

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА”

**ДОВГАНЬ НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.127-005.8:616.127-005.4-036-072.7]”45=03”

**МАРКЕРИ ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ІХС У ХВОРИХ З ГОСТРИМ  
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST ЗА ДАНИМИ  
КОРОТКО- ТА ДОВГОТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор  
член-кореспондент НАМН України,  
**Пархоменко Олександр Миколайович,**  
Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії, м. Київ

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Жарінов Олег Йосипович,**  
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ

доктор медичних наук, професор  
**Мальчевська Тетяна Йосипівна,**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
МОЗ України, професор кафедри пропедевтики внутрішньої  
медицини №1, м. Київ

Захист відбудеться «12» травня 2021 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «09» квітня 2021 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради

**Деяк С.І**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Актуальність теми. В Україні щорічно реєструється понад 40 тисяч хворих на ГКС, серед яких біля 60% це ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST). Протягом року після перенесеного ГІМ помирає кожен п'ятий пацієнт (Коваленко В.М., 2019). Госпітальна летальність пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST вища, ніж у пацієнтів з ГКСбпST (7 проти 3 - 5% відповідно), однак вже через 6 місяців вірогідність летальних наслідків від СС причин вирівнюються в обох категоріях хворих і становить відповідно 12 і 13%. При довготривалому спостереженні смертність за даними деяких авторів в 2 рази вище серед хворих після ГКСбпST (Snorrason E., 2018).

Ранні події при ГКС пов'язані з розривом коронарної бляшки і тромбозом, а більш пізні - з патофізіологією хронічного атеросклерозу і систолічною функцією ЛШ. Збільшення серцево-судинної і не серцево-судинної смертності серед пацієнтів з нестабільною стенокардією (НС) або ІМ без елевації сегмента ST пов'язано з наявністю ФР, яким приділяється менше уваги, наприклад більшою кількістю коморбідних захворювань, таких як багатосудинне ураження коронарних артерій, ХСН, ЦД, хронічне захворювання нирок, ХОЗЛ (Khand A., 2020; Jolly S., 2021).

Відповідно до сучасної концепції, патогенетична основа ІХС в рівній мірі пов'язана з порушеннями ліпідного обміну і запальними реакціями, інтенсивність яких значно збільшується при виникненні гострого процесу. Відображенням цього є підвищення при ГКС рівня маркерів гострої фази запалення, виявлення яких грає істотну роль в стратифікації ризику подальших ускладнень (Libby P., 2019). У пацієнтів з НС і гострим ІМ виражене підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і СРБ в плазмі відображає підвищення функціональної активності макрофагів в нестабільній атеросклеротичній бляшці і свідчить про роль запалення в загостренні ІХС (Ong S., 2018.; Heger L., 2019). Показана роль СРБ в патогенезі атеросклеротичних пошкоджень: активації комплементу і моноцитів, стимулюванні експресії цитокінів та молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектину) на поверхні ендотелію, зниженні секреції ІЛ-10, підвищенні секреції ІЛ-6, ІЛ-8 і факторів некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ), зв'язуванні і модифікації ліпопротеїнів низької щільності (Scherthaner C., 2017; Hartman M., 2018). З медіаторів межлейкоцитарної взаємодії найбільше значення надається ІЛ-6, як прозапальному фактору, що продукується моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, фібробластами і клітинами ендотелію (Groot H., 2019). Підвищений вміст в крові маркерів запалення є прогностичною ознакою коронарних подій у пацієнтів зі стабільним або безсимптомним перебігом ІХС (Heger L., 2019). В ролі маркерів тромбоутворення розглядаються такі фактори як фібриноген, фактор Фон Віллебранда (ФФВ) і розчинний CD40 ліганд. Будучи одночасно фактором запалення і тромбоутворення, розчинний CD40 ліганд може розглядатися як предиктор розвитку ГКС. Прогностичне значення CD40 ліганду у хворих ГКС вивчали в рамках досліджень CAPTURE, MIRACL, OPUS-TIMI (Naroleão P., 2016; Elita M., 2020). Однак, результати досліджень щодо прогностичної ролі

CD40 ліганду у хворих з розвитком ГКС суперечливі і вимагають подальшого вивчення.

Рання стратифікація ризику у хворих з незначними клінічними проявами на госпітальному етапі грає центральну роль у виборі агресивності хірургічної і фармакологічної стратегії лікування для профілактики важких серцево-судинних ускладнень як на госпітальному етапі, так і при довготривалому спостереженні. На жаль, існуючі методи і шкали оцінки ризику (TIMI, GRACE, Sanchis, Vancouver, HEART, HEARTS3), не в повній мірі задовольняють клініцистів. Більшість шкал було розроблено на базі рандомізованих клінічних досліджень, в які не включалися хворі певних категорій, відповідно вони не в повній мірі відображають реальну клінічну практику в окремих країнах. Тому продовжуються наукові пошуки раціональних та економічно обґрунтованих алгоритмів. На цей час є актуальною розробка методики для оцінки ризику розвитку віддалених наслідків ГКСбпST, яка була б доступною в використанні, та інформативною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**  
Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно з планом науково-дослідних робіт відділу реанімації та інтенсивної терапії: «Маркери характеру перебігу ІХС у хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST за даними коротко- та довготривалого спостереження» (№ держреєстрації 0104U003665), здобувач є співвиконавцем цих досліджень.

**Мета і задачі дослідження** Визначити клінічні, інструментальні та лабораторні (біохімічні, імунологічні) маркери ризику розвитку ускладнень госпітального та післягоспітального перебігу ІХС у хворих з ГКСбпST та розробити кількісну шкалу оцінки індивідуального ризику для покращення результатів лікування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-анамнестичні дані, які впливають на розвиток ускладнень на протязі госпітального періоду у хворих з ГКСбпST
2. Вивчити значимість лабораторних маркерів та даних інструментальних методів дослідження для прогнозування ускладнень у хворих з ГКСбпST
3. Дослідити 12 місячний прогноз у хворих з ГКСбпST в залежності від вибору тактики лікування
4. Дослідити розвиток ускладнень ІХС у хворих з ГКСбпST за даними 3-х та 5-річного спостереження
5. Розробити кількісну шкалу оцінки індивідуального ризику розвитку ускладнень хворих на основі клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних даних

*Об'єкт дослідження:* ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ.

*Предмет дослідження* Клінічні, інструментальні, лабораторні данні та частота серцево-судинних ускладнень у хворих з ГКСбпST.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальні методи обстеження); двомірна трансторакальна

ехокардіографія (ЕхоКГ); дослідження варіабельності серцевого ритму, коронарорентрикулографія (КВГ); лабораторні (дослідження загального та біохімічного аналізів крові, у динаміці обстеження; маркерів запалення (С-реактивного білку (СРБ), фібриногену, ФФВ, ФНП-альфа, ІЛ-6, розчинного CD40 ліганду, СЕФР). Статистичні методи обробки інформації (за допомогою електронних таблиць «Microsoft® Excel 2010» та статистичної програми SPSS версія 13.0), з використанням t-критерію Стьюдента, тест Уїлкоксона, тест Фішера,  $\chi^2$ -теста Мантел-Хенсела, покроковий багатофакторний логарифмічний регресійний аналіз, аналіз Каплана-Мейера, лог-ранк тест, багатофакторний регресійний аналіз Кокса, логістична регресія і створення ROC-кривих.

