

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА
М.Д. СТРАЖЕСКА»**

ЛОЗОВА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.12-008.331.1:612.141

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За показниками захворюваності та смертності інфаркт міокарду (ІМ) по праву відносяться до переліку найбільш значущих медико-соціальних проблем XXI сторіччя (Ibanes B., James S. et al, 2018). В розвинутих країнах Європи частота ІМ з елевацією сегмента ST становить 66-77 на 100 тис. населення на рік з рівнем госпітальної летальності 6-14% (Steg G. et al., 2012). Невтішними є дані щодо рівня смертності від ІМ в Україні, згідно яких в працездатному віці від ІМ та його поточних ускладнень гине 19,5% пацієнтів (Коваленко В.М. та співавт., 2017), а протягом першого року після ІМ вмирає кожен п'ятий хворий (Коваленко В.М. та співавт., 2014).

Незважаючи на широке впровадження тромболітизу та інтервенційних методів лікування, смертність від ІМ залишається високою, що стимулює пошук нових терапевтичних можливостей. Одним із напрямків є вивчення особливих клінічних варіантів ІМ, зокрема, ІМ лівого шлуночка (ЛШ) з поширенням на правий шлуночок (ПШ), оскільки такі хворі не були включені у глобальні рандомізовані клінічні дослідження (Jensen C.J. et al., 2010).

За даними наукової літератури ІМ ПШ діагностується в 30-50% випадків ІМ ЛШ задньої локалізації та в 10% ІМ передньої стінки ЛШ (Abdeltawab A.A. et al., 2019). Доведено, що ураження ПШ при ІМ є маркером прогресування серцевої недостатності (СН) та незалежним предиктором смертності у віддалений період, що зумовлює високу ступінь актуальності проблеми (Ondrus T. Et al., 2013).

Одним із потужних чинників розвитку гострих коронарних синдромів (ГКС) є активація системних та локальних запальних процесів, яка проявляється підвищенням концентрації маркерів біомеханічного стресу, індукторів фіброзу та міокардіальної дисфункції (Arrigo M. Et al, 2018). Результати клінічних досліджень свідчать, що визначення рівня С-реактивного протеїну (CRP), мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та галектину-3 у хворих з ГКС мають високу діагностичну цінність в стратифікації ризику ускладнень найближчого та віддаленого прогнозу, проте у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ роль зазначених маркерів визначена недостатньо або взагалі не вивчалась, що стало предметом даного дослідження (Ribeiro D.R. et al., 2014).

Ефективність лікування ІМ ПШ одночасно залежить, як від швидкого відновлення кровотоку по інфаркт-залежній коронарній артерії (КА), так і від усунення важких гемодинамічних розладів в гострому періоді, що потребує сурового дотримання вимог діагностики правошлуночкового ураження та відновлення інотропної функції ПШ (Steg G. et al., 2012; O'Gara P.T. et al., 2013).

Одним із напрямків в лікуванні ІМ є застосування в гострому періоді інгібітора ліпоксигеназ кверцетина, якій сприяє покращенню реперфузії, пригніченню оксидантного стресу, знижує тромбогенний потенціал клітин та здатен зменшувати зону некрозу (Зупанець І.А. та співавт., 2011). Проте,

вплив препарату на перебіг ІМ ПШ визначений недостатньо і потребує окремих досліджень.

Наявність поширеної зони ураження внаслідок ІМ лівого та правого шлуночків створює передумови для розвитку важких проявів міокардіальної дисфункції, порушень системної та ниркової гемодинаміки, що в свою чергу, спричиняє активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і синтез альдостерону (Tomala M. et al., 2015). Виділення альдостерону в перші години ІМ стимулює інтенсивне колагеноутворення, що приводить до патологічного ремоделювання міокарду, розвитку та прогресуванню СН (Cohn J.N. et al. 2006). У зв'язку з чим існує доцільність вивчення клінічних ефектів еплеренону при тривалому спостереженні.

Таким чином, визначення факторів та чинників, які пов'язані зі зниженням ризику СС-подій та смерті, діагностичної ролі біологічних маркерів та оцінка впливу диференційованого лікування на перебіг гострої фази ІМ та віддаленого періоду є актуальним і перспективним напрямком покращення якості життя та прогнозу хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є самостійним фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Атеросклероз, як системне захворювання, фактори, які впливають на клінічний перебіг та прогноз захворювання» (№ державної реєстрації 0108U003076, термін виконання 2008-2013 рр.) та «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (№ держреєстрації 0115U000141), термін виконання 2015-2019 роки.

Мета і завдання дослідження: підвищення ефективності медикаментозного лікування інфаркту міокарда ЛШ із залученням ПШ на підставі визначення особливостей перебігу та факторів, які впливають на найближчий та віддалений прогноз і опрацювання методів їх корекції.

Для досягнення мети були сформульовані наступні **завдання:**

1. Дослідити особливості клінічного перебігу гострого періоду ІМ ЛШ із залученням ПШ та визначити чинники, які пов'язані зі зменшенням ризику ускладнень.
2. Визначити вплив ІМ ПШ на віддалений прогноз хворих з ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації.
3. Оцінити доцільність визначення BNP та CRP у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в якості додаткових діагностичних критеріїв розвитку ускладнень в гострому періоді і при тривалому спостереженні.
4. Визначити прогностичне значення галектину-3 у пацієнтів з ІМ ЛШ з втягненням на ПШ в розвитку СС-ускладнень при тривалому спостереженні.
5. Провести порівняльну оцінку різних схем терапії і визначити оптимальні підходи ведення хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

6. Дослідити особливості формування систолічної та діастолічної СН у хворих з гострим ІМ ЛШ, що поширився на ПШ, в динаміці диференційованого лікування.
7. Встановити роль додаткових факторів, зокрема, відтермінованої реваскуляризації, прихильності до лікування, наявності попереднього анамнезу ішемічної хвороби серця (ІХС) в розвитку СС-ускладнень при тривалому спостереженні.
8. Визначити фактори, асоційовані з ризиком розвитку жорстких кінцевих точок, у хворих з ІМ ЛШ з залученням ПШ (СС-смертність, повторні ІМ, гостре порушення мозкового кровотоку (ГПМК), госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії (НС) та СН.

Об'єкт дослідження: інфаркт міокарда лівого шлуночка із залученням правого шлуночка.

Предмет дослідження: клініко-гемодинамічні показники, стан систолічної та діастолічної функції ПШ, динаміка біохімічних маркерів (BNP, CRP, галектин-3), прихильність до лікування, аналіз кумулятивної кінцевої СС-точки дослідження – повторні ІМ, НС, СН-госпіталізації, ГПМК та випадки СС-смерті протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців спостереження у хворих з ІМ ЛШ з залученням ПШ.

Методи дослідження. Загально-клінічні з аналізом скарг, даних анамнезу, фізикальним обстеженням хворих, оцінкою прихильності до медикаментозної терапії, наявності ускладнень; антропометричні з обчисленням індексу маси тіла. Лабораторні – метод імуноферментного аналізу для визначення концентрації BNP, CRP та галектину-3, ферментативний метод визначення ліпідного спектру крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD.

Інструментальні – електрокардіографія (ЕКГ), ЕхоКГ з доплерографією. Статистичні методи обробки даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі представлено вирішення наукової проблеми щодо встановлення клінічної та прогностичної ролі ураження ПШ при ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації, визначення додаткових факторів ризику та діагностичних маркерів несприятливого перебігу, обґрунтування медикаментозної тактики лікування, спрямованої на покращення довгострокового прогнозу.

Доведено, що ураження ПШ при задньому та циркулярному ІМ ЛШ асоціюється зі збільшенням частоти СС-подій та смерті (χ^2 -квадрат=13,89759; $p= 0,00096$) протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. в порівнянні з пацієнтами з ІМ задньої стінки (ЗС) ЛШ.

Вперше у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ встановлено прогностичне значення галектину-3 як додаткового фактору розвитку фібриляції передсердь (ФП), ранньої постінфарктної стенокардії (РПІС) та кардіогенного шоку (КШ) в гострому періоді ІМ. Доведена можливість використання концентрації галектину-3 в стратифікації ризику НС, повторного ІМ, ГПМК та СС-смерті упродовж $30,6 \pm 4,5$ міс. після ІМ. Вперше визначено достовірний зв'язок між підвищенням концентрації галектину-3 ($>29,28$ нг/мл) через 6 міс. після ІМ та збільшенням випадків СС-смерті

($p < 0.05$). Встановлено, що підвищення концентрації галектину-3 в динаміці 6 міс. лікування є незалежним предиктором несприятливого прогнозу протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ (чутливість 26,6%, специфічність 94,7%, $p < 0,0076$)

Розширені уявлення щодо можливості використання у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ рівнів BNP та CRP на 2-гу добу та через 6 місяців після ІМ в якості критеріїв стратифікації розвитку ускладнень гострого періоду ІМ та СС-подій протягом $30,6 \pm 4,5$ міс.

Результати дисертаційної роботи довели безпосередній зв'язок між неналежним дотриманням рекомендацій щодо діагностики ураження ПШ і невідкладної допомоги на догоспітальному етапі та розвитком життєво небезпечних гемодинамічних ускладнень гострого періоду, зокрема, КШ та набряку легень (Killip III). Вперше показано, що розвиток гіпотензії на догоспітальному етапі (чутливість 78,7% та специфічність 83,3%) та неадекватне об'ємне навантаження (чутливість 84,0% та специфічність 68,4%), ($p < 0,0001$) є предикторами несприятливого прогнозу упродовж $30,6 \pm 4,5$ міс. після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

Доповнені наукові дані щодо клінічних переваг використання водорозчинної форми кверцетину у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, які полягають в покращенні перебігу гострої фази ІМ, позитивній динаміці біологічних маркерів, показників систоло-діастолічної функції та зниженні частоти комбінованої СС-точки через $30,6 \pm 4,5$ міс., а саме, НС, повторних ІМ та СС-смерті ($p < 0,05$). Вперше показано, що непризначення кверцетину в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням на ПШ з чутливістю 87,2% та специфічністю – 93,0% асоціюється з підвищенням частоти СС-ускладнень протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. ($p < 0,0001$).

Вперше у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ зі збереженою систолічною функцією ЛШ доведені клінічні переваги селективного АМКР еплеренону, які полягають в достовірному покращенні віддаленого прогнозу: зменшення випадків НС, СН та СС-смерті протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. постінфарктного періоду ($p < 0,05$). Розширені уявлення у хворих з ІМ ЛШ з залученням ПШ зі збереженою систолічною функцією ЛШ щодо впливу еплеренону на позитивну динаміку систоло-діастолічної функції ЛШ та ПШ, зниження концентрації BNP, CRP та галектину-3 через 6 міс. лікування.

Результати дисертаційної роботи дозволили розширити уявлення щодо ролі відтермінованої реваскуляризації протягом першого року після Q-ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в покращенні віддаленого прогнозу пацієнтів ($p < 0,05$). Доведено, що зменшення ризику ускладнень та смерті у хворих, яким проводиться планова реваскуляризація, достовірно пов'язано з виконанням повної реваскуляризації в перші 3 міс. після ІМ.

Доповнені наукові дані у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ щодо впливу попереднього анамнезу ІХС на погіршення перебігу гострого ІМ та $30,6 \pm 4,5$ міс. реабілітації ($p < 0,05$). Вперше у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ уточнено вплив низького комплаєнсу до медикаментозних препаратів на розвиток СС-подій протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. Встановлено достовірний зв'язок між розвитком СС-точок та недостатнім призначенням максимальних доз

статинів (10,18%), відмовою від прийому клопідогрелю (8,48%), статинів (7,21%) та низькою прихильністю до іАПФ/АРА (6,8%) в перші 6 міс. після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ ($p < 0,05$).

Вперше у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ уточнені найбільш значущі фактори несприятливого прогнозу упродовж $30,6 \pm 4,5$ міс. проспективного спостереження ($p < 0,05$): вік понад 67 років (чутливість 56,4%, специфічність 75,4%), підвищення рівня галектину-3 в динаміці 6 міс. лікування (чутливість – 26,6%, специфічність – 94,7%), гіпотензія на догоспітальному етапі (чутливість 78,7%, специфічність 83,3%) та КШ (чутливість 26,6% та специфічність 93,9%).

Практичне значення отриманих результатів. Своєчасна діагностика ураження ПШ у хворих з Q-ІМ ЛШ циркулярної та задньої локалізації дозволить знизити ймовірність гемодинамічних порушень та ускладнень гострого періоду.

Обґрунтовано доцільність визначення концентрації BNP, CRP та галектину-3 в якості додаткових факторів ризику фатальних ускладнень гострого періоду та СС-подій при тривалому спостереженні. Доведена діагностична значимість BNP та галектину-3 в оцінці порушень систолодіастолічної функції ЛШ та ПШ. Встановлена прогностична цінність галектину-3 у стратифікації ризику СС-смерті та протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців після ІМ ЛШ з залученням ПШ.

Доведені переваги використання у хворих з ІМ ЛШ з ураженням ПШ в гострому періоді ІМ кверцетину, які полягають в покращенні клінічних та гемодинамічних характеристик, зниженні рівнів CRP, BNP та галектину-3, а також в позитивному впливі на віддалений прогноз.

Визначена доцільність призначення селективного антагоніста АМКР еплеренону хворим з Q-ІМ ЛШ з поширенням на ПШ зі збереженою систолічною функцією ЛШ у зв'язку з доведеним достовірним впливом препарату на зменшення частоти СС-подій.

У хворих з ІМ ЛШ з залученням ПШ обґрунтована необхідність моніторингу прихильності до лікування медикаментозними препаратами у зв'язку з доведеною можливістю знизити ризик розвитку комбінованої СС-точки протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. після ІМ.

При неможливості ургентних черезшкірних втручань (ЧКВ) в гострому періоді ІМ ПШ доведена доцільність проведення планової реваскуляризації в повному об'ємі в найближчі 3 місяці після ІМ у зв'язку з достовірним позитивним впливом на віддалений прогноз.

