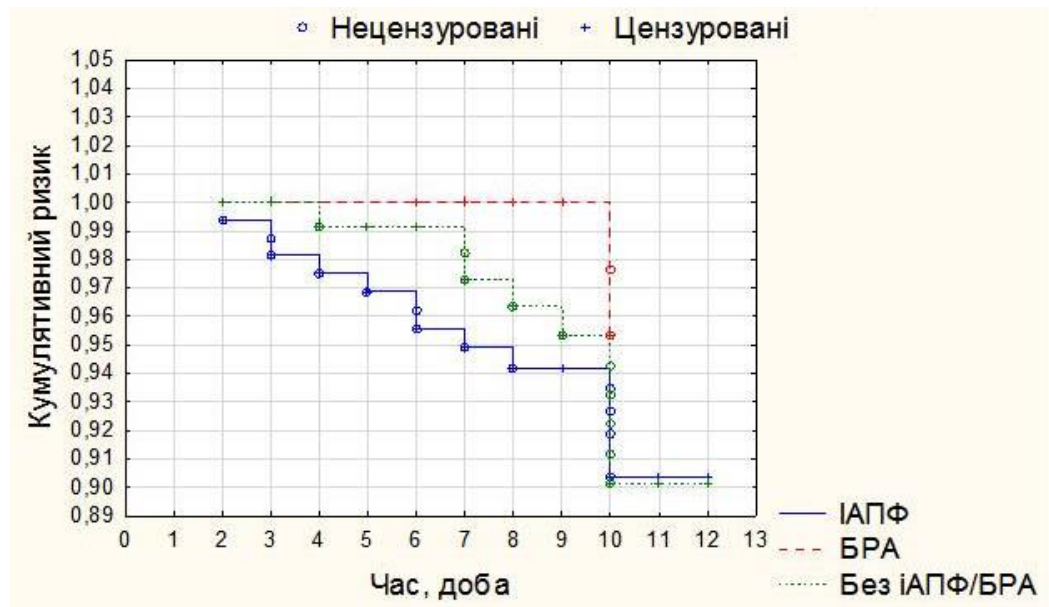


Рис. 7.20. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від застосування блокатора РААС.

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали блокатор РААС, спостерігались найкращі результати госпітальної і річної виживаності, нами додатково проведено аналіз динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

У групі хворих, яких лікували із залученням блокатора РААС (іАПФ/БРА), на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне підвищення гMSSD за добу (на 32,7%; $p=0,014$), денний (на 35,2%; $p=0,020$) і нічний (на 29,3%; $p=0,017$) період, рNN50 за добу (на 37,9%; $p=0,023$), денний (на 35,9%; $p=0,032$) і нічний (на 44,0%; $p=0,041$) період, на тлі суттєвого зниження

VLF за добу (на 14,5%; $p=0,031$), денний (на 14,2%; $p=0,022$) і нічний (на 15,1%; $p=0,036$) період.

У групі хворих, які отримали блокатор РААС, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження епізодів SVE (на 36,6%; $p=0,007$), VE (на 42,2%; $p=0,023$), COUPL (на 40,2%; $p=0,031$), RonT (на 35,9%; $p=0,017$), BIGEM (на 28,0%; $p=0,039$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 21,2%; $p=0,37$).

У групі хворих, яких лікували із залученням блокатора РААС, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження САТ за добу (на 9,0%; $p=0,031$) і нічний (на 10,7%; $p=0,018$) період, SD САТ за добу (на 24,7%; $p=0,042$), денний (на 19,3%; $p=0,046$) і нічний (на 27,5%; $p=0,018$) період, SD ДАТ за добу (на 19,0%; $p=0,039$), денний (на 16,8%; $p=0,035$) і нічний (на 21,5%; $p=0,028$) період, на тлі суттєвого підвищення ДІ САТ (на 98,4%; $p=0,005$) і ДАТ (у 4,28 раз, $p=0,016$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким призначали блокатор РААС, встановлено достовірне зменшення КДР (на 9,8%; $p=0,038$), КДО (на 21,1%; $p=0,021$) ЛШ, ВМН (на 23,4%; $p=0,019$), ІЛСЗ (на 41,9%; $p=0,014$), КДТ (на 32,9%; $p=0,025$), ІЖМ (на 31,6%; $p=0,038$) ЛШ, СТЛА (на 19,5%; $p=0,032$), ТЗЛК (на 34,0%; $p=0,020$), співвідношення VE/VA (на 24,2%; $p=0,015$) на тлі вірогідного зростання УО (на 29,3%; $p=0,027$), УІ (на 55,8%; $p=0,010$), СВ (на 27,0%; $p=0,045$), СІ (на 38,4%; $p=0,037$), ФВ (на 24,8%; $p=0,041$), ІVRT (на 11,8%; $p=0,022$), ДТ (на 14,3%; $p=0,039$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували блокатор РААС, встановлено достовірне зростання рівня колагену III типу (на 47,7%; $p=0,031$), ТІМП-1 (на 50,3%; $p=0,017$), на тлі суттєвого зниження вмісту ММП-9 (на 16,5%; $p=0,040$), інтерлейкіну-6

(на 23,8%; $p=0,029$), інтерлейкіну-1-бета (на 28,4%; $p=0,023$), фактора Віллебранда (на 45,8%; $p=0,018$), фібриногену (на 38,2%; $p=0,025$).

Отже, аналіз ефективності застосування блокатора РААС у хворих на гострий Q-ІМ показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, що асоціювалось зі зростанням часових показників ВСР (rMSSD, pNN50) на тлі зниження складових спектру симпатичного походження (VLF); зменшення кількості поодиноких суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол, парних, ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, тривалості інтервалу QTc; зниженням рівня САТ, варіабельності САТ і ДАТ, на тлі підвищення добового індексу САТ і ДАТ; зменшенням дилатації ЛШ (КДР, КДО), внутрішньоміокардіального напруження, кінцево-діастолічного тиску, жорсткості міокарда (ІЖМ), середнього тиску у легеневій артерії, тиску заклинювання легеневих капілярів, зростанням глобальної систолічної (УО, УІ, СВ, СІ, ФВ), локальної скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ (VE/VA, IVRT, DT); зниженням активності маркерів деградації позаклітинного матриксу (колагени III типу, ММП-9, ТІМП-1), системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета), прокоагулянтів (фактор Віллебранда, фібриноген).

7.6. Субаналіз ефективності антиальдостеронової терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

Під час проведення Log-rank-тесту при порівнянні виживаності хворих на гострий Q-ІМ впродовж госпітального періоду встановлено достовірну різницю між групою хворих, які отримали селективний інгібітор альдостерона (еплеренон), та групами з неселективним блокатором альдостерона (спіроналктоном) ($p=0,018$) і без застосування блокатора альдостерона ($p=0,003$); при порівнянні груп хворих, яких лікували за допомогою спіроналктона та без застосування блокатора альдостерона різниця не була достовірною ($p=0,59$). Розрахунок відносного

ризик дозволить встановити (рис. 7.21), що, порівняно з лікуванням із включенням еплеренона, застосування спіронолактону достовірно підвищує відносний ризик госпітальної летальності у 2,47 рази (95% ДІ 1,57-3,88; $p=0,008$), а відсутність в лікуванні блокатора альдостерона – у 2,98 раз (95% ДІ 2,02-4,39; $p=0,034$).

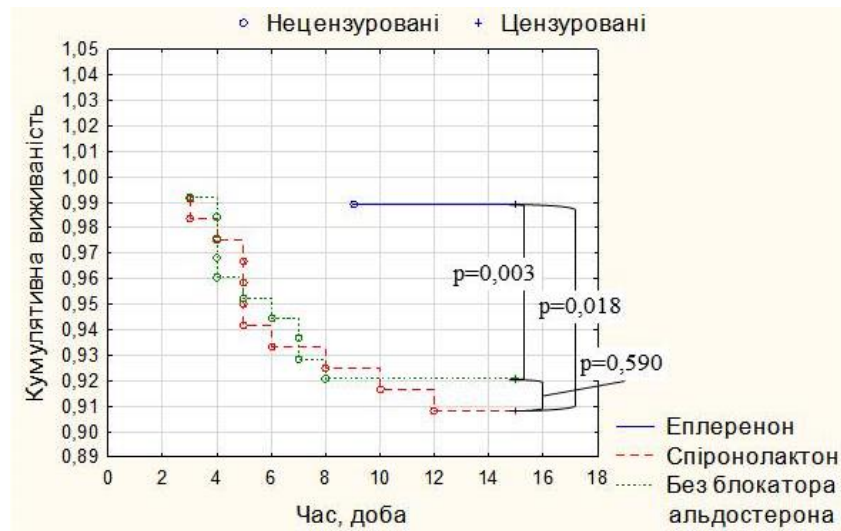


Рис. 7.21. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування антагоніста альдостерона.

Результати Log-rank-тесту порівняння виживаності хворих впродовж року наведено на рис. 7.22.

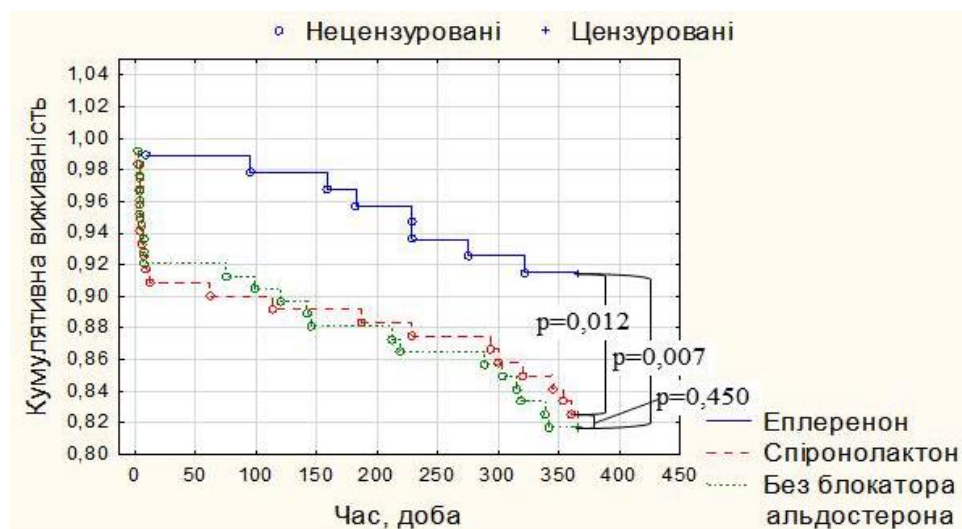


Рис. 7.22. Виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда впродовж року залежно від застосування антагоніста альдостерону.

Встановлено достовірну різницю між групою хворих, які отримали еплеренон, та групами зі спіронолактоном ($p=0,012$) і без застосування блокатора альдостерона ($p=0,007$); при порівнянні груп хворих, яких лікували за допомогою спіронолактона, та без застосування блокатора альдостерона, різниця не була достовірною ($p=0,45$). Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням з включенням еплеренона, застосування спіронолактона достовірно підвищує відносний ризик смерті в 1,83 раза (95% ДІ 1,56-2,15; $p=0,001$), а відсутність в лікуванні блокатора альдостерону – в 1,95 раз (95% ДІ 1,63-2,34; $p=0,034$) впродовж найближчого року.

Отже, найефективнішою як впродовж госпітального періоду, так і року була тактика призначення еплеренона під час лікування Q-ІМ.

Кумулятивний ризик застосування антагоніста альдостерону щодо формування гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ впродовж госпітального періоду зображено на рис. 7.23.

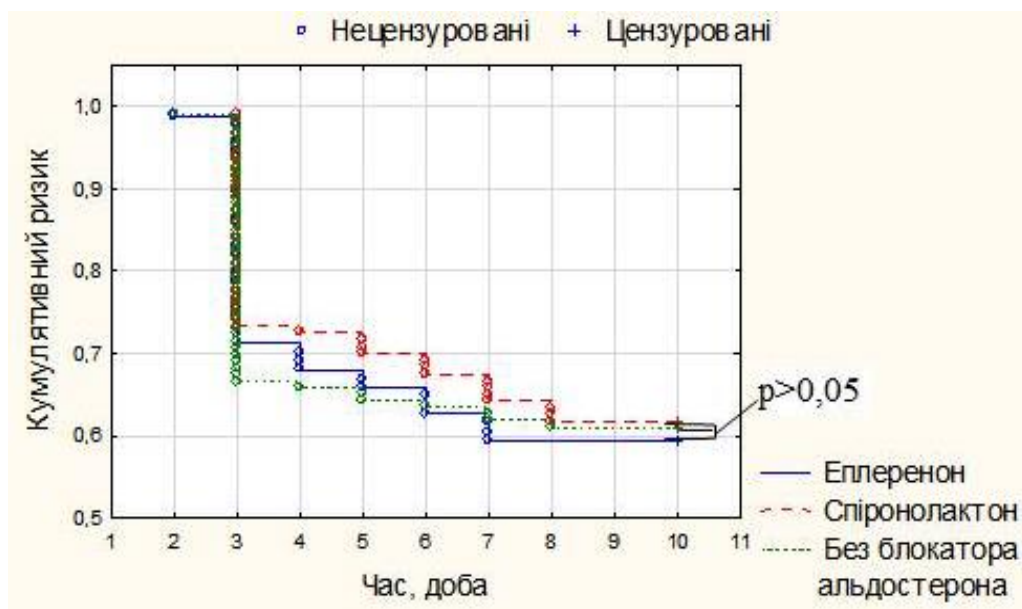


Рис. 7.23. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування антагоніста альдостерону.

При порівнянні кумулятивного ризику формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від блокатора альдостерону достовірних розбіжностей за Log-rank-тестом не встановлено, Тобто аневризма ЛШ з однаковою частотою виникала як у хворих, яким застосовували антагоніст альдостерону, так і без нього.

Кумулятивний ризик застосування антагоніста альдостерону щодо формування гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ (рис. 7.24) оцінювали впродовж госпітального періоду. За даними Log-rank-тесту встановлено достовірну різницю між групами хворих, які отримували еплеренон, та лікувались без застосування антагоніста альдостерона ($p=0,016$).

