

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КАПШИТАР НАТАЛІЯ ІГОРІВНА**

УДК : 616.127-005.8-06:616.12-008.46-036.1]:616.153.455-008.61]]-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА**  
**ЛІКУВАННЯ Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНОГО**  
**ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н.І. Капшитар

Науковий керівник – **Сиволап Віктор Денисович**, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Капшитар Н.І.* Удосконалення діагностики, прогнозування та лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики, прогнозування та лікування Q-ІМ, ускладненого ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, на підставі дослідження вмісту копептину та NTproBNP, клінічних особливостей захворювання, структурно-функціональних змін серця, варіабельності глікемічного профілю та оцінки ефективності комплексного лікування.

У дослідження включено 139 хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН. Обстежені розподілені на 2 групи: 1 група - 108 хворих, у яких зареєстрована ГГ при шпиталізації (рівень глюкози крові >7,8 ммоль/л), 2 група - 31 пацієнт з нормоглікемією. Після дообстеження 1 група додатково розподілена на підгрупи, в залежності від виду ГГ: 1 підгрупа (n=34) – стресова ГГ, 2 підгрупа (n=26) – порушення толерантності до глюкози, 3 підгрупа (n=25) – вперше виявлений діабет, 4 підгрупа (n=23) – цукровий діабет 2 типу в анамнезі. Група контролю – 28 практично здорових осіб.

У хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації встановлено більш частий розвиток задишки ( $\chi^2=8,169$ ;  $p=0,005$ ), ритму галопу ( $\chi^2=7,881$ ;  $p=0,005$ ), сухого кашлю ( $\chi^2=9,773$ ;  $p=0,002$ ), вологих хрипів в легенях ( $\chi^2=8,787$ ;  $p=0,004$ ) та пароксизму ФП ( $\chi^2=4,036$ ;  $p=0,04$ ). Підвищення рівня глікемії та варіабельності ГП асоціюється з прискоренням

ЧСС, зниженням САТ і ДАТ при первинному огляді хворого та збільшенням класу ГСН за Killip.

В гострому періоді Q-ІМ вірогідне підвищення ФВЛШ на 5 % зареєстровано тільки у хворих з нормоглікемією. На тлі ГГ при шпиталізації, структурно-функціональне ремоделювання серця відбувається за рахунок вірогідного збільшення КДР в 1 добу (на 9 %), КСР в 1 добу (на 6 %) та 12 добу (на 7 %), СТЛА в 1 добу (на 17%) та 12 добу (на 25 %), зниження ФВЛШ в 1 добу (на 17 %) та 12 добу (на 16 %). Систолічна дисфункція частіше реєструється у хворих з ГГ при шпиталізації як в 1 ( $\chi^2=4,647$ ;  $p=0,03$ ), так і на 12 добу ( $\chi^2=6,501$ ;  $p=0,01$ ), ексцентрична гіпертрофія – у хворих з ГГ при шпиталізації ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ) та стресовою ГГ ( $\chi^2=4,916$ ;  $p=0,03$ ) на 1 добу. Кореляційний аналіз підтвердив вірогідний зв'язок рівня глікемії при шпиталізації та варіабельності ГП з розміром ЛП, КСР, КДР, ІММЛШ та ФВЛШ. Найбільші розміри камер серця та зниження ФВЛШ у порівнянні з групою нормоглікемії реєстрували: на 1 добу - у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, а на 12 добу – у хворих з ВВ діабетом.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером у групі ГГ при шпиталізації встановило вірогідне збільшення ектопічної активності серця за рахунок VE (у 9 разів) та SVE (у 11 разів). Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок середньої сили між рівнем ГГ та довжиною інтервалу QTc max ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) і коефіцієнтом варіації ГП та довжиною QTc min ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ). Відзначене переважання активності симпатичного відділу нервової системи за рахунок вірогідного зниження частотних показників RMSSD (на 30 %) та PNN50 (у 2,7 разів) та зміни спектральних показників. Клас ГСН за Killip мав позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з кількістю SVE ( $\gamma=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), довжиною QTc min ( $\gamma=+0,47$ ,  $p<0,05$ ), показником LFn вночі ( $\gamma=+0,36$ ,  $p<0,05$ ) та LF/HF вночі ( $\gamma=+0,30$ ,  $p<0,05$ ).

Хворі з ГГ при шпиталізації мають вірогідно вищий САТ впродовж доби (на 6 %), варіабельність АТ, показники «навантаження тиском»: ІЧ САТ у денний час (в 2,1 рази), вночі (в 1,7 разів), за добу (в 1,9 разів) та

недостатнє зниження САТ вночі – ДІ САТ (в 2,6 рази) нижчий у порівнянні з хворими з нормоглікемією, що призводить до частішого формування профілю АТ по типу найт-пікер ( $\chi^2=4,040$ ,  $p=0,045$ ). Підвищення варіабельності ГП вірогідно корелює зі збільшенням рівня та варіабельності АТ, ІЧ САТ і ДАТ, а підвищення класу ГСН за Killip – з недостатнім контролем рівня САТ: ІЧ САТ вдень ( $\gamma=+0,39$ ,  $p<0,05$ ), вночі ( $\gamma=+0,29$ ,  $p<0,05$ ), в середньому за добу ( $\gamma=+0,31$ ,  $p<0,05$ ).