За результатами дослідження опубліковано Патент на корисну модель № 112814 України, МПК (2006.01) G01N 33/48. Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка / Целуйко В.Й., Лозова Т.А., Домінас В.М.; заявник та власник ХМАПО – № u201607732; заявл. 13.07.2016; опубл. 26.12.16, бюл. № 24.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу Харківської міської клінічної лікарні №8, Сумського обласного кардіологічного диспансеру, кардіологічного відділення Сумської міської клінічної лікарні №

1, центральних районних лікарень м. Тростянець, м. Лебедин, м. Путивль та м. Буринь, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Наукові дані, отримані в дисертаційній роботі, використовуються на кафедрі кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти на практичних заняттях і в лекційному матеріалі з розділу «Інфаркт міокарда» на циклах тематичного удосконалення, передатестаційних циклах і циклах спеціалізації з кардіології.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом було визначено проблему, проведено інформаційно-патентний пошук, обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено план та методологію дослідження, проаналізовано літературні джерела за темою дисертації. Автор особисто проводив відбір хворих з ІМ ЛШ з ураженням ПШ та хворих групи зрівняння, проводив їх клінічне обстеження, брав безпосередню участь у проведенні комплексного лабораторного та інструментального досліджень. Здобувачем самостійно розроблено карту обстеження пацієнта та сформовано електронну базу даних. Дисертант брав участь в статистичному аналізі та самостійно провів обробку даних. Автором проаналізовано й узагальнено отримані результати, на підставі яких сформульовано основні висновки роботи та практичні рекомендації, підготовлено до опублікування результати досліджень, написано всі розділи дисертації.

Матеріали та висновки кандидатської дисертації здобувача не використовувались при написанні докторської дисертації. Ідеї та розробки співавторів публікацій не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на Європейському Конгресі кардіологів (Великобританія, м. Лондон, 2015 р.); Європейському Конгресі з хронічної серцевої недостатності (Італія, м. Мілан, 2016 р.); XVI, XVII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 23–25 вересня 2015 р., 21–23 вересня, 2016 р.).

Апробація дисертаційної роботи відбулась на спільному засіданні кафедри кардіології та функціональної діагностики, кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини, кафедри терапії та нефрології, кафедри невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти за участю лікарів КУ «Сумська міська клінічна лікарня № 1» (протокол № 10 від 12.12.2018 р.).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 27 друкованих наукових роботах, з них 24 статті, з яких 22 – у фахових виданнях України (2 – в закордонних журналах, 19 – внесено до наукометричних баз), 5 одноосібних статей та 3 тези доповідей у матеріалах наукових форумів (2 – закордонних), отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено на 373 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 56 таблицями та 25 малюнками. Дисертація містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис методів дослідження та клінічної характеристики обстежених хворих, 6 розділів власних спостережень, розділ аналізу та узагальнення результатів

досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Список використаної літератури містить 329 джерел, з яких 270 - латиницею, 58 – кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 309 хворих з гострим ІМ із зубцем Q, середнім віком ($65,5 \pm 4,42$ р.), 106 (34,3%) жінок та 203 (65,6%) чоловіка, які були госпіталізовані в кардіологічне відділення Сумської міської клінічної лікарні №1 з грудня 2010 р. по червень 2014 р.

Критеріями включення у дослідження були гостра фаза ІМ, наявність синусового ритму та письмова інформована згода на участь в дослідженні. Критеріями не включення були: первинна клапанна патологія, некоронарогенні захворювання міокарду, постійна форма ФП, легенева артеріальна гіпертензія (АГ), онкологічна патологія, ознаки активного запального процесу, хронічна хвороба нирок зі зниженням ШКФ < 30 мл/(хв \times $1,73$ м²) за MDRD, клінічно значущі порушення функції печінки, захворювання щитоподібної залози, вагітність або лактація, недієспроможність або маловирогідна співпраця з пацієнтом.

Діагностику ІМ ЛШ, його локалізацію та ураження ПШ проводили на підставі клінічного та лабораторно-інструментального обстеження у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) (2012 р.). Ураження ПШ верифікували на підставі реєстрації минулої елевації сегмента ST з формуванням патологічного Q в правих грудних відведеннях (V_{3R} , V_{4R}) та лівому прекардіальному відведенні V_1 . Електрокардіографічні зміни підтверджували порушеннями скоротливості міокарду ЛШ та передньої стінки ПШ за даними ЕхоКГ.

За результатами обстеження хворі були розподілені на 3 групи: I група – 155 пацієнтів ($64,11 \pm 2,78$ р.) з ІМ ЗСЛШ з поширенням на ПШ; II група – 53 особи ($68,1 \pm 3,29$ р.) з циркулярним ІМ ЛШ з залученням ПШ; III група – 101 хворий ($64,37 \pm 2,95$ р.) з Q-ІМ ЗС ЛШ – група порівняння.

В I групу увійшло 52 (33,5%) жінки, в II групу 19 (35,8%) та в групу зрівняння - 35 (34,6%) ($p > 0,05$). На момент включення в дослідження групи пацієнтів достовірно не відрізнялись за віком, статтю, наявністю та тривалістю ІХС в анамнезі, кількістю перенесених ГПМК, супутньою АГ та проявами хронічної СН ($p > 0,05$). Випадки ІМ в анамнезі достовірно частіше реєструвались у хворих II групи - 15 (28,3%), що було більше, ніж в I групі – 24 (15,5%) ($p = 0,039$) та не відрізнялось від III – 20 (19,8%) ($p > 0,05$). На ЦД хворіло 22 (41,5%) особи з II групи, що перевищувало хворих з ЦД в I (41 – 26,45%, $p = 0,039$) та III групах - 26 (25,7%, $p = 0,045$). Периферичний атеросклероз судин нижніх кінцівок також достовірно частіше діагностували у пацієнтів II групи – 18 (33,9%) в порівнянні з I групою – 23 (14,8%, $p = 0,0025$) та III групою – 17 (16,8%, $p = 0,016$). Статистично значущої різниці в кількості осіб з ЦД ($p = 0,89$) та з атеросклерозом периферичних судин ($p = 0,058$) між I та III групою виявлено не було.

Показники середньої тривалості часу від розвитку ГКС до госпіталізації в стаціонар в групах достовірно не відрізнялись і становили: в I групі - $11,49 \pm 2,57$ год., в II групі - $10,78 \pm 3,95$ год. та в групі зрівняння - $12,06 \pm 3,69$ год ($p > 0,05$). Стратифікація хворих за шкалами TIMI та GRACE показала достовірно більш високий ризик смерті у хворих з ІМ з ураженням ПШ в I ($12,5 \pm 7,33\%$ та $17,2 \pm 8,57\%$) та II групі ($13,7 \pm 6,6\%$ та $19,9 \pm 7,8\%$) по відношенню до групи зрівняння ($9,7 \pm 6,03\%$ та $14,7 \pm 8,23\%$) ($p < 0,05$). Показники розрахованого ризику смерті між групами з ураженням ПШ на фоні ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації не мали статистично значущої різниці ($p = 0,2$; $p = 0,6$).

На момент госпіталізації в стаціонар гіпотензія зі значеннями АТ $< 100/60$ мм рт.ст. визначалась в 62 (40%) випадках у хворих з ІМ ЗСЛШ з поширенням на ПШ, у 24 (45,2%) осіб з циркулярним ІМ ЛШ з поширенням на ПШ ($p = 0,49$), що суттєво перевищувало кількість відповідних пацієнтів в групі зрівняння – 6 (5,9%) ($p = 0,0001$).

На догоспітальному етапі реєстрація ЕКГ в правих прекардіальних відведеннях була виконана 53,5% хворим з I групи, що значуще не відрізнялось від групи зрівняння – 55,4% ($p = 0,77$). Пацієнтам II групи була виконана найменша кількість ЕКГ у відведеннях $V_{3R}-V_{4R}$ - 32%, це було достовірно нижчим за рівень обстежень в I групі ($p = 0,007$) та групі зрівняння ($p = 0,006$). Серед хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ на догоспітальному етапі додаткове внутрішньовенне введення рідини було проведено у 52,3% випадках у хворих I групи; в II групі інфузія розчинів була виконана лише в 22,6% ($p = 0,0002$) випадках.

Невідкладна догоспітальна допомога хворим з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ характеризувалась достовірно меншою кількістю призначень в II групі навантажувальних доз антиагрегантів (60,4%) та антикоагулянтів (67,9%) ($p < 0,05$). В обох групах з ІМ ЛШ з залученням ПШ догоспітальне призначення статинів (41,3% та 28,3%) було достовірно меншим в порівнянні з III групою (61,4%) і в жодному випадку не використовувались максимальні дози ($p < 0,05$). Поряд з цим, рівень призначень діуретиків та нітропрепаратів був достовірно вищим і становив в I групі, відповідно – 36,1% та 61,3%, в II групі - 71,7% та 79,2% та значно відрізнявся від кількості призначень в III групі ($p < 0,05$). Застосування препаратів інотропного ряду у хворих I (16,1%) та II груп (41,5%) значно ($p < 0,05$) перевищувало показник в групі зрівняння - 2,9%.

Слід зазначити, що в гострому періоді ІМ не проводились ЧКВ у зв'язку з відсутністю можливостей. Тому єдиним можливим методом реперфузії було застосування тромболітичної терапії (ТЛТ), кількість якої була співставною між групами: в I – 65,6%, в II – 58,5% та в III групі – 62,4% ($p > 0,05$).

На момент включення у дослідження всім пацієнтам була проведена ЕКГ з аналізом $V_{3R}-V_{4R}$. Пацієнтам з верифікованим ураженням ПШ та наявністю гіпотензії призначали внутрішньовенну інфузію препаратів, при збереженні гіпотензії у відповідь на введення додаткових об'ємів рідини, застосовували додаткове призначення пресорних амінів у 11 (7,1%) хворих з групи, 13 (24,5%) ($p < 0,05$) – з II групи та 3 (2,9%) пацієнтів з групи зрівняння.

Застосування антиагрегантів, антикоагулянтів, статинів, в т.ч., максимальних доз, БАБ, іАПФ/АРА в групах протягом стаціонарного лікування не мала статистично значущої різниці.

Перебіг гострого періоду ІМ ЗСЛШ з поширенням на ПШ (І група) характеризувався більшою частотою шлуночкових екстрасистол (ШЕ) III-IV класу за Lown-Wolf - 68 (43,9%) ($p=0,034$), нападів шлуночкової тахікардії (ШТ) - 24 (15,5) ($p=0,004$), транзиторних високоступеневих АВ-блокад - 37 (23,9%), ($p=0,049$; $p=0,001$) та РПС - 27 (17,4%), ($p=0,03$) в зрівнянні з III групою.

У хворих з циркулярним ІМ ЛШ з залученням ПШ (II група) в гострому періоді значно частіше реєструвалися ШЕ II класу за Lown-Wolf (41 - 77,4%), пароксизми ФП (16 - 30,2%) по відношенню до I групи ($p=0,0029$; $p=0,0001$) та групи зрівняння ($p=0,007$; $p=0,0028$). ШЕ III-IV класу (34 - 64,2%) та напади ШТ (15 - 28,3%) в більшій кількості випадків реєструвались в II групі в порівнянні з I ($p=0,001$; $p=0,039$) та III групами ($p=0,0001$; $p=0,003$). У хворих II групи РПС визначалась у 22 (41,5%) пацієнтів, що значно перевищувало відповідне ускладнення в I групі ($p=0,0004$) та у хворих з ІМ ЗСЛШ ($p=0,0001$). Крім того, у хворих з циркулярним ІМ ЛШ з поширенням на ПШ діагностували рецидиви ІМ (6 - 11,3%), та розвиток гострих аневризм ЛШ (16 - 30,2%), ($p<0,05$).

Частота Killip II в I (47 - 30,3%), ($p=0,035$) та II групах (17 - 32,1%), ($p=0,044$) достовірно перевищувала показник групи зрівняння при відсутності статистично значущої різниці між групами з ІМ ПШ ($p=0,811$). Проте Killip III (23 - 43,4%) та КШ (13 - 24,5%) достовірно частіше діагностувався в II групі хворих в порівнянні з I ($p=0,0001$; $p=0,032$) та групою зрівняння ($p=0,0001$). У пацієнтів з ІМ ЗСЛШ з ураженням ПШ частота КШ (19 - 12,3%), ($p=0,009$) була значно вище, ніж у хворих з ІМ ЗСЛШ.

При стабілізації показників гемодинаміки у хворих I групи (46 - 29,7%), ($p=0,0001$) достовірно рідше, ніж в III групі (43 - 42,63%), було діагностовано ознаки СН I стадії за класифікацією Стражеска-Василенка. У пацієнтів II групи I стадія СН не визначалась взагалі ($p=0,00001$). Симптоми СН II А ускладнювали клінічний перебіг ІМ у 49 (92,4%) хворих II групи ($p=0,029$) та 104 (67,1%) осіб з I групи ($p=0,0096$), що достовірно перевищувало число пацієнтів в групі зрівняння (57 - 56,4%). Симптоми СН II В стадії виявляли на фоні циркулярного ІМ ЛШ з поширенням на ПШ (4 - 7,5%), ($p=0,029$) значно частіше, ніж в III групі. Суттєвої різниці в частоті СН II В між I та II групою ($p=0,182$) та I групою і хворими з ІМ ЗСЛШ ($p=0,262$) виявлено не було.

Обстеження хворих, окрім загальноклінічного, включало ЕКГ, ЕхоКГ з доплерографією, визначення концентрації BNP, CRP та галектину-3 методом імуноферментного аналізу, дослідження тропоніну Т, ліпідів, креатиніну крові і ШКФ за формулою MDRD (Venetsanos D., Alfredsson J. al., 2015). Проводили аналіз медичної документації - ангіографічного дослідження пацієнтів, яким проводилась реваскуляризація.