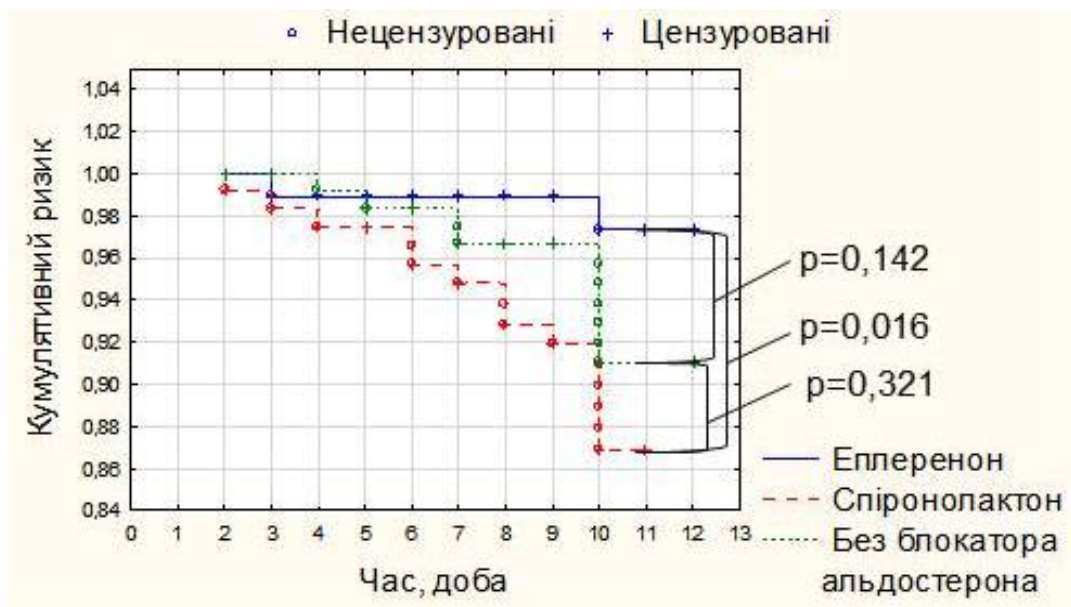


Рис. 7.24. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування антагоніста альдостерону.

В результаті аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що, порівняно з групою хворих, яких лікували без застосування антагоніста альдостерона, використання еплеренона знижує відносний ризик формування аневризми з тромбом ЛШ у 2,99 раза (95% ДІ 2,21-4,05; $p=0,032$).

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали еплеренон, спостерігались найкращі результати госпітальної і річної виживаності, зниження ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ, нами додатково проведено аналіз динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

У групі хворих, яких лікували із залученням еплеренона, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне підвищення SDANN за добу (на 27,6%; $p=0,021$), денний (на 30,7%; $p=0,034$) і нічний (на 30,4%; $p=0,018$) період, rMSSD за добу (на 36,6%; $p=0,019$), денний (на 40,7%; $p=0,012$) і нічний (на 19,9%; $p=0,035$) період, pNN50 за добу (на 22,2%; $p=0,037$), денний (на 30,4%; $p=0,028$) і нічний (на 22,1%; $p=0,029$) період, HF за добу (на 18,7%; $p=0,021$), денний (на 19,7%; $p=0,035$) і нічний (на 17,3%; $p=0,039$) період, на тлі суттєвого зниження співвідношення LF/HF за добу (на 33,0%; $p=0,021$), денний (на 30,7%; $p=0,037$) і нічний (на 32,6%; $p=0,015$) період.

У групі хворих, які отримали еплеренон, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження епізодів SVE (на 31,7%; $p=0,019$), SVT (на 25,8%; $p=0,027$), VE (на 47,9%; $p=0,018$), COUPL (на 35,8%; $p=0,037$), RonT (на 42,3%; $p=0,012$), BIGEM (на 33,2%; $p=0,026$), VTA (на 38,4%; $p=0,024$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 21,2%; $p=0,37$).

У групі хворих, яких лікували із залученням еплеренона, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження САТ за добу (на 10,9%; $p=0,035$), денний (на 10,2%; $p=0,029$) і нічний (на 14,7%; $p=0,012$) період, SD САТ за добу (на 26,3%; $p=0,037$), денний (на 24,2%; $p=0,041$) і нічний (на 24,5%; $p=0,035$) період, SD ДАТ за добу (на 18,7%; $p=0,032$), денний (на 18,8%; $p=0,042$) і нічний (на 25,9%; $p=0,021$) період, ІЧ ДАТ за добу (на 20,8%; $p=0,041$), денний (на 25,5%; $p=0,042$) і нічний (на 22,5%; $p=0,044$) період, ІІІ САТ за добу

(на 17,2%; $p=0,012$), денний (на 17,7%; $p=0,028$) і нічний (на 18,2%; $p=0,034$) період, на тлі суттєвого підвищення ДІ САТ (у 2,10 раз, $p=0,012$) і ДАТ (у 2,47 раз, $p=0,008$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким призначали еплеренон, встановлено достовірне зменшення КДР (на 9,9%; $p=0,027$), КДО (на 14,6%; $p=0,036$) ЛШ, ВМН (на 28,4%; $p=0,008$), ІЛСЗ (на 31,5%; $p=0,032$), КДТ (на 35,3%; $p=0,029$), ІЖМ (на 42,8%; $p=0,042$) ЛШ, СТЛА (на 24,5%; $p=0,037$), ТЗЛК (на 34,9%; $p=0,031$), співвідношення VE/VA (на 27,8%; $p=0,039$) на тлі вірогідного зростання ФВ (на 15,4%; $p=0,044$), IVRT (на 14,8%; $p=0,018$), DT (на 26,6%; $p=0,033$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яких лікували еплереноном, встановлено достовірне зростання рівня колагену I типу (на 56,8%; $p=0,016$), колагену III типу (на 79,4%; $p=0,021$), ТІМП-1 (на 42,2%; $p=0,025$), на тлі суттєвого зниження вмісту ММП-9 (на 13,8%; $p=0,032$), ІЛ-6 (на 18,6%; $p=0,035$), ІЛ-1-бета (на 21,4%; $p=0,045$), фактора Віллебранда (на 35,1%; $p=0,038$), фібриногену (на 37,6%; $p=0,017$).

Таким чином, аналіз ефективності застосування еплеренону у хворих на гострий Q-ІМ показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, зниження ризику формування аневризми і тромбу ЛШ, що асоціювалось зі зростанням часових показників BCP (SDANN, rMSSD, pNN50), спектральних показників, які відображають парасимпатичний вплив (HF), на тлі зниження складових спектру симпатичного походження (LF/HF); зменшенням кількості поодиноких суправентрикулярних (SVE) і вентрикулярних екстрасистол, парних, ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, пароксизмів суправентрикулярної і вентрикулярної тахікардії, тривалості інтервалу QTc; зниженням рівня САТ, варіабельності і показників «навантаження тиском» САТ і ДАТ, на тлі підвищення добового індексу САТ і ДАТ; зменшенням дилатації ЛШ (КДР, КДО), внутрішньоміокардіального напруження, кінцево-діастолічного тиску, жорсткості міокарда (ІЖМ), середнього тиску у легеневій артерії, тиску

заклинювання легневих капілярів, зростанням глобальної систолічної (ФВ), локальної скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ (VE/VA, IVRT, DT); зниженням активності маркерів деградації позаклітинного матриксу (колагени I і III типу, ММП-9, ТІМП-1), маркерів системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета), зменшенням коагуляційного (фактор Віллебранда, фібриноген) потенціалу крові.

7.7. Субаналіз ефективності блокади бета-адренорецепторів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

При проведенні Log-rank-тесту (рис. 7.25) для порівняння виживаності впродовж госпітального періоду встановлено достовірну різницю між групою хворих, які не отримували бета-адреноблокатор, і групою, де застосовувався бісопролол ($p=0,035$).

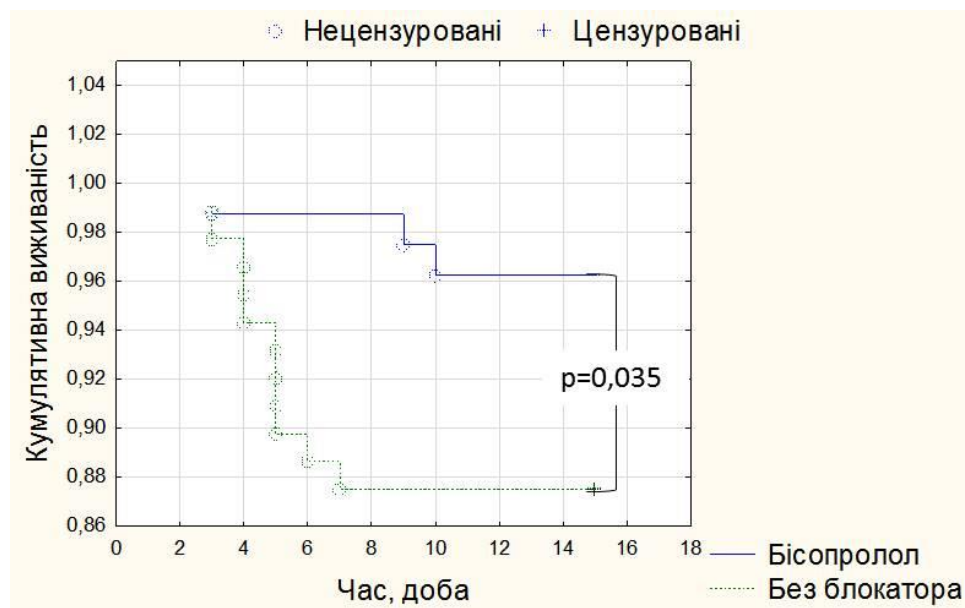


Рис. 7.25. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування бісопрололу.

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 ($p=0,019$). Порівняння кривих виживаності хворих на Q-інфаркт міокарда впродовж року в залежності від застосування бісопрололу зображено на рис. 7.26.

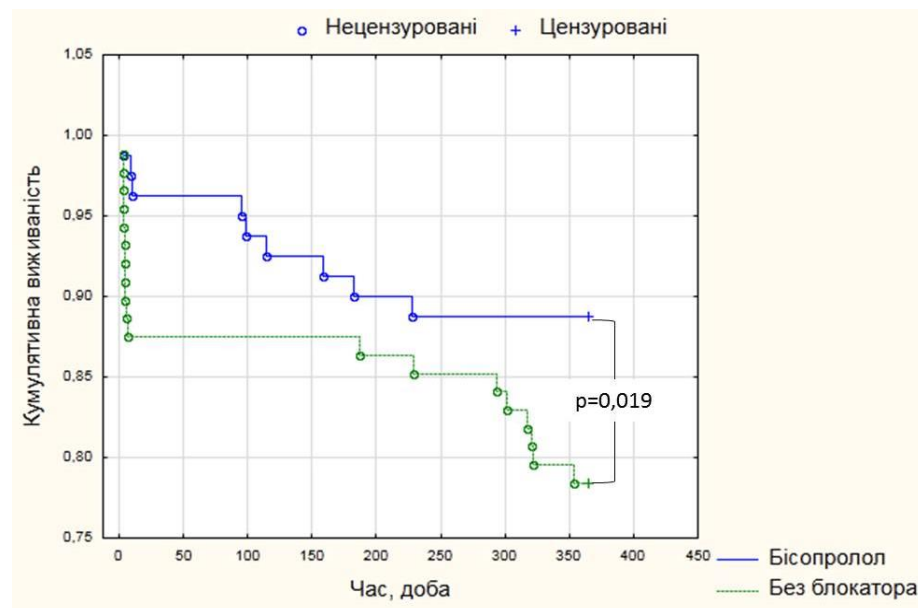


Рис. 7.26. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування бісопрололу.

Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що, порівняно з лікуванням без бета-адреноблокатора, застосування бісопрололу знижує ризик смерті впродовж найближчого 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 ($p=0,047$). Кумулятивний ризик формування аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-ІМ в залежності від застосування бета-адреноблокатора зображено на рис. 7.27.

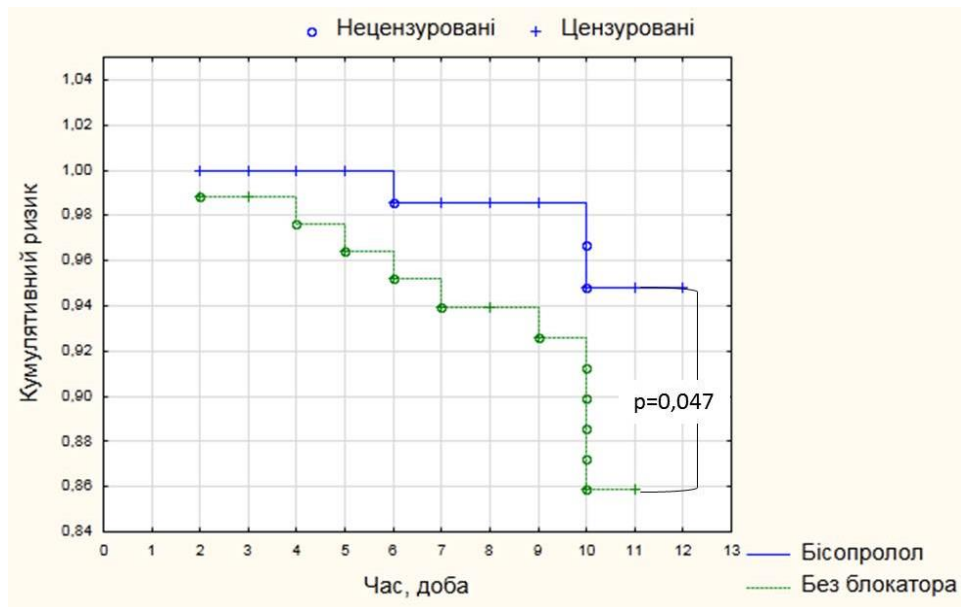


Рис. 7.27. Кумулятивний ризик формування аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування бісопрололу.

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; $p=0,039$).

Кумулятивний ризик застосування бета-адреноблокатора щодо формування аневризми з тромбом 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 ($p=0,031$).

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

Кумулятивний ризик формування аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ в залежності від застосування бета-адреноблокатора зображено на рис. 7.28.

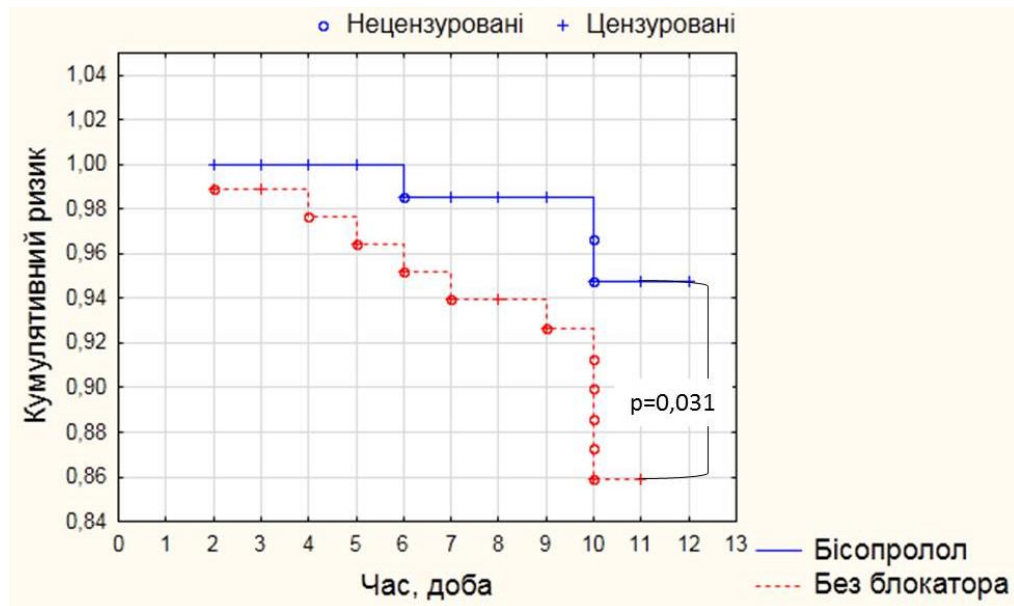


Рис. 7.28. Кумулятивний ризик формування аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від застосування бісопрололу.