У всіх обстежених хворих в гострому періоді Q-ІМ визначається вірогідне підвищення рівня копептину та NTproBNP у порівнянні з групою контролю. В динаміці спостереження з 1 до 12 доби рівень копептину вірогідно не змінився, а NTproBNP вірогідно збільшився на 13 % у хворих з ГГ при шпиталізації. На 1 добу найвищі рівні копептину у порівнянні з групою контролю виявлені в групі ГГ при шпиталізації (на 57 %) та підгрупі стресової ГГ (на 62 %). У порівнянні з хворими з нормоглікемією, вірогідно вищий рівень копептину зареєстровано у пацієнтів з ГГ при шпиталізації (на 59 %) та стресовою ГГ (на 49 %). На 12 добу підвищення рівня копептину у порівнянні з групою контролю зберігалось у групах нормоглікемії, ГГ при шпиталізації та підгрупі стресової ГГ. Рівень копептину вірогідно корелював з класом ГСН за Killip, функціональними показниками серця та добового профілю АТ.

У всіх групах рівень NTproBNP вірогідно перевищував показники групи контролю як на 1, так і на 12 добу. Не встановлено вірогідних відмінностей за рівнем NTproBNP між групою нормоглікемії та підгрупами ГГ. Вірогідне зменшення рівня NTproBNP з 1 до 12 доби на 22 % відзначалось у хворих з Killip I. У хворих з ГГ при шпиталізації, рівень NTproBNP в 1 добу вірогідно корелював з віком хворих, ЧСС, класом ГСН за Killip, структурно-функціональними показниками серця, варіабельністю серцевого ритму та добового профілю АТ.

У всіх підгрупах ГГ встановлено вірогідно нижчий рівень ЛПВЩ на 1 добу, у порівнянні з хворими з нормоглікемією. Найбільшим атерогенним

потенціалом характеризувався ліпідний профіль хворих з ЦД 2 типу в анамнезі. Вірогідні відмінності показників ліпідного профілю від групи нормоглікемії на 12 добу зареєстровано тільки у підгрупі стресової ГГ: вищі рівні ЗХ (на 21 %) та ТГ (на 26 %). Найбільш суттєва динаміка зниження ЗХ та ЛПНЩ встановлена у хворих з нормоглікемією, а найменша – при стресовій ГГ.

Хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН, мали вірогідно вищі рівні інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА-ІR у порівнянні з групою контролю, незалежно від стану глікемії. Рівні інсуліну між хворими з нормоглікемією та підгрупами ГГ вірогідно не відрізнялись. За показником НОМА-ІR у хворих з нормоглікемією та стресовою ГГ інсулінорезистентність не виявлено.

Найбільший рівень ГГ при шпиталізації та стандартного відхилення ГП реєструвався у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, а коефіцієнт варіації ГП – у підгрупі стресової ГГ. Хворі з ПТГ вірогідно відрізнялась від хворих з нормоглікемією за рівнем глікемії, але не варіабельністю ГП. За класом ГСН найбільш суттєві зміни глікемії та варіабельності ГП виявлено у групі Killip III.

Встановлено предикторну властивість рівня глікемії при шпиталізації, копептину та ФВЛШ < 45 % щодо ризику розвитку ГСН. До незалежних факторів формування систолічної дисфункції слід віднести рівень глікемії, копептину та NTproBNP. На ризик шпитальної летальності вірогідно впливають рівень ГГ при шпиталізації, копептину та ФВЛШ < 45%. Предикторами настання ККТ шпитального етапу (розвиток ГСН, систолічної дисфункції ЛШ або смерть на шпитальному етапі) є тахікардія, рівень копептину та ГГ при шпиталізації. Рівень ГГ > 9 ммоль/л вірогідно збільшує відносний ризик річної смертності, а ГГ >10,3 ммоль/л – досягнення сумарної ККТ впродовж року.

Доведено предикторне значення ІМТ, чоловічої статі та порушень ритму в анамнезі щодо розвитку стресової ГГ. Величину СТЛА, наявну ГГ

при шпиталізації та клінічні прояви ГСН визначено як фактори, що незалежним чином впливають на рівень копептину.

Встановлено, що серед хворих з групи ГГ при шпиталізації сумарної ККТ впродовж року досяг 51 хворий (47 %): смерть через кардіальні причини настала у 28 (26 %) осіб (на шпитальному етапі - 17 (16 %) осіб), повторний не фатальний інфаркт міокарда у 3 (3 %) осіб, повторна шпиталізація через декомпенсацію ХСН – 28 осіб (26 %). СТЛТ зменшувало ВР досягнення сумарної ККТ та не впливала на ВР повторної шпиталізації. Хворі, що отримали СТЛТ, мали кращу виживаність на шпитальному етапі (Log-rank test  $p=0,03$ ) та впродовж року (Log-rank test  $p=0,003$ ). Призначення  $\beta$ -блокаторів призводило до зниження ризику досягнення сумарної ККТ, шпитальної летальності та річної смертності. Терапія АМР, а саме еплеренон, зменшує ВР настання сумарної ККТ та повторної шпиталізації. Збільшення дози АМР до 50 мг асоціюється з підвищенням ВР досягнення сумарної ККТ у порівнянні дозою 25 мг.