ЕхоКГ здійснювали на обладнанні Philips HD 7 (Голландія) лінійним датчиком з діапазоном частот 2,5-5 МГц. в М і В режимах. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ розраховували за методом Сімпсона, систолічну функцію ПШ - за

показником фракційної зміни площини (ФЗП) (Nagueh S.F. et al., 2016). Діастолічну функцію (ДФ) ЛШ та ПШ оцінювали на підставі аналізу трансмітрального та транстрикуспідального потоків (Коваленко В.М., Сичов О.С. та співавт., 2013).

Методом випадкової рандомізації хворим призначався кверцетин в першу добу ІМ: в І групі - 88 (55,5%), в ІІ групі – 32 (60,4%) пацієнтам. В якості доповнення до стандартної терапії на 3-4 добу гострого ІМ було призначено еплеренон в дозі 25-50 мг пацієнтам зі зниженою та збереженою систолічною функцією ЛШ. Так, в І групі еплеренон отримували 88 (56,8%) хворих, в ІІ групі - 31 (58,5%). Протипоказами до застосування еплеренону вважали показники ШКФ менше ніж $30 \text{ мл/хв} \times 1,73 \text{ м}^2$ (MDRD) або рівень креатиніну більше 220 мкмоль/л.

Прихильність до медикаментозного лікування визначали на підставі модифікованої анкети Morisky (MMAS-4 Score), відповіді на запитання якої дозволяють оцінити дотримання рекомендацій в балах: при наявності 2 балів та більше прихильність до лікування вважали високою (Morisky D.E. et al. 1986).

Загальний період спостереження склав $(30,6 \pm 4,5)$ міс. Аналізували комбіновану кінцеву точку, яка включала: випадки НС, СН, повторні ІМ, ГПМК та СС-смерть.

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою прикладних програм «Statistica 8.0» (StatSoftInc США), MicrosoftOfficeExcel - 2007. Кількісні дані представлені у вигляді середнє значення \pm середньоквадратичне (стандартне) відхилення ($M \pm \sigma$). Категорійні показники наведені як кількість випадків та частка (%). Для оцінки статистичної значущості різниці між середніми величинами двох незалежних виборок використовували U-test Mann-Whitney. Для порівняння якісних характеристик використовували критерій χ^2 Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для встановлення взаємозв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона. Силу кореляційних зв'язків вважали низькою при значеннях коефіцієнту кореляції 0,01-0,29; середньою – 0,3-0,69 та високою в межах 0,7-0,99. Для визначення зв'язку між показниками і оцінки відносного внеску кожного фактору використовували багатофакторний регресійний аналіз з розрахунком стандартизованих регресійних коефіцієнтів – Бета та звичайних регресійних коефіцієнтів – В, які дозволили оцінити відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

Можливий вплив показників, що вивчався, на вірогідність розвитку подій оцінювали на підставі відношення шансів (OR, odds ratio) з довірчим інтервалом (ДІ 95%). Для визначення факторів, які можуть бути предикторами розвитку СС-подій протягом 30,6 міс. спостереження використовували уні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз з обчисленням β -коефіцієнту, відношення шансів (OR), (ДІ 95%) для кожного фактору. Для оцінки прогностичної значущості показника (співвідношення чутливість/специфічність) була побудована характеристична крива (ROC-крива). В якості критерію прогностичної значущості розраховували площу під

ROC-кривою. Для визначення оптимального порогу відсікання вибирали критерій «максимальної сумарної чутливості та специфічності». Модель вважали адекватною при площі під кривою $> 0,5$ при значенні $p < 0,05$. Прогностичне значення показників вважали низьким при значеннях AUC $0,5 - 0,6$; задовільним – при $0,6 - 0,7$; добрим - при $0,7 - 0,8$ та відмінним - при більше, ніж $0,8$. Для визначення загальної тенденції перебігу захворювання у хворих різних груп з ІМ проводили аналіз виживання шляхом побудови таблиць дожиття з графічним зображенням кумулятивних кривих по Каплану-Майєру. Оцінку вірогідності моделей визначали за тестами Гехана, Вілкоксона-Пето, Кокс-Мантета та Лог-ранговим критерієм та F-критерієм Кокса. Розбіжності між кумулятивними кривими обстежених груп вважали статистично значимими при $p < 0,05$ за критеріями Вілкоксона-Пето, Гехана-Вілкоксона, Кокс-Мантета, Лог-ранговим критерієм та F-критерієм Кокса та Chi-квадрат.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати ЕхоКГ показали, що в обох групах хворих з ІМ ЛШ з залученням ПШ реєструвались значно більші розміри та об'єми лівих та правих камер серця в зрівнянні з показниками при ІМ ЗСЛШ ($p < 0,05$). Дилатація ЛШ та ПШ супроводжувалась зниженням ФВ ЛШ ($p < 0,05$) та ФЗП ПШ ($p < 0,05$) і достовірним підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) в порівнянні з III групою ($p < 0,05$). Циркулярний ІМ ЛШ з залученням ПШ асоціювався з максимальним ступенем ремоделювання в загальній групі ІМ, проте статистична різниця з показниками I групи визначалась лише стосовно кінцевого діастолічного об'єму (КДО) ЛШ ($p < 0,05$).

За даними доплерографії у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в структурі діастолічних розладів превалювали псевдонормальний тип діастолічної дисфункції міокарда (ДДМ) ЛШ та гіпертрофічний тип діастолічного наповнення (ДН) ПШ. Відтак, в I групі хворих аномальний тип розслаблення ЛШ був діагностований у 29% хворих ($p = 0,0001$), ПШ – у 47,1% ($p = 0,01$); в II групі релаксаційний тип ДН виявляли в 33,9% ($p = 0,0001$) випадків обстеження, що було достовірно меншим, ніж в групі зрівняння. Питома вага обструктивного типу ПШ у хворих II групи становила 45,3% ($p = 0,297$) і суттєво не відрізнялась від значень III групи. Псевдонормальний тип ДН ЛШ реєстрували у 56,1% хворих I групи ($p = 0,0009$) та 49% - із II ($p = 0,0001$), що було значно частіше, ніж у пацієнтів з ІМ ЗСЛШ. Псевдонормальний тип ДДМ ПШ визначався у 40,6% обстежених I групи ($p = 0,0001$), та 33,9% - із другої ($p = 0,0001$), що також перевищувало число відповідних порушень серед хворих III групи. Рестриктивний тип ДН ЛШ було діагностовано у 14,8% ($p = 0,0002$) хворих з I групи та у 16,9% ($\chi^2 = 14,6$; $p = 0,0001$) пацієнтів з циркулярним ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Рестриктивний тип ДН ПШ в II групі визначався в 11,3% випадків, це було достовірно більше, ніж у хворих I групи (3,9%) ($p = 0,044$) та групи зрівняння ($p = 0,045$). Отже, для пацієнтів з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ характерним є більш виражені порушення систолічної функції та діастолічного наповнення в порівнянні з хворими з ІМ ЗСЛШ.

Дослідження рівнів біологічних маркерів на 2-гу добу ІМ показало, що максимальна концентрація BNP ($553,93 \pm 157,74$ фмоль/л) визначалась у хворих з циркулярним ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, це достовірно перевищувало середній рівень BNP в групі зрівняння ($441,15 \pm 202,11$ фмоль/л) і в I групі ($502,4 \pm 131,5$ фмоль/л) ($p < 0,05$). Значення BNP у пацієнтів I групи також були вищими, ніж в III групі ($p = 0,047$). В результаті багатофакторного регресійного аналізу було встановлено зв'язок між рівнями BNP на 2-гу добу ІМ та наявністю ІМ в анамнезі (6,4%), розвитком КШ (11,8%), Killip III (8,95%), пароксизмів ФП (7,1%), та гострої аневризми ЛШ (5,9%) ($p < 0,05$). Доведено, що значення BNP на 2-гу добу ІМ ЛШ з поширенням на ПШ асоціюються з розвитком СС-ускладнень протягом 30,6-місячного спостереження, зокрема, СН-госпіталізацій (6,6%), НС (6,2%) та повторних ІМ (5,9%) ($p < 0,05$).

Концентрація CRP в I ($17,8 \pm 4,1$ г/л) та II групах ($18,55 \pm 5,38$ г/л) хворих достовірно ($p < 0,05$) перевищувала показники групи зрівняння ($16,03 \pm 5,38$ г/л), статистично значущої різниці між групами з ІМ ЛШ з ураженням ПШ виявлено не було ($p = 0,35$). В результаті множинної регресії встановлено зв'язок CRP з кількістю ІМ в анамнезі (10,9%), розвитком РПІС (9,2%), ФШ (8,4%) та гострої аневризми ЛШ (6,2%) ($p < 0,05$). Визначено, що рівень CRP на 2-гу добу ІМ ЛШ в поєднанні з ПШ був достовірним ($p < 0,05$) незалежним фактором ризику НС (6,7%) та повторного ІМ (5,4%) при тривалому спостереженні.

Рівень галектину-3 на 2-гу добу ІМ був найвищим в групі з циркулярним ІМ ЛШ з поширенням на ПШ ($34,08 \pm 9,51$ нг/мл) і значно перевищував концентрацію в групі зрівняння ($28,43 \pm 8,86$ нг/мл; $p = 0,0003$) без статистично значущих відмінностей з I групою ($31,07 \pm 8,61$; $p = 0,061$). Результати регресійного аналізу встановили, що рівень галектину-3 був пов'язаний з розвитком ускладнень гострого періоду ІМ ЛШ з залученням ПШ, зокрема, з Killip III (5,95%), КШ (6,2%), випадками РПІС (5,95%) та пароксизмами ФП (5,95%) ($p < 0,05$). Встановлено достовірний ($p < 0,05$) зв'язок між концентрацією галектину-3 на 2-гу добу ІМ та підвищенням ризику повторних ІМ (9,9%), НС (6,5%) та СС-смерті (8,9%) протягом наступних $30,6 \pm 4,5$ місяців.

Отримані результати свідчать, що визначення рівнів галектину-3, BNP та CRP у хворих з ІМ ЛШ з залученням ПШ дозволяють з різних патогенетичних ланок оцінити не тільки важкість перебігу гострої фази ІМ, а також і ступінь ризику ускладнень при тривалому спостереженні.

Повторне обстеження через 6 місяців після ІМ показало, що у хворих після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ виявляли більш важкі прояви стабільної стенокардії напруги (Montalescot G. Et al., 2013) та СН в порівнянні з III групою ($p < 0,05$), статистично значущих відмінностей між I та II групою не спостерігалось. Так, стабільна стенокардія ФК 1 була діагностована у 19 (12,3%) пацієнтів з I групи ($p = 0,049$), та у 8 (15,1%) – з другої ($p = 0,03$), що перевищувало кількість відповідних осіб в групі зрівняння (5 – 4,9%). Стабільна стенокардія ФК 2 була виявлена у 47 (30,3%) хворих в I групі ($p = 0,039$), у 19 (35,8%) – в II групі ($p = 0,019$) та у 19 (18,8%) – в третій. Ознаки

ФК 3 стабільної стенокардії достовірно частіше діагностували в І (14,8%; $p=0,035$) групі, проте статистично значущої різниці між показниками ІІ групи (16,9%, $p=0,71$) та групи зрівняння виявлено не було ($p=0,052$).

Найбільш виражені прояви СН через 6 місяців після ІМ були виявлені у хворих після циркулярного ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Зокрема, СН І стадії не була визначена у жодного пацієнта з ІІ групи та лише у 24,5% осіб з І групи ($p=0,0001$). СН ІІ А було діагностовано у 111 (71,6%) хворих І групи, що перевищувало відповідну кількість в групі зрівняння (59,4%; $p=0,043$), та було достовірно меншим ($p=0,0006$), ніж в ІІ групі – 50 (94,3%). Ознаки СН ІІ В були зареєстровані у 6 (3,9%) пацієнтів І групи, 3 (5,6%) – ІІ групи, та у 1 (0,9%) – третьої, що не мало статистично значущої різниці.

Результати повторної ЕхоКГ через 6 місяців після ІМ ЛШ з залученням ПШ показали достовірну динаміку в зменшенні розмірів правого передсердя (ПП) і ПШ, зниженні СТЛА та покращенні систолічної функції ЛШ та ПШ ($p<0,05$). Натомість, через півроку після ІМ пацієнти І групи мали достовірно більші розміри лівого передсердя (ЛП) ($4,1\pm 1,1$ см), КСО ($58,9\pm 3,9$ мл), КДО ($155,2\pm 4,1$ мл) та меншу ФВ ЛШ ($58,9\pm 3,86\%$) ($p<0,05$) в порівнянні з ІІІ групою. У хворих після циркулярного ІМ ЛШ з поширенням на ПШ через 6 міс. реєстрували найбільші розміри ЛП ($4,2\pm 1,2$ см) КСР ($3,88\pm 1,2$ см), КДР ($5,74\pm 1,7$ см), ПП ($2,92\pm 1,1$ см), ПШ ($2,8\pm 1,11$ см), КСО ($68,9\pm 3,8$ см), КДО ($164,8\pm 4,3$ см), показники СТЛА ($22,4\pm 4,4$ см) та найнижчу скоротливу активність ЛШ ($55,7\pm 2,6\%$) та ПШ ($30,81\pm 1,3\%$) по відношенню до групи порівняння ($p<0,05$). Статистично значуща різниця в зрівнянні з пацієнтами І групи відмічалась стосувалась лише відносно КСО ($p=0,04$) та КДО ($p=0,03$) ЛШ.

Доплерографічне дослідження засвідчило позитивні зміни діастолічного наповнення, які полягали в зменшенні кількості випадків псевдонормального типу ЛШ та ПШ, підвищенні числа обструкційного типу ЛШ та нормалізації діастолічної функції ЛШ та ПШ, переважно у хворих з І групи ($p<0,05$).

При порівнянні між групами ступеню ДДМ через 6 місяців після ІМ було встановлено, що в І групі в достовірно меншій кількості випадків визначалась ДДМ ЛШ за типом анормального розслаблення (52,3%), більше було хворих з псевдонормальним типом ДН ЛШ (29%) та ПШ (14,8%) і рестриктивним типом дисфункції ЛШ (9,6%) в зрівнянні з ІІІ групою ($p<0,05$). Рестриктивний тип ДН ПШ у хворих І групи також було діагностовано частіше (1,9%), а нормальний тип діастолічної функції ЛШ (9%) та ПШ (39,4%) рідше, ніж після ІМ ЗСЛШ, хоча критеріїв статистичної значущості досягнуто не було ($p>0,05$).