Оскільки в групі хворих на гострий Q-ІМ, які отримали бісопролол, спостерігались найкращі результати госпітальної і річної виживаності, зниження ризику формування гострої аневризми з тромбом ЛШ, нами додатково проведено аналіз динаміки показників ВСР, ектопічної активності серця, структурно-функціональних параметрів, маркерів деградації позаклітинного матриксу, системного запалення і гемостазу.

У групі хворих, яких лікували із залученням бісопролола, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне підвищення SDNN за добу (на 35,3%; $p=0,027$), денний (на 38,7%; $p=0,019$) і нічний (на 36,9%; $p=0,022$) період, SDANN за добу (на 33,3%; $p=0,032$), денний (на 38,5%; $p=0,014$) і нічний (на 34,7%; $p=0,021$) період, rMSSD за добу (на 31,3%; $p=0,038$), денний (на 27,1%; $p=0,032$) і нічний (на 35,7%; $p=0,039$) період, pNN50 за добу (на 21,9%; $p=0,031$), денний (на 33,9%; $p=0,036$) і нічний (на 23,5%; $p=0,041$) період,

HF за добу (на 18,5%; $p=0,029$), денний (на 19,6%; $p=0,027$) і нічний (на 18,7%; $p=0,020$) період, на тлі суттєвого зниження LF за добу (на 31,1%; $p=0,019$), денний (на 32,9%; $p=0,012$) і нічний (на 28,3%; $p=0,010$) період, співвідношення LF/HF за добу (на 37,2%; $p=0,014$), денний (на 36,9%; $p=0,016$) і нічний (на 41,3%; $p=0,011$) період та середньої ЧСС за добу (на 16,3%; $p=0,032$), денний (на 18,5%; $p=0,037$) і нічний (на 21,5%; $p=0,025$) період.

У групі хворих, які отримали бісопролол, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження епізодів суправентрикулярних екстрасистол (на 39,9%; $p=0,023$), суправентрикулярної тахікардії (на 39,7%; $p=0,021$), поодиноких (на 51,6%; $p=0,029$), парних (на 34,2%; $p=0,033$), ранніх за типом RonT (на 42,0%; $p=0,024$), за типом бігемінії (на 42,7%; $p=0,035$), вентрикулярної тахікардії (на 37,8%; $p=0,021$); тривалості корегованого інтервалу QT (на 17,3%; $p=0,019$).

У групі хворих, яких лікували із залученням бісопрололу, на 12 добу захворювання, порівняно з показниками на початку лікування, встановлено достовірне зниження САТ за добу (на 12,4%; $p=0,031$), денний (на 9,9%; $p=0,025$) і нічний (на 15,2%; $p=0,022$) період, SD САТ за добу (на 33,8%; $p=0,032$), денний (на 31,5%; $p=0,047$) і нічний (на 35,1%; $p=0,022$) період, SD ДАТ за добу (на 23,6%; $p=0,038$), денний (на 24,6%; $p=0,030$) і нічний (на 26,5%; $p=0,029$) період, ІЧ САТ за добу (на 36,9%; $p=0,034$), денний (на 37,7%; $p=0,024$) і нічний (на 42,0%; $p=0,042$) період, ІЧ ДАТ за добу (на 24,5%; $p=0,039$), денний (на 20,3%; $p=0,030$) і нічний (на 22,7%; $p=0,045$) період, ІІ САТ за добу (на 18,9%; $p=0,017$), денний (на 17,3%; $p=0,036$) і нічний (на 21,4%; $p=0,032$) період, на тлі суттєвого підвищення ДІ САТ (у 2,39 раз, $p=0,023$) і ДАТ (у 2,62 раз, $p=0,019$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким призначали бісопролол, встановлено достовірне зменшення КДР (на 10,7%; $p=0,036$), КДО (на 15,5%; $p=0,022$) ЛШ, ВМН (на 23,0%;

$p=0,016$), ІЛСЗ (на 36,9%; $p=0,027$), КДТ (на 37,9%; $p=0,032$), ІЖМ (на 35,0%; $p=0,045$) ЛШ, СТЛА (на 25,6%; $p=0,030$), ТЗЛК (на 39,5%; $p=0,042$), співвідношення VE/VA (на 19,1%; $p=0,046$), на тлі вірогідного зростання ФВ (на 24,5%; $p=0,029$), IVRT (на 15,9%; $p=0,020$), DT (на 31,5%; $p=0,029$).

На 12 добу, на відміну від показників 2 доби, у групі хворих, яким застосовували бісопролол, встановлено достовірне зростання рівня ТІМП-1 (на 42,3%; $p=0,033$), на тлі суттєвого зниження вмісту ММП-9 (на 18,2%; $p=0,024$), ІЛ-6 (на 23,1%; $p=0,027$), ІЛ-1-бета (на 24,5%; $p=0,039$), фактора Віллебранда (на 25,0%; $p=0,044$), фібриногену (на 36,1%; $p=0,021$). Динаміка означених показників свідчить про зниження активності маркерів деградації позаклітинного матриксу (ММП-9, ТІМП-1), маркерів системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета), зменшення коагуляційного (фактор Віллебранда, фібриноген) потенціалу крові.

Отже, аналіз ефективності застосування бісопрололу у хворих на гострий Q-ІМ показав найкращий вплив на госпітальну і річну виживаність, зниження ризику формування аневризми і тромбу ЛШ, що асоціювалось зі зростанням часових показників ВСР (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50), спектральних показників, які відображають парасимпатичний вплив (HF), на тлі зниження складових спектру симпатичного походження (LF, LF/HF) та середньої ЧСС; зменшенням кількості поодиноких суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол, парних, ранніх та за типом бігемінії екстрасистол, пароксизмів суправентрикулярної і вентрикулярної тахікардії, тривалості інтервалу QTc; зниженням рівня САТ і ДАТ, варіабельності і показників «навантаження тиском» САТ і ДАТ, на тлі підвищення добового індексу САТ і ДАТ; зменшенням дилатації ЛШ (КДР, КДО), внутрішньо-міокардіального напруження, кінцево-діастолічного тиску, жорсткості міокарда (ІЖМ), середнього тиску у легеневій артерії, тиску заклинювання легневих капілярів, зростанням глобальної систолічної (ФВ), локальної

скорочувальної (ІЛСЗ) функції ЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ (VE/VA, IVRT, DT); зниженням активності маркерів деградації позаклітинного матриксу (ММП-9, ТІМП-1), маркерів системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета), зменшенням коагуляційного (фактор Віллебранда, фібриноген) потенціалу крові.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Серцево-судинні захворювання – основна причина смерті у світі [88]. За оцінками ВООЗ, щорічні втрати досягають більше 17 млн. осіб, що складає 30% усіх випадків смерті, з них 7,3 млн. – від ІХС [87]. Q-ІМ є однією з основних причин смертності в структурі ІХС не тільки в Україні, але й у світі [136, 180, 219, 224]. Щорічно від гострого Q-інфаркту міокарда у світі гине близько 12 млн. людей [87]. Q-ІМ – найчастіша причина інвалідності, а питома вага смертності у світі складає близько 12% (в Україні – 22,5%) [109, 158]. У структурі смертності від ССЗ особи працездатного віку складають 9,2%, зокрема, від ІХС – 7,2%, Q-ІМ – 18,8% [136]. Прогресуючий перебіг ІХС, що призводить до Q-ІМ, часто ускладнюється формуванням аневризми лівого шлуночка [239]. Особливо актуальною проблема лікування АЛШ є для України: якщо в Сполучених Штатах Америки частка хворих з АЛШ серед всіх прооперованих з приводу ІХС складає менше 1%, то в Україні – більше 18% [86]. АЛШ, що ускладнює гострий Q-ІМ, вже багато років посідає одне з провідних місць в загальній структурі ІХС [8, 160]. Перебіг захворювання, ускладнений АЛШ, характеризується несприятливим прогнозом: до кінця п'ятого року залишаються живими 12% хворих [140].

Формування гострої післяінфарктної АЛШ – це патогенетично складний процес, який пов'язаний не тільки зі стоншенням і випинанням стінки ЛШ у ділянці ураження, але й з несприятливим його впливом на сусідні зони і віддалені від аневризми ділянки збереженого міокарда [161]. Розтягування фіброзної стінки аневризми призводить до порушення орієнтації міокардіоцитів лівого шлуночка, що супроводжується зменшенням товщини стінки, дилатацією і сферизацією лівого шлуночка [162]. Цей процес, у свою чергу, посилює напруження м'язових волокон пограничних з аневризмою ділянок і сприяє подальшій експансії

аневризми [160]. Ступінь покоротшання розтягнутих міокардіоцитів пограничної зони в період вигнання різко знижений, що значно зменшує загальний «внесок» цих волокон у серцевий викид [161]. Таким чином, через збільшення навантаження на міокард ЛШ і підвищення напруження його стінок аневризма замикає своє «хибне коло», а підґрунтям для цього є низка процесів, пов'язаних з деградацією міжклітинного матриксу, активацією процесів системного запалення і гіперкоагуляції [8].

Особливості клінічного перебігу, показників варіабельності серцевого ритму, ектопічної активності серця, добового профілю артеріального тиску, внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки у хворих на Q-ІМ, ускладнений аневризмою ЛШ, потребують додаткового вивчення.

Не досліджений взаємозв'язок маркерів регуляції позаклітинного матриксу, цитокінового каскаду, дисфункції ендотелію, про- та антикоагулянтів з показниками активності вегетативної нервової системи, порушеннями ритму серця, добового профілю артеріального тиску, систолічної, діастолічної функції і ремоделювання ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда.

Протокол лікування хворих на Q-ІМ включає призначення тромболітичної терапії (у терміни до 12 годин від початку гострого Q-ІМ), антиагрегантів (аспірин та/або клопідогрель), антикоагулянтів (нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини), інгібіторів АПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину), статинів, бета-адреноблокаторів, нітратів за потреби. Проте ефективність і безпечність окремих лікувальних засобів та їх комбінацій у хворих на Q-ІМ з АЛШ вивчені недостатньо. Не виділені прогностичні критерії у цих хворих, не вивчений вплив різних схем терапії на виживаність пацієнтів.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики, лікування і 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.

Нами виявлено такі особливості перебігу Q-ІМ за умови формування аневризми ЛШ: серед хворих на Q-ІМ з АЛШ переважали особи чоловічої статі і така тенденція відмічалася незалежно від віку хворих; суттєво більше було атипових варіантів початку захворювання, зокрема, домінував астматичний варіант; частіше передували анамнез ІХС у вигляді перенесеного Q-ІМ, прогресуючої стенокардії, серцевої недостатності I-II стадії, порушень ритму; було більше випадків коморбідності з цукровим діабетом 1 та 2 типу, артеріальною гіпертензією; частіше зустрічалося паління; при об'єктивному обстеженні встановлено переважання клінічних проявів серцевої недостатності на тлі більшого ступеня артеріальної гіпертензії, вищих значень ЧСС; частіше реєстрували септально-верхівкову, верхівково-бокову, поширену передню локалізацію Q-ІМ; характерні були вентрикулярні порушення ритму, повна та неповна блокади лівої ніжки пучка Гіса; фіксували більшу частоту ускладнень гострого періоду Q-ІМ, летальність в ранньому післяінфарктному періоді, здебільшого через розриви міокарда.

Хворі на Q-ІМ, ускладнений формуванням гострої аневризми з тромбом ЛШ, відрізнялись від пацієнтів без тромбу більшою кількістю повторних Q-ІМ та палінням в анамнезі, частотою виявлення ритму галопу та систолічного шуму над верхівкою серця при об'єктивному обстеженні, переважно поширеною передньою локалізацією Q-ІМ, більшою частотою повної блокади лівої ніжки пучка Гіса та нефатальних ускладнень гострого періоду Q-ІМ (епістенокардитичний перикардит, синдром Дреслера). Клінічні прояви і важкість перебігу гострого Q-ІМ, ускладненого аневризмою ЛШ, залежать від розповсюдженості і глибини ураження міокарда, розмірів аневризми, функціонального стану неушкодженої частини міокарда, розвитку компенсаторних механізмів серцево-судинної

системи, обтяжуючого впливу супутніх захворювань та ускладнень [160]. Деякі автори відмічають, що в період формування аневризми больові відчуття в ділянці серця минають або значно зменшуються [124]. Протилежної думки дотримуються дослідники, які вказують на поновлення і посилення ангінозних нападів при формуванні гострої аневризми ЛШ [157]. Отримані нами дані збігаються з думкою О.В. Солейко та співавт. (2009) про те, що передумовою формування післяінфарктної АЛШ є будь-які чинники, які збільшують навантаження на серце і призводять до підвищення внутрішньосерцевого тиску [155].

Часте виявлення порушень ритму вентрикулярного походження пов'язано, ймовірно, з механізмом re-entry, який є ключовим при виникненні порушень ритму у цієї когорти пацієнтів. Зона re-entry, як повідомляє Ф. Г. Рзаєв та співавт. (2009), за даними катетеризації та інтраопераційного картування у 80% випадків знаходиться в субендокардіальній частині на межі рубця і життєздатного міокарда і є субстратом для виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії, яка потім може перейти у фібриляцію шлуночків [152].

За даними Г. В. Книшова (2008), основними причинами смерті хворих з аневризмою ЛШ є порушення ритму – у 44%, серцева недостатність – у 33%, повторні Q-ІМ – у 11%, що не суперечить отриманим нами даним [85].

У хворих на Q-ІМ з аневризмою ЛШ спостерігається суттєво більша кількість порушень ритму вентрикулярного походження за рахунок життєвонебезпечних аритмій, які можна віднести до вентрикулярних екстрасистол «високих градацій» (3-5 клас) за класифікацією В. Lown, M. Wolf (1971), та більша тривалість корегованого інтервалу QT, що асоціюється з високим ризиком шлуночкової тахікардії і раптової смерті. На відміну від хворих з аневризмою ЛШ без тромбу, у хворих на Q-ІМ з аневризмою і тромбом ЛШ переважає кількість життєвонебезпечних

вентрикулярних аритмій і тривалість корегованого інтервалу QT. Це свідчить про дерегуляцію роботи вегетативної нервової системи серця у хворих після Q-ІМ, що, за даними літератури, є незалежним від інших відомих показників (розмір зони некрозу, вираженість дисфункції лівого шлуночка тощо) несприятливим чинником ризику раптової смерті та виникнення життєвонебезпечних вентрикулярних аритмій [30, 232]. Зростання низькочастотного компоненту спектру (LF) і зниження високочастотного компоненту (HF) відображає зсув симпато–парасимпатичного балансу у напрямку симпатичної активації і зменшення вагусного тону. Симпатичні впливи на міокард знижують поріг фібриляції, парасимпатичні – мають захисний ефект, підвищуючи цей поріг. Тому збільшення відношення LF/HF, за даними літератури, є незалежним і високоінформативним предиктором шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків і раптової смерті, що збігається з отриманими нами даними [41]. Трикутний індекс, який є мірою потужності впливу нейрогуморальної регуляції за даними М. І. Яблчанського (2015), був суттєво нижчим у групі хворих на Q-ІМ з АЛШ у порівнянні з пацієнтами без АЛШ, що підтверджує закономірності, виявлені за допомогою часового і спектрального аналізу [191]. За останні роки отримано багато доказів зв'язку між станом варіабельності серцевого ритму і смертністю від серцево-судинних захворювань [30]. Відомо, що ритми з низькою варіабельністю у хворих, які перенесли Q-ІМ, асоціюються з ризиком раптової смерті [341].