**Наукова новизна отриманих результатів** Отримало подальший розвиток вивчення можливостей стратифікації ризику ССУ у хворих з ГКСбпST, з метою виділення хворих високого ризику ускладненого перебігу, як протягом короткострокового так і довгострокового спостереження.

Удосконалено оцінювання, як загальноприйнятих маркерів ускладненого перебігу (на основі оцінки анамнезу хворого, клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень на момент госпіталізації до стаціонару, протягом госпітального періоду), так і нових, таких як СРБ, ФФВ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ліганд CD40, СЕФР.

Розроблено і науково обґрунтовано, на основі клінічного, лабораторного і інструментального обстеження та ретроспективно-проспективного аналізу хворих, високоінформативні моделі ризику розвитку несприятливих подій після виписки їх зі стаціонару в строки 1, 3 та 5 років. Моделі створені за допомогою регресійних методик із включенням найбільш вагомих ФР, визначенням найбільш прогностично значимих рівнів окремих кількісних показників, та доведена їх інформативність на основі ROC-кривих.

Запропоновано для використання в клінічній практиці моделі ризику настання комбінованої КТ (ССС/ІМ/НС) через 12, 36 та 60 місяців у хворих, які перенесли ГКСбпST, з чутливістю – (72,2%, 62,2%, 52,5%) та специфічністю - (71,0%, 70,2%, 86,8%) відповідно.

**Практичне значення отриманих результатів.** Методом регресійного багатофакторного аналізу визначені вагомі клініко-анамнестичні та лабораторні ФР розвитку ускладнень протягом госпітального періоду.

На основі дослідження із використанням простих клінічних даних розроблено шкали прогнозування ССУ в строки 12, 36 та 60 місяців, які можна використовувати для виявлення пацієнтів високого ризику.

Підтверджена ефективність (незалежно від анамнестичних, лабораторних даних і супутнього лікування) подвійної антитромбоцитарної терапії (зниження частоти розвитку подій на 47,1%,  $p < 0,046$ ) та інтервенційних втручань (на 33,3%,  $p < 0,08$ ) щодо попередження ССС/ІМ/НС протягом першого року спостереження.

**Впровадження результатів дослідження в практику** Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення реанімації та інтенсивної терапії, інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ДУ

«ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, відділення терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, відділення інтенсивної терапії загального профілю КНП «Київська міська клінічна лікарня №1», відділення гострої коронарної недостатності та порушень ритму Черкаського обласного кардіологічного центру, відділення хворих на гострий інфаркт міокарда з палатами інтенсивної терапії КНП «Київська міська клінічна лікарня №5», відділення рентгенваскулярної хірургії з кардіологічними ліжками КНП «Олександрівська клінічна лікарня м.Києва» Виконавчого органу КМДА, кардіологічне відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

**Особистий внесок здобувача** Тема наукової роботи, мета і завдання дослідження сформульовані дисертантом спільно із науковим керівником. Робота виконана особисто автором, самостійно визначена актуальність теми, проведено огляд сучасної літератури, виконано патентний пошук за тематикою роботи, встановлено обсяг необхідних досліджень. Дослідження проводились на клінічній базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України. На основі обстеження 490 стаціонарних хворих, які проходили лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, здобувачем створено та заповнено комп'ютерну базу даних. Дисертант брав участь в комплексному обстеженні переважної більшості тематичних хворих. Здійснено проспективне спостереження хворих. Автором особисто проведено обробку статистичних даних та проаналізовано і узагальнено отримані результати, разом із науковим керівником сформульовано положення дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації. Особисто автором відображено отримані дані в наукових публікаціях та доповідях.

**Апробація результатів дисертації** Основні положення дисертаційного дослідження були представлені на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України (2021 р.) та на наступних наукових форумах: підсумкових наукових конференціях ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячених пам'яті М.Д. Стражеска (м. Київ, 2012 р.); VII, XIII національних конгресах кардіологів України (21-24 вересня 2004, м. Дніпропетровськ, 26-28 вересня 2012 р., м. Київ), «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень» (24-26 вересня 2003 р., м. Київ).

**Публікації** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць: з них 7 статей (у тому числі 7 статей в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), зокрема 5 статей - у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 2 статті – у закордонних наукових виданнях; 2 тез наукових доповідей. Отримано 2 деклараційні патенти на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації** Дисертація викладена українською мовою на 260 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 22 таблицями та 27 рисунками. Список використаної літератури містить 273 джерел, з них 10 кирилицею та 263 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження** У дослідження було включено 490 пацієнтів з ГКСбпСТ, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділі реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України.

У дослідження включали хворих з ГКСбпСТ, з наявністю типового ангінозного больового синдрому в стані спокою тривалістю від 10 до 30 хв протягом останніх 24 год до госпіталізації, вік хворих від 30 до 75 років. Клінічний діагноз ГКСбпСТ підтверджувався на підставі клінічних, ЕКГ та лабораторних критеріїв згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України. Серед всіх хворих з ГКС в подальшому були встановлені наступні діагнози: НС було встановлено у 284 пацієнтів, ГІМ без зубця Q – у 206 пацієнтів. Критерії виключення з дослідження: істинний кардіогенний шок, набряк легень (на момент госпіталізації), клапанні вади серця, які потребували хірургічної корекції, важка форма цукрового діабету, виражена ниркова та печінкова недостатність, бронхіальна астма, порушення у системі гемостазу, гостре порушення мозкового кровообігу, травма або велике хірургічне втручання, гострий (або загострення хронічного) запальний процес, кровотечі, онкологічні і системні захворювання.

Всім хворим проводилося стандартне лікування згідно з рекомендаціям на момент включення у дослідження. Перкутанні транслюмінальні втручання в ранні терміни захворювання було виконано у 61 (12.45%) пацієнта.

Під час перебування у стаціонарі оцінювали наявність зворотної стенокардії (ЗС) - рецидив ангінозного больового синдрому в стані спокою тривалістю понад 10 хв після 24 год від початку стандартної антиангінальної терапії, який вимагав введення наркотичних анальгетиків або додаткової інфузії нітратів; рефрактерної стенокардії, рецидив гострого ІМ або розвиток нового ІМ у хворих з НС; гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) за класифікацією Killip (2 - 4 класу); реєстрація при моніторингу ЕКГ шлуночкових порушень ритму - шлуночкових екстрасистол (ШЕС) високих градацій за класифікацією Lown (II-V класу) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ); розвиток серцево-судинної смерті (ССС). Тривалість віддаленого спостереження склала в середньому  $4,86 \pm 0,07$  років.