У пацієнтів після циркулярного ІМ ЛШ з поширенням на ПШ через 6 місяців спостереження взагалі не спостерігалось нормалізації діастолічної функції ЛШ та ПШ, та в достовірно меншому числі випадків реєстрували нормалізацію ДН ПШ (13,2%), як в порівнянні з ІІІ групою (51,5%), так і з І групою (39,4%), ($p<0,05$). Незважаючи на те, що обструктивний тип діастолічного наповнення ЛШ (73,6%; та ПШ (64,2%) був переважаючим в ІІ групі, серед цих хворих залишалась значно більша кількість осіб з псевдонормальним типом діастолічної функції ЛШ та ПШ.

ПШ (18,9%) та рестриктивним типом наповнення ЛШ (7,6%) і ПШ (3,8%) ($p < 0,05$).

Відтак, результати ЕХО-КГ через 6 місяців після ІМ показали, що незважаючи на позитивну динаміку структурно-функціональних показників, пацієнти, які перенесли ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, характеризувались більш вираженими порушеннями систолічної функції та ДН обох шлуночків в зрівнянні з хворими після ІМ ЗСЛШ.

Через 6 місяців після ІМ спостерігалась позитивна динаміка BNP серед обстежених пацієнтів. В I групі середній рівень BNP знизився до $459,15 \pm 97,9$ фмоль/л ($p = 0,006$), що суттєво не відрізнялось від показників в II групі ($467,9 \pm 101,8$ фмоль/л), ($p = 0,088$) та перевищувало значення групи зрівняння ($316,7 \pm 89,5$ фмоль/л), ($p = 0,007$). Достовірна динаміка BNP в II групі через півроку також статистично достовірно відрізнялась від показника III групи ($p = 0,02$). За даними багатофакторного регресійного аналізу рівень BNP через півроку після ІМ ЛШ залученням ПШ асоціювався з наявністю псевдонормального типу діастолічної дисфункції ПШ (6,1%) та СН ФК III (NYHA) (6,7%) ($p < 0,05$). Отримано зв'язок між концентрацією BNP через 6 міс. після ІМ та випадками СН-госпіталізацій (13,7%) і повторними ІМ (9,1%) протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. постінфарктного періоду ($p < 0,05$).

Повторне визначення CRP через 6 місяців після ІМ показало достовірне зниження його концентрації в I ($13,2 \pm 3,8$ г/л), II групі ($14,8 \pm 4,9$ г/л) та групі зрівняння ($10,1 \pm 2,4$ г/л) ($p < 0,05$). Середні рівні CRP в I ($p = 0,04$) та II групах ($p = 0,005$) достовірно перевищували значення в III групі, проте статистично значуще не відрізнялись між собою ($p = 0,092$). В результаті покрокового регресійного аналізу встановлено прямий зв'язок між концентрацією CRP та випадками стабільної стенокардії ФК 3 (6,3%) через 6 міс. після ІМ, розвитком повторних ІМ (11,4%), НС (8,3%) та ГПМК (7,7%) протягом 30-місячного періоду спостереження ($p < 0,05$).

Дослідження рівня галектину-3 через 6 місяців після ІМ не показало достовірних змін, як в I ($29,9 \pm 6,87$ нг/мл), так і в II групах ($31,9 \pm 8,13$ нг/мл) по відношенню до вихідних показників ($p > 0,05$). Концентрація лектину достовірно змінювалась у хворих після ІМ ЗСЛШ ($20,6 \pm 7,3$ нг/мл; $p = 0,002$) і була значно меншою в зрівнянні з I групою ($p = 0,0062$), та II групою ($p = 0,0011$). За результатами багатофакторного регресійного аналізу концентрація галектину-3 через 6 місяців після ІМ ЛШ з ураженням ПШ, достовірно і незалежно ($p < 0,05$) асоціювалась з випадками СС-смерті (14,1%), НС (12,5%), повторного ІМ (6,5%) та ГПМК (7,9%) протягом подальших $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження.

Середні значення галектину-3 через півроку після ІМ становили $29,28 \pm 8,17$ нг/мл. Результати аналізу частоти комбінованої СС-точки в залежності від рівнів галектину-3 показали достовірно більш високу частоту СС-подій у пацієнтів з рівнями лектину, вищими за $29,28 \pm 8,17$ нг/мл. Вірогідні розбіжності між порівнюваними групами були досягнуті за всіма розрахованими критеріями: Cox's F-Test=7,65; Peto & Peto Wilcoxon=-4,09; Cox-Mantel Test=4,972721; Log-Rank Test =-4,65994, ($p < 0,05$).

Дослідження показало, що через 6 місяців після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ концентрації BNP, CRP та галектину-3 значно перевищували значення групи зрівняння. Достовірні зв'язки між рівнями біологічних маркерів та частотою СС-подій протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження, встановлені методом регресійного аналізу, довели можливість використання BNP, CRP та галектин-3 в якості додаткових маркерів несприятливого прогнозу та смерті у хворих після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

По результатам $30,6 \pm 4,5$ міс. періоду спостереження СС-ускладнення розвинулися у 65 (41,9%; $p=0,032$) хворих з I групи, 29 (54,7%) пацієнтів - з другої ($p=0,0016$), що було значно більшим, ніж в групі зрівняння – 29 (28,7%). З метою оцінки впливу правошлуночкового ураження на відділений прогноз хворих з ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації були побудовані криві Каплана-Майєра у хворих з Q-ІМ ЗСЛШ з поширенням на ПШ (I група), циркулярним ІМ ЛШ з залученням ПШ (II група) та ІМ ЗСЛШ (III група), рис. 1.

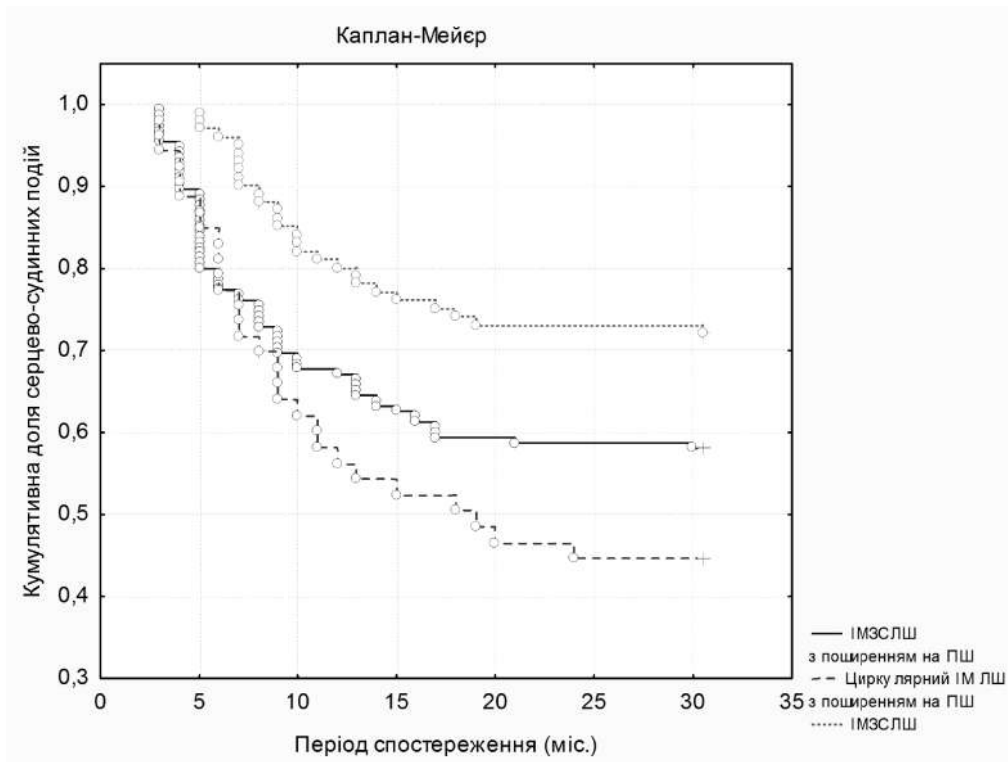


Рис. 1. Частота комбінованої точки за Капланом-Майєром протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження у хворих з ІМ ЛШ задньої (I група) та циркулярної (II група локалізації з поширенням на ПШ та ІМ ЗСЛШ (III група). χ^2 -квадрат=13,89759; $p=0,00096$.

Аналіз окремих компонентів комбінованої СС-точки показав, що повторний ІМ був діагностований у 15 (9,6%) хворих з I групи ($p=0,838$), 7 (13,2%) пацієнтів – з II ($p=0,407$) і суттєво не відрізнялось від групи порівняння – 9 (8,9%). Також не було виявлено статистично значущої різниці в кількості ГПМК в I – 9 (5,8%), II - 4 (7,5%) ($p=0,34$) та III групах 4 (3,9%) ($p>0,05$). Госпіталізації з приводу НС найчастіше супроводжували

постінфарктний період в I групі пацієнтів - 50 (32,2%), це значно перевищувало кількість випадків НС, як в групі зрівняння 21 (20,8%) ($p=0,0452$), так і в II групі-13 (22,6%) ($p=0,015$). Дестабілізація СН також частіше ускладнювала клінічний перебіг в I групі хворих - 22 (14%), перевищувала кількість випадків СН в III групі (6 – 5,9%) ($p=0,038$) та не мала значущої різниці з II групою – 8 (15,1%) ($p=0,87$). Протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження найбільша кількість хворих, які померли внаслідок СС-причин, визначалась в II групі – 9 (16,9%), що було значно більшим, ніж в групі зрівняння (5-4,9%; $p=0,014$) і суттєво не відрізнялось від кількості летальних виходів в I групі (16 – 10,3%; $p=0,198$).

Наявність інфаркту ПШ асоціюється з небезпекою вираженої гіпотензії та КШ, які зумовлені зменшенням об'єму крові, якій потрапляє до ПШ. Тому своєчасна діагностика ураження ПШ та правильна лікувальна тактика на догоспітальному етапі є дієвими заходами, які сприяють відновленню функції ПШ та запобігають розвитку фатальних ускладнень.

Встановлено, що наявність КШ та Killip III, які були діагностовані на момент госпіталізації, відповідно, в I - у 19 (12,3%) і 10 (6,5%) та II групах – 13 (24,5%) і 23 (43,4%), часто асоціювалась з неналежною діагностикою ІМ ПШ та недотриманням рекомендацій щодо ведення таких хворих (Steg G. et al., 2012). Зокрема, розвиток гемодинамічних ускладнень був достовірно пов'язаний з пізніми термінами госпіталізації: в перші 12 год захворювання було доставлено до стаціонару 31,0% ($p<0,05$) і 19,4% ($p=0,49$), а через 24 год – 55,2% ($p<0,05$) і 41,7% ($p<0,05$) хворих, відповідно з I та II груп, що зумовило низький рівень тромболітичної терапії ($p=0,0001$; $p=0,0003$). ЕКГ у відведеннях V3R/V4R була виконана лише у 5 (17,2 %) хворих з I та у 7 (19,4%) - з II групи ($p<0,05$) з розвинутими порушеннями гемодинаміки. Цим хворим в значно меншій кількості призначались навантажувальні дози АСК і клопидогрелю ($p<0,05$), відповідно – 62,1% і 52,8%, антикоагулянти – 68,9% і 58,3% ($p<0,05$) та статини - у 24,1% і 19,4% випадках ($p<0,05$). Інфузійна підтримка з метою відновлення переднавантаження ПШ в I групі була проведена у 9 (31%, $p=0,011$) пацієнтам з гострою СН, в II групі - 4 (11%) ($p=0,004$). Тяжкі розлади гемодинаміки, спричинені ІМ ЛШ із залученням ПШ, зумовили більшу частоту використання засобів інотропної підтримки у 16,1% хворих I групи та у 41,5% пацієнтів II групи, ($p<0,05$). Аналіз частоти застосування препаратів з властивостями вазодилаторів серед хворих з проявами гострої СН показав достовірно більш високу кількість призначення іАПФ/АРА ($p=0,0004$), нітропрепаратів (89,7%) та діуретиків (62,1%) в I групі ($p<0,05$) та високий рівень використання діуретиків (80,5%, $p=0,037$) та нітропрепаратів (88,9%; $p=0,012$) в II групі.

Отже, дослідження показало, що розвиток КШ та Killip III у пацієнтів з ІМ ЛШ з залученням ПШ асоціювався з неналежною ЕКГ-діагностикою, пізніми термінами госпіталізації, низьким рівнем виконання ТЛТ, недостатнім призначенням адекватної антитромбоцитарної, антикоагулянтної і статинотерапії, неадекватним проведенням інфузійної підтримки та необґрунтованим застосуванням засобів з властивостями вазодилаторів.

Вивчення клінічних ефектів водорозчинної форми кверцетину показало, що його призначення в гострому періоді ІМ асоціювалось зі зниженням ШЕ високих градацій, АВ-блокади ІІ ст., симптомів РПІС та КШ обох групах хворих ($p < 0,05$). В І групі використання кверцетину супроводжувалось зменшенням ризику високоступеневих АВ-блокад ($p = 0,008$) та Killip ІІІ ($p = 0,02$), в ІІ групі - зниженню частоти ФШ ($p = 0,01$), Killip ІІ ($p = 0,0005$), рецидивів ІМ ($p = 0,02$) та формування гострої аневризми ЛШ ($p = 0,003$). Отримано достовірний кореляційний зв'язок між застосуванням кверцетину і зниженням ризику ускладнень в гострому періоді ІМ ЛШ з залученням ПШ ($r = -0,3384$, $p = 0,001$). Через 6 місяців після ІМ у пацієнтів, які отримували кверцетин, достовірно рідше діагностували симптоми стабільної стенокардії ФК2 ($p = 0,021$) та ФК3 ($p = 0,0001$) в обох групах ($p < 0,05$). В І групі після призначення кверцетину частіше реєстрували прояви СН І стадії і І ФК за NYHA ($p < 0,05$) в порівнянні з базисною терапією, де було достовірно більше хворих з СН ІІ Б і ІІІ ФК ($p < 0,05$) за NYHA. В ІІ групі пацієнтів на терапії кверцетином через 6 місяців після ІМ частіше діагностували СН ФК ІІ за NYHA, в той час як на базисній терапії було достовірно більше хворих з ФК ІІІ ($p < 0,05$).