За нашими даними в групі хворих на Q-ІМ з аневризмою ЛШ спостерігається значне переважання середніх значень, варіабельності і показників «навантаження» систолічним і діастолічним АТ за добу, денний і нічний періоди, зменшення добового індексу ДАТ, зростання кількості пацієнтів з добовим профілем САТ і ДАТ типу найт-пікер, що корелює з даними О. В. Солейко (2009) [160]. У хворих на Q-ІМ, ускладнений

аневризмою і тромбом ЛШ, на відміну від пацієнтів без тромбу, встановлено достовірно вищі значення ЧСС та індикатора симпатичного впливу впродовж доби, денного і нічного періоду. Згідно з літературними даними передумовою формування аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ є чинники, які збільшують навантаження на серце і призводять до збільшення внутрішньосерцевого тиску, зокрема артеріальна гіпертензія [161]. За нашими спостереженнями основні показники варіабельності серцевого ритму, порушень серцевого ритму і добового профілю АТ мають тісні взаємозв'язки з формуванням аневризми і тромбу ЛШ.

Під час аналізу змін структурно-функціональних показників серця хворих на Q-ІМ виявлено, що зміни діастолічної функції ЛШ відбувались в залежності від формування аневризми та утворення тромбу у порожнині ЛШ. У пацієнтів без АЛШ домінував гіпертрофічний тип (73,1%) діастолічної дисфункції, що можна пояснити переважно концентричною гіпертрофією (48,1%) ЛШ. У хворих з АЛШ діастолічна дисфункція розвивалась переважно за «псевдонормальним» типом (64,9%). При утворенні тромбу у порожнині ЛШ переважав також «псевдонормальний» тип (55,1%) на тлі збільшення відсотка хворих з рестриктивним типом (19,1%) діастолічного наповнення ЛШ, що супроводжувалось ексцентричною гіпертрофією (70,8%) ЛШ, дилатацією і сферизацією його порожнини, зростанням кінцево-сistolічного і кінцево-діастолічного тиску, кінцево-сistolічного індексу скоротливості міокарда, індексу жорсткості міокарда ЛШ, тиску у легеневій артерії і тиску заклинювання легневих капілярів, що, за даними літератури, призводить до зміни геометрії серцевих скорочень, формування серцевої недостатності і погіршення прогнозу хворих [114]. Означені процеси раннього ремоделювання ЛШ, за даними літератури, асоціюються з високим ризиком раннього розриву стінки або формування аневризми ЛШ [120, 138]. Порушення структурно-функціональних параметрів серця хворих на Q-ІМ

з АЛШТ також характеризувались зниженням систолічної і скорочувальної функцій ЛШ, порушенням діастолічного наповнення ЛШ, зростанням переднавантаження, але ступінь порушень був важчим, тому що в умовах максимального навантаження на неушкоджений міокард виникає реальна загроза повторної гострої ішемії в результаті невідповідності між зменшеним коронарним кровотоком та потребами серцевого м'яза [116]. Зростаюче напруження стінок лівого шлуночка є причиною порушення субендокардіальної перфузії і підвищеного споживання міокардом кисню [115]. Це призводить до прогресуючого погіршення скоротливої функції неушкодженого міокарда, що перебуває на значній відстані від аневризми, з подальшим вираженим порушенням геометрії шлуночка [94, 101].

Структурно-функціональні ознаки і показники діастолічного наповнення ЛШ у хворих на Q-ІМ мають тісний зв'язок із формуванням аневризми та утворенням тромбу у порожнині ЛШ. Ускладнення перебігу Q-ІМ формуванням аневризми ЛШ супроводжується збільшенням розмірів та об'ємів лівих камер серця під час систоли і діастоли, а максимальних проявів процеси дилатації і сферизації порожнин серця набувають за умови утворення тромбу у порожнині ЛШ, що знаходить підтвердження у роботах інших авторів [46, 95, 106, 109, 172]. Діастолічна дисфункція у хворих на Q-ІМ з АЛШ розвивалась переважно за «псевдонормальним» типом, що збігається з результатами інших авторів [26, 44, 94, 101, 127].

У хворих на Q-ІМ встановлено підвищення вмісту колагенів I та III типу, MMP-9 і TIMP-1. Суттєве підвищення рівня колагенів I і III типів у хворих на Q-ІМ пояснюється їх підвищеним синтезом міокардіальними фібробластиками при пошкодженні міокарда [18]. Враховуючи той факт, що загальний вміст інтерстиційного колагену безперервно регулюється балансом синтезу і деградації, цілком зрозуміле зростання рівня MMP-9 та TIMP-1 у гострому періоді Q-ІМ [370]. При ускладненому перебігу Q-ІМ аневризмою з тромбом чи без нього рівень TIMP-1 був нижчим, ніж при

неускладненому Q-ІМ, що свідчить про переважання процесів деградації сполучної тканини у цієї категорії хворих вже з перших годин післяінфарктного ремоделювання. Підвищений вміст інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1-бета, фактора Віллебранда та фібриногену у гострому періоді Q-ІМ у порівнянні зі здоровими особами відображає високу активність запального процесу. Більша активність інтерлейкіну-6 і тенденція до підвищення інших прозапальних маркерів свідчить про вищий ступінь системної запальної відповіді у хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШ. Найвищий рівень ІЛ-6, фактора Віллебранда і фібриногену був у хворих на Q-ІМ з АЛШТ, що свідчить про наявність у цієї категорії хворих не тільки гострої фази системного запалення, але й високого протромбогенного потенціалу. У хворих на Q-ІМ відмічено зростання рівня фактора Віллебранда, молекул адгезії sVCAM-1 і фібриногену на тлі низького рівня протеїну С, що засвідчує зростання прокоагулянтного потенціалу. У випадку формування АЛШ та утворення тромбу у порожнині ЛШ у перші години Q-ІМ спостерігається значна активація прокоагулянтів на тлі дефіциту антикоагулянту. У хворих на Q-ІМ, особливо за умови формування АЛШ, виявлено зростання ступеня і швидкості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на тлі зниження її часу, що збігається з роботами інших вчених [142]. Найвагомими ці зміни були у підгрупі хворих на Q-ІМ з АЛШ та утворенням тромбу у порожнині ЛШ. У хворих на гострий Q-ІМ, ускладнений аневризмою ЛШ, має місце тісний зв'язок маркерів стану позаклітинного матриксу з індикаторами гіперсимпатикотонії, формування несприятливих типів добового профілю АТ, ремоделювання та діастолічної дисфункції ЛШ; маркерів системного запалення і гемостазу з індикаторами життєвонебезпечних аритмій, формування дилатації і сферизації, порушення діастолічного наповнення, зниження систолічної і скорочувальної функції ЛШ. Встановлені зв'язки та їх характер збігаються

з низкою клінічних та експериментальних робіт, де показано наявність зв'язку рівнів матричних металопротеїназ, їх інгібіторів і колагенів у перші години після Q-ІМ з нейрогуморальною активацією, показниками загальної і кардіоваскулярної смертності, частотою виникнення гострої серцевої недостатності і розриву міокарда [305, 314].

Формування аневризми ЛШ серця – часте і небезпечне ускладнення Q-ІМ, що виникає при порушенні зв'язку між скорочувальними елементами кардіоміоцитів і міжклітинним матриксом [290]. Публікації останніх років вказують на високу імовірність впливу таких маркерів регуляції гемостазу, як протеїн С, фактор Віллебранда, молекули судинної адгезії sVCAM-1 на стан систем субендокардіального матриксу, колагену, еластину і системного запалення [37, 89, 184]. Активність цього впливу певною мірою обумовлена станом систем, що вивчаються, і не суперечить літературним даним [37, 148].

Проведення ROC-аналізу дозволило виявити маркери, які мають достовірне прогностичне значення відносно формування АЛШ у гострому періоді Q-ІМ. Для визначення залежних і незалежних прогностичних чинників формування АЛШ був проведений однофакторний і багатофакторний аналіз пропорційних ризиків Кокса. У хворих на Q-ІМ у гострому періоді незалежними предикторами формування аневризми ЛШ є такі фактори: тривалість інтервалу QTc > 498,3 мс, ІС > 0,45 ум.од., ІЛСЗ > 2,49 ум.од., рівень ММП-9 > 105,1 нг/мл, ІЛ-6 > 9,37 пг/мл; незалежними предикторами формування аневризми і тромбу ЛШ є такі фактори: КДІ > 93,52 мл/м², ІЛСЗ > 2,72 ум.од., фактор Віллебранда > 0,96 од/мл, протеїн С < 45,2%; незалежними предикторами госпітальної летальності хворих на Q-ІМ виявились VTA за добу > 12,3 еп/доб, ТЗЛК > 12,56 мм рт.ст., рівень ММП-9 > 108,8 нг/мл, фібриногену > 4,91 г/л; незалежними предикторами смертності хворих впродовж року після Q-ІМ: сумарна кількість епізодів

SALVO > 15,3 еп/доб, тривалість інтервалу QTc > 510,2 мс, ІЛС3 > 2,51 ум.од., ТІМП-1 < 56,8 нг/мл.

Літературні дані свідчать, що велике значення у прогнозі хворих на Q-ІМ щодо формування АЛШ мають АГ, цукровий діабет, порушення гемостазу і реологічних властивостей крові [22]. Серед факторів ризику утворення післяінфарктної АЛШ більшість дослідників виділяють глибину і площу некрозу, повторні Q-ІМ, несвоєчасну діагностику Q-ІМ, пізню госпіталізацію таких хворих, чоловічу стать і молодий вік пацієнтів. В осіб молодого віку формуванню АЛШ сприяє краща контрактильна функція неураженого міокарда і відсутність розвинених колатералей у міокарді [156]. Маркери стану позаклітинного матриксу (ММП-9, ТІМП-1, колагени І і ІІІ типу), системного запалення (ІЛ-6, ІЛ-1-бета) і гемостазу (фактор Віллебранда, фібриноген, молекули адгезії sVCAM-1, протеїн С), за нечисленними літературними даними, також мають прогностичне значення [3, 37, 104, 180, 184, 377, 396].

На сьогодні відомо, що чинники, які негативно впливають на госпітальну летальність хворих на Q-ІМ, ускладнений АЛШ, – це повторний Q-ІМ, жіноча стать, похилий вік (>70 років), цукровий діабет, кардіогенний шок, пізня госпіталізація (>12 годин від початку клінічних проявів до звернення за допомогою), рецидив Q-ІМ, аневризми ЛШ, низька ФВ (<40%), хронічне захворювання нирок тощо [93].

До найбільш вагомих незалежних факторів ризику смертності після перенесеного Q-ІМ належать наявність гострої лівошлуночкової недостатності, розвиток ішемічних ускладнень впродовж госпітального періоду, раннього ремоделювання і дилатації ЛШ та розвиток пізніх шлуночкових аритмій (після 48 години) [259, 340]. Ці ускладнення госпітального періоду захворювання можна з упевненістю вважати еквівалентами високого ризику серцевої смерті у післяінфарктний період

[130]. Раннє встановлення факторів ризику серцевої смерті впродовж першого року після Q-ІМ залишається важливою клінічною задачею.

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

Комплексне застосування на тлі базисної терапії бета-адреноблокатора бісопрололу з перших годин Q-інфаркту міокарда приводить 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.

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 впродовж 60 хвилин), антикоагулянтної (нефракціонований гепарин внутрішньовенно болюс 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 раннє призначення бета-адреноблокатора бісопрололу в добовій дозі 5 мг, з урахуванням протипоказань. Позитивний вплив ТЛТ на виживаність хворих на Q-ІМ доведена у багатьох дослідженнях [39, 265, 393]. Наші дані збігаються з результатами робіт, в яких показана необхідність скорочення часу до

проведення реперфузійної терапії [7]. Подвійна антитромбоцитарна терапія аспірином і клопідогрелем довела свою ефективність і безпечність в лікуванні хворих на Q-ІМ у багатьох дослідженнях, вона забезпечує суттєві клінічні переваги перед монотерапією аспірином, незалежно від того, проводиться хворому тромболітична терапія чи ні [195, 223]. Доцільність застосування клопідогрелю у доповненні до аспірину у хворих на гострий Q-ІМ обґрунтована в клінічному дослідженні CURE [182].

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. Висока ефективність тактики призначення високих доз статинів під час лікування Q-ІМ впродовж як госпітального періоду, так і року знаходить підтвердження у результатах низки завершених крупних багатоцентрових досліджень (MIRACLE, PROVE-IT, ARMYDA ACS, PTT, PACT) [204, 239, 241, 282]. Пояснення цього феномену, ймовірно, полягає в широкому спектрі плейотропних ефектів цієї групи препаратів, зокрема [5, 47].

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. Ефективність призначення блокатора РААС під час лікування гострого Q-ІМ підтверджено у великих рандомізованих дослідженнях GISSI 3 та ISIS 4, в яких при ранньому застосуванні блокатора РААС продемонстровано статистично значуще зниження летальності впродовж місяця спостереження [90]. Наші дані щодо ефективності застосування еплеренону впродовж госпітального періоду лікування Q-ІМ підтверджено у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, зокрема EPHEBUS [185]. Позитивний вплив селективної блокади альдостерону на раннє ремоделювання серця хворих на гострий Q-ІМ підтверджується результатами інших дослідників [13]. Наші дані збігаються з результатами великих рандомізованих досліджень (ISIS 1, GUSTO 1, COMMIT), в яких доведено зниження ризику ускладненого перебігу у ранньому післяінфарктному періоді за умови раннього застосування бета-адреноблокаторів [49, 90].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулаєв Р. Я. Особливості раннього ремоделювання лівого шлуночка та лівого передсердя у хворих з гострим інфарктом міокарда / Р. Я. Абдулаєв, І. К. Латогуз // Лік. практика. – 2003. – № 3. – С. 89–95.
2. Абдуллаєв Р. Я. Принципы эхокардиографической оценки локальной сократимости левого желудочка / Р. Я. Абдуллаєв, І. К. Латогуз // Врачеб. практика. – 2001. – № 4. – С. 68–72.
3. Акимцева Е. А. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов / Е. А. Акимцева, Е. Ф. Котовщикова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 271–273.
4. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. М. Шмелева, О. Н. Семенова, Л. П. Папаян, С. И. Ягашкина // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11. – 2009. – Вып. 1. – С. 37–43.
5. Амосова Е. Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидснижающую терапию. Ч. I / Е. Н. Амосова // Серце і судин. – 2011. – № 1 (33). – С. 6–19.
6. Амосова Е. Н. Эффективность коррекции факторов риска и различных методов хирургического лечения больных хронической ИБС в отношении предотвращения смерти и инфаркта миокарда: мифы и реальность / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2009. – № 4. – С. 12–24.
7. Андрієвська С. О. Гострий коронарний синдром: міжнародний досвід і сучасні позиції / С. О. Андрієвська // Ліки України. – 2015. – № 2 (23). – С. 24–29.
8. Аневризма левого желудочка: вопросы реабилитации в Украине / М. Н. Долженко, А. В. Руденко, О. А. Шараевский, С. В. Поташев // Здоровье Украины. – 2007. – № 12/1. – С. 85–87.