Вірогідне зниження ризику шпитальної летальності та річної смертності встановлено при включенні до терапії препаратів з груп іАПФ або БРА. Кращу виживаність на шпитальному етапі лікування (Log-rank test  $p=0,03$ ) та впродовж року (Log-rank test  $p=0,03$ ) зареєстровано у хворих, які отримували середні терапевтичні дози статинів у порівнянні з низькими. Вид статину (аторвастатин або розувастатин) не впливав на ВР. Наявність клінічних ситуацій, що потребували використання засобів інотропної підтримки, асоціювалось зі збільшенням ВР досягнення сумарної ККТ, смерті на шпитальному етапі та впродовж року. Призначення нітратів та петльових діуретиків вірогідно не вплинуло на жодну ККТ.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено вплив рівня та виду гіперглікемії, варіабельності глікемічного профілю на клінічний перебіг ГСН, структурно-функціональне ремоделювання серця, варіабельність серцевого ритму та АТ, що підтверджується збільшенням класу ГСН за Killip при зростанні рівня глікемії ( $\gamma=+0,19$ ;  $p<0,05$ ),

стандартного відхилення ( $\gamma=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнта варіабельності ГП ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), вірогідним підвищенням ектопічної активності серця, тону су симпатичної нервової системи, частішим формуванням ексцентричної гіпертрофії ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ), систолічної дисфункції на 1 ( $\chi^2=4,647$ ;  $p=0,03$ ) та 12 добу ( $\chi^2=6,501$ ;  $p=0,01$ ), профілю АТ за типом найт-пікер ( $\chi^2=4,040$ ;  $p=0,045$ ). Найбільш суттєві структурно-функціональні зміни серця на 1 добу виявлено у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, на 12 добу – у хворих з ВВ діабетом.

Вперше визначено фактори, що вірогідно впливають на рівень стресової ГГ (ІМТ, чоловіча стать та наявність порушень ритму серця в анамнезі) та на рівень копептину (СТЛА, наявність ГГ при шпиталізації та клінічних проявів ГСН). Уточнені взаємозв'язки рівня копептину з класом ГСН за Killip на 1 добу ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ) та 12 добу ( $\gamma=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), функціональними показниками серця: УІ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), СІ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) ФВЛШ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), добовим профілем АТ: ДАТ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ ДАТ вдень ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), ДІ САТ ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ) та ДІ ДАТ ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ).

Вперше доведено, що незалежними факторами ризику розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ є рівень глікемії при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л та ФВЛШ < 45 %, а залежним предиктором – рівень копептину понад 0,53 нг/мл. Незалежними предикторами формування систолічної дисфункції визначено рівень глікемії > 9,4 ммоль/л, копептину > 1,32 нг/мл та NTproBNP > 29,85 пмоль/л. Рівні глікемії понад 9,0 ммоль/л та копептину понад 0,87 нг/мл є незалежними факторами ризику шпитальної летальності. Тахікардія при шпиталізації, підвищення копептину понад 3,3 нг/мл та ГГ при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л є предикторами досягнення ККТ на шпитальному етапі. Рівень ГГ понад 9 ммоль/л збільшує ВР річної смертності у 4,75 разів, а понад 10,3 ммоль/л – ВР досягнення сумарної ККТ впродовж року у 2,1 рази.

Поглиблено наукові дані про те, що призначення  $\beta$ -блокаторів (на 60 %), АМР (на 49 %), а саме еплеренону (на 74 %), та проведення СТЛТ (на 73 %) у хворих Q-ІМ з ГГ при шпиталізації вірогідно знижувало ризик досягнення сумарної ККТ, а збільшення дози АМР до 50 мг, асоціювалось з підвищенням ризику у 2,9 рази. Терапія АМР (на 60 %), а саме еплеренон (на 83 %), у порівнянні зі спіронолактоном, вірогідно знижувала ризик повторної шпиталізації впродовж року. Уточнено дані щодо підвищення виживаності на шпитальному етапі та впродовж року хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН з ГГ при шпиталізації на тлі терапії  $\beta$ -блокаторами (Log-rank test  $p=0,0005$  та  $p=0,0001$  відповідно), іАПФ або БРА (Log-rank test  $p=0,001$  та  $p=0,003$ ), середніми терапевтичними дозами статинів, у порівнянні з низькими (Log-rank test  $p=0,03$  та  $p=0,03$ ) та СТЛТ (Log-rank test  $p=0,03$  та  $p=0,003$ ).

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано доцільність визначення рівня глікемії при шпиталізації та копептину з метою діагностики і прогнозування перебігу ГСН, систолічної дисфункції, шпитальної летальності, річної смертності у хворих на Q-ІМ. З'ясовані фактори ризику, що незалежним чином впливають на рівень копептину у хворих на Q-ІМ та Q-ІМ з ГГ при шпиталізації. Розроблено, впроваджено в практику та включено до реєстру галузевих нововведень спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі (Патент України на корисну модель № 126659 від 25.06.18, нововведення № 130/5/18). На підставі оцінки ефективності комплексного лікування хворих на Q-ІМ, ускладненого ГСН на тлі ГГ, обґрунтовані шляхи оптимізації фармакотерапії з метою зменшення ризику шпитальної летальності, повторної шпиталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ.