Динаміка показників систолічної функції ЛШ та ПШ через 6 місяців ІМ у хворих, кваліфікованих на терапію кверцетином, полягала в достовірному зменшенні розмірів лівих та правих камер серця, що супроводжувалось суттєвим покращенням скоротливості ЛШ та ПШ і зниженням СТЛА ($p < 0,05$). У хворих, рандомізованих в групу базисної терапії, достовірні зміни стосувались СТЛА та зменшення розміру ПШ ($p < 0,05$). Лікування кверцетином також асоціювалось зі збільшенням кількості випадків нормалізації ДН ЛШ та ПШ ($p < 0,05$), зменшенням частоти псевдонормального та рестриктивного типу ДДМ ЛШ та збільшенням кількості обструкційного типу ДДМ ЛШ ($p < 0,05$).

Повторне визначення рівнів CRP ($p = 0,06$), BNP ($p = 0,027$) та галектину-3 ($p = 0,004$) показало їх достовірне зниження через півроку після ІМ у хворих, яким призначався кверцетин ІМ, без суттєвої динаміки на фоні базисної терапії. За даним кореляційного аналізу отриманий зв'язок між призначенням кверцетину в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням ПШ та зниженням концентрації галектину-3 через 6 місяців спостереження ($r = -0,307$; $p = 0,028$).

За підсумками $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження кількість СС-подій у хворих, які отримували терапію кверцетином, була достовірно меншою, ніж на базисній терапії ($p = 0,01063$) (рис. 2).

Призначення кверцетину в гострому періоді ІМ у хворих І групи асоціювалось з достовірно меншою кількістю повторних ІМ, випадків дестабілізації СН та СС-смерті ($p < 0,05$). В ІІ групі відзначалось достовірне зменшення ризику НС та СС-смерті ($p < 0,05$) в зрівнянні з пацієнтами на базисній терапії.

Отже, терапія кверцетином в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням на ПШ супроводжується позитивним впливом на клінічний перебіг гострої фази ІМ, динаміку лабораторно-інструментальних показників і покращенням довгострокового прогнозу хворих.

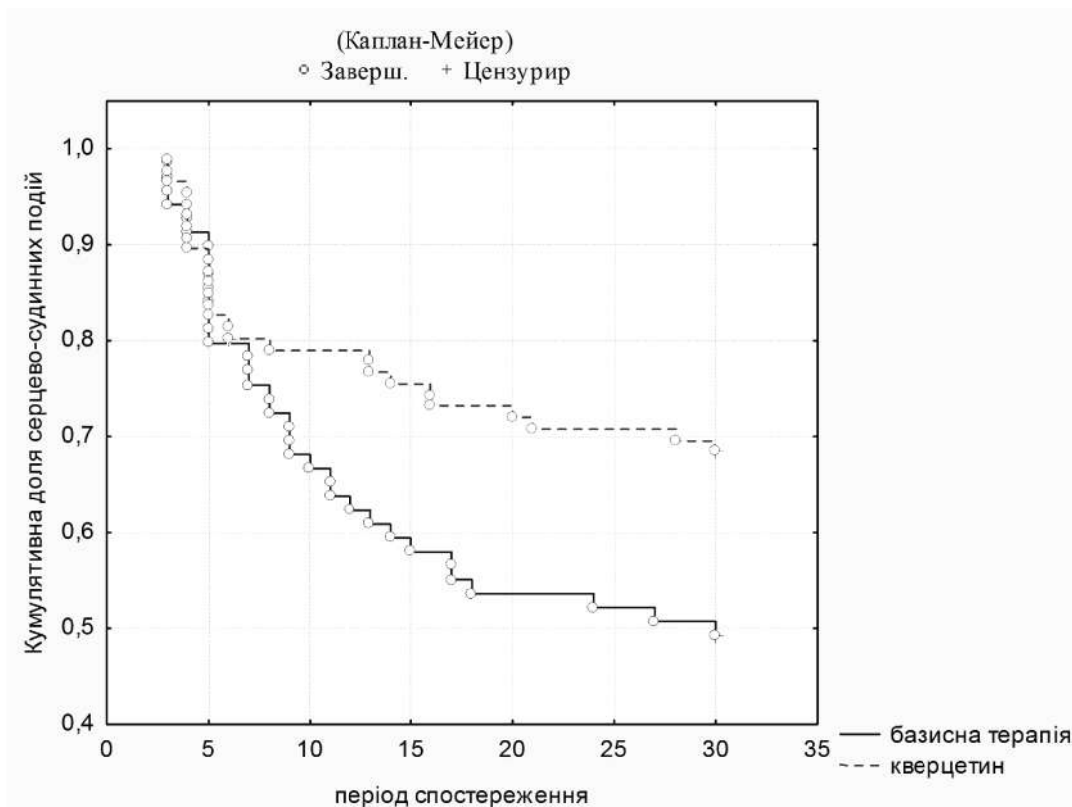


Рис. 2. Частота комбінованої СС-точки у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в залежності від застосування використанням кверцетину або базисної терапії в динаміці $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження. Значення Cox's F-Test=1,79; Peto & Peto Wilcoxon = -2,07; Cox-Mantel Test=2,29; Log-Rank Test=-2,28, ($p < 0,05$).

Еплеренон було призначено на 3-4 добу ІМ 88 (56,8%) хворим з I групи та 31 (58,5%) - з II групи. З метою коректного аналізу ефектів еплеренону у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ пацієнти з систолічним варіантом СН (13 (14,8%) - з I групи, та 11 (20,8%) – з II із статистичного аналізу були виключені. Відтак, оцінка дії препарату проводилась у 75 (48,4%) хворих з ІМ ЗСЛШ з залученням ПШ та у 20 (37,7%) з циркулярним ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

В гострому періоді ІМ призначення еплеренону асоціювалось з достовірним зменшенням частоти ШТ ($p=0,03$) та ФШ ($p=0,043$) в I групі а також кількості ШЕ III-IV класів ($p=0,005$) та РПІС в обох групах ($p < 0,05$). На момент виписки із стаціонару середня доза еплеренону становила $40,26 \pm 4,12$ мг.

Через 6 місяців після ІМ прихильність до прийому еплеренону складала в I групі 94,3%, в II групі – 93,5% ($p > 0,05$), середня доза препарату ($36,8 \pm 4,6$ мг) не мала статистично значущою різниці з вихідними значеннями ($p=0,32$).

Повторне обстеження через 6 місяців після ІМ показало, що серед пацієнтів, які отримували еплеренон, в обох групах достовірно рідше відзначали наявність стабільної стенокардії 2 і 3 ФК ($p < 0,05$) та СН II А ФК III NYHA ($p < 0,05$) в I групі в зрівнянні з хворими на базисній терапії. В II групі

терапія еплереноном була достовірно пов'язана з відсутністю випадків ФК ІІІ (NYHA) ($p=0,0002$) та підвищенням числа пацієнтів з ФК І (NYHA) ($p=0,027$) в порівнянні з базисною терапією.

Під впливом терапії еплереноном відбувалась чітка позитивна динаміка систолічної функції ЛШ, скоротливості ПШ та зменшення СТЛА ($p<0,05$). Через 6 місяців лікування відзначалось достовірне покращення показників діастолі, яке полягало в наявності ознак нормалізації ДН ЛШ та ПШ ($p<0,05$), суттєвому збільшенні числа обструктивного типу ДДМ ЛШ ($p<0,05$) на фоні зменшення числа псевдонормальних розладів діастолі ЛШ ($p=0,0001$) та ПШ ($p=0,0001$).

Вихідні концентрації CRP, BNP та галектину-3 були достовірно вищими у пацієнтів, яким призначався еплеренон ($p<0,05$). Через 6 місяців лікування відмічалось достовірне зниження рівня CRP на фоні базисної терапії ($p=0,04$) та при лікуванні еплереноном ($p=0,02$). Натомість концентрація BNP ($p=0,0002$) та галектину-3 ($p=0,03$) достовірно зменшувалась тільки у хворих на терапії еплереноном.

Наприкінці $30,6\pm 4,5$ міс. спостереження комбінована кінцева точка дослідження була досягнута у 22 (23,9%) пацієнтів з І групи, та 15 (30,2%) хворих з ІІ групи на терапії еплереноном, з яких збережена систолічна функція ЛШ була верифікована у 8 хворих з І групи та у 4 - з другої. Це було достовірно менше, ніж кількість хворих з СС-ускладненнями на базисній терапії в І (44 – 65,7%) та ІІ групах (17 – 77,3%), ($p<0,05$) і відображено на кривих виживання Каплана-Майера (рис. 3).

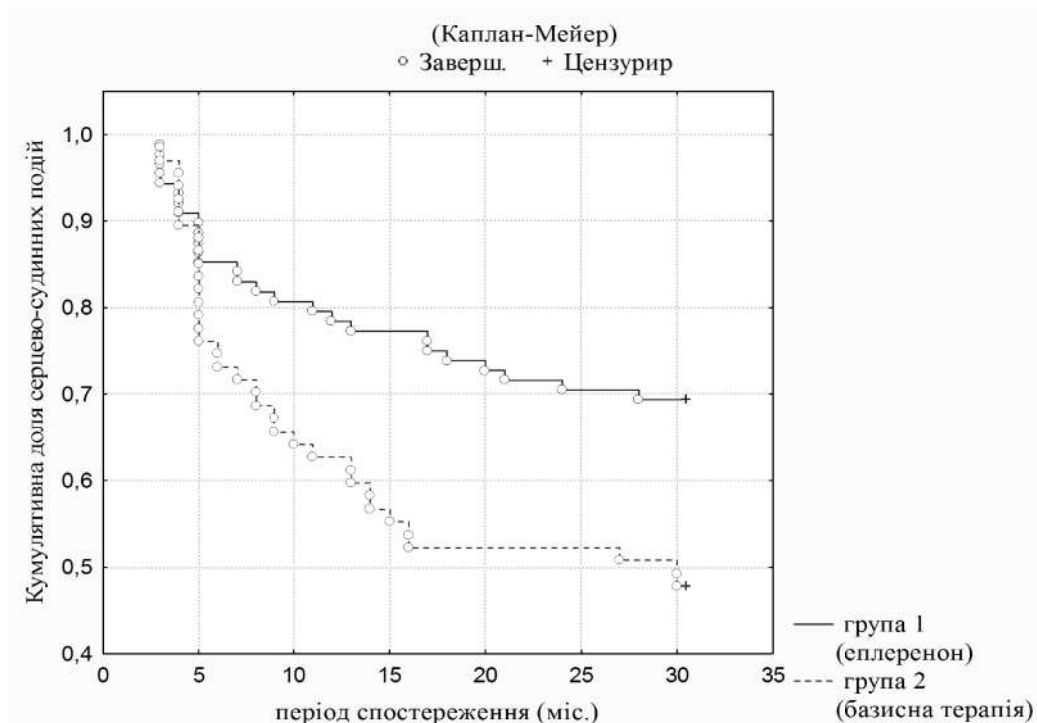


Рис. 3. Частота СС-подій за Капланом-Майером протягом $30,6\pm 4,5$ міс. спостереження у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ на фоні терапії еплереноном або на базисній терапії. Значення Cox's F-Test=1,87; Peto & Peto Wilcoxon = -2,66; Cox-Mantel Test=2,862; Log-Rank Test = -2,74, ($p<0,05$).

Призначення еплеренону супроводжувалось достовірним зменшенням кількості госпіталізацій з приводу НС та СН, повторних ІМ та випадків СС-смерті в обох групах хворих з помірно зниженою та збереженою систолічною функцією ЛШ після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ ($p < 0,05$).

Таким чином, результати дослідження показали позитивний вплив еплеренону на віддалений прогноз хворих після ІМ ЛШ з залученням ПШ, включаючи найбільш важку групу - з систолічним варіантом СН. Проте, у дослідженні не було виявлено різниці в частоті комбінованої точки між пацієнтами на монопрепаратах та комбінації еплеренону та кверцетину (за виключенням зменшення ризику повторних ІМ в І групі), що пов'язано з невеликою кількістю одиниць спостереження.

Процедури планової реваскуляризації були проведені протягом року після ІМ: в І групі - 68 (43,9%) хворим, в II - 27 (50,9%) та в III - 45 (44,6%) особам. Кількість ЧКВ в I (47,1%; $p=0,01$) та II групах (29,6%; $p=0,0006$) суттєво не відрізнялась ($p=0,12$) та була достовірно нижчою, ніж у хворих після ІМ ЗСЛШ - 71,1%. Випадки оперативного лікування (АКШ), як в I - 36 (52,9%; $p=0,01$), так і в II групі - 19 (70,3%; $p=0,0006$) значно перевищували число прооперованих хворих в групі зрівняння - 13 (28,8%), проте статистично значущої різниці між групами з ІМ ЛШ з залученням ПШ виявлено не було ($p=0,07$).

Аналіз ангіографічного дослідження коронарних судин показав, що ураження одної КА було діагностовано у 20,6% хворих з I групи, що було значно ($p < 0,05$) меншим, ніж серед пацієнтів групи зрівняння - 48,9% та взагалі не зустрічалось у випадку циркулярного ІМ ЛШ з ураженням ПШ ($p < 0,05$). Стеноз трьох та більше КА визначався в значно більшому числі випадків серед хворих I (41,2%) та II (44,4%) груп в порівнянні з III групою (22,2%), ($p < 0,05$). За кількістю двосудинного ураження КА пацієнти II групи (55,6%) достовірно перевищували показник хворих з ІМ ЗСЛШ (28,9%), ($p < 0,05$).