9. Аневризма левого желудочка: неужели все так безнадежно? / М. Н. Долженко, С. А. Руденко, С. В. Поташев [и др.] // Мистецтво лікування. – 2006. – № 9 (35). – С. 34–41.
10. Аникеева Т. В. Изменение реологических свойств крови при ишемической болезни сердца / Т. В. Аникеева // Междунар. мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 35–37.
11. Антонов В. Ф. Биофизика мембран / В. Ф. Антонов // Соросовский образоват. журн. – 1996. – № 6. – С. 4–12.
12. Атьков О. Ю. Ультразвуковые методы исследования сердца / О. Ю. Атьков, Л. М. Сергакова, И. Н. Митина // Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей : в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 1. – С. 318–382.
13. Багрий А. Э. Селективный антагонист альдостерона инспра (эплеренон) влечении больных, перенесших инфаркт миокарда / А. Э. Багрий, Л. В. Лукашенко, В. Г. Яковенко // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1 (8). – С. 63–68.
14. Багрий А. Э. Этиология и патогенез хронической сердечной недостаточности / А. Э. Багрий, А. И. Дядык, А. С. Воробьев // Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / под ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. – 2-е изд. – Львів: Медицина світу, 2009. – С. 25–37.
15. Балуда М. В. Изменение показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом / М. В. Балуда // Рос. кардиол. журн. – 2007. – № 4. – С. 48–50.
16. Белов Ю. В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. От концепции к хирургическому лечению / Ю. В. Белов, В. А. Варакин. – М. : ДеНово, 2002. – 194 с.
17. Белов Ю. В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном

ремоделировании левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.

18. Беловол А. Н. Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Практична ангіологія. – 2013. – № 4. – С. 53–65.

19. Березин А. Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 100–103.

20. Березин А. Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. терапевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–51.

21. Бобкова И. Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболевания почек / И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская, О. А. Ли // Терапевт. арх. – 2008. – № 6. – С. 86–90.

22. Бобровская Е. Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда / Е. Е. Бобровская, Н. Н. Бурова, В. Е. Кон // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 539–542.

23. Братусь В. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В. В. Братусь, В. А. Шумаков, Т. В. Талаева. – К. : Четверта хвиля, 2004. – 576 с.

24. Бугаенко В. В. Результаты длительного наблюдения за больными, перенесшими инфаркт миокарда, без постинфарктной стенокардии / В. В. Бугаенко // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 14–18.

25. Бужениця С. Ремоделювання лівого шлуночка у хворих гострим інфарктом міокарда / С. Бужениця, Г. Бабушкіна, О. Булатова // Врач. – 2007. – № 9. – С. 78–79.

26. Бунова С. С. Клиническая характеристика дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда / С. С. Бунова, Е. В. Усачева, А. В. Нелидова // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 6 (74). – С. 342–346.

27. Валитова Р. М. Исследование маркеров воспаления у больных со стабильным и нестабильным течением ишемической болезни сердца / Р. М. Валитова // Вестн. РГМУ. – 2008. – № 2. – С. 68–77.

28. Валуєва С. В. Предиктори дворічного прогнозу смертності пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, ускладнений аневризмою лівого шлуночка, на тлі гіпертонічної хвороби / С. В. Валуєва // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 5. – С. 19–22.

29. Валуєва С. В. Реєстр STIMUL: прогностичне значення прихильності до лікування у хворих різного віку та статі через рік після перенесеного інфаркту міокарда із зубцем Q / С. В. Валуєва // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 3. – С. 31–36.

30. Вариабельность сердечного ритма и методы ее оценки / Е. З. Голухова, А. М. Алиева, Т. Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. – 2009. – № 1. – С. 76–82.

31. Влияние симвастатина на сывороточный уровень метаболитов азота оксида и функциональную активность тромбоцитов у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения / В. И. Волков, Д. Н. Калашник, А. И. Ладный, Т. Н. Бондарь // Укр. терапевт. журн. – 2009. – № 2. – С. 39–43.

32. Внутрисердечная гемодинамика и показатели гемостаза у больных с инфарктом миокарда и аневризмой ЛЖ / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев, В. А. Семидоцкая, А. В. Киселева // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Додаток 2: матеріали XI Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 28-30 вер. 2010 р.) – С. 63.

33. Воробьев А. И. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение / А. И. Воробьев, С. А. Васильев, В. М. Городецкий // Терапевт. арх. – 2002. – № 7. – С. 73–76.
34. Воронков Л. Г. Тромбозмболические осложнения у больных с сердечной недостаточностью / Л. Г. Воронков, Н. А. Ткач // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 107–112.
35. Вплив методу захисту міокарда на результати лікування аневризми лівого шлуночка серця / А. В. Руденко, С. А. Руденко, В. В. Гутовський [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3, ч. 1 (63). – С. 133–134.
36. Гольшко В. С. Роль цитокінів в патогенезі ішемічної хвороби серця / В. С. Гольшко, В. А. Снежицкий // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 4. – С. 28–31.
37. Гордеев И. Г. Нарушение сократимости миокарда ЛЖ у больных после АКШ. Методы ее коррекции / И. Г. Гордеев, В. А. Люсов, Е. Е. Ильина // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 2. – С. 22–26.
38. Гусев Д. Е. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца / Д. Е. Гусев, Е. М. Пальцева, Б. Г. Потиевский // Кардиология и сердеч.-сосуд. хирургия. – 2009. – № 2. – С. 11–14.
39. Денисюк В. І. Результати тривалого (24 міс) спостереження та віддалений прогноз у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом в поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Кровообіг і гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 51–53.
40. Дзяк Г. В. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST: необходимо ли изменить стандарт реперфузионной терапии? / Г. В. Дзяк, Е. А. Коваль // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 15–21.
41. Диагностическая ценность современных методов визуализации сердца у пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ / М. Н. Долженко,

А. В. Руденко, С. В. Поташев [и др.] // Серце і судини. – 2009. – № 1 (25). – С. 74–80.

42. Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковых аритмий у больных Q-волновым инфарктом миокарда / Г. У. Муллабаева, Р. Д. Курбанов, Б. Т. Аккиев, Н. Б. Сайфиддинова // Сиб. мед. журн. – 2011. – Т. 26, № 2, вып. 1. – С. 47–50.

43. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщ. 1: Биохимические и иммунологические аспекты / В. В. Кухарчук, К. А. Зыков, В. П. Масенко [и др.] // Кардиологич. вестн. – 2007. – № 2. – С. 5–13.

44. Динаміка захворюваності на хвороби системи кровообігу у жителів міста чернівці за 1991-2010 роки / С. В. Білецький, Л. В. Боднарюк, Т. В. Казанцева, Ю. М. Бондар // Буковинський мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 2 (58). – С. 168–172.

45. Долженко М. М. Сучасна діагностика післяінфарктної аневризми лівого шлуночка. / М. М. Долженко, Н. М. Носенко // Здоров'я України. – 2009. – № 9. – С. 70–72.

46. Долженко М. Н. Аневризма левого желудочка: дефиниции, механизмы формирования, диагностика, показания к операции, прогноз / М. Н. Долженко // Серцева недостатність. – 2009. – № 2. – С. 28–37.

47. Драпкина О. М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них / О. М. Драпкина, А. Н. Кабурова // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 5 (73). – С. 71–78.

48. Драпкина О. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов / О. Драпкина, Л. Палаткина, Е. Зятенкова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 5–9.

49. Ена Я. М. Клиническая ценность определения фибронектина при внутренних болезнях / Я. М. Ена, Л. Ф. Коноплева, А. А. Чаяло // Клинич. медицина. – 2001. – № 2. – С. 24–30.

50. Ждан В. М. Застосування бета-адреноблокаторів у пацієнтів з асоційованими кардіологічними станами: ефективність бісопрололу / В. М. Ждан, А. С. Свінціцький, І. П. Катеринчук // Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2009. – Т. 9, вип. 3 (27). – С. 8–14.

51. Закирова Н. Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н. Э. Закирова, Н. Х. Хафизов, И. М. Карамова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16–19.

52. Застосування бета-адреноблокаторів у лікуванні хворих з гострим коронарним синдромом / О. О. Абрагамович, О. В. Нечай, А. Ф. Файник [тв. ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 123–129.

53. Зорин В. Н. Диагностика и коррекция гемореологических нарушений у больных ишемической болезнью сердца на госпитальном этапе / В. Н. Зорин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологич. наук и практического здравоохранения: тр. КГМУ им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2004. – Т. 140. – С. 29–31.

54. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань, 2000. – 367 с.

55. Изменения миокардиальной функции левого желудочка у больных с постинфарктным кардиосклерозом по данным тканевой доплеровской визуализации после аортокоронарного шунтирования, комбинированного с аневризмэктомией левого желудочка / М. Н. Долженко, А. В. Руденко, С. В. Поташев [и др.] // Серце і судини. – 2008. – № 2. – С. 34–41.

56. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко, А. И. Паламарчук // Внутрішня медицина. – 2007. – № 4. – С. 57–61.

57. Капелько В. І. Ремоделювання серця: роль матриксних металопротеїназ / В. І. Капелько // Кардіологія. – 2001. – № 6. – С. 49–55.

58. Качалков Д. В. Впервые возникшая стенокардия: роль фибриногена в прогнозировании клинической ремиссии в течение 1-1,5 лет наблюдений / Д. В. Качалков, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 1993. – № 3. – С. 16–18.

59. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К. П. Кашкин // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21–32.

60. 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» (Запоріжжя, 19-20 квіт. 2012 р.). – С. 93–94.

61. 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. II Регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук - 2013» (Запоріжжя, 21 груд. 2013 р.). – Запоріжжя, 2013. – С. 71–72.

62. Киселев С. М. 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 ХХІ столітті» (Одеса, 7-8 черв. 2011 р.). – Одеса, 2011. – С. 35–39.

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

64. 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.

65. Киселев 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» (Київ, 31 трав.-1 черв. 2013 р.). – К., 2013. – С. 54–58.

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

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

68. 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 (Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 161–162.

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

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

71. 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.

72. 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.

73. 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 України (Київ, 23-25 вер. 2014 р.). – С. 95–96.

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

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. Кисельов С. М. Незалежні предиктори госпітальної летальності хворих на гострий Q-інфаркт міокарда / С. М. Кисельов // East Eur. Scientific J. – 2015. – № 2. – С. 93–98.

80. 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» (Запоріжжя, 30 жовт. 2015 р.). – Запоріжжя, 2015. – С. 54–56.

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

82. 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 // Запорж. мед. журн. – 2015. – № 5 (92). – С. 18–22.

83. 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.

84. 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.

85. 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» (Одеса, 5-6 лип. 2013 р.). – Одеса, 2013. – С. 55–59.

86. Кнышов Г. В. Аневризма левого: желудочка современные принципы хирургического лечения / Г. В. Кнышов, С. А. Руденко // Мистецтво лікування. – 2008. – № 5 (51). – С. 65–68.

87. Коберник Н. Н. Состояние гемоваскулярного гемостаза у лиц пожилого возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда / Н. Н. Коберник // Вісник Укр. мед. стомат. академії =Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т. 9, вип. 3. – С. 23–26.

88. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай. – К.: МОРІОН, 2011. – 408 с.

89. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу у структурі смертності населення України: міфи і реальність / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой, Ю. М. Сіренко // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток 4. – С. 22–29.

90. Коваль Е. А. Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС: существуют ли универсальные стандарты? / Е. А. Коваль // Здоров'я України. – 2014. – №3. – С. 11.

91. Комплексна діагностика тромбофілії за системного червоного вовчака / С. В. Шевчук, О. В. Горницька, Т. М. Чернищенко [та ін.] // Лаб. діагностика. – 2010. – № 1. – С. 3–8.

92. Копица Н. П. Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST у больных старших возрастных групп по данным доказательной медицины / Н. П. Копица, Н. В. Титаренко, Н. В. Белая // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 4. – С. 24–35.

93. Королева О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королева, Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8-9. – С. 30–36.

94. Крючков Д. В. Медико-социальные факторы, влияющие на госпитальную летальность при инфаркте миокарда в кардиологическом

стационаре / Д. В. Крючков, Г. В. Артамонова // Социальные факторы здоровья населения. – 2014. – № 5. – С. 25–31.

95. Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка в острый период крупноочагового инфаркта / Н. И. Кузнецова // Здоровоохранение. – 2007. – № 9. – С. 49–51.

96. Курята А. В. Влияние средних доз симвастатина на липидный спектр крови, уровень системного воспаления в условиях вторичной профилактики ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / А. В. Курята, Н. И. Бардаченко // Ліки України. – 2013. – № 9-10. – С. 76–81.

97. Лебедь Е. И. Диастолическая функция сердца и её нарушение при ишемической болезни сердца / Е. И. Лебедь, О. Н. Крючкова // Крымский терапевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 23–25.

98. Лишневская В. Ю. Особенности системы гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / В. Ю. Лишневская, Е. В. Покрова // Пробл. старения и долголетия. – 2009. – № 1. – С. 121–125.

99. Лишневская В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС старших возрастных групп / В. Ю. Лишневская // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 98–103.

100. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.

101. Лутай М. И. Особенности формирования дисфункции левого желудочка у больных ИБС. Клиническое значение асинергий / М. И. Лутай // Здоров'я України. – 2009. – Вересень. – С. 36–38.

102. Люсов В. А. Фибринолитическая система крови у больных ишемической болезнью сердца / В. А. Люсов // Кардиология. – 1973. – № 6. – С. 12–18.

103. Мазур Е. С. Ремоделирование сердца при различной локализации постинфарктного рубца / Е. С. Мазур, В. В. Мазур // Кардиология и сердеч.-сосуд. хирургия. – 2010. – № 3. – С. 12–15.

104. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. Н. Калинин, В. А. Соловьев, Т. В. Шинкаренко [и др.] // Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология. – 2011. – Вып. 22, № 12. – С. 64–76.

105. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 86–89.

106. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании миокарда при клапанных пороках сердца / Е. В. Шляхто, Г. М. Алешина, О. М. Моисеева, Н. С. Гончарова // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 49–52.

107. Методы хирургического лечения постинфарктной аневризмы левого желудочка, осложненной тромбэндокардитом / В. Б. Симоненко, И. А. Борисов, А. Н. Блеткин [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 1. – С. 65–72.

108. Молодан А. В. Функция миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / А. В. Молодан, И. М. Фуштей, В. А. Иващук // Сучасні медичні технології. – 2014. – № 1. – С. 64–71.

109. Морфологическое исследование тромбов, аспирированных из инфаркт-зависимой коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда / Ю. Н. Соколов, М. Ю. Соколов, Д. Д. Зербино [и др.] // Серце і судини. – 2015. – №2. – С. 7–15.

110. Митьков В. В. Практическое руководство по УЗД. Эхокардиография / В. В. Митьков, М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин. – М.: Видар, 2008. – 512 с.