**Ключові слова:** *Q-інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, гіперглікемія, цукровий діабет, варіабельність глікемічного профілю, копептин, мозковий натрійуретичний пептид.*



## ABSTRACT

Kapshitar N.I. Improving the diagnosis, prognosis, and treatment of Q-myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia. – The manuscript.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 “Medicine” (22 Health care). - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis refers to the issues of improving the efficiency of diagnosis, prognosis and treatment of Q-myocardial infarction (Q-MI) complicated by acute heart failure (AHF) associated with hyperglycemia (HG) on admission to the hospital. The results are drawn from the study of copeptin and NTproBNP levels, clinical peculiarities of the disease, observations on structural and functional changes in the heart, variability of glycemic profile (GP) and the assessment of the complex treatment effectiveness.

The total number of patients with Q-MI complicated by AHF constituted 139 people. The examined patients were divided into 2 groups: group 1 - 108 patients with marked HG on admission (blood glucose level  $> 7,8$  mmol/l), group 2 - 31 patients with normoglycemia. After the examination group 1 was further divided into subgroups according the type of HG: subgroup 1 (n = 34) - stress GH, subgroup 2 (n = 26) - impaired glucose tolerance, subgroup 3 (n = 25) - new-onset diabetes, subgroup 4 (n = 33) - type 2 diabetes in the history. 28 healthy people entered the control group.

The results of the study demonstrated distinct differences in the clinical course of AHF in patients with Q-MI associated with HG on admission. The later are prone to more frequent development of shortness of breath ( $\chi^2=8,169$ ,  $p=0,005$ ), gallop rhythm ( $\chi^2=7,881$ ;  $p=0,005$ ), dry cough ( $\chi^2=9,773$ ;  $p=0,002$ ), wet wheezing in the lungs ( $\chi^2=8,787$ ;  $p=0,004$ ) and AF paroxysm ( $\chi^2=4,036$ ;  $p=0,04$ ). An increase in glycemia values and variability of GP are associated with accelerated heart rate, decrease in SBP and DBP on the initial examination of the patient and an increase in Killip class of AHF.

In acute period of Q-MI, a significant increase in the LVEF by 5 % was registered only in the patients with normoglycemia. In patients with Q-MI complicated by AHF associated with HG on admission, structural and functional changes in the heart result from a significant increase in EDD by 9 % on day 1, ESD by 6 % on day 1 and 7 % on day 12, systolic PAP by 17 % on day 1 and 25 % on day 12, a decrease in LVEF by 17 % on day 1 and 16 % on day 12. Systolic dysfunction is more regularly registered in patients with HG on admission both on day 1 ( $\chi^2=4,647$ ;  $p=0,03$ ) and day 12 ( $\chi^2=6,501$ ;  $p=0,01$ ), eccentric hypertrophy - in patients with HG on admission ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ) and stress HG ( $\chi^2=4,916$ ;  $p=0,03$ ) on day 1. Correlation analysis proved the impact of glycemia on admission and variability of GP on the size of the LA, ESD, EDD, LVMI and LVEF. The maximal changes were observed in following HG subgroups: enlargement of the heart chambers and a decrease in the LVEF on day 1 were revealed in the patients with DM type 2 in the history, on day 12 - in patients with new-onset diabetes.

Daily results of ECG Holter monitoring in patients with Q-MI complicated by AHF associated with GH on admission proved a significant increase in an ectopic activity of the heart resulting from VE (9 times) and SVE (11 times). Correlation analysis demonstrated direct medium strength relationship between the GH level and the QTc max interval length ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) and the coefficient of GP variation with QTc min length ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ). The dominant activity of the sympathetic nervous system was due to a significant decrease in the frequency of RMSSD by 30 % and PNN50 by 2,7 times and changes in spectral characteristics. The Killip class of AHF had correlation with the amount of SVE ( $\gamma=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), length of QTc min ( $\gamma=+0,47$ ;  $p<0,05$ ), with LFn at night ( $\gamma=+0,36$ ,  $p<0,05$ ) and LF/HF at night ( $\gamma=+0,3$ ,  $p<0,05$ ).

The HG-on-admission-group demonstrates significant higher readings of SBP during the day (by 6 %), variability of blood pressure, marks of "pressure load" (tension-time index SBP during the daytime by 2,1 times, at night - by 1,7 times, on average – 1,9 times per day) and an insufficient in the SBP drop at night (tension-time index SBP by 2,6 times) compared with the normoglycemia-group,

that results in a more frequent formation of a blood pressure profile by the type of night-picker ( $\chi^2=4,040$ ;  $p=0,045$ ). A rise in GP variability relates to an increase in the values and variability of blood pressure, tension-time index SBP and DBP during any time of the day whereas Killip class of AHF is associated with insufficient control of the level of the SBP (tension-time index SBP in the daytime ( $\gamma=+0,39$ ,  $p<0,05$ )), at night ( $\gamma=+0,29$ ,  $p<0,05$ ), on average per day ( $\gamma=+0,31$ ,  $p<0,05$ ).