Кінцевими точками (КТ) вважались протягом госпітального періоду:

серцево-судинна смерть (ССС), ІМ (трансформація ГКС в ІМ із зубцем Q), рецидив ІМ, персистуюча ГЛШН та комбіновані КТ: ССС/ІМ, ССС/ІМ/рецидив ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН, ССС/ІМ/рецидив ІМ/ГЛШН. Протягом тривалого спостереження: ССС, ІМ, НС, СН, інсульт; та комбіновані КТ: ССС/ІМ, ССС/ІМ/НС, ССС/ІМ/НС/СН, ССС/ІМ/НС/СН/інсульт. Тривале спостереження включало аналіз даних про розвиток КТ через 1, 3 та 5 років після ГКС.

Пацієнтам при поступленні та на 7 і 10 добу ГКС, проводили визначення ліпідної панелі, загального аналізу крові, біохімічних показників, СРБ, фібриногену, ФФВ, ІЛ-6, ІЛ-10, ліганд СД40, ФНП- $\alpha$ . СЕФР.

Ультразвукове дослідження здійснювали на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія) за стандартною методикою, що включає 2D-режим, М-режим і доплерографію.

Інтервенційні втручання (ангіопластика, стентування) проводились у відділенні інтервенційної кардіології та рентген-хірургії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

Загально-клінічні дослідження, вимірювання рівня біомаркерів проводилось в акредитованих лабораторіях відділу імунології, централізованій клініко-біохімічній лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць та статистичної програми «Microsoft® Excel 2010» та SPSS версія 13.0, з використанням t-критерію Стьюдента, теста Уїлкоксона, теста Фішера,  $\chi^2$ -теста Мантел-Хенсела, покрокового багатофакторного логарифмічного регресійного аналізу, метода Каплана-Мейера, лог-ранк тесту, багатофакторного регресійного аналізу Кокса, логістичної регресії і створення ROC-кривих. Середні дані представлені  $M \pm m$ . Критерієм достовірності відмінностей вважався  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення клініко-анамнестичних та гемодинамічних показників дозволило виділити найбільш інформативні ФР несприятливого перебігу госпітального періоду (ГП) ГКСбпСТ та настання КТ ССС/ІМ/НС при тривалому спостереженні та визначити їх пріоритетність. Найбільш важливими незалежними ФР розвитку рецидиву больового синдрому після 1-ї доби у хворих з ГКС є ХСН (ВШ=2,18,  $p=0,02$ ), АГ в анамнезі (ВШ=2,01,  $p=0,015$ ), використання наркотичних анальгетиків (ВШ=4,19,  $p=0,0002$ ). Вік  $> 65$  років (ВШ = 2,76,  $p=0,005$ ), сімейний анамнез ІХС (ВШ = 3,77,  $p=0,03$ ), прогресуюча стенокардія до госпіталізації (ВШ = 4,47,  $p=0,019$ ) суттєво впливали на відсутність стабілізації клінічного стану. Відсутність стабілізації стану збільшувалася більш ніж в 9 разів при багатосудинному пошкодженні КА за даними КВГ ( $p=0,027$ ). Ризик розвитку персистуючої ГЛШН збільшувався при наявності персистуючої стенокардії до госпіталізації в 11,6 разів ( $p=0,02$ ), ЦД в анамнезі в 3 рази ( $p=0,02$ ), ішемії на ЕКГ в 5 разів ( $p=0,005$ ), ШЕС майже в 6 разів ( $p=0,0002$ ). Найбільший вплив на розвиток рецидиву ІМ мали супутня дисліпідемія (ВШ=3,54,  $p=0,042$ ), вік  $> 65$  років (ВШ=4,32,  $p=0,019$ ), ШЕС при надходженні



(ВШ=4,54,  $p=0,017$ ). Найбільш істотними чинниками ризику госпітальної летальності у хворих з ГКСбпST є використання наркотичних анальгетиків (ВШ=15,96,  $p=0,0015$ ) та ШЕС на час надходження до стаціонару (ВШ=9,82,  $p=0,028$ ).

Для розвитку КТ ССС/ІМ після проведення регресійного аналізу даних лише такі ФР, як використання наркотичних анальгетиків (ВШ=24,96,  $p=0,0004$ ) та ШЕС (ВШ=5,75,  $p=0,0079$ ) на час госпіталізації зберігали свій негативний вплив. Для розвитку КТ ССС/прогресуюча ГЛШН/ІМ самостійне прогностичне значення мали ЦД в анамнезі (ВШ=3,23,  $p=0,020$ ), ШЕС на час госпіталізації (ВШ 5,96,  $p=0,0002$ ), ішемія на ЕКГ (ВШ=5,32,  $p=0,005$ ), прогресуюча стенокардія до госпіталізації (ВШ=11,6,  $p=0,020$ ) і діагноз ІМ без зубця Q (ВШ 3,20,  $p=0,02$ ).

Отже предикторами ішемічних ускладнень і ССС протягом госпітального періоду є використання наркотичних анальгетиків, ШЕС високих градацій при надходженні, прогресуюча стенокардія в анамнезі та зміни ішемічного характеру на ЕКГ. Суттєвий вплив на розвиток ІМ або його рецидиву має також старший вік і дисліпідемія, а на відсутність стабілізації стану - сімейний анамнез ІХС. АГ в анамнезі має незалежний вплив на рецидивування болю.

Зі всіх клініко-лабораторних ФР ішемічних подій найбільшу чутливість і специфічність має фактор віку ( $> 54$  років для рецидиву больового синдрому ( $p<0,05$ ),  $> 63$  років для госпітальної летальності ( $p<0,05$ ) і  $> 65$  років для інших ССУ ( $p<0,01$ ). Підвищення рівня CD40 ліганду мало високу чутливість і специфічність щодо розвитку госпітальної смерті, персистоючої ГЛШН, а також КТ (ССС/ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН) ( $p<0,05$  в усіх випадках). Підвищення рівня ФФВ асоціювалося з необхідністю додаткового введення наркотичних анальгетиків ( $p<0,05$ ), розвитком рецидиву ІМ ( $p<0,05$ ), госпітальної смерті ( $p<0,05$ ), персистоючої ГЛШН, а також розвитком КТ (ССС/ІМ,  $p<0,01$ , ССС/ІМ/ГЛШН,  $p<0,05$ ). ЧСС, як показник нестабільної гемодинаміки, мала високу чутливість як маркер розвитку персистоючої ГЛШН ( $p<0,01$ ) та ССС/ІМ/ГЛШН ( $p<0,05$ ).