111. Неінвазивні електрофізіологічні маркери несприятливого перебігу інфаркту міокарда у хворих зі збереженою систолічною функцією серця та проявами гострої серцевої недостатності / О. М. Пархоменко, О. В. Шумаков, О. С. Гур'єва [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток 4. – С. 150–159.

112. Особенности показателей гемодинамики и диастолической функции у больных с инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка / В. И. Целуйко, Т. А. Лозовая, Д. А. Кныш, О. В. Дерновая // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6 – С. 35–43.

113. Оценка активности маркеров миокардиального стресса в прогнозировании развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца / А. И. Дядык, В. К. Гринь, А. С. Воробьев [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 5. – С. 13–18.

114. Панчишин Ю. М. Практичні аспекти застосування інгібіторів АПФ у хворих із кардіоваскулярною патологією / Ю. М. Панчишин, О. Я. Королюк // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – № 3. – С. 22–29.

115. Пархоменко А. Н. Гостра серцева недостатність у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на ЕКГ / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №3. – С. 28–34.

116. Пархоменко А. Н. Постинфарктное ремоделирование сердца: патогенез и подходы к оптимизации терапии / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6 (додаток). – С. 29–37.

117. Пархоменко А. Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, Н. Даншан // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20–24.

118. Пархоменко А. Н. Шкала оценки риска неблагоприятных отдаленных последствий инфаркта миокарда / А. Н. Пархоменко, О. С. Гурьева, О. И. Иркин // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 23–30.

119. Пархоменко А. Н. Вплив дисфункції нирок на віддалені прогнози у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без виражених гемодинамічних порушень в анамнезі / А. Н. Пархоменко, О. О. Солко, Я. М. Лутай // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 4 (108), VII/VIII. – С. 79–82.

120. Пат. 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; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14.

121. Перебіг захворювання у хворих із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, Ю. В. Корнацький [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 3 (89), V/VI. – С. 118–123.

122. Перуцкий Д. Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д. Н. Перуцкий, Т. И. Макеева, С. Л. Константинов // Научні весті БелГУ. Сер. Медицина. Фармація. – 2011. – № 10 (105), вып. 14. – С. 51–59.

123. Петрищев Н. Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункции эндотелия: Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб., 2007. – С. 4–48.

124. Повторні інфаркти міокарда - відмінності у чоловічій та жіночій популяції / О. М. Барна, А. О. Кудлай, О. В. Ликов [та ін.] // Ліки України. – 2005. – Додаток. – С. 100–110.

125. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2002-2012 рр.: довідник / МОЗ України, центр мед. статистики. – К., 2013. – 65 с.

126. Полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и компоненты системы фибринолиза в плазме пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) / Е. В. Острякова, Л. И. Мухаметова, Д. А. Гулин [и др.] // Материалы II конгресса ревматологов России. – Ярославль, 2011. – С. 56.

127. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом / Е. И. Гусев, О. О. Фаворова, М. А. Судомоина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 4. – С. 91–98.

128. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β -адреноблокаторов / А. И. Мартынов, Ю. А. Васюк, М. В. Копелева, П. В. Крикунов // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 79–83.

129. Поташев С. В. Состояние центральной гемодинамики у больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка по данным доплерографической эхокардиографии / С. В. Поташев // Семейная медицина. – 2009. – № 4. – С. 26–29.

130. Предиктори виникнення ранніх ускладнень після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом / О. Й. Жарінов, В. В. Студнікова, К. О. Міхалєв [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 5. – С. 28–34.

131. Предикторы качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA / Л. Г. Воронков, Л. П. Паращенко, Г. В. Яновский [и др.] // Серце і судини. – 2009. – № 1. – С. 81–83.

132. Прогноз пацієнтів після операції аортокоронарного шунтування, поєданого з аневризмомією, за даними тканинного доплерівського дослідження / М. М. Долженко, Н. М. Носенко, А. Ю. Пилипенко [та ін.] // Ліки України плюс. – 2012. – № 1–2. – С. 33–39.

133. Прогностична роль маркерів системного запалення у госпітальний період гострого інфаркту міокарда із зубцем Q /

О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, Ж. В. Бриль [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 6. – С. 16–22.

134. Пропорции золотого сечения во временных и силовых показателях сердечных сокращений в норме и при недостаточности кровообращения / Кнышов Г. В., Настенко Е. А., Палех Б. Л. [и др.] // Сб. науч. тр. Ассоциации сердеч.-сосуд. хирургов. – К., 2001. – Вып. 9. – С. 156–161.

135. Раббани ЛеРой Е. Острые коронарные синдромы - не только некроз миоцитов / ЛеРой Е. Раббани // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 25–27.

136. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз : аналітико-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 240 с.

137. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналітико-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2012. – 165 с.

138. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналітико-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 165 с.

139. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 3, додатковий. – С. 3–47.

140. Реконструктивная хирургия постинфарктных аневризм левого желудочка / А. М. Чернявский, А. М. Караськов, А. В. Марченко, С. А. Хапаев. – Новосибирск : Изд-во СО РАН Филиал «Гео», 2003. – 176 с.

141. Ремоделирование левого желудочка при осложненных формах ишемической болезни сердца / А. Н. Блеткин, И. А. Борисов, В. Б. Симоненко, Д. Д. Савичев // Укр. кардіол. журнал. – 2010. – № 5. – С. 71–81.

142. Роль системи матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів у формуванні післяінфарктного ремоделювання серця: (аналітичний огляд літ.) / В. К. Гринь, О. І. Бассов, М. Т. Ватутін, А. С. Воробйов // Буковинський мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 2 (62). – С. 152–156.

143. Роль системы свертывания крови в формировании пристеночного тромба у больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой левого желудочка / В. Д. Сиволап, С. М. Киселев, А. А. Акимов [и др.] // Тези доп. Нац. конгресу «Людина та ліки - Україна» (Київ, 1-3 квіт. 2014 р.). – К., 2014. – С. 22–23.

144. Сіренко Ю. М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення / Ю. М. Сіренко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – № 2. – С. 6–10

145. Сиволап В. Д. Вибір оптимального режиму дозування статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, А. А. Алферов // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 2 (83). – С. 5–7.

146. Сиволап В. Д. Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда з гострою серцевою недостатністю та їх медикаментозна корекція / В. Д. Сиволап, П. П. Бідзіля // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С. 16–21.

147. 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. журн. – 2015. – Додаток 1 : матеріали XVI Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2015 р.). – С. 119–120.

148. Сиволап В. Д. Порівняльне оцінювання впливу антикоагулянтної терапії на коагуляційний та агрегаційний гемостаз у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізу / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 5 (86). – С. 28–31.

149. Сиволап В. Д. Стан системи гемостазу у хворих на Q-інфаркт міокарда з аневризмою лівого шлуночка / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов // Матеріали III з'їзду з медицини невідкладних станів «Гострі невідкладні стани в практиці лікаря: діагностика, лікування, профілактика» (Вінниця, 3-4 квіт. 2012 р.). – Вінниця, 2012. – С. 181–182.

150. 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» (Київ, 10-11 вер. 2015 р.). – К., 2015. – С. 47–48.

151. Симбирцев А. С. Новые подходы к клиническому применению Беталейкина рекомбинатного интерлейкина-1 β / А. С. Симбирцев, С. А. Кетлинский, М. Л. Гершанович // TerraMedica. – 2000. – № 1. – С. 3–5.

152. Симонян Т. В. Особенности системы протеина Су практически здоровых лиц различных возрастных групп / Т. В. Симонян // Фундаментальная наука и клиническая медицина: материалы Всерос. медико-биологич. науч. конф. молодых ученых. – СПб., 2008. – С. 143–145.

153. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк, В. А. Слободской // Укр. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 80–83.

154. Систолическая и диастолическая функции сердца, состояние гемостаза у больных Q-инфарктом миокарда, осложненным аневризмой левого желудочка / В. Д. Сиволап, С. М. Киселев, Е. В. Назаренко [и др.] // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 77–80.

155. Скутницкая Л. Ю. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ у больных старческого возраста: рандомизированное сравнение влияния нефракционированного гепарина и фондапаринукса на показатели фибринолиза / Л. Ю. Скутницкая,

О. В. Аверков, Ж. Д. Кобалава // Клинич. фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19 (4). – С. 23–29.

156. Случай устранения желудочковых тахикардий после операции аорто-коронарного шунтирования и пластики аневризмы левого желудочка по Дору / Ф. Г. Рзаев, М. М. Алшибая, Е. А. Артюхина [та ін.] // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 57. – С. 67–70.

157. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л. Б. Гайковая, Г. А. Кухарчик, Н. Н. Нестерова [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2010. – № 58. – С. 52–59.

158. Соколов М. Ю. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST: особенности интервенционной терапии / М. Ю. Соколов, М. И. Студзинская // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №5. – С. 14–26.

159. Соколов У. И. Влияние фактора Виллебранта и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / У. И. Соколов, Т. И. Гришина, С. Р. Штин // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 25–30.

160. Солейко О. В. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів із хронічною післяінфарктною аневризмою серця: еволюція поглядів / О. В. Солейко, Л. П. Солейко // Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2009. – Т. 9, вип. 3 (27). – С. 40–44.

161. Солейко О. В. Клінічна еволюція хронічної післяінфарктної аневризми серця / О. В. Солейко // Мистецтво лікування. – 2008. – № 5 (51). – С. 60–64.

162. Солейко О. В. Післяінфарктна аневризма серця: шлях до істини крізь віки / О. В. Солейко // Мистецтво лікування. – 2008. – № 5 (51). – С. 89–90.

163. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? / В. Ю. Мареев, А. А. Скворцов, С. М. Челмакина [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 27–33.

164. Сыволап В. Д. Диастолическая функция сердца и агрегация тромбоцитов у больных Q-инфарктом миокарда с аневризмой ЛЖ / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев, Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток 1 : матеріали XII Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 21-23 вер. 2011р.). – С. 182.

165. Сыволап В. Д. Клінічна ефективність і переносимість тіодарону у хворих на гострий інфаркт міокарда / В. Д. Сыволап, Е. В. Назаренко, С. М. Киселев // Запорж. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 112–115.

166. 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.

167. 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 // Запорж. мед. журн. – 2014. – № 1 (82). – С. 48–51.

168. 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.

169. Сыволап В. Д. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и ремоделирование миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев // Запорж. мед. журн. – 2013. – № 6 (81). – С. 43–46.

170. Сыволап В. Д. Прогностические маркеры формирования аневризмы левого желудочка при остром переднем инфаркте миокарда с зубцом Q / В. Д. Сыволап, С. М. Киселев // Укр. кардіол. журн. – 2013. –

Додаток 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2013 р.). – С. 170–171.

171. Талаева Т. В. Механизмы инициации острого коронарного синдрома: роль модифицированных липопротеинов как аутоантигенного фактора / Т. В. Талаева, Е. Н. Амосова, В. В. Братусь // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 9. – С. 18–24.

172. Тарасов Н. И. Оценка методом магнитно-резонансной томографии влияния метаболической и тромболитической терапии на показатели постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н. И. Тарасов, А. Н. Коков, Л. С. Барбараш // Терапевт. арх. – 2006. – № 9. – С. 38–43.

173. Терентьев В. П. Особенности функционирования СА у больных с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии / В. П. Терентьев, Е. В. Беловолова, Б. Я. Зонис // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 4 (30). – С. 39–42.

174. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Г. В. Дзяк, Е. А. Коваль, А. П. Иванов, А. И. Шевцова // Серце і судини. – 2007 – № 1 (17). – С. 13–18.

175. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В. Н. Титов // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3–10.

176. Урсуленко В. И. Клинический случай развития инфаркта миокарда с формированием тромбированной аневризмы левого желудочка у пациента с миокардиальным "мостиком" / В. И. Урсуленко, Е. К. Гогаева // Серце і судини. – 2010. – № 1. – С. 72–77.

177. Ушаков А. В. Регуляция изменений несократительных элементов сердечной мышцы при развитии инфаркта миокарда / А. В. Ушаков, А. А. Гагарина // Серце і судини. – 2013. – № 3. – С. 118–124.

178. Федотова Л. А. Гемостаз, фібриноліз при ішемічній хворобі серця та артеріальної гіпертензії / Л. А. Федотова, В. Н. Зорин, М. Ю. Пластун // Таврический медико-биологич. вестн. – 2013. – Т. 16, № 4 (64). – С. 183–186.

179. Федчишин Н. Є. Хвороби системи кровообігу: динаміка поширеності в Україні та Тернопільській області / Н. Є. Федчишин // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2013. – № 1 (55). – С. 53–55.

180. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналітико-статистичний посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2014. – 279 с.

181. Хлудеева Е. А. Метаболическая функция эндотелия у больных с различными формами ишемической болезни сердца: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Е. А. Хлудеева. – Владивосток, 2007. – 25 с.

182. Целуйко В. Й. Вплив прихильності до лікування на відділений прогноз у хворих, що перенесли інфаркт міокарда / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, С. О. Строкова // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 6. – С. 37–39.

183. Целуйко В. И. Рекомендации и рутинная практика тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. И. Целуйко, О. Э. Матузок // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 3 (58). – С. 105–108.

184. Черныш О. А. Оценка риска возникновения осложнений и прогноз у больных крупноочаговым инфарктом миокарда в остром периоде и у пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования / О. А. Черныш, С. В. Губкин, Е. Г. Оганова // Военная медицина. – 2010. – № 2. – С. 112–117.

185. Шамес А. Б. Стратификация риска смерти, развития кардиальных, тромбогеморрагических осложнений и оптимизация

анти тромботической терапии при чрескожных коронарных вмешательствах у больных острым инфарктом миокарда / А. Б. Шамес // Кардиология и сердеч.-сосуд. хирургия. – 2009. – № 6. – С. 4–11.

186. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М., 1993. – 347 с.

187. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – второе изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.

188. Шушляпин О. И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии / О. И. Шушляпин, Л. Г. Кононенко, И. М. Маник // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 3. – С. 126–131.

189. Эплеренон в лечении больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью / А. Э. Багрий, Е. В. Щукина, О. А. Приколота, Е. И. Черняева // Здоров'я України. – 2013. – № 5. – С. 41–42.

190. Эффективность гиполипидемической терапии и характер течения ИБС после стентирования коронарных артерий / А. С. Скоромная, А. В. Хомич, С. В. Романенко, Е. А. Коваль // Медичні перспективи. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 46–54.

191. Яблучанский Н. И. Амбулаторная электрокардиография / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, Л. А. Мартимьянова. – Х. : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2015. – 113 с. – (Серия: для настоящих врачей).

192. β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / N. Freemantle, J. Cleland, P. Young [et al.] // Brit. Med. J. – 1999. – Vol. 318. – P. 1730–1737.

193. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction / J. Spinar, J. Vitovec, L. Spinarova [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2000. – Vol. 2. – P. 91–100.

194. A conserved sequence within the propeptide domain of membrane type 1 matrix metalloproteinase is critical for function as an intramolecular chaperone / M. Pavlaki, J. Cao, M. Hymowitz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 2740–2749.

195. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1190–1201.

196. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry / A. E. Kim, M. J. Lim, O. H. Dabbous [et al.] for the GRACE Investigators // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733.

197. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. e362–e425.

198. Activation of the mitogen activated protein kinase extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 by the nitric oxide-cGMP-cGMP-dependent protein kinase axis regulates the expression of matrix metalloproteinase 13 in vascular endothelial cells / C. Zaragoza, E. Soria, E. Lopez [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 162. – P. 927–935.

199. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M. S. Sabatine, C. P. Cannon, C. M. Gibson [et al.] ; CLARITY-TIMI 28 Investigators. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352 (12). – P. 1179–1189.

200. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling / M. F. Berry, Y. J. Woo, T. J. Pirolli [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2004. – Vol. 23. – P. 1061–1068.

201. Akinetic versus dyskinetic post infarction scar: relation to surgical outcome in patients undergoing endoventricular circular patch plasty repair / M. DiDonate, M. Sabatier, V. Dor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1569–1575.

202. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction. Role of tissue angiotensin II / J. Van Katz, D. Duncker, D. Haistma [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1556–1563.

203. Antman E. M. The TIMI risk score for unstable angina/nonST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E. M. Antman // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284 (7). – P. 835–842.

204. Anversa P. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction / P. Anversa, G. Olivetti, J. M. Capasso // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 7D–16D.

205. Armstrong P. W. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Pt. 1 / P. W. Armstrong, D. Collen // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2862–2866.

206. Aschermann M. I have an acute myocardial infarction: open my coronary artery, stent it and keep full flow! / M. Aschermann, P. Widimsky // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 913–916.

207. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction / T. Jernberg, P. Johanson, C. Held [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 305. – P. 1677–1684.

208. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDAACS randomized trial / G. Patti, V. Pasceri, G. Colonna [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1272–1278.

209. Baines C. P. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis / C. P. Baines, J. D. Molkenin // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2005. – Vol. 38. – P. 47–62.

210. Baseline serum matrix metalloproteinase-9 level predicts long-term prognosis after coronary revascularizations in stable coronary artery disease/ Y. Zhong-Xuan, L. Hsin-Bang, W. Tao-Cheng [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41. – P. 292–298.

211. Baskurt O. K. In vivo correlates of altered blood rheology / O. K. Baskurt // *Biorheology.* – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 629–638.

212. BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality evaluation of the I (f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study / K. Fox, R. Ferrari, M. Tendera [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152 (5). – P. 860–866.

213. Benediktsson R. Natural history of chronic left ventricular aneurysm: apopulation based cohortstudy / R. Benediktsson, O. Eyjolfsson, O. Thorgeirsson // *J. Clin. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 44. – P. 1131.

214. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction / B. R. Brodie, T. D. Stuckey, C. Hansen, D. Muncy // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 13–18.

215. Bernhard M. Mouse model of myocardial remodelling after ischemia: role of intercellular adhesion molecule-1 / M. Bernhard, M. Johannes, A. Lercher // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 49 (2). – P. 399–407.

216. Biomechanical Modeling of Hemodynamic Factors Determining Bulging of Ventricular Aneurysms / T. Bartel, H. Vanheiden, J. Schaar [et al.] // *Ann. Thorac .Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 1581– 1588.

217. Blankenberg S. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina / S. Blankenberg, L. Tiret, C. Bickel // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 24–30.

218. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension / E. O'Brien, B. Waeber, G. Parati [et al.] // *BMJ*. – 2001. – Vol. 322. – P. 531–536.

219. Braunwald E. *Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine* / E. Braunwald. – 9th ed. – Elsevier Saunders, 2012. – 2183 p.

220. Camm A. J. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors / A. J. Camm // *Heart rate variability* / eds: M. Malik, A. J. Camm. – N. Y. : Futura Publishing Co, 1995. – P. 369–392.

221. Canadian consensus recommendation for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography: review / H. Rakowski, C. Appleton, K. Chan [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1996. – Vol. 9. – P. 736–760.

222. Cancer cell-associated fibronectin induces release of matrix metalloproteinase-2 from normal fibroblasts / S. Saad, D. J. Gottlieb, K. F. Bradstock [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62 (1) – P. 283–289.

223. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases / C. Joffs, H. R. Gunasinghe, M. M. Multani [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 1518–1523.

224. Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease/ S. van der Zee, B. Usman, E. Sammy [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 580–589.

225. Cat H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cat, D. G. Harrison // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 840–844.

226. Characterization of the promoter of the gene encoding human tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) / Y. A. De Clerck, M. I. Darville, Y. Eeckhout, G. G. Rousseau // *Gene*. – 1994. – Vol. 139. – P. 185–191.

227. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D. L. Bhatt, K. A. Fox, W. Hacke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354 (16). – P. 1706–1717.

228. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.

229. Circulating endothelial-derived apoptotic microparticles in the patients with ischemic symptomatic chronic heart failure: relevance of pro-inflammatory activation and outcomes / A. E. Berezin, A. A. Kremzer, T. A. Samura, Y. V. Martovitskaya // *Int. Cardiovasc. Res. J.* – 2014. – Vol. 8. – P. 116–123.

230. Circulating levels of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein levels correlate with endothelial function in resistance arteries in men with coronary heart disease / M. Crisby, K. Kublickiene, I. Henareh, S. Agewall // *Heart Vessels*. – 2009. – Vol. 24, N 2. – P. 90–95.

231. Clinical implications of rheology in cardiovascular diseases / R. Raddino, R. Ferrari, T. M. Scarabelli [et al.] // *Recenti Prog. Med.* – 2002. – Vol. 93. – P. 186–199.

232. Cloning of the human tissue inhibitor of metalloproteinase-4 gene (TIMP4) and localization of the TIMP4 and Timp4 genes to human chromosome 3p25 and mouse chromosome 6, respectively / T. M. Olson, S. Hirohata, J. Ye [et al.] // *Genomics*. – 1998. – Vol. 51. – P. 148–151.

233. Coghlan H. C. Cardiac architecture: Gothic versus Romanesque. A cardiologist's view / H. C. Coghlan, L. Coghlan // *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 13. – P. 417–430.

234. Cohn J. N. Anand cardiac remodeling and its relationship to the development of heart failure / J. N. Cohn // *Cardiac remodeling: mechanisms*

and treatment / B. Greenberg. – N. Y : Taylor & Francis Group, 2006. – Ch. 1. – P. 1–8.

235. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart / J. P. Cleutjens, M. J. Verluyten, J. F. Smiths, M. J. Daemen // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol. 147. – P. 325–338.

236. Comparison of perindopril versus captopril for treatment of myocardial infarction / C. Lau, H. Tse, W. Ng [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 150–154.

237. Corrected QT interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-STelevation acute coronary syndrome / F. Gadaleta, S. Llois, V. Sinisi [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2008. – Vol. 61 (6). – P. 572–578.

238. De Filippi C. R. Galectin-3 in heart failure - linking fibrosis, remodeling and progression / C. R. De Filippi, M. Felker // *Eur. Cardiol.* – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 33–36.

239. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006 / K. A. Fox, P. G. Steg, K. A. Eagle [et al.] // *J. Am. Med. Ass.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1892–1900.

240. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction. Insights from TIMI 14 and inTIME-II / E. M. Antman, H. A. Cooper, C. M. Gibson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 928–933.

241. Dickstein K. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan / K. Dickstein, J. Kjekshus, OPTIMAAL Steering Committee, OPTIMAAL Study Group. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.

242. Effect of Activated Protein C on Plasma Plasminogen Activator Inhibitor Activity in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With

Alteplase / T. Sakamoto, H. Ogawa, K. Takazoe [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42 (8). – P. 1389–1394.

243. Effect of hematocrit changes on flow-mediated and metabolic vasodilatation in human / C. Giannattasio, A. Piperno, M. Failla [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P. 74.

244. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial / P. L. Thompson, I. Meredith, J. Amerena [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. e2.

245. Effect of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) / K. Swedberg, P. Held, J. Kjekshus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 678–684.

246. Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial / G. G. Schwartz, A. G. Olsson, M. D. Ezekowitz [et al.] for the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 1711–1718.

247. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on sixmonth mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study / C. Coletta, R. Ricci, V. Ceci, F. Seccareccia // *Ital. Cardiol. J.* – 1999. – Vol. 29. – P. 115–124.

248. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial ñ the Losartan Heart Survival Study ELITE II / B. Pitt, P. Poole-Wilson, R. Segal [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1582–1587.

249. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular

Dysfunction (SOLVD) trials / E. Vermees, J. C. Tardif, M. G. Bourassa [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (23). – P. 2926–2931.

250. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction / E. M. Antman, D. A. Morrow, C. H. McCabe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1477–1488.

251. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1309–1321.

252. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.

253. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. Conroy, K. Pyorala, A. Fitzgerald [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.

254. ET-1 in the myocardial interstitium: relation to myocyte ECE activity and expression / A. Ergul, C. Walker, A. Goldberg [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H2050–H2056.

255. Ets1 is an effector of the transforming growth factor beta (TGF- α) signaling pathway and an antagonist of the profibrotic effects of TGF-beta / J. Czuwara-Ladykowska, V. I. Sementchenko, D. K. Watson, M. Trojanowska // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 20399–20408.

256. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 188–197.

257. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling / M. P. Herman, G. K. Sukhova, P. Libby [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1899–1904.

258. Expression of the extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and the matrix metalloproteinase-2 in bronchopulmonary and

breast lesions / S. Caudroy, M. Polette, J. M. Tournier [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 1999. – Vol. 47. – P. 1575–1580.

259. Extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases differ between various right and left ventricular sites in end-stage cardiomyopathies / E. Herpel, S. Singer, C. Flechtenmacher [et al.] // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 446. – P. 369–378.

260. Extracellular matrix remodeling attenuated after experimental postinfarct left ventricular aneurysm repair / C. P. Hsu, C. Y. Huang, J. S. Wang [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86 (4). – P. 1243–1249.

261. Faxon D. P. Prognostic significance of angiographically documented left ventricular aneurysm from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) / D. P. Faxon, T. J. Ryan, K. B. David // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 50. – P. 157.

262. Feigenbaum H. Echocardiography / H. Feigenbaum. – 5th ed. – Philadelphia : Lea & Febiger, 1994. – 696 p.

263. Ferrari R. PREAMI: Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction [Электронный ресурс] / R. Ferrari // Medscape coverage of: European Society of Cardiology 2005 Congress. – Режим доступа : www.medscape.com.

264. Figueras J. Thirty day prognosis of patients with acute pulmonary oedema complicating acute coronary syndromes / J. Figueras, C. Pena, J. Soler-Soler // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 7. – P. 889–893.

265. Follath F. Всемирный конгресс клинических исследователей в области сердечно-сосудистых заболеваний / F. Follath, A. Hjalmarson, M. Tubaro // *Здоров'я України.* – 2007. – № 13, 14. – С. 16–17.

266. Galkina E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (11). – P. 2292–2301.

267. Gavaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischaemic myocardium / M. Gavaz // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 3. – P. 498–512.

268. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1115–1122.

269. Goldman S. The role of the matrix metalloproteinases in human endometrial and ovarian cycles / S. Goldman, E. Shalev // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 111. – P. 109–121.

270. Goldstein P. Pre-hospital triage (How to organize and conduct) / P. Goldstein // *International Experts Workshop on early treatments strategies for MI. Mallorca; April 16th - 18th, 2005.* –C. 116-118.

271. Goodfriend T. I. Angiotensin II receptors and their antagonists / T. I. Goodfriend, M. E. Elliot, K. J. Catt // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1649–1654.

272. Guray U. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis / U. Guray, A. R. Erbay, Y. Guray // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96 (2). – P. 235–240.

273. Haemostatic Factors as Predictors of Coronary Events and Total Mortality / V. Salomaa, V. Rasi, S. Kulathinal [et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol.* – 2002. – Vol. 22, № 2. – P. 353–358.

274. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J.-P. Empana, P. J. Schwartz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1951–1958.

275. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts / J. D. Lovelock, A. H. Baker, F. Gao [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. H461–H468.

276. Hornig C. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans / C. Hornig, C. Kohler, H. Drexler // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1115–1118.

277. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure / W. J. Paulus, D. L. Brutsaert, T. C. Gillebert [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 990–1003.

278. Huo Y. Adhesion molecules and atherogenesis / Y. Huo, K. Ley // *Acta Physiol. Scand.* – 2001. – Vol. 173 (1). – P. 35–43.

279. Increased expression of activated matrix metalloproteinase-2 by human endothelial cells after sublethal H₂O₂ exposure / A. Belkhir, C. Richards, M. Whaley [et al.] // *Lab. Invest.* – 1997. – Vol. 77. – P. 533–539.

280. Increased expression of extracellular matrix regulators TIMP1 and MMP1 in deteriorating heart failure / P. J. Barton, E. J. Birks, L. E. Felkin [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2003. – Vol. 22. – P. 738–744.

281. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques / Z. Galis, G. Sukhova, M. Lark, P. Libby // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 3. – P. 2493–2503.

282. Increased tissue factor expression in monocytes from patients with antiphospholipid syndrome depends on NFκB activation / M. J. Cuadrado, P. Buendia, C. Lopez-Pedreira [et al.] // *ACR/ARHP Ann. Scientific Meeting.* – 2003. – Vol. 322. – Abstr.

283. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study / N. Zakai, R. Katz, N. Jenny [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1128–1135.

284. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian, P. Lee, N. Khaper, P. Liu // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1543–1553.

285. Influence of infarct zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / L. Bolognese, G. Cerisano, P. Buonamici [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3353–3359.

286. Integrin shedding as a mechanism of cellular adaptation during cardiac growth / E. Goldsmith, W. Carver, A. McFadden [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. H2227–H2234.

287. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C. H. McCabe [et al.] for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators // *N. Eng. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1495–1504.

288. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K. A. A. Fox, F. A. Anderson, O. H. Dabbous [et al.] // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 177–182.

289. ISIS Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 669–685.

290. Judd J. T. Prolyl hydroxylase and collagen metabolism after experimental myocardial infarction / J. T. Judd, B. C. Wexler // *Am. J. Physiol.* – 1975. – Vol. 228. – P. 212–216.

291. Jugdutt B. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough? / B. Jugdutt // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 11. – P. 1395–1403.

292. Karsner H. T. Studies in infarction. IV. Experimental bland infarction of the myocardium, myocardial regeneration and cicatrization / H. T. Karsner, J. E. J. Dwyer // *J. Med. Res.* – 1916. – Vol. 34. – P. 21–41.

293. Kasama S. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction / S. Kasama // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1485–1494.

294. Khattar R. S. Effects of ACE-inhibitors and beta-blockers on left ventricular remodeling in chronic heart failure / R. S. Khattar // *Minerva Cardioangiol.* – 2003. – Vol. 51. – P. 143–154.

295. Kolchanova S. G. The regional elastic properties analysis of myocardium based on echocardiographic 3-D reconstruction of the left ventricle / S. G. Kolchanova, A. A. Grinko // *J. Ultrasound. Med. Biol.* – 2004. – Vol. 30 (3). – P. 311–320.

296. Kruth H. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages / H. Kruth // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13 (5). – P. 483–488.