A significant increase in copeptin and NTproBNP values, compared with the control group, was determined. The dynamic observation from 1 to 12 days did not show a notable difference in copeptin levels, yet NTproBNP significantly increased by 13 % in the HG-on-admission-group. On day 1, the significantly highest copeptin levels, compared with the control group, were registered in following HG-groups: in the HG-on-admission-group copeptin increased by 57 % and in the stress-HG-subgroup - by 62 %. In patients with IGT, the level of copeptin was higher by 51 %, but not significantly ( $p=0,07$ ). Compared with the normoglycemia-group, the HG-on-admission-group (by 59 %) and the stress-HG-subgroup (by 49 %) showed significantly higher values of copeptin. On day 12, the increase in copeptin values, compared with the control group, was still registering in the normoglycemia-group, HG-on-admission-group and the stress-HG-subgroup. Copeptin values significantly correlated with the class of AHF by Killip, functional changes in the heart and BP daily profile.

In all the groups studied, NTproBNP values notably exceeded the values of control group on both day 1 and day 12. The insignificant difference in NTproBNP values was observed between the normoglycemia-group and the HG-subgroups. A significant drop in NTproBNP values, by 22 %, was observed in patients with Killip class I within 1-12 days period. In the HG-on-admission group, on day 1, NTproBNP values directly associated to the patients age, heart rate readings, Killip class of AHF, structural and functional changes in the heart, heart rate variability and daily BP profile.

On day 1, a drop in HDL values was observed in all the subgroups of patients with Q-MI, complicated by AHF with HG on admission, compared with the normoglycemia-group. The lipid profile of patients with type 2 diabetes in the history were characteristic of the greatest atherogenic potential. On day 12, only the stress GH subgroup demonstrated significant differences in lipid profile values from the normoglycemia-group. In the stress GH subgroup, total cholesterol values were significant higher by 21 % and the TG by 26 %. Among the groups studied, total cholesterol and HDL values most significantly dropped in the normoglycemia-group whereas the worst dynamics was observed in the stress-HG-subgroup.

Regardless of glycemia values, insulin values and the insulin resistance coefficient HOMA-IR were significantly higher in the patients with acute MI complicated by AHF, compared with control group. Insulin values in the normoglycemia-group and the HG subgroups were insignificantly different. HOMA-IR results showed that the normoglycemia-group and the stress-HG-subgroup are not prone to the development of insulin resistance.

The highest values of HG on admission and the standard deviation of GP was recorded in patients with Type 2 diabetes in the history, whereas the coefficient of variation of GP picked in the subgroup of stress HG. Patients with IGT significantly differed from the normoglycemia patients only in the level of glycemia, but not in the variability of GP. Based on the AHF class, the most significant changes in glycemia and GP variability were found in the Killip class III group. An increase in glycemia values and variability of GP relates to a higher class of AHF.

It was found that HG on admission and LVEF < 45 % provide for the development of AHF. Glycemia, copeptin and NTproBNP values should be considered as independent risk factors of systolic dysfunction development. The risk of hospital mortality is notably affected by the level of HG on admission, copeptin and LVEF < 45 % values. The predictors of the cumulative endpoint (CE) onset in hospital (development of AHF, LV systolic dysfunction, or death in

hospital) appear tachycardia, copeptin values and HG on admission. Values of HG > 9 mmol/L significantly increase the relative risk of annual mortality, and > 10,3 mmol/L – the reaching of total CE within a year.

The predictive value of BMI, male gender, and rhythm disturbances in the history on the development of stress HG have been proved. The magnitude of systolic PAP, available for HG on admission and clinical manifestations of AHF have been identified as factors that independently affect on copeptin levels.

It was found that in patients with HG on admission in the history for a year, 51 patients (47 %) reached the total CE, among whom 28 (26 %) people died through cardiac causes within a year (17 (16 %) - at the hospital stage), 3 people (3 %) survived a recurrence of non-fatal myocardial infarction, 28 people (26 %) were readmitted due to decompensation of CHF. STT tended to reduce relative risk of reaching total CE though it did not affect relative risk of re-hospitalized. Patients who receive STT demonstrated a better survival level at the hospital stage (Log-rank test  $p=0,03$ ) and within a year (Log-rank test  $p=0,003$ ). The  $\beta$ -blockers therapy resulted in the risk decrease of achieving total CE, hospital mortality and annual mortality. AMR therapy, specifically eplerenone, reduces the RR of the onset of total CE and re-hospitalization. AMR dosage management notably affected the risk of the total CE reaching. Increasing the dose of AMR to 50 mg was associated with an increase in the RR of achieving total CE compared to the 25 mg dose.

Additional therapy of the ACE inhibitor or ARB groups significantly reduced the risk of hospital and annual mortality. The best survival at the hospital stage of treatment (Log-rank test  $p=0,03$ ) and during a follow-up year (Log-rank test  $p=0,03$ ) was registered in patients with Q-MI complicated by AHF with HG who received average therapeutic doses of statins compared to low ones. However, the type of statin (atorvastatin or rosuvastatin) did not significantly affect RR. The presence of clinical situations requiring the use of inotropic support was associated with an increase in RR attaining total CE, death at the hospital stage and death

within a year. The administration of nitrates and loop diuretics did not significantly affect any CE.