У хворих з ГКС, яким було встановлено діагноз ІМ без зубця Q, рівень маркерів некрозу ( $p<0,001$ ), ШОЕ ( $p<0,001$ ), лейкоцитів ( $p<0,001$ ), СРБ ( $p<0,001$ ) і ФФВ ( $p<0,05$ ) та глюкози ( $p<0,05$ ) в крові був істотно вищим вже в 1-у добу госпіталізації. ЧСС у цих пацієнтів була достовірно нижче в 1-у добу госпіталізації ( $p<0,05$ ). Рівень СЕФР, що відображає процеси ангіогенезу, був достовірно вищим у пацієнтів з ІМ без зубця Q. Найбільш важливим ФР розвитку ІМ протягом госпітального періоду у хворих з ГКС є рівень ФФВ $\geq 222,0$  МО/дл ( $p<0,05$ ). Хворі із зворотною стенокардією відрізнялися більш старшим віком ( $60,81\pm 0,72$  проти  $57,75\pm 0,61$ ,  $p<0,01$ ), високим рівнем ШОЕ ( $p<0,05$ ) і більш низьким рівнем гемоглобіну в крові в 1-у добу госпіталізації ( $p<0,05$ ). Пацієнти без клінічної стабілізації стану відрізнялися старшим віком ( $64,28\pm 1,34$  та  $58,23\pm 0,50$ ,  $p<0,001$ ), більш вираженою активністю факторів неспецифічного запалення і тривалим високим рівнем ЧСС ( $68,81\pm 1,75$  та  $66,68\pm 0,49$ ,  $p<0,05$ ). На розвиток рефрактерної стенокардії

мали підвищення рівня СРП більше ніж 10 мг/л (ВШ=3,37,  $p<0,01$ ), та ФНП-альфа $>50,3$  пг/мл (ВШ=3,80,  $p<0,05$ ). Підвищений вміст в крові факторів запалення і тромбоутворення: ІЛ-6  $>6,2$  пг/мл ( $p<0,05$ ), ФФВ  $>247$  МО/дл ( $p<0,05$ ), ШОЕ  $>10$  мм/год ( $p<0,05$ ), а також погіршення функції нирок (ШКФ $<80$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ) виявилися найбільш важливими предикторами необхідності застосування наркотичного анальгетика.

Важкість хворих з ГЛШН була обумовлена підвищенням ДАТ в 1-у добу ( $88,00\pm4,61$  мм рт. ст. та  $79,92\pm0,83$  мм рт. ст.,  $p<0,05$ ) і достовірно вищим рівнем ЧСС ( $>69$  уд/хв). Предикторами персистуючої ГЛШН є підвищений вміст в крові факторів запалення і тромбоутворення: sCD40  $>1,25$  пкг/мл ( $p<0,05$ ), ФФВ  $>221$  МО/дл, ШОЕ  $>10$  мм/год ( $p<0,05$ ).

Старший вік ( $>66$  років), істотне підвищення вмісту ФФВ ( $p<0,05$ ), лейкоцитоз ( $>6,8\times 10^9$ /л,  $p<0,05$ ) є несприятливими прогностичними факторами ризику розвитку рецидиву ІМ у хворих з ІМ, або розиток ІМ у хворих з НС.

Підвищений вміст маркерів тромбоутворення і уповільнення процесів антикоагуляції, а також гіперглікемія і лейкоцитоз відіграють основну роль в розвитку КТ ССС/ІМ і КТ ССС/ІМ/ГЛШН. Порушення функції нирок (ШКФ $<79,0$  мл/хв./м<sup>2</sup>) призводить до значного зростання частоти розвитку КТ ССС/ІМ/ГЛШН ( $p<0,05$ ).

Так само лабораторні маркери, зокрема ШОЕ, рівень глюкози та ШКФ, мають суттєвий вплив на настання ССС в терміни 3 роки (рис. 1б).

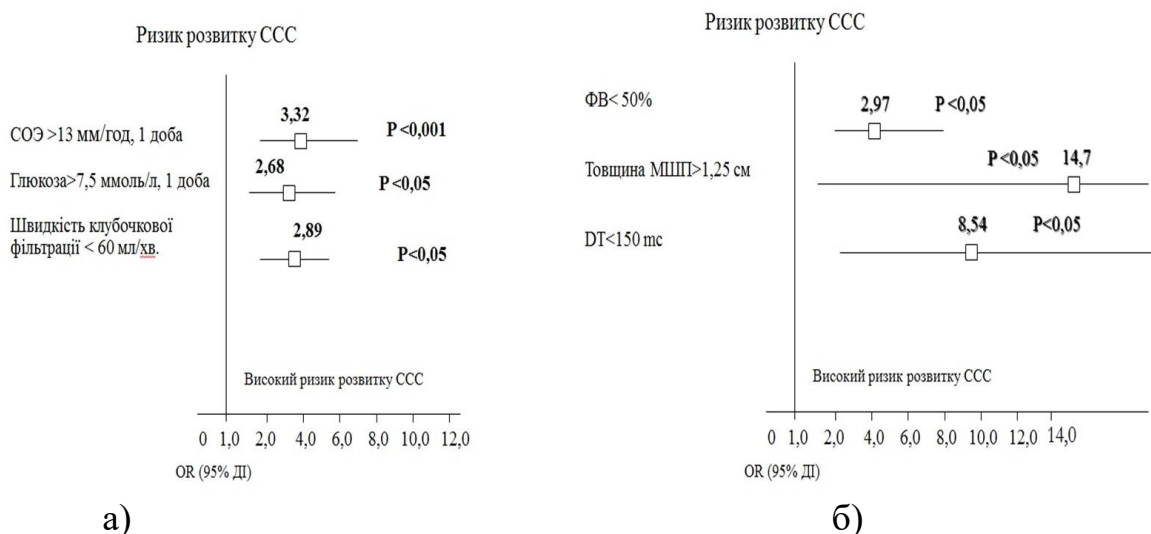


Рис. 1: Маркери ризику розвитку ССС в терміни 3 роки у хворих після перенесеного ГКС без підйому ST: а) Лабораторні маркери; б) ЕХО КГ фактори ризику розвитку ССС

При дослідженні віддаленого прогнозу, достовірний вплив на настання ССС мали такі показники як ФВ ЛШ, товщина МШП та показник DT, зокрема в терміни 3 роки (рис. 1а).

За даними дослідження частіше приймали ПАТТ клінічно більш важкі хворі, з ішемічними змінами на ЕКГ ( $p<0,01$ ), пацієнти, з більш високим піковим значенням КФК ( $451,0\pm55,6$  ОД/л проти  $214,7\pm25,8$  ОД/л,  $p<0,001$ ) та