297. Labovitz A. J. Dopplerechocardiography: the Quantative Aproach / A. J. Labovitz, G. A. Williams. – Philadelphia : Lea&Febiger, 1993. – 600 p.

298. Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress / V. Kandalam, R. Basu, L. Moore [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 2094–2105.

299. Landmesser U. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling / U. Landmesser, K. Wollert, H. Drexler // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 519–527.

300. Lee E. O. The amyloid-beta peptide suppresses transforming growth factor-beta1-induced matrix metalloproteinase-2 production via Smad7 expression in human monocytic THP-1 cells / E. O. Lee, J. L. Kang, Y. H. Chong // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 7845–7853.

301. Left ventricular aneurysm and the prediction of left ventricular enlargement studied by two-dimentional echocardiography: quantitative assessment of aneurysm size in relation to clinical course / M. Matsumoto, F. Watanabe, A. Goto [et al.] // *Circulation.* – 1985. – Vol. 72. – P. 280–286.

302. Left ventricular thrombus sans overt cardiac pathology / O. Yadava, S. Yadav, S. Juneja [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 623–635.

303. Libby P. Changing concepts of atherogenesis / P. Libby // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247 (3). – P. 349–358.

304. Load-dependent and -independent regulation of proinflammatory cytokine and cytokine receptor gene expression in the adult mammalian heart / G. Baumgarten, P. Knuefermann, D. Kalra [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2192–2197.

305. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients / M. D. Flather, S. Yusuf, L. Kober [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.

306. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz, M. G. Bourassa, M. C. Guertin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 967–974.

307. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris / P. Avanzas, E. Zouridakis S. Fredericks, J. Kaski // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (13). – P.1747–1753.

308. Masson S. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure / S. Masson, R. Latini // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (suppl. 3A). – P. 56–60.

309. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart / P. Y. Cheung, G. Sawicki, M. Wozniak [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1833–1839.

310. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / O. S. Dhillon, S. Q. Khan, H. K. Narayan [et al.] // *Clin. Science.* – 2010. – Vol. 118. – P. 249–257.

311. Matsumura S. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice / S. Matsumura, S. Iwanaga, S. Mochizuki // *Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115 (3). – P. 599–609.

312. McCann C. J. New anticoagulant strategies in ST elevation myocardial infarction: Trials and clinical implications / C. J. McCann, I. B. A. Menown // *Vasc. Health Risk Managem.* – 2008. – Vol. 4 (2). – P. 305–313.

313. Mechanical dysfunction in the border zone of an ovine model of left ventricular aneurysm / M. J. Moulton, S. W. Downing, L. L. Creswell [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 60. – P. 986–997.

314. Mechanical unloading during left ventricular assist device support increases left ventricular collagen cross-linking and myocardial stiffness / S. Klotz, R. F. Foronjy, M. L. Dickstein [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 364–374.

315. Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation / G. Murphy, H. Stanton, S. Cowell [et al.] // *Apmis.* – 1999. – Vol. 107, issue 1-6. – P. 38–44.

316. Mercadier J. J. Determinants of cardiac remodeling and progression to heart failure / J. J. Mercadier // *Congestive heart failure* / J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg. – 3rd ed. – Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 30–51.

317. Mickleborough L. L. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure / L. L. Mickleborough, S. Carson, J. Ivanov // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121. – P. 675–682.

318. Modulation of C reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri, J. Chang, J. T. Willerson [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2531–2534.

319. Mori S. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C. F. McTiernan // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.

320. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload / J. S. Borer, S. Truter, E. M. Herrold [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1837–1842.

321. Myocardial healing and repair after experimental infarction in the rabbit / R. H. Lerman, C. S. Apstein, H. M. Kagan [et al.] // *Circ. Res.* – 1983. – Vol. 53. – P. 378–388.

322. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction / A. Ceren, S. Goldberg, S. Gottlieb [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15. – P. 790.

323. Nishimura R. A. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone / R. A. Nishimura, A. J. Tajik // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 8–18.

324. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / T. V. Stork, R. M. Muller, S. G. Riske [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 64 (10). – P. 655–660.

325. Norepinephrine-induced changes in cardiac transforming growth factor-beta isoform expression pattern of female and male rats / W. Briest, L. Homagk, B. Ressler [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 410–418.

326. Opie L. Controversies in ventricular remodeling / L. Opie, P. Commerford // *Controvers. Cardiol.* – 2006. – Vol. 367. – P. 33–44.

327. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1) / Chinese Cardiac Study Collaborative Group // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 686–687.

328. Passive ventricular constraint prevents transmural shear strain progression in left ventricle remodeling / A. Cheng, T. C. Nguyen, M. Malinowski [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 179–186.

329. Patten R. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. Patten // Hosenpud J. Congestive heart failure / J. Hosenpud, B. Greenberg. – [3rd ed.]. – Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128–146.

330. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 12. – P. 1550–1558.

331. Paul M. Physiology of local reninangiotensin systems / M. Paul, M. A. Poyan, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 747–803.

332. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes / H. Kai, H. Ikeda, H. Yasukawa [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 368–372.

333. Pfeffer A. M. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / A. M. Pfeffer // American Heart Association Scientific Sessions 2003; November 9-12, 2003; Orlando, Florida. Plenary Session III: Late Breaking Clinical Trials. – Orlando, 2003. – P. 167–169.

334. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, B. Roitman-Johnson [et al.] // *Lancet* – 1998. – Vol. 351. – P. 88–92.

335. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1579–1585.

336. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease / T. C. Wu, H. B. Leu, W. T. Lin [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35 (9). – P. 537–545.

337. Postadzhiyan A. S. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-

reactive protein in patients with acute coronary syndromes / A. S. Postadzhyan, A. V. Tzontcheva // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41 (3). – P. 126–133.

338. Prediction of Mortality after Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC Risk Score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.

339. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K. A. Fox, O. H. Dabbous, R. J. Goldberg [et al.] // *Br. Med. J.* – 2006. – Vol. 333. – P. 1091–1094.

340. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. H. Dabbous [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163 (19). – P. 2345–2353.

341. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty / C. Laposa, G. A. Squeglia, A. Sestito [et al.] // *J. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 76–80.

342. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators / E. Boersma, K. S. Pieper, E. W. Steyerberg [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2557–2567.

343. Preparation and characterization of recombinant tissue inhibitor of metalloproteinase 4 (TIMP-4) / Y. E. Liu, M. Wang, J. Greene [et al.] // *J. Bio. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 20479–20483.

344. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–1206.

345. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction / A. J. Moss, W. Zareba, W. J. Hall [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 877–883.

346. Raines E. W. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease / E. W. Raines, N. Ferri // *J. Lipid. Res.* – 2005. – Vol. 46 (6). – P. 1081–1092.

347. Ravichandran L. V. In vivo labeling studies on the biosynthesis and degradation of collagen in experimental myocardial infarction / L. V. Ravichandran, R. Puvanakrishnan // *Biochem. Int.* – 1991. – Vol. 24. – P. 405–414.

348. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI / D. D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski [et al.] // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124. – P. 40–47.

349. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiography.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107–133.

350. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction / J. P. Cleutjens, J. C. Kandala, E. Guarda [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 1281–1292.

351. Relationship between clinical features of acute myocardial infarction and ventricular runs 2 weeks to 1 year after infarction / R. E. Kleiger, J. P. Miller, S. Thanavaro [et al.] // *Circulation.* – 1981. – Vol. 63. – P. 64–70.

352. Relationship between fibrinogen protein and fibrinogen function in postmyocardial infarction patients / E. Réganon, V. Martínez-Sales, V. Vila [et al.] // *Thromb. Res.* – 2001. – Vol. 104 (6). – P. 413–419.

353. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross-links / Z. Gunja-Smith, A. R. Morales, R. Romanelli, J. F. Jr. Woessner // *Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 148. – P. 1639–1648.

354. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / P. Widimsky, W. Wijns, J. Fajadet [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 943–957.

355. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling / P. Mulder, V. Richard, G. Derumeaux [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1976–1982.

356. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.

357. Russell P. Hemostatic and Inflammatory Markers as Risk Factors for Coronary Disease in the Elderly / P. Russell // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 11. – P. 86–91.

358. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use / K. Sagawa // *Circulation.* – 1981. – Vol. 63. – P. 1225–1227.

359. Scar myofibroblasts of the infarcted rat heart express natriuretic peptides / A. Calderone, S. Bel-Hadj, J. Drapeau [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 207. – P. 165–173.

360. Schlondorff J. Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding / J. Schlondorff, C. P. Blobel // *J. Cell Sci.* – 1999. – Vol. 112. – P. 3603–3617.

361. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study. PERTINENT-Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction and Neurohormonal Activation Trial: a sub-study of the EUROPA study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 83–91.

362. Segmental wall motion abnormalities in the absence of clinically documented myocardial infarction: Clinical significance and evidence of hibernating myocardium / S. J. Lewis, S. G. Swada, T. Ryan [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1088.

363. Septal reshaping for exclusion of anteroseptal dyskinetic or akinetic areas / A. M. Calafiore, G. Di Giammarco, S. Gallina [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77, № 6. – P. 2115–2121.

364. Serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and metalloproteinase tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in diabetic nephropathy / J. Rysz, M. Banach, R. A. Stolarek // *J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 20 (4). – P. 444–452.

365. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation / P. Ferroni, S. Basili, F. Martini [et al.] // *J. Invest. Med.* – 2003. – Vol. 51. – P. 295–300.

366. Severe mitral regurgitation may prevent mural thrombus formation within the left ventricle with systolic dysfunction / N. Ozdemir, C. Kaymaz, E. Daglar [et al.] // *Jpn. Heart J.* – 2002. – Vol. 43. – P. 495–503.

367. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) / R. J. Goldberg, K. Currie, K. White [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 288–293.

368. Skoromna, A. Successful percutaneous coronary intervention immediately suppresses and further normalizes metalloproteinase-9 activity in greater extent in acute coronary syndrome than in chronic coronary artery disease patients/ A. Skoromna, O. Koval', G. Dzyak, A. Kuryata // *JACC.*— 2012.—Vol.59.—1p.

369. Snoek-van Beurden P. A. Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors / P. A. Snoek-van Beurden, J. W. Von den Hoff // *Biotechniques.* – 2005. – Vol. 38 (1). – P. 73–83.

370. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik, J. Danesh, P. Whincup [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 971–975.

371. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F. G. Spinale // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, № 4. – P. 1285–1342.

372. Steffensen B. Proteolytic events of wound-healing-coordinated interactions among matrix metalloproteinases (MMPs), integrins, extracellular matrix molecules / B. Steffensen, L. Hakkinen, H. Larjava // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 12. – P. 373–398.

373. Stenestrand U. Early revascularization and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study / U. Stenestrand, L. Wallentin // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1805–1811.

374. Structural and mechanical factors influencing infarct scar collagen organization / S. D. Zimmerman, W. J. Karlon, J. W. Holmes [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H194–H200.

375. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81 (3). – P. 482–490.

376. Surgery of left ventricular aneurysm: a meta-analysis of early outcomes following different reconstruction techniques / A. Parolari, M. Naliato, C. Loardi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 2009–2016.

377. Sutton M. G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M. G. Sutton, N. Sharpe // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101 (25). – P. 2981–2988.

378. Swedberg K. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure / K. Swedberg // *Eur. Heart Journ.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1115–1140.

379. Syvolap V. D. Regulation of extracellular matrix in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy / V. D. Syvolap, S. M. Kyselov // *Патологія.* – 2014. – № 1 (30). – С. 56–58.

380. Takahashi S. Collagen degradation in ischaemic rat hearts / Takahashi S., A. C. Barry, S. M. Factor // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 265. – P. 233–241.

381. Tang W. Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2007. – Vol. 7. – P. 30–41.

382. Tanindi A. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentations, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease / A. Tanindi, A. Sahinrslan, S. Elbeg // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2011. – Vol. 5. – P. 110–116.

383. TÅnnessen T. Surgical left ventricular remodeling in heart failure / T. TÅnnessen, C. W. Knudsen // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 704–709.

384. Teerlink J. R. Randomized Intravenous Tezosentan trial (RITZ-1) / J. R. Teerlink // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (suppl. E). – P. 111–116.

385. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1385–1390.

386. The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-beta 1 / M. C. Hall, D. A. Young, J. G. Waters [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 10304–10313.

387. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.

388. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry / P. Widimsky, M. Zelizko, P. Jansky [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 212–219.

389. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis / P. A. Heidenreich,

T. Alloggiamenio, K. Melsop [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 478–485.

390. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial / R. J. Peters, C. Joyner, J. P. Bassand [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (3). – P. 324–331.

391. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 / L. Mandelzweig, A. Battler, V. Boyko [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2285–2293.

392. Three dimensional flow in the human left atrium / A. Fryrenius, L. Wigstrom, T. Ebbers [et al.] // *Heart.* – 2001. – Vol. 86 (4). – P. 448–455.

393. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy / D. A. Morrow, E. M. Antman, A. Charlesworth [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (17). – P. 2031–2037.

394. Towards new understanding of the heart structure and function / F. Torrent-Guaspa, M. J. Kocicab, A. F. Cornoc [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – Vol. 27 (2). – P. 191–201.

395. Transforming growth factor-beta- and tumor necrosis factor-alpha-mediated in-duction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin / Y. P. Han, T. L. Tuan, M. Hughes [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 22341–22350.

396. Tumor necrosis factor alpha ñ induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death / K. A. Krown, M. T. Page, C. Nguyen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2854–2865.

397. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) / K. A. Fox, K. F. Carruthers, D. R. Dunbar [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2755–2764.

398. Van de Werf F. Combination therapy of any of the above. Facilitated PCI: Combination Therapy / F. Van de Werf // International Experts Workshop on early treatment strategies for MI. Mallorca; April 16th-18th, 2005. – P. 52-54.

399. Ventricular aneurysmectomy: a 25-year experience / W. H. Coltharp, S. J. Hoff, W. S. Stoney [et al.] // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 219. – P. 707.

400. Vincenti M. P. The matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) genes / M. P. Vincenti // *Matrix Metalloproteinase Protocols.* – 2001. – Vol. 151. – P. 121–148.

401. Welsh P. Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men / P. Welsh, P. H. Whincup, O. Papacosta // *QJM.* – 2008. – Vol. 101. – P. 785–791.

402. West M. J. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study / M. J. West, P. J. Nestel, A. C. Kirbyatal // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 923–931.

403. WHO Fact sheet N 8310, updated June 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.

404. Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction. Can the process be prevented? / R. Willenheimer // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 72. – P. 143–150.

405. Woessner J. F. Jr. The matrix metalloproteinase family / J. F. Jr. Woessner // *Matrix Metalloproteinases* / eds.: W. C. Parks, R. P. Mecham. – San Diego : Academic Press, 1998. – P. 1–14.

406. Yip H. K. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris / H. K. Yip, C. J. Wu, H. Hang // *W. Int. Heart. J.* – 2005. – Vol. 46 (4). – P. 571–581.

407. Zhuo J. L. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT1 receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary artery disease / J. L. Zhuo, F. Mendelsohn, M. Ohishi // *Hypertens.* – 2002. – Vol. 39, pt. 2. – P. 634–638.