Scientific novelty of the results. It is stated for the first time that the level and type of hyperglycemia, GP variability impact the clinical duration of AHF, structural and functional changes in the heart, heart rate variability and blood pressure values. In patients with HG on admission, compared with normoglycemia patients, this is proved by a raise of Killip class of AHF associated with the increase of glycemia ( $\gamma=+0,19$ ;  $p<0,05$ ), standard deviation ( $\gamma=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) and GP variability coefficient ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), increase of ectopic activity of the heart, tone of the sympathetic nervous system, more frequent development of eccentric hypertrophy ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ), systolic dysfunction on day 1 ( $\chi^2=4,647$ ;  $p=0,03$ ) and on day 12 ( $\chi^2=6,501$ ;  $p=0,01$ ) and a blood pressure profile of the night-picker type ( $\chi^2=4,040$ ;  $p=0,045$ ). The most significant structural and functional changes in the heart on day 1 were revealed in patients with Type 2 diabetes in history, and, on day 12, in patients with new-onset diabetes.

Factors that significantly affect the level of stress HG (BMI, male gender, history of cardiac arrhythmias) and the level of copeptin (systolic PAP, presence of HG on admission and clinical manifestations of AHF) were first time identified

The research gave an update on clinical correlations of copeptin values with Killip class of AHF on day 1 ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), on day 12 ( $\gamma=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), functional readings of the heart: SI ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), SI ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ), LVEF ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), daily blood pressure profile: DBP ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ) TI DBP ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ) during the day, DI SBP ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ) and DI SBP ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ).

First proved, that the independent risk factors for developing AHF in patients with Q-MI are glycemia on admission  $>$  than 9,3 mmol/l and LVEF  $<$  45 %, yet copeptin values  $>$  0,53 ng /ml appear a dependent predictor. Independent predictors of the systolic dysfunction development were determined glycemia  $>$  9,4 mmol /L, copeptin  $>$  1,32 ng/ml and NTproBNP  $>$  29,85 pmol/L. Glycemia values higher than 9,0 mmol/L and copeptin higher than 0,87 ng/ml are

independent risk factors for hospital mortality. At the hospital stage, tachycardia on admission, increased copeptin by more than 3,3 ng/ml and HG on admission of more than 9,3 mmol/l were determined as the predictors of the total CE. HG level of  $> 9$  mmol/L increases the relative risk of annual mortality by 4,75 times, and  $> 10,3$  mmol/L – the relative risk of reaching a total CE during the year by 2,1 times.

Further investigation revealed a significant decrease in reaching the total CE after admission of  $\beta$ -blockers (by 60 %), AMR (by 49 %), specifically eplerenone (by 74 %) and STT (by 73 %) in patients with Q-MI with HG on admission. Increasing the dose of AMP to 50 mg was associated with a 2.9-fold increase in risk. AMR therapy (by 60 %), specifically eplerenone (by 83 %) compared with spironolactone, apparently reduces the risk of re-hospitalization during a follow-up year.

The research results clearly proved the increase of survival at the hospital stage and during the year in Q-MI patients complicated by AHF with HG on admission that resulted from the  $\beta$ -blockers therapy (log-rank test  $p=0,0005$  and  $p=0,0001$ , respectively), ACE inhibitors or ARBs (log-rank test  $p=0,001$  and  $p=0,003$ ), with average therapeutic doses of statins compared to low (log-rank test  $p=0,03$  and  $p=0,03$ ) and STT (log-rank test  $p=0,03$  and  $p=0,003$ ).

Practical importance of the results. The feasibility of testing for glycemia values on admission and copeptin is justified in order to diagnose and predict the course of AHF, systolic dysfunction, hospital mortality, annual mortality in patients with Q-MI. The risk factors that independently influence the level of copeptin in patients with Q-MI and Q-MI associated with HG on admission have been clarified. A method for predicting the level of stress hyperglycemia in Q-myocardial infarction patients complicated by acute heart failure without diabetes in the anamnesis has been developed, put into practice and added to the Register of industrial designs (Patent of Ukraine for utility model No. 126659 of 06.25.18, novation № 130/5/18). The assessment of the effectiveness of complex treatment in Q-MI patients complicated by AHF, associated with HG provides for the

improvement of pharmacotherapy in order to reduce the risk of hospital mortality, re-hospitalization caused by decompensation of heart failure, annual mortality and achievement of total CE.

**Key words:** *Q - myocardial infarction, acute heart failure, hyperglycemia, glycemic profile variability, diabetes, copeptin, brain natriuretic peptide.*



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Капшитарь Н.И., Сыволап В.Д. Предикторы развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета в анамнезе. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, №3 (108). С. 315-319. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130809> (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовку статті до друку).