В I групі виявляли оклюзію проксимальних відділів правої коронарної артерії (ПКА) в 64 (94,1%), у 4 (5,9%) пацієнтів діагностували оклюзію середніх відділів огинаючої гілки (ОГ) ЛКА. В II групі діагностували оклюзію проксимальних відділів ПКА - в 12 (44,4%) випадках, проксимальну оклюзію ОГ ЛКА - в 2 випадках (7,4%), у 7 (25,9%) пацієнтів - поєднання стенозу проксимальних відділів ПКА та проксимальних відділів передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) ЛКА. У 2 (7,4%) хворих причиною ІМ була поєднана проксимальна субоклюзія ОГ ЛКА та ПМШГ. В групі хворих з ІМ ЗСЛШ в 41 (91,1%) випадку діагностували стеноз дистальних відділів ПКА та у 4 (9,8%) хворих - ураження дистальних відділів ОГ ЛКА.

Аналіз частоти СС-подій в залежності від тактики вибору реваскуляризації показав, що частота комбінованої точки була достовірно вищою у пацієнтів на медикаментозній терапії (табл. 1).

В I групі хворих планова реваскуляризація асоціювалась з достовірно меншим числом ГПМК ($p=0,0413$), госпіталізацій з приводу НС ($p=0,0001$) та СН ($p=0,0367$). В II групі відмічалось значне зниження частоти повторних ІМ ($p=0,037$), госпіталізацій з приводу НС ($p=0,02$) і СН ($p=0,018$) (табл.1). Не

було встановлено достовірного впливу на показник СС-смерті, що пов'язано з невеликою кількістю одиниць та обмеженим часом спостереження (Briff T. et al., 2009; Vlazquez E. et al., 2011).

Таблиця 1

Частота кінцевих СС-точок протягом 30,6±4,5 місяців спостереження в залежності від реваскуляризації або консервативної стратегії лікування

Показник	І група n=155		ІІ група n=53	
	Реваскуляризація n=68	Медикаментозна терапія n=87	Реваскуляризація n=27	Медикаментозна терапія n=26
НС	7 (10,3%)	43 (49,4%)*	3 (11,1%)	10 (38,5%)*
Повторний ІМ	3 (4,4%)	12 (13,7%)	1 (3,8%)	6 (23,1%)*
ГПМК	1 (1,4%)	8 (9,2%)*	2 (7,4%)	2 (7,7%)
СС-смерть	4 (5,8%)	12 (13,7%)	4 (14,8%)	5 (19,2%)
СН	5 (7,3%)	17 (19,5%)*	1 (3,8%)	7 (26,9%)*

Примітки: * - $p < 0,05$ порівняно з хворими, яким проведена реваскуляризація

Результати аналізу ангіографічного дослідження та термінів реваскуляризації показали, що для пацієнтів з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ характерним є достовірно більша кількість випадків багатосудинного ураження в зрівнянні з ІІІ групою. Встановлено, що протягом 1-го місяця хворим після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в достовірно меншій кількості була проведена планова реваскуляризація, з мінімальними значеннями в ІІІ групі, в зрівнянні з пацієнтами після ІМ ЗСЛШ. В другому півріччі після ІМ була реваскуляризація виконувалась переважно більшому числу пацієнтів ІІІ групи.

За розрахованим відношенням шансів показано, що розвиток СС-подій у пацієнтів, яким проводилась планова реваскуляризація, в І групі асоціювався з наявністю ЦД (OR=5,4; [1,62-18,0], $p=0,006$), ІМ в анамнезі (OR=11,4; [1,95-66,4], $p=0,007$), багатосудинним ураженням коронарного русла (OR=6,75; [1,88-24,2], $p=0,003$), випадками неповної реваскуляризації (OR=17,0; [1,74-166,2], $p=0,015$), достовірно малою кількістю процедур в перші 3 міс. після ІМ (OR=0,04; [0,008-0,15], $p=0,0001$) та пізніми термінами планової реваскуляризації – через 4-6 місяців (OR=15,4; [3,73-63,8], $p=0,0002$) та 7-12 місяців після ІМ (OR=11,8; [1,13-122,6], $p=0,039$). В ІІІ групі виникнення кінцевих точок було достовірно пов'язано з ІХС в анамнезі (OR=5,62; [1,07-29,4], $p=0,04$), ЦД (OR=12,2; [1,99-75,1], $p=0,007$), багатосудинним ураженням КА (OR=8,3; [1,42-46,8], $p=0,017$), неповною реваскуляризацією (OR=25,1; [1,24-509,2], $p=0,036$), низьким рівнем планових втручань в перші 3 міс після

ІМ (OR=0,02; [0,002-0,26], p=0,002) та відтермінуванням реваскуляризації на 4-6 міс. після ІМ (OR=11,1; [1,1-112,0], p=0,04).

Таким чином, при неможливості проведення ургентних ЧКВ, виконання повної реваскуляризації в найближчі 3 місяці після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ асоціюється з достовірним покращенням прогнозу протягом подальших $30,6 \pm 4,5$ міс. реабілітації.

Доведено, що провідну роль у виживанні хворих після ІМ відіграє прихильність пацієнтів до медикаментозної терапії (Newby L.K. et al., 2006). Комплаєнс до основних груп прогноз модифікуючих препаратів було проаналізовано в групах хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ в залежності від наявності СС-подій протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження. Встановлено, що ускладнений перебіг реабілітації асоціювався з достовірним зниженням прихильності до медикаментозних засобів вже протягом перших 6 місяців з подальшим зниженням прийому препаратів (p<0,05). В результаті покрокового регресійного аналізу встановлено, що найбільший вплив в розвиток ускладнень у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ упродовж $30,6 \pm 4,5$ міс. мало недостатнє призначення максимальних доз статинів (10,18%), низький комплаєнс до клопідогрелю (8,48%), статинів (7,21%) та іАПФ/АРА (6,8%) саме в перші 6 місяців після ІМ (p<0,05).

Показано, що пацієнти, яким проводилась планова реваскуляризація, мали достовірно кращу прихильність до БАБ, іАПФ/АРА, статинів та клопідогрелю через 6 міс. та $30,6 \pm 4,5$ місяців після ІМ в зрівнянні з хворими на медикаментозній терапії (p<0,05).

Таким чином, визначена роль низької прихильності до медикаментів вторинної профілактики в розвитку СС-подій протягом загального терміну спостереження у хворих з ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації з поширенням на ПШ. Встановлені додаткові впливи планової реваскуляризації на покращення режиму прийому призначених медикаментів.

Проведено аналіз додаткових факторів та визначені незалежні чинники несприятливого прогнозу хворих з ІМ ПШ з поширенням на ПШ.

Цукровий діабет супроводжував перебіг ІМ ЛШ з ураженням ПШ у 41 пацієнта з I групи та 22 – з II. Характерною рисою хворих на ЦД, незалежно від локалізації ІМ, була пізня госпіталізація – переважно пізніше 12 годин і 1 доби від розвитку симптомів ІМ (p<0,05) і, як наслідок, низький рівень ТЛТ: в I групі - 6 (14,6%) та II групі – 4 (18,2%) групах (p<0,05).

Серед ускладнень гострого періоду ІМ у пацієнтів з ЦД в обох групах достовірно переважали ШЕ III-IV класу та симптоми РПС (p<0,05). В I групі серед осіб з ЦД частіше реєстрували випадки зворотної раптової коронарної смерті, ШТ, ФШ та АВ-блокади (p<0,05). У пацієнтів з ЦД в II групі більше діагностували рецидиви ІМ та аневризми ЛШ (p<0,05). Гостра СН, а саме, КШ розвивався у більшій кількості хворих з ЦД в I та II групах, симптоми Killip II-III виявляли частіше в I групі пацієнтів з ЦД (p<0,05). Загальною характеристикою хворих з діабетом в усіх групах було відсутність ознак СН I та превалювання II А та II Б стадії СН (p<0,05).

На підставі даних анамнезу в обох групах хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ були виділені підгрупи з наявністю ІХС до індексного ІМ

або ні. Так в I групі ознаки стабільної стенокардії до наявного ІМ мали 97 (62,6%) хворих, в II групі - 36 (67,9%). Встановлено, що середній термін ІХС до індексного ІМ в групах суттєво не відрізнявся ($p=0,27$). Хворі з обтяженим анамнезом мали старший вік, більшу частоту АГ, ЦД та периферичного атеросклерозу в супутній патології, достовірно більшу кількість ГПМК та ІМ в анамнезі ($p<0,05$).

Особливостями гострого періоду ІМ у хворих попередньою ІХС була достовірно більша частота ШЕ високих градацій, ШТ, АВ-блокад і РПС ($p<0,05$) як свідчення наявності багатосудинного коронарного атеросклерозу. У хворих з попереднім анамнезом ІХС взагалі не діагностували Killip I і достовірно частіше виявляли ознаки Killip II-III ($p<0,05$) та КШ (в II групі) ($p<0,05$). По закінченню стаціонарного етапу лікування в I групі пацієнтів з тривалим анамнезом ІХС достовірно частіше діагностували СН II А (82,4%; $p=0,0001$) стадії, за кількістю хворих з СН II Б ($p=0,413$) достовірних відмінностей отримано не було.

На момент закінчення дослідження ($30,6\pm 4,5$ міс.) у хворих з обтяженим анамнезом ІХС загальна кількість СС-подій достовірно перевищувала число ускладнень у осіб з відсутністю попередньої стенокардії ($p<0,05$). Аналіз окремих СС-подій показав, що у хворих I групи з попередньою ІХС достовірно частіше діагностували випадки НС (44,3%), декомпенсації СН (19,6%), повторного ІМ (14,4%) та СС-смерті (15,5%), ($p<0,05$). В II групі обтяжений анамнез ІХС асоціювався з достовірно більшою кількістю повторних ІМ (19,4%), випадків декомпенсації СН (22,2%) та СС-смерті (25%) ($p<0,05$).

Таким чином, дослідження показало, що наявність тривалого анамнезу ІХС перед ІМ ЛШ з поширенням на ПШ характеризується більш несприятливим вихідним профілем сумарного ризику хворих, високою частотою ускладнень в гострому періоді ІМ та розвитком СС-подій упродовж $30,6\pm 4,5$ міс. спостереження.

З метою визначення чинників, які асоційовані з розвитком кінцевих СС-точок у хворих після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ протягом $30,6\pm 4,5$ міс. було проведено уні- та мультиваріативий логістичний регресійний аналіз. Згідно отриманих даних незалежними предикторами несприятливого прогнозу у хворих після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ були вік пацієнтів (OR=1,131; [1,0291-1,242], $p=0,0105$), гіпотензія (OR=15,241; [11,227-153,421], $p=0,0001$) та недостатнє проведення об'ємного навантаження (OR=0,073; [0,0113-0,478], $p=0,0063$) на догоспітальному етапі, розвиток КШ (OR=95,115; [6,10-148,30752], $p=0,0012$), непризначення кверцетину в гострому періоді ІМ (OR=0,0008; [0,000-0,014], $p<0,0001$) і підвищення рівня галектину-3 в динаміці через 6 місяців після ІМ (OR=97,412; [5,848-162,274], $p=0,0014$).

На підставі ROC аналізу з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) було встановлено, що вік хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ понад 67 років з чутливістю 56,4% та специфічністю 75,4% асоціюється з розвитком СС-подій протягом $30,6\pm 4,5$ міс. спостереження (AUC ROC-кривої $0,68\pm 0,04$; 95% ДІ 0,613-0,744, $p<0,0001$). Підвищення рівня галектину-3 через 6 місяців після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ пов'язано з розвитком СС-подій упродовж

30,6±4,5 міс. реабілітації: чутливість– 26,6%, специфічність – 94,7%, (AUC ROC-кривої 0,61±0,04; 95% ДІ 0,537-0,674, $p<0,0076$). Гіпотензія на догоспітальному етапі (АТ<100/60 мм рт.ст.) у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ з чутливістю 78,7% та специфічністю 83,3% є предиктором ускладнень на протязі 30,6 ± 4,5 місяців постінфактного періоду (AUC ROC-кривої 0,81±0,03; 95% ДІ 0,75-0,861, $p<0,0001$). Відсутність адекватної об'ємної підтримки навантаження на догоспітальному етапі достовірно, з чутливістю 84,0% та специфічністю 68,4% пов'язана з розвитком СС-подій у віддаленому терміні після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ (AUC ROC-кривої 0,76±0,03; 95% ДІ 0,699-0,818, $p<0,0001$). Розвиток КШ в гострому періоді ІМ ЛШ з залученням ПШ з чутливістю 26,6% та специфічністю 93,9% є предиктором СС-ускладнень на протязі подальших 30,6 ± 4,5 місяців лікування (AUC ROC-кривої 0,60±0,04; 95% ДІ 0,532-0,669, $p<0,0106$). Встановлено, що призначення в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням на ПШ інфузії кверцетину достовірно пов'язано з покращенням віддаленого прогнозу хворих (чутливість - 87,2%, специфічність – 93,0%), (AUC ROC-кривої 0,90±0,02; 95% ДІ 0,852-0,938, $p<0,0001$).

Таким чином, результати дослідження показали, що наявність правошлуночкового ураження при ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації супроводжується підвищенням частоти СС-ускладнень та смерті протягом 30,6 ± 4,5 місяців спостереження. Встановлено, що незалежними предикторами несприятливого прогнозу є вік понад 67 років, підвищення рівню галектину-3, кардіогенний шок та гіпотензія, недостатня інфузійна підтримка на догоспітальному етапі та непризначення кверцетину в гострому періоді ІМ.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової проблеми – покращення ефективності лікування та розробка нових підходів до прогнозування клінічного перебігу ІМ ЛШ з залученням правого шлуночка шляхом виявлення додаткових чинників ризику несприятливого прогнозу та діагностичних маркерів, які забезпечують додаткову клінічну та прогностичну інформацію в оцінці ризику ускладнень гострого періоду ІМ та віддаленого спостереження; визначення та обґрунтування медикаментозної тактики лікування, спрямованої на покращення найближчого та віддаленого прогнозу хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ.