тромбоцитозом в крові ( $236,6 \pm 10,2 \times 10^9/\text{л}$  проти  $192,8 \pm 6,4 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ). Діагноз ІМ потребував призначення ПАТТ в 2 рази частіше ніж монотерапію АСК ( $p < 0,001$ ). У зв'язку з більш вираженими клініко-лабораторними проявами, їм частіше призначалося коронарне втручання, а також більш інтенсивне лікування із застосуванням наркотичних анальгетиків, бета-блокаторів, статинів і НМГ. Тоді як в групі АСК пацієнти частіше отримували нітрати ( $p < 0,001$ ). На фоні прийому ПАТТ протягом року спостереження у хворих рідше розвивалися ускладнення сумарної КТ ССС/ІМ/НС/СН ( $p < 0,001$ ). Розбіжність кривих дожиття спостерігалась вже через 5 місяців від розвитку ГКС ( $p < 0,05$ ). Впливу ПАТТ на зниження частоти розвитку ССС або ІМ протягом року після перенесеного ГКС виявлено не було ( $p = 0,1$ ). Застосування аналізу з підбором порівнянних груп («Case-match-Control») виявило, що в групі АСК більш ніж в 2 рази частіше розвивалися ускладнення КТ ССС/ІМ/НС/СН та КТ ССС/ІМ/НС/СН /інсульт, ніж в групі ПАТТ ( $p < 0,05$  в обох випадках). За даними аналізу кривих дожиття на тлі призначення ПАТТ розбіжність кривих розвитку КТ ССС/ІМ/НС/СН спостерігалася вже через 3 місяці після розвитку ГКСбпST і істотно збільшувалася до 12 міс спостереження ( $p < 0,05$ ). За даними аналізу дожиття на тлі призначення ПАТТ через 3 міс після розвитку ГКС випадків КТ ССС/ІМ/НС/СН/інсульт не спостерігалось. Тоді як у хворих групи АСК відзначили подальший розвиток ускладнень ( $\chi^2 = 4,779$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто найбільша ефективність ПАТТ відзначається щодо попередження розвитку вищевказаних КТ в період з 3 міс після перенесеного ГКСбпST (рис. 2а).

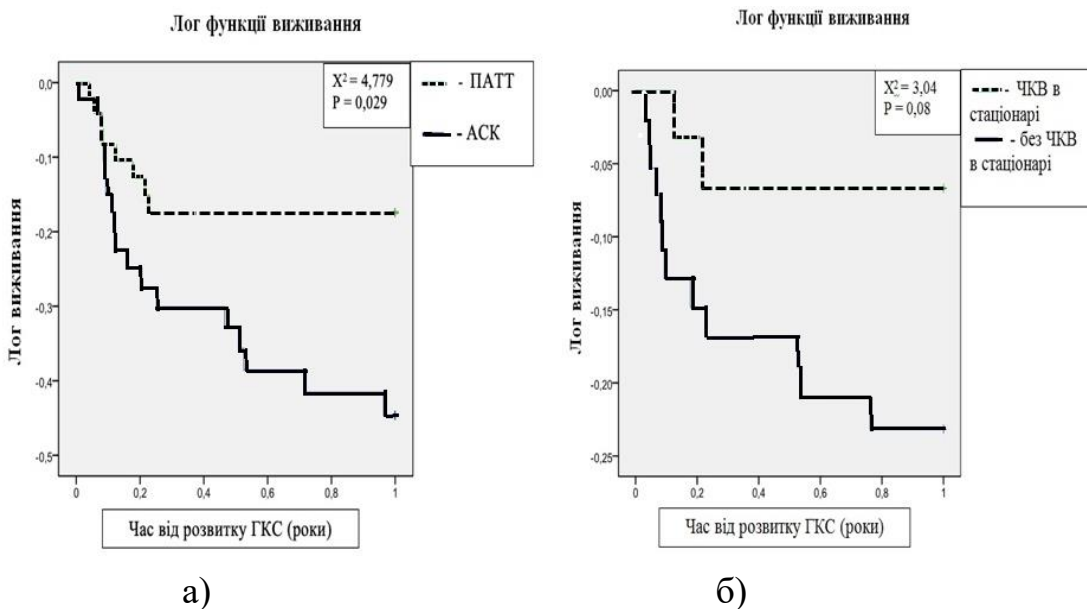


Рис. 2: Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) без КТ 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт протягом року після ГКС) а) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі з урахуванням 12-ти факторів зіставлення;

б) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі з урахуванням 11-ти факторів зіставлення.

За даними аналізу кривих дожиття (рис. 2б) при проведенні ЧКВ в стаціонарі відзначалася тенденція до меншої частоти розвитку ускладнень КТ 2

(ССС/ІМ/НС) протягом року після ГКСбпСТ,

На рис. 2б звертає на себе увагу раннє і значне розходження кривих, але, ймовірно, не отримано достовірного результату завдяки невеликій кількості спостережень.

Для оцінки незалежного впливу виділених ФР несприятливого перебігу ІХС протягом одного, трьох і п'яти років після ІМ, було розроблено модель аналізу за допомогою логістичної регресії і ROC-кривих. Виявлено, що найвищий ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс пов'язаний з трансформацією ГКС в ІМ (ВШ 9,9; 95% ДІ 2,6–38,3);  $p < 0,001$ ), прийомом нітратів до госпіталізації (ВШ 4,0; 95% ДІ 2,6–38,3;  $p < 0,001$ ), збільшенням кількості балів за шкалою ТІМІ (ВШ 2,5, 95% ДІ 1,7–3,6,  $p < 0,001$ ), та GRACE (ВШ 1,9, 95% ДІ 1,3–2,8,  $p < 0,001$ ). Рівень ШОЕ в 1-шу добу госпіталізації підвищував ризик досягнення КТ через 12 міс на 5% ( $p = 0,003$ ), рівень креатиніну на 1% ( $p = 0,01$ ) на кожен пункт збільшення.

Підвищення ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС спостерігалось при ІМ в анамнезі (ВШ=1,8,  $p = 0,015$ ), прийом до госпіталізації АТТ (ВШ=2,6,  $p < 0,001$ ), АК (ВШ=2,2,  $p < 0,01$ ), блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів (ВШ=1,8,  $p < 0,05$ ), іАПФ (ВШ=1,7,  $p < 0,05$ ), персистуючої ГЛШН (ВШ 2,3,  $p = 0,018$ ), фактора ПТКА-Q-ІМ (ВШ 1,8,  $p < 0,05$ ), рецидивуючого больового синдрому (ВШ 2,6,  $p < 0,001$ ) та ХСН в анамнезі (ВШ=2,7,  $p < 0,001$ ). Застосування АСК (порівняно з ПАТТ) підвищувало імовірність розвитку КТ ССС/ІМ/НС в 2,6 рази ( $p < 0,001$ ). Вік пацієнта підвищував ризик на 5% на кожен рік ( $p < 0,001$ ), вік  $> 65$  років на 150% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з більш молодшими пацієнтами.

Зв'язок ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС зменшувався із наявністю проведення ПТКА в стаціонарі ( $p > 0,05$ ), наявністю ЗС ( $p < 0,001$ ), тютюнопалінням в анамнезі ( $p < 0,05$ ) і зі збільшенням ШКФ на кожен пункт приросту ( $p < 0,001$ ) (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,97–0,98).

Використання методу покрокового відкидання/включення дозволило виділити 4 найбільш значимих ФР з 27 проаналізованих: прийом нітратів в анамнезі (ВШ=3,6,  $p = 0,001$ ), кількість балів за шкалою ТІМІ (ВШ=1,9,  $p = 0,004$ ). ШОЕ в 1-у добу госпіталізації (ВШ=1,04,  $p = 0,033$ ), ШКФ (ВШ=0,98,  $p = 0,01$ ). Коефіцієнт  $\chi^2 = 58,9$  при 4-х ступенях свободи,  $p < 0,001$ .