2. Сыволап В.Д., Капшитар Н.И. Предикторы розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 2(113). С. 160–164. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161319> (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

3. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Кардиальное ремоделирование в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью на фоне гипергликемии. *Патология*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 45–52. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166236> (Дисертантом виконано відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

4. Сыволап В.Д., Капшитар Н.И. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. *ScienceRise: MedicalScience*. 2019. №3(30). С. 16-22. URL: <http://dx.doi.org/10.15587/2519-4798.2019.169661> (Дисертантом виконано відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

5. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5(116). С. 568–575. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179403> (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

6. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування. *Сучасні медичні технології*. 2019. № 3(42). С. 56-63. URL: [http://dx.doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.11](http://dx.doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.11) (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

7. Syvolap V., Kapshytar N. Coreptin and NTproBNP in patients with acute Q - myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia on admission. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. № 9(5). P. 602-616. URL: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3246859> (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовку статті до друку).

8. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Взаимосвязь изменений структурно-функциональных параметров сердца с вариабельностью гликемического профиля у больных острой сердечной недостаточностью при Q-инфаркте миокарда на фоне гипергликемии. *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (шістнадцяті данилевські читання: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 2-3 березня, 2017. С. 98-99. (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

9. Капшитар Н.І. Зміни фракції викиду лівого шлуночка у гострому періоді Q-інфаркта міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії у хворих без цукрового діабету. *XXII Міжнародний медичний*

*конгрес студентів і молодих вчених: зб. тез по матеріалам конгресу. Тернопіль, 23-25 квітня, 2018. С. 11-12.*

10. Капшитарь Н.И. Особенности variability сердечного ритма у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью на фоне стрессовой гипергликемии. *Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб: зб. тез Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 12-13 квітня, 2018. С. 15-16.*

11. Капшитарь Н.И. Структурно-функциональные особенности сердца в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50 річчя заснування ЗДМУ): зб. тез Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 17-18 травня, 2018. С. 190.*

12. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Особенности variability сердечного ритма у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью и гипергликемией при поступлении в стационар. *Український кардіологічний журнал. Т. 25, Додаток 1. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 26-28 вересня, 2018. С. 98-99. (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

13. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Предиктори систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю. *Український кардіологічний журнал. Т. 26, Додаток 1. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 25–27 вересня, 2019. С. 103-104 (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

14. Капшитарь Н.И. Особенности клинических проявлений острой сердечной недостаточности у больных Q-инфарктом миокарда на фоне различных нарушений углеводного обмена. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез за матеріалами XII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених. Запоріжжя, 26 жовтня, 2018. С. 40-41.

15. Капшитар Н.І. Особливості добового моніторингу артеріального тиску у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 13 – 17 травня, 2019. С. 56-57.

16. Капшитар Н.І. Сиволап В.Д, Динаміка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією при шпиталізації. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини*:зб. тез за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 21-22 березня, 2019. С. 25-26 (Дисертантом виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

17. Капшитар Н.І. Динаміка рівнів копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ ускладнений гострою серцевою недостатністю в залежності від стану глікемії. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Запоріжжя, 15 листопада, 2019. С. 48-49.

18. Пат. на корисну модель 126659 Україна, МПК (2018.01) А61В 5/00 Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі / Сиволап В. Д., Капшитар Н.І.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т; заявл. 19.02.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 12. (Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	25
Вступ	28
Розділ 1 Сучасні погляди на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, у пацієнтів з гіперглікемією (огляд літератури)	36
1.1 Сучасні погляди на Q-інфаркт міокарда у хворих з гіперглікемією	36
1.2 Особливості формування та перебігу гострої серцевої недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда з гіперглікемією	40
1.3. Зміни біомаркерів нейрогуморального стресу, некрозу міокарда, серцевої недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії	45
1.4 Структурно-функціональні зміни серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю з гіперглікемією	49
1.5 Сучасна тактика лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю у хворих з гіперглікемією	52
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	60
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	60
2.2 Методи дослідження	68
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	79
Розділ 3 Особливості клінічного перебігу, структурно-функціональна характеристика серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	82
3.1 Особливості клінічного перебігу гострої серцевої недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від стану глікемії при шпиталізації	82
3.2 Структурно-функціональні показники серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою	86

недостатністю, в залежності від стану глікемії при шпиталізації	
3.3 Електрична активність серця та варіабельність серцевого ритму у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, в залежності від стану глікемії при шпиталізації	100
3.4 Особливості добового моніторування артеріального тиску у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, в залежності від стану глікемії при шпиталізації	104
Розділ 4 Вміст біологічних маркерів, ліпідний обмін, інсулінорезистентність та варіабельність глікемічного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії	110
4.1 Вміст біологічних маркерів серцевої недостатності та нейрогуморального стресу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю з гіперглікемією	110
4.2 Стан ліпідного обміну та інсулінорезистентності у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю з гіперглікемією	115
4.3 Рівень глікемії та варіабельність глікемічного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю	122
Розділ 5 Взаємозв'язок показників, що вивчаються, та оцінка їх прогностичного значення у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії	127
5.1 Взаємозв'язок показників, що вивчаються, у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	127
5.2 Оцінка прогностичного значення рівня копептину, NTproBNP та глікемії при шпиталізації щодо розвитку гострої серцевої	138