1. Інфаркт міокарду ПШ при Q-ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації асоціюється з високим ризиком фатальних аритмій (14,2% - 28,3%, $p<0,05$), рецидивів ішемії (11,3%, $p<0,05$), високою частотою КШ (12,3% та 24,5%, $p<0,05$), розвитком дилатації лівих та правих відділів серця, погіршенням систолічної функції та діастолічного наповнення ПШ та ЛШ ($p<0,05$) в гострому періоді ІМ. Доведено, що у хворих з ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації ураження правого шлуночка пов'язано з достовірним збільшенням частоти СС-точок ($\text{Chi-квадрат}=13,89759$;

- $p < 0,05$) в порівнянні з пацієнтами з ІМ ЗСЛШ, зокрема, збільшенням випадків НС (32,2%, $p = 0,045$) та СН-госпіталізацій (14,2%, $p = 0,0387$) у хворих після ІМ ЗСЛШ з поширенням на ПШ та підвищення ризику СС-смерті до 16,9% ($p = 0,014$) у пацієнтів після циркулярного ІМ ЛШ з залученням ПШ протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження.
2. Встановлено, що розвиток гемодинамічних розладів при ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, зокрема, Killip III та кардіогенного шоку прямо пов'язані з недотриманням рекомендацій щодо невідкладної допомоги хворим з ураженням ПШ, а саме, пізніми термінами госпіталізації (55,2% та 41,7% після 24 годин від розвитку ГКС, $p < 0,05$), неналежним рівнем реєстрації ЕКГ в правих грудних відведеннях (17,2% та 19,4%, $p < 0,05$), низькою частотою тромболітичної терапії ($p < 0,05$), застосування антикоагулянтів (68,9% та 58,3%, $p < 0,05$), статинів (24,1% і 19,4%, $p < 0,05$) та навантажувальних доз дезагрегантів (62,1% та 52,8%, $p < 0,05$), безконтрольним застосуванням вазодилататорів (48,3% - 89,7%, $p < 0,05$) та неадекватною інфузійною терапією (31% та 11%, $p < 0,05$) на догоспітальному етапі. Доведено, що відсутність адекватного об'ємного навантаження на догоспітальному етапі достовірно, з чутливістю 84,0% та специфічністю 68,4%, асоціюється з розвитком СС-подій протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців після $30,6 \pm 4,5$ місяців ІМ ЛШ з поширенням на ПШ (AUC ROC-кривої $0,76 \pm 0,03$; 95% ДІ 0,699-0,818, $p < 0,0001$).
 3. В результаті багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що визначення концентрацій BNP та CRP на 2-гу добу та через 6 місяців після ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації з залученням ПШ можливо використовувати в якості додаткових діагностичних критеріїв ускладнень гострого періоду ІМ та розвитку СС подій протягом подальших $30,6 \pm 4,5$ місяців. Виявлено зв'язок між концентрацією BNP та випадками СН-госпіталізацій (6,6% - 13,7%), НС (6,2%) та повторних ІМ (5,9% - 9,1%), ($p < 0,05$). Показано, що рівні CRP прямо корелюють з ризиком повторних ІМ (5,4% - 11,4%), нестабільної стенокардії (6,7% - 8,3%) та ГПМК (7,7%) протягом загального терміну спостереження, ($p < 0,05$).
 4. Доведено, що визначення концентрації галектину-3 в гострому періоді та через 6 місяців після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ надає додаткову прогностичну інформацію в стратифікації ризику повторних ІМ (9,9% - 6,5%), НС (6,5% - 12,5%), ГПМК (7,9%) та СС-смерті (8,9% - 14,1%) протягом подальших $30,6 \pm 4,5$ місяців. Встановлено достовірний лінійний зв'язок між підвищенням концентрації галектину-3 ($> 29,28$ нг/мл) через 6 місяців після ІМ та збільшенням випадків СС-смерті (Cox's F-Test: $p = 0,0001$). Показано, що підвищення концентрації галектину-3 в динаміці 6 місяців лікування з чутливістю 26,6% та специфічністю 94,7% асоціюється з розвитком СС-подій протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, (AUC ROC-кривої $0,61 \pm 0,04$; 95% ДІ 0,537-0,674, $p < 0,0076$)
 5. Доведено, що раннє призначення селективного АМКР еплеренону у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ зі збереженою систолічною

функцією ЛШ супроводжується достовірною позитивною динамікою скоротливості та діастолічної функції ЛШ та ПШ ($p < 0,05$), достовірним зниженням концентрації галектину-3, BNP та СРП ($p < 0,05$), зменшенням симптомів стенокардії та прогресування СН протягом 6 місяців лікування ($p < 0,05$). Встановлено, що терапія еплереноном у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ самостійно та незалежно пов'язана з достовірним зниженням ризику НС, СН та СС-смерті протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. постінфарктного періоду (Cox's F-Test: $p = 0,0064$).

6. Встановлено, що застосування в гострому періоді ІМ ПШ водорозчинної форми кверцетину супроводжується достовірним зниженням ризику аритмій, блокад, ранньої постінфарктної стенокардії та КШ в гострому періоді ІМ ($r = -0,3384$, $p = 0,001$), покращенням показників систолічної функції та діастолічного наповнення ПШ та ЛШ, зменшенням ризику прогресування СН та ІХС протягом 6 місяців спостереження ($p < 0,05$). Досліджено, що терапія кверцетином в гострому періоді ІМ асоціюється зі зниженням концентрації BNP та СРП та галектину-3 через 6 місяців після ІМ ($p < 0,05$). Виявлено достовірний зв'язок між використанням кверцетину в гострому періоді ІМ ПШ та зменшенням частоти комбінованої СС-точки протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців загального періоду спостереження (Cox's F-Test: $p = 0,01063$), а саме, зниженням ризику повторних ІМ, дестабілізацій НС і СН та СС-смерті ($p < 0,05$). Доведено, що непризначення кверцетину в гострому періоді ІМ ЛШ з поширенням на ПШ з чутливістю 87,2% та специфічністю – 93,0% є фактором ризику СС-ускладнень протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців (AUC ROC-кривої $0,90 \pm 0,02$; 95% ДІ 0,852-0,938, $p < 0,0001$).
7. Визначено, що планова реваскуляризація протягом першого року після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ асоціюється з достовірним покращенням прогнозу хворих протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження (Cox's F-Test: $p = 0,0001$), зокрема, зниженням частоти НС ($p = 0,0001$; $p = 0,02$) і СН ($p = 0,037$; $p = 0,018$) та повторних ГПМК ($p = 0,04$) у хворих після ІМ ЗСЛШ з поширенням на ПШ і повторних ІМ ($p = 0,037$) після циркулярного ІМ ЛШ з поширенням на ПШ. Доведено, що найбільш суттєвий вплив на покращення віддаленого прогнозу хворих після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ має повна реваскуляризація ($p = 0,015$; $p = 0,036$), яка виконана в найближчі 3 місяці після ІМ ($p = 0,0001$; $p = 0,002$). Визначені чинники, які асоціюються з несприятливим прогнозом у хворих, яким проведена планова реваскуляризація: наявність ЦД ($p = 0,006$; $p = 0,007$), багатосудинне ураження ($p = 0,003$; $p = 0,017$) та виконання оперативних втручань пізніше 4 місяців після ІМ ($p = 0,0002$; $p = 0,04$).
8. Встановлено, що наявність тривалого анамнезу ІХС (Cox's F-Test: $p = 0,0001$) перед ІМ ЛШ з поширенням на ПШ та низька прихильність до медикаментозних препаратів асоціюються з підвищенням частоти комбінованої СС-точки. Наявність стенокардії в анамнезі пов'язана з достовірним збільшенням випадків декомпенсацій СН (19,6% та 22,2%), НС (44,3%), повторних ІМ (14,4% та 19,4%) та СС-смерті (15,5% та 25%) упродовж $30,6 \pm 4,5$ міс, ($p < 0,05$). За даними регресійного аналізу

встановлено, що найбільший вплив в розвиток СС-ускладнень мало недостатнє призначення максимальних доз статинів (10,18%), низький комплаєнс до клопідогрелю (8,48%), статинів (7,21%) та іАПФ/АРА (6,8%) в перші 6 місяців після ІМ ($p < 0,05$).

9. Визначені найбільш значущі чинники, які пов'язані з виникненням серцево-судинних подій протягом $30,6 \pm 4,5$ місяців після ІМ ЛШ з поширенням на ПШ: вік понад 67 років, (чутливість 56,4%, специфічність 75,4%), підвищення рівня галектину-3 в динаміці 6 місяців лікування (чутливість – 26,6%, специфічність – 94,7%), розвиток гіпотензії на догоспітальному етапі (чутливість 78,7%, специфічність 83,3%) та КШ (чутливість 26,6% та специфічність 93,9%) , ($p < 0,05$). Доведено, що неадекватна об'ємна підтримка на догоспітальному етапі з чутливістю 78,7% та специфічністю 83,3% та непризначення інфузії кверцетину в гострому періоді ІМ (чутливість 87,2% та специфічність – 93,0%), ($p < 0,05$) асоціюються з розвитком СС-ускладнень та смерті упродовж $30,6 \pm 4,5$ міс.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З урахуванням доведеного впливу ураження ПШ на погіршення клінічного перебігу ІМ ЛШ задньої та циркулярної локалізації і визначеної ролі ятрогенного фактору рекомендовано реєструвати ЕКГ в правих грудних відведеннях V3R-V4R всім хворим з Q-ІМ ЛШ із циркулярним ураженням та Q-ІМ ЗСЛШ з метою своєчасної діагностики, зменшення термінів госпіталізації та застосування правильної лікувальної тактики на догоспітальному етапі з метою швидкого відновлення функції ПШ та запобігання розвитку важких гемодинамічних порушень
2. Рекомендовано усім хворим з ураженням ПШ на фоні Q-ІМ ЛШ призначення в гострому періоді водорозчинної форми кверцетину з метою покращення клінічного перебігу гострої фази ІМ, позитивного впливу на показники систоло-діастолічної функції ЛШ та ПШ та доведеним достовірний зменшенням ризику НС, повторних ІМ та летальних виходів по СС-причинам протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. реабілітації.
3. Окрім стандартного призначення еплеренону пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ рекомендовано розглянути його тривале застосування у пацієнтів з ІМ ЛШ зі збереженою ФВ ЛШ з ураженням ПШ у зв'язку з достовірним впливом терапії на покращення структурно-функціональних показників ЛШ та ПШ, зменшення ризику дестабілізації СН, випадків НС, повторних ІМ та СС-смерті.
4. Необхідним є активізувати заходи амбулаторної мережі щодо покращення контролю прихильності до медикаментозної терапії у зв'язку з доведеним достовірним впливом ранньої відміни клопідогрелю, статинів, в тому числі і максимальних доз на збільшення частоти комбінованої СС-точки протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. постінфаркного періоду.

5. При умові неможливості проведення ургентних ЧКВ у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ доцільним є проведення планових втручань з виконанням повної реваскуляризації в найближчі 3 місяці після ІМ у зв'язку з доведеним позитивним впливом на зменшення ризику СС-ускладнень протягом тривалого амбулаторного лікування.
6. У зв'язку з доведеним значенням BNP, CRP та галектину-3 в якості додаткових прогностичних факторів несприятливого прогнозу у хворих з ІМ ЛШ з поширенням на ПШ доцільним є визначення їхньої концентрації на 2-гу добу та через 6 місяців після ІМ з метою стратифікації ризику СС-ускладнень та смерті упродовж 30,6±4,5 міс. спостереження.
7. Хворим з ІМ ПШ є доцільним визначення галектину-3 як додаткового фактору ризику ФП, ранньої постінфарктної стенокардії і КШ в гострому періоді ІМ та розвитку НС, повторного ІМ, ГПМК та серцево-судинної смерті протягом 30,6 місяців постінфарктного періоду.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лозовая Т.А. Влияние инфаркта миокарда правого желудочка на течение острого периода и отдаленный прогноз пациентов с Q-инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка. Ліки України плюс. 2017;1(30):24-30.
2. Лозовая Т.А. Влияние кверцетина на развитие сердечно-сосудистых осложнений и динамику галектина-3 при длительном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Sciences of Europe (Praha, Czech Republic). 2016;1:58-65.
3. Лозова Т.А. Вплив цукрового діабету 2 типу на перебіг гострого інфаркту міокарду лівого шлуночка з поширенням на правий шлуночок. ScienceRise: Medical Science. 2018;6(26):11-15.
4. Лозова Т.А. Вплив еплеренону на динаміку мозкового натрійуретичного пептиду та віддалений прогноз хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2017;4(27):30-36.
5. Лозовая Т.А. Особенности анамнеза и клинического статуса пациентов с инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2014;1(13):59-62.
6. Целуйко В.Й., Лозова Т.А. Визначення чинників, які асоційовані з віддаленим прогнозом хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка, за даними метода Каплана-Мейера. ScienceRise: Medical Science. 2017;9(17):10-15. (Автор провела збір клінічного матеріалу, узагальнення результатів статистичного аналізу, підготувала статтю до друку).
7. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Влияние эплеренона на динамику галектина-3 и состояние постинфарктного ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка. Міжнародний медичний журнал. 2017;2:5-10. (Автором зібрано літературний матеріал,

- проведено обстеження хворих, переважна частина статистичного опрацювання даних, формулювання висновків).*
8. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Влияние эплеренона на отдаленный прогноз у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка. Серце і судини. 2017;2:69-77. *(Дисертант провела узагальнення літературних даних за темою статті, провела обстеження хворих, брала участь в статистичному дослідженні та формулюванні висновків, підготувала статтю до публікації).*
 9. Целуйко В.И., Лозова Т.А. Вплив дотримання рекомендацій з лікування в першу добу інфаркту міокарда із зубцем Q задньої стінки лівого шлуночка із залученням правого шлуночка на клінічний перебіг захворювання. Серце і судини. 2018;1:70-75. *(Автором проведено збір клінічного матеріалу, аналіз медичної документації, статистична обробка результатів та написання тексту статті).*
 10. Целуйко В.И., Лозова Т.А. Вплив кверцетину на динаміку мозкового натрійуретичного пептиду та стан післяінфарктного ремоделювання у хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка на фоні Q-інфаркту міокарда лівого шлуночка протягом 6 місяців спостереження. Ліки України плюс. 2017;2(31):46-50. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, проведено статистичну обробку і аналіз отриманих результатів, написано та підготовлено публікацію до друку).*
 11. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Галектин-3 и состояние постинфарктного ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки левого желудочка. Український кардіологічний журнал. 2014;5:37-43. *(Дисертантом проведено забір лабораторних зразків, узагальнення та обробка статистичних даних, формулювання висновків сумісно з науковим консультантом).*
 12. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Клиническая и прогностическая роль уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка при длительном наблюдении. Український кардіологічний журнал. 2015;4:74-80. *(Дисертантом зібрано клінічний матеріал, проведено забір зразків крові, виконано аналіз даних статистичного дослідження).*
 13. Целуйко В.И., Лозова Т.А. Особенности поражения коронарного русла при инфаркте миокарда правого шлуночка. Клиническая информатика и телемедицина. 2017;12(13):30-33. *(Здобувач провела аналіз результатів коронарографічного дослідження, статистичну обробку матеріалу, сформулювала основні положення статті та підготувала публікацію до друку).*
 14. Целуйко В.И., Лозова Т.А. Стан систолічної функції та діастолічного наповнення міокарда у хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка на фоні Q-інфаркту міокарда лівого шлуночка протягом 6 місяців спостереження. Медицина неотложных состояний. 2017;7(86):71-79. *(Дисертант приймала участь в інструментальному обстеженні хворих,*

проведенні статистичного аналізу, особисто сформульовано висновки та написано текст статті).

15. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Уровни галектина-3, мозгового натрийуретического пептида и состояние диастолической функции левого и правого желудочков у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. Серце і судини. 2013;3:65-71. *(Автор проводила аналіз наукової літератури за темою статті, приймала участь у зборі матеріалу, опрацюванні даних статистики, формулювала висновки сумісно з науковим консультантом, підготувала статтю до друку).*
16. Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Доминас В.М. Влияние стабильной стенокардии в анамнезе на прогноз пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка. Український кардіологічний журнал. 2017;3:12-19. *(Здобувачем здійснено формування репрезентативних груп, проведено аналіз медичної документації, написано загальні положення статті, сформульовано висновки).*
17. Целуйко В.И. Лозовая Т.А., Доминас В.М., Кныш Д.А. Галектин-3 и динамика диастолической функции у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки левого желудочка. Кардиология в Беларуси. 2015;1(38):88-99. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел з проблеми, зібрано клінічний матеріал, виконано аналіз отриманих даних та підготовлено статтю до друку).*
18. Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Железный В.П. Галектин-3 как предиктор осложнений у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка. Серце і судини. 2015;1:86-91. *(Автор приймала участь в аналізі літературних джерел, лабораторному обстеженні хворих, здійснила аналіз отриманих даних, написала текст статті).*
19. Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Железный В.П., Сасюк О.С. Значение реваскуляризации и приверженности к терапии в развитии сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка. Кардиохирургия и интервенционная кардиология. 2016;1:13-20. *(Автор проводила обстеження хворих, приймала участь в статистичній обробці результатів, досліджувала літературу за темою статті, формулювала висновки сумісно з науковим консультантом).*
20. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Кныш Д.А., Дерновая Л.В. Особенности показателей гемодинамики и диастолической функции у больных с инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. Український кардіологічний журнал. 2012;6:68-75. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

- 21.Целуйко В.Й., Лозова Т.А., Марцовенко І.М. Вплив кверцетину на динаміку С-реактивного протеїну та віддалений прогноз хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка на фоні Q-інфаркту міокарда лівого шлуночка. ScienceRise: Medical Science. 2017;8(16):27-31. *(Автором проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистична обробка результатів, узагальнення результатів дослідження, написання тексту статті).*
- 22.Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Марцовенко И.М. Гендерные особенности течения острого периода и долгосрочного прогноза больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка. Серце і судини. 2017;3(59):54-62. *(Дисертантом проведено огляд наукової літератури за темою статті, відібрано та обстежено пацієнтів, опрацьовано результати статистичних досліджень, сформульовано висновки).*
- 23.Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Сасюк О.С. Галектин-3 как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Медицина неотложных состояний. 2015;6(69):61-65. *(Дисертант брала участь в клінічному та лабораторному обстеженні пацієнтів, проводила узагальнення результатів дослідження, підготувала статтю до друку)*
- 24.Lozova T.A., Tseluyko V.Y., Dominas V.M. The role of galectin-3 and adherence to therapy in the development of cardiovascular complications in long-term monitoring of patients with myocardial infarction of the right ventricle on the background of the Q-myocardial infarction of the left ventricle posterior wall. East European Scientific Journal Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2016;1:74-79. *(Здобувачем проведено відбір та обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання даних, написання статті).*
- 25.Целуйко В.Й., Лозова Т.А. Значення реваскуляризації та прихильності до медикаментозної терапії в розвитку серцево-судинних ускладнень при тривалому спостереженні за хворими з інфарктом міокарда правого шлуночка. Український кардіологічний журнал. 2016;(Дод 3. Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):152. *(Автором проведено відбір хворих та їх обстеження, статистичний аналіз даних, підготовлено тези до друку).*
- 26.Lozova T. A., Tseluyko V. Predictive value of plasma galectin-3 levels for in-hospital and long-term complications of patients with right ventricular myocardial infarction. European Heart Journal. 2015;36:751-752. *(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів, аналіз статистичних даних, сформульовано текст тез та підготовлено стендову доповідь).*
- 27.Tseluyko V., Lozova T. Galectin-3 as a predictor of heart failure and other complications at long-term follow-up after right ventricular myocardial infarction. European Journal of Heart Failure. 2016;18:104. *(Автором проведено збір клінічного та лабораторного матеріалу, сформульовано висновки, підготовлено стендову доповідь).*

АНОТАЦІЯ

Лозова Т.А. Особливості перебігу, медикаментозного лікування та прогнозу інфаркту міокарда лівого шлуночка із залученням правого шлуночка. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія». Державна установа «Національний науковий центр Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації медикаментозного лікування інфаркту міокарда (ІМ) лівого шлуночка (ЛШ) із залученням правого шлуночка (ПШ), визначенню предикторів серцево-судинних (СС) ускладнень і опрацюванню методів їх корекції.

Досліджено зв'язок між наявністю ураження ПШ при ІМ ЛШ та підвищенням ризику СС-подій, встановлені предиктори несприятливого прогнозу протягом тривалого проспективного спостереження.

Аргументовано дієві підходи щодо медикаментозного лікування ІМ ЛШ з поширенням на ПШ, визначені оптимальні вимоги до планової реваскуляризації в зниженні ризику СС-ускладнень.

Ключові слова: інфаркт міокарду, правий шлуночок, ефективність лікування, фактори ризику, серцево-судинні ускладнення, прогноз

АННОТАЦИЯ

Лозовая Т.А. Особенности течения, медикаментозного лечения и прогноза инфаркта миокарда левого желудочка с вовлечением правого желудочка. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - «кардиология». Государственное учреждение «Национальный научный центр Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена оптимизации медикаментозного лечения инфаркта миокарда (ИМ) левого желудочка (ЛЖ) с вовлечением правого желудочка (ПЖ), определению предикторов сердечно-сосудистых (СС) осложнений и отработке методов их коррекции.

Определена связь между поражением ПЖ при ИМ ЛЖ и повышением риска СС-событий, установлены предикторы неблагоприятного прогноза в течение длительного периода наблюдения.

С фармакологических позиций аргументированы действенные подходы к медикаментозному лечению ИМ ЛЖ с вовлечением ПЖ, определены оптимальные требования к плановой реваскуляризации с целью снижения риска СС-осложнений.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, правый желудочек, эффективность лечения, факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения, прогноз

SUMMARY

Lozova T.A. Features of the course, medical treatment and prognosis of left ventricular myocardial infarction with the right ventricle involvement - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.04 “cardiology” – State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The aim of the dissertation was to improve the medication effectiveness of the left ventricular (LV) myocardial infarction (MI) with the right ventricle (RV) involvement, based on the characteristics determining of the course and factors, affecting the short- and long-term prognosis and processing the methods of their correction.

309 patients with acute MI with Q wave in the age from 34 to 83 years (an average age of 65.5 ± 4.42 years) were examined. The patients were divided into 3 groups: the 1st group - 155 patients with MI of the posterior wall (PW) of the LV with lesions of the RV; the 2nd group - 53 patients with LV MI of the circular localization with RV MI; the 3rd group (the comparison group) - 101 patients with MI of the LV PW.

During the 30.6 ± 4.5 months of the overall observation period, the frequency of the combined cardiovascular (CV) endpoints, included CV-death, the cases of unstable angina (UA) and heart failure (HF) hospitalizations, stroke, and a recurrent MI (re-MI), was estimated.

It was proved that for 30.6 ± 4.5 months of observation, the incidence of CV-complications was significantly higher in patients after the posterior LV MI with RV involvement (72.3%; $p=0.0001$) and in the case of LV MI of the circular localization with RV MI (77.4%; $p=0.0001$) in comparison with patients after posterior LW MI (Chi-square=13.89759; $p=0.00096$). There was no significant difference in the frequency of combined CV events in patients with LV MI with RV MI ($p=0.649$).

It was found that the BNP, CRP, and galectin-3 levels, determined in the acute period and 6 months after LV MI with RV involvement, serve as an additional risk factor for CV-events and death for 30.6 ± 4.5 months. For the first time, the correlation between galectin-3 levels in 6 months post-MI of more than 29.28 ng/ml and the increase of the incidence of CV-death for 30.6 ± 4.5 months ($p=0.0001$) was defined in patients with MI of the LV with RV MI.

It was proved, that quercetin usage in the acute period of the LV MI with RV MI was accompanied by a reduction of the MI acute phase complications and by a significant influence on the improvement of the long-term prognosis (Cox's F-Test: $p=0.01063$). The benefits of the eplerenone usage in the acute period of the LV MI with RV MI in patients with preserved systolic function of the LV were determined. It improved the systolic and diastolic functions of the myocardium and reduced significantly the number of CV-complications and death during 30.6 ± 4.5 months (Cox's F-Test: $p=0.0064$).

It was shown that the planned revascularization during the first year after the LV MI with RV MI was associated with a significant decrease in the number of CV-complications (Cox's F-Test: $p = 0.0001$).

The scientific novelty is that for the first time in patients with LV MI in combined with RV MI the prognostic value of increasing galectin-3 concentration in the dynamics of 6 months was established as an additional risk factor for CV-complications and death during 30.6 ± 4.5 months (sensitivity - 26,6%, specificity - 94,7%, $p=0,0076$). It has been shown for the first time that the administration of eplerenone in patients with LV MI with RV lesion with preserved systolic LV function is associated with improved the long-term prognosis.

The factors associated with the development of CV-events during 30.6 ± 4.5 months were determined: age over 67 years (sensitivity 56.4%, specificity 75.4%, $p < 0.0001$), hypotension occurring at the pre-hospital stage (sensitivity 78.7%, specificity 83.3%, $p=0.0001$) and cardiogenic shock (sensitivity 26.6% and specificity 93.9%, $p=0.0106$). Inadequate filling (preload) of the impaired RV (sensitivity 84%, specificity 68.4%, $p=0.0001$) and non-prescribing of quercetin (sensitivity 87.2%, specificity 93%, $p=0.0001$) in acute the period of LV MI with RV involvement are reliable predictors of worsening long-term prognosis.

In clinical practice the results of the thesis will help to optimize the diagnosis and risk stratification in patients with LV MI and RV involvement with aim to apply active treatment tactics and to improve the short- and long-term survival prognosis. The expediency and benefit of the water soluble form of quercetin and the early eplerenone usages were justified in patients with LV MI with the RV MI in connection with significant effects on the the prognosis improvement.

Key words: myocardial infarction, right ventricle, treatment efficiency, risk factors, cardiovascular complications, prognosis

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АКШ	- аорто-коронарне шунтування
АМКР	– антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
АРА	– антагоніст рецепторів ангіотензину II
БАБ	– β -адреноблокатор
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ДДМ	- діастолічна дисфункція міокарду
ДІ	- довірчий інтервал
ДН	– діастолічне наповнення
ДФ	- діастолічна функція
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ЄТК	- Європейське товариство кардіологів
ІМ	- інфаркт міокарду

ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коронарна артерія
КДО	- кінцевий діастолічний об'єм
КДР	- кінцевий діастолічний розмір
КСО	- кінцевий систолічний об'єм
КСР	- кінцевий систолічний розмір
КШ	– кардіогенний шок
ЛКА	- ліва коронарна артерія
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ОГ	- огинаюча гілка
ПКА	- права коронарна атерія
ПМШГ	- передня міжшлуночкова гілка
ПП	– праве передсердя
ПШ	– правий шлуночок
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РПС	– рання постінфарктна стенокардія
СН	– серцева недостатність
СС	- серцево-судинний
СТЛА	– систолічний тиск в легеневій артерії
ТЛТ	- тромболітична терапія
ФЗП	– фракційна зміна площини
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФП	- фібриляція передсердь
ФШ	– фібриляція шлуночків
ШЕ	– шлуночкові екстрасистолія
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ШТ	– шлуночкова тахікардія
ЦД	- цукровий діабет
ЧКВ	- черезшкірне коронарне втручання
BNP	– мозковий натрійуретичний пептид
CRP	– С-реактивний протеїн
OR	- odds ratio (відношення шансів)

Підписано до друку __30.10.2019.р._. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90×1/16. Умовн. друк. арк. 1,9.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 51 б/н.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
ФОП Корощенко О.М., м. Суми, вул. Петропавлівська, 108.