Всі перераховані ФР, що включені в 4-х факторну модель, можуть бути легко отримані і оцінені в 1-у добу госпіталізації пацієнта з ГКС. Площа під кривою у винайденій моделі ( $AUC = 0,76 \pm 0,03$ ) свідчить про дуже хорошу якість отриманої моделі (рис. 3а). При виборі оптимальної (за індексом Юдена) критичної точки (cut-off) розділення моделі встановлено, що чутливість цієї моделі становить 72,2%, (95% ДІ 60,9 – 81,7), специфічність – 71,0% (95% ДІ 65,3 – 76,3).

Тобто до групи високого ризику досягнення КТ через 12 міс після ГКС відносяться пацієнти з ймовірністю 72% і вище, розрахованої моделі. Площа під кривою операційних характеристик 4-х факторної моделі логістичної регресії перевищує площу під кривою операційних характеристик за шкалою ТІМІ ( $p = 0,002$ ) і GRACE ( $p < 0,001$ ) (рис. 3б).

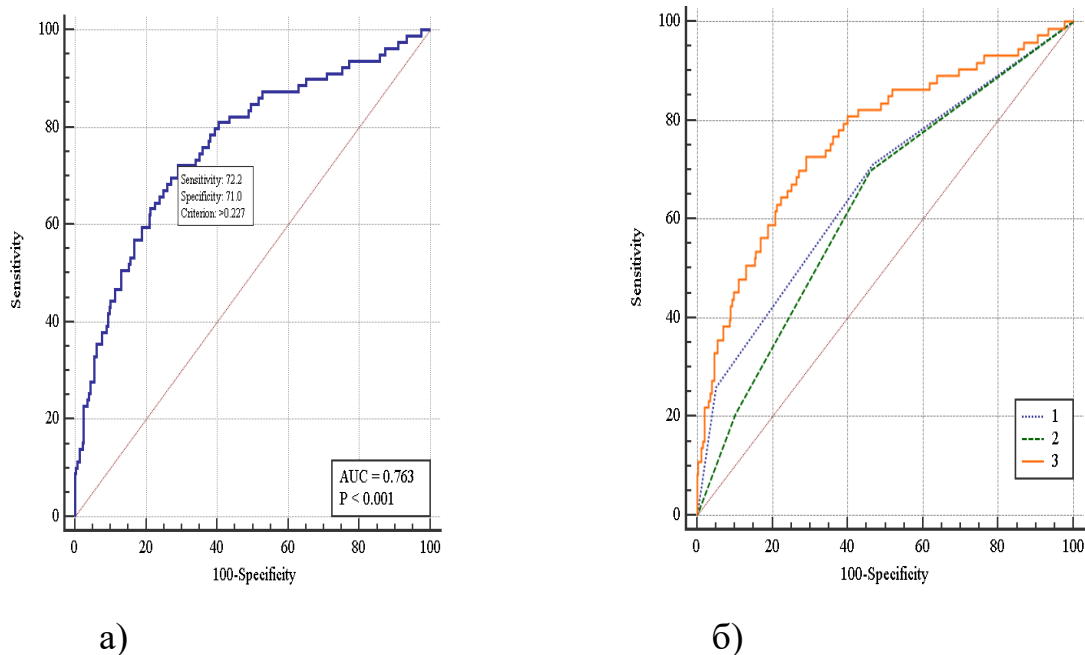


Рис. 3: Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпST: а) для розробленої моделі логістичної регресії. б) для шкал: 1 – за шкалою ТІМІ, 2 – за шкалою GRACE, 3 – для розробленої моделі логістичної регресії.

Таким чином, врахування рівня ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ і прийому нітратів до госпіталізації та індексу за шкалою ТІМІ дозволяє суттєво поліпшити ( $p=0,002$ ) якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКС без стійкої елевації сегмента ST на ЕКГ. Запропонована 4-х факторна модель може бути використана для цього прогнозу.

За результатами методу покрокового відкидання/включення для прогнозування досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКС було виділено 5 значимих ознак (із 41 проаналізованих): прийом нітратів до госпіталізації (ВШ=2,3,  $p=0,003$ ), ШКФ (ВШ=0,98,  $p=0,013$ ), кількість балів за шкалою ТІМІ (ВШ=1,8,  $p=0,009$ ), ШОЕ в 1-у добу госпіталізації (ВШ=1,06,  $p=0,005$ ), дисліпідемія;  $\chi^2=65,5$  при 5-и ступенях свободи,  $p<0,001$ . Площа під кривою 5-и факторної моделі прогнозування (AUC = 0,727 (95 %ВІ 0,67–0,78)) свідчить про гарний ступень якості. При проведенні порівняння ROC-кривих виявлено, що площа під кривою операційних характеристик 5-и факторної моделі логістичної регресії перевищує площу під кривою операційних характеристик за індексами ТІМІ ( $p=0,005$ ) і GRACE ( $p=0,014$ ). Чутливість 5-и факторної моделі прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКС становить 62,2 % (95 % ВІ 52,5 % – 71,2%), специфічність – 70,2 % (95 % ВІ 63,3 % – 76,5%). Таким чином, врахування таких ФР, як дисліпідемія та прийом нітратів до госпіталізації, ШОЕ в 1-у добу

госпіталізації та ШКФ, до рахунку за шкалою TIMI дозволяє суттєво поліпшити ( $p=0,009$ ) якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКС і запропонована 5-и факторна модель може бути використана для цього прогнозу.

Імовірнісна шкала оцінки ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST має чутливість 52,5% (95 % ДІ 43,2% – 61,6%), специфічність 86,8% (95 % ДІ 80,5% – 91,6%) та включає наступні ознаки: дисліпідемія (ВШ=3,1,  $p<0,001$ ), прийом нітратів в анамнезі (ВШ=1,9,  $p<0,05$ ), рецидив болю, кількість балів за шкалою GRACE (ВШ=1,8,  $p<0,005$ ), ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, інверсія зубця Т та ШКФ. Проведений ROC аналіз свідчить про наявність середнього ступеня вираженості зв'язку показника Y моделі  $AUC= 0,76$  (95% ВІ 0,70–0,80)) з ризиком досягнення КТ. Площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії перевищує площу під кривою операційних характеристик за TIMI ( $p=0,002$ ) та GRACE ( $p=0,001$ ).

Було проведено верифікацію моделей прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС після перенесеного ГКСбпST на нових даних (даних підтверджуючої множини), запропоновані моделі підтвердили свої прогностичні характеристики на нових даних, що означає можливість їх практичного використання.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної кардіології щодо встановлення найбільш вагомих факторів ризику ускладнень ГКС без стійкого підйому сегмента ST у гострому та віддаленому періодах захворювання для розроблення шкал оцінки ризику цих ускладнень, діагностичне значення яких перевищує існуючі закордонні аналоги.

1. Найбільш впливовими незалежними факторами ризику розвитку ускладнень госпітального періоду ГКС без стійкої підйому сегменту ST на ЕКГ є прогресуюча стенокардія перед госпіталізацією (ВШ 4,47-11,6), наявність стійкого больового синдрому і застосування наркотичних анальгетиків (ВШ 4,19-24,9), реєстрація шлуночкових порушень ритму при госпіталізації (ВШ 4,54-9,82), вік хворих (ВШ 2,76-4,32), наявність дисліпідемії (ВШ 3,54).

2. Визначено, що ранніми біохімічними маркерами розвитку ускладнень під час госпіталізації є підвищення показників активації прозапальних процесів (СРП, ФНП-альфа, ІЛ-6, CD40, ФФВ, ШОЕ), які є основою розвитку і прогресування атеротромботичних подій та серцевої недостатності. Для підвищення ризику смерті мають значення вік, наявність супутньої анемії, порушена толерантність до глюкози, підвищення рівня фібриногену і тромбоцитів крові ( $p<0,05$ ).

3. За даними оцінки ефективності призначеного лікування виявлено вплив подвійної антитромбоцитарної терапії (незалежно від анамнестичних, лабораторних даних і медикаментозного лікування) на розвиток ССС/ІМ/НС протягом першого року спостереження (зниження частоти розвитку подій на 47,1%,  $p < 0,046$ ) та тенденцію до попередження ускладнень після проведення інтервенційних втручань (на 33,3%,  $p < 0,08$ ).
4. На основі клініко-лабораторних досліджень у першу добу ГКС були створені шкали оцінки СС ризику (розвиток комбінованої КТ - ССС/ІМ/НС) на 12, 36, 60 міс спостереження, які були побудовані на основі багатофакторних математичних моделей визначення провідних факторів ризику. Найбільш вагомими були відповідно до наведених термінів наступні: прийом до госпіталізації нітратів (ВШ 3,6 - 2,3 - 1,9), кількість балів за шкалами ТІМІ/GRACE (ВШ 1,9 - 1,8 - 1,8), розрахункова ШКФ (ВШ 0,98 - 0,98 - 0,98). Значення вихідної дисліпидемії для оцінки ризику ССС/ІМ/НС виявлено лише для прогнозу через 60 міс після розвитку ГКС - ВШ 3,1 (95% ДІ 1,7-5,7).
5. Валідація розроблених шкал була проведена із залученням хворих контрольної вибірки, яка довела практичну значущість і подібність отриманих результатів. Аналіз площ під кривою операційних характеристик розроблених моделей не відрізнялись від показників площі, побудованій на навчальній множині.
6. Аналіз інформативності розроблених шкал ризику розвитку несприятливих подій протягом 12, 36 та 60 міс виявив, що за чутливістю та специфічністю всі шкали мають високу діагностичну значущість, а їх порівняння з відомими шкалами ТІМІ та GRACE свідчило про достовірні ( $p = 0,014$  та  $p = 0,005$  відповідно) переваги розроблених шкал у всі терміни спостереження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Раннє визначення (під час госпіталізації) біохімічних маркерів прозапальної відповіді і тромбоутворення у хворих на ГКС без підйому сегмента ST може бути використано в якості предикторів ускладнень і несприятливих клінічних наслідків (зокрема ліганд CD40  $> 1,25$  пкг/мл, ФФВ  $> 221$  МО/дл, ІЛ-6  $> 6,2$  пг/мл, СРП  $> 10$  мг/л, ФНП-альфа  $> 50,3$  пг/мл).
2. Використання розроблених шкал оцінки ризику несприятливого перебігу ГКС після виписки зі стаціонару, які є простими, доступними і зручними для лікарів, надає можливість виділяти хворих з високим ризиком розвитку ускладнень та індивідуалізовано визначати тактику подальшого лікування.

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. Український медичний часопис. 2020; 3 (137), Т. 2: 42-47. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.137.182548. (Авторкою проведено обстеження пацієнтів, спостереження пацієнтів у віддаленому періоді; приймала участь у статистичному аналізі; аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
2. Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И., Пархоменко А.Н., Ломаковский А.Н., Довгань Н.В. Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Часть I. Относительные величины. Український кардіологічний журнал. 2006; 5: 30-34. (Авторкою проведено відбір та лікування частини хворих, залучених у дослідження, забір та підготовка матеріалу для дослідження; приймала участь в узагальненні результатів).
3. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Y., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis. J Med Res Innov. 2018;2(2):e000139. DOI: 10.15419/jmri.139. (Авторкою проведено загальноклінічне та частково інструментальне обстеження пацієнтів, довгострокове спостереження хворих; приймала участь в інформаційному пошуку та аналізі наукової літератури з проблеми; аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
4. Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клинико-anamnestические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018; 4: 48-56. (Авторка проводила обстеження переважної більшості хворих, проаналізувала літературні джерела, аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, написано та підготовлено статтю до друку).
5. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Заика В.И. Оценка вариабельности ритма сердца и электрофизиологических свойств миокарда у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: значение для определения ближайшего и отдаленного прогноза. Український кардіологічний журнал 2003; 1: 22-25. (Авторкою проведено загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих, довгострокове спостереження хворих; приймала участь в аналізі наукової літератури; приймала участь в аналізі результатів та підготовці висновків).



6. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Пархоменко О.М., Довгань Н.В. Роль фактора росту ендотелію судин при гострих формах ішемічної хвороби серця. *Фізіологічний журнал*. 2019, Т.65, №5: 33-39. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033>. (Авторкою проведено загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих; проводила забір крові та попередню підготовку зразків крові пацієнтів для аналізу; приймала участь в інформаційному пошуку та аналізі наукової літератури).
7. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Подгайна Е.А., Пархоменко А.Н., Овчаренко Е.В., Довгань Н.В. Изменения показателей гуморального иммунного ответа при ишемической болезни сердца. *Лабораторная диагностика*. 2014; 2(10): 93-101. (Авторкою проведено обстеження та лікування частини залучених у дослідження хворих, забір та попередня підготовка проб крові пацієнтів, аналіз літературних джерел).
8. Довгань Н.В., Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Гур'єва О.С. Незалежні маркери розвитку ускладнень у хворих з ГКС без стійкої елевації сегмента ST. *Український кардіологічний журнал*. 2012; (Додаток 1, Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України 2012 вересень 26-28; Київ): 111-112. (Авторка провела відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, сформулювала текст тез).
9. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Довгань Н.В., Якушко Л.В., Мигалина О.А. Участие иммунных факторов в патогенезе острого коронарного синдрома. *Український кардіологічний журнал*, 2009; (Додаток 1, Матеріали X Національного конгресу кардіологів України 2009 вересень 23-23; Київ): 24. (Авторкою проведено відбір, обстеження та лікування частини хворих, підготовка крові пацієнтів для аналізу; приймала участь в аналізі результатів та аналізі наукової літератури з проблеми).
10. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення супероксиданіону в нейтрофільних гранулоцитах. Патент на корисну модель UA102129U, публікація 26.10.2015, бюл. №20. (Авторкою проведено відбір та лікування частини хворих, залучених у дослідження, забір та підготовка матеріалу для дослідження; приймала участь в узагальненні результатів).
11. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення активності мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів. Патент на корисну модель UA102130U, публікація 26.10.2015, бюл. №20. (Авторкою проведено відбір та лікування частини хворих, залучених у дослідження, забір та підготовка матеріалу для дослідження; приймала участь в узагальненні результатів).

## АНОТАЦІЯ

**Довгань Н.В. Маркери характеру перебігу ІХС у хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST за даними коротко- та довготривалого спостереження – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 “Кардіологія”. – ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, Київ, 2021.

Робота присвячена вивченню маркерів перебігу госпітального та позагоспітального періоду у хворих з ГКСбпST, що дає можливість визначити ризик виникнення ускладнень.

В основі роботи – вивчення перебігу ГКСбпST у 490 хворих, маркерів ризику ускладненого перебігу, дослідження коротко- та довгострокового прогнозу (в строки 1, 3 та 5 років).

Розроблено шкали ризику розвитку КТ ССС/ІМ/ІНС протягом 1-го, 3-х та 5-и років після ГКСбпST.

Також було проведено валідацію моделей прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/ІНС після перенесеного ГКСбпST на нових даних (даних підтверджуючої множини).

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром без підйому сегменту ST, нестабільна стенокардія, фактори ризику, маркери ускладненого перебігу, тривале спостереження, прогноз.

## SUMMARY

**Dovgan N.V. Relevant prognosis markers of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation according to the short- and long-term observation.**

Qualifying scientific work on the rights of the manuscripts.

Dissertation for a scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 "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, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the course of acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation on the ECG, the risk factors of complicated course, the study of short-term and long-term prognosis.

The paper deals with the study of the complex use of anamnesis data, instrumental and laboratory results of examinations to detect marrows of unfavorable course of ACS without ST segment elevation during the hospital stay and long-term observation.

The aim of the study was to identify markers of complicated ACS without ST segment elevation on the ECG in order to stratify the risk of cardiovascular

complications and identify high-risk patients.

The dissertation research is based on the results of a comprehensive examination and analysis of 490 patients with ACS without ST elevation of the during the hospital period and with long-term follow-up (1, 3 and 5 years).

The dissertation provides a theoretical and scientific justification for solving an important problem for practical medicine - stratification of disease prognosis, which consists in assessing the patient's history, clinical, laboratory and instrumental examinations at the time of hospitalization, during the hospital stay and the impact on short long-term survival of patients.

The study used modern common endpoints, such as cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina, stroke, acute left ventricular failure (during the hospital stay), and combined endpoints, which included the above criteria.

The dissertation used an automated algorithm for selecting comparable pairs (Case-match-Control) for accurate comparison of comparison groups and valid static analysis, which made it possible to analyze remote observation in a relatively small sample of patients with high statistical power.

As a result of the research, it was found that the use of routine clinical, laboratory and instrumental data and the use of modern statistical methods (single-factor, multifactorial regression Cox regression, endpoint studies using Kaplan-Meyer analysis, log-run test, etc.) markers of unfavorable course of ACS without ST elevation. This makes it possible to predict the further outcomes of the disease. By choosing treatment methods, "aggressive" approaches to monitoring the adequacy of drug strategies, the impact on risk factors that can be modified, it is possible to improve the quality and life expectancy of patients.

The prognostic properties of the risk scale for the development of endpoint CVD/MI/UA during the 1st, 3rd and 5th years after ACS were developed and evaluated. In order to build a forecasting scale, regression techniques were used with the inclusion of the most important risk factors.

Determining the most predictively significant level of individual quantitative indicators and assessing the informativeness of the risk scale in predicting the onset of endpoint was performed using logistic regression and the creation of ROC-curves. In the first stage of the analysis, the method of constructing one-factor models of logistic regression was used to identify the relationship of factor traits with the risk of reaching the end point. Based on this analysis, scales for assessing the risk of achieving CT were developed.

The analysis of the informativeness of the models in terms of 1, 3 and 5 years showed that the sensitivity and specificity of the model for predicting adverse events during 1 year is the most acceptable.

Validation of models for predicting the risk of endpoints CVD/MI/UA after NSTEMI was performed on new data (confirmatory data set). The use of models for assessing the risk of adverse events after discharge from the hospital confirmed their prognostic significance and can be used in real clinical practical.

**Key words:** acute coronary syndrome without ST segment elevation, unstable angina, risk factors, markers of complications, long-term outcomes, prognosis.

## АННОТАЦІЯ

**Довгань Н.В. Маркери характеру течення ІБС з острым коронарным синдромом без подьема сегмента ST по даним коротко- и долгосрочного наблюдения - Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». – ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, 2021.

Исследование посвящено выявлению маркеров неблагоприятного кратко- и долгосрочного течения острого коронарного синдрома без подьема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST), которые позволяют определить риск развития осложнения течения. В основе работы - изучение течения ОКСбпST у 490 больных, маркеров риска осложненного течения, кратко- и долгосрочного прогноза (в сроки 1, 3 и 5 лет).

Проведена разработка шкал риска развития КТ ССС/ИМ/НС в течение 1-го, 3-х и 5-и лет после ОКСбпST.

Также было проведено валидацию этих шкал риска развития КТ ССС/ИМ/НС после ОКСбпST на данных подтверждающего множества.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подьема сегмента ST, нестабильная стенокардия, факторы риска, маркеры осложненного течения, длительное наблюдение, прогноз.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКШ - Аортокоронарне шунтування  
 АПФ - Ангіотензинперетворюючий фермент  
 АСК - Ацетилсаліцилова кислота  
 АТТ - Антитромбоцитарна терапія  
 ВШ- Відношення шансів  
 ГІМ - Гострий інфаркт міокарду  
 ГКС - Гострий коронарний синдром  
 ГКСбеST - ГКС без елевації сегмента ST на ЕКГ  
 ГП – Госпітальний період  
 ДАТ – Діастолічний артеріальний тиск  
 ДІ - Довірчий інтервал  
 ЗС – Зворотня стенокардія  
 ЕКГ - Електрокардіограма  
 ІМ - Інфаркт міокарда  
 ІХС - Ішемічна хвороба серця  
 ЛШ - Лівий шлуночок  
 КТ- Кінцева точка  
 НС - Нестабільна стенокардія  
 ПАТТ - Подвійна антитромбоцитарна терапія

ПТКА - Перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика  
САТ - Систолічний артеріальний тиск  
СЕФР- судинний ендотеліальний фактор росту  
СРБ - С-реактивний білок  
ССС – Серцево-судинна смерть  
ФШ - Фібриляція шлуночків  
ФФВ - фактор Фон Віллебранда  
ХЗН - Хронічне захворювання нирок  
ЧКВ - Черезшкірне коронарне втручання  
ШЕС – Шлуночкова екстрасистолія  
ШКФ - Швидкість клубочкової фільтрації  
ШТ - Шлуночкова тахікардія