недостатності та систолічної дисфункції лівого шлуночка в гострому періоді Q-інфаркту міокарда	
5.3 Визначення незалежних факторів ризику, що впливають на рівень стресової гіперглікемії та копептину, у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю	144
5.4 Визначення незалежних предикторів шпитальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	146
5.5 Прогностичне значення рівня глікемії щодо досягнення кумулятивних кінцевих точок у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	152
Розділ 6 Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	156
6.1 Вплив фармакотерапії на сумарну кумулятивну кінцеву точку у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	156
6.2 Вплив фармакотерапії на шпитальну летальність у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	160
6.3 Вплив фармакотерапії на ризик повторної шпиталізації та смерті впродовж року у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації	162
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	167
Висновки	191
Практичні рекомендації	196
Список використаних джерел	197

Додаток А Акти впровадження	224
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	241
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	245
Додаток Г Нововведення	246



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

АМР	– антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину II
ВВ діабет	– вперше виявлений діабет
ВР	– відносний ризик
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВТС	– відносна товщина стінки
ВШ	– відношення шансів
ГГ	– гіперглікемія
ГІМ	– гострий інфаркт міокарда
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГП	– глікемічний профіль
ГСН	– гостра серцева недостатність
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ ДАТ	– добовий індекс діастолічного артеріального тиску
ДІ САТ	– добовий індекс систолічного артеріального тиску
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕХО-КС	– ехокардіоскопія
ЗХ	– загальний холестерин
іАПФ	– інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІЧ ДАТ	– індекс часу діастолічного артеріального тиску
ІЧ САТ	– індекс часу систолічного артеріального тиску
КА	– коефіцієнт атерогенності

КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
ККТ	– кумулятивна кінцева точка
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛА	– легенева артерія
ЛП	– ліве передсердя
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
ПТГ	– порушення толерантності до глюкози
ПТТГ	– пероральний тест толерантності до глюкози
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СІ	– систолічний індекс
СТЛА	– систолічний тиск в легеневій артерії
СТЛТ	– системна тромболітична терапія
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІ	– тривалість епізодів ішемії міокарда за добу
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФП	– фібриляція передсердь
ХОК	– хвилинний об'єм крові
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень

ASE	– Американське ехокардіографічне товариство
COUPL	– сумарна кількість парних вентрикулярних екстрасистол за добу
SALVO	– сумарна кількість групових вентрикулярних екстрасистол за добу
BIGEM	– сумарна кількість вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії за добу
HF	– високочастотний компонент спектра (0,15-0,4 Гц).
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка
LF	– низькочастотний компонент спектра (0,04-0,15 Гц).
LF/HF	– коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу
NTproBNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
pNN50%	– відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс.
QTc	– корегований інтервал
Q-IM	– Q-інфаркт міокарда
rMSSD	– стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N;
SDNN	– стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N-N впродовж 24 годин
SVE	– сумарна кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу
VE	– сумарна кількість поодиноких вентрикулярних екстрасистол за добу
VTA	– сумарна кількість епізодів вентрикулярної тахікардії за добу

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки незважаючи на успіхи у лікуванні, захворюваність, інвалідизація і смертність, викликані ГІМ та його ускладненнями, тримаються на високому рівні навіть у розвинених країнах [1]. В Україні захворюваність ГІМ становить 115,9 на 100 тисяч населення, а за прогнозом до 2025 року цей показник зросте до 143,7 на 100 тисяч осіб [2]. Визначається тенденція до зменшення середнього віку хворих та збільшення частки осіб працездатного віку. Більшість досліджень показують, що від 4 до 15 % хворих на ГІМ молодші 45 років [3-4]. Згідно епідеміологічних досліджень, від ГІМ та раптової серцевої смерті помирає 1,8 мільйонів пацієнтів на рік. Госпітальна летальність коливається на рівні від 6 до 12 % [5]. У 2016 році загальний показник смертності від ГІМ в Україні становив 25,7 на 100 000 населення, а 29,7 % хворих, які перенесли ІМ, були працездатного віку [6]. Важливими чинниками, що впливають на прогноз хворих, є наявність ускладнень та коморбідних станів. Найбільш несприятливим ускладненням ГІМ є гостра серцева недостатність (ГСН) [7]. За даними різних досліджень, частота розвитку ГСН у хворих на ГІМ варіює від 12 до 36 % [8] та збільшує ризик смерті впродовж місяця у 2,34 рази [9].

Серед коморбідних станів, що супроводжують перебіг ГІМ особливе місце займає гіперглікемія (ГГ) при шпиталізації, що асоціюється з гіршим прогнозом в незалежності від наявності порушень вуглеводного обміну в анамнезі [10]. Це пояснюють негативною дією глюкози як безпосередньо на міокард, так і на ендотелій судин, активацію на тлі ГГ перекисного окислення ліпідів, підвищення кількості запальних цитокінів та агрегації тромбоцитів [11]. У дослідженні CARDINAL доведено, що хворі на ГІМ з ГГ при шпиталізації та ГГ натще на другу добу захворювання, мають у 3 рази більший ризик смерті, ніж пацієнти з нормоглікемією [12]. За наявності клінічних ознак ГСН у хворих реєструється вірогідно вищий рівень глікемії, а ГГ при шпиталізації визнано

незалежним фактором ризику розвитку ГСН [13-14]. Крім рівня глікемії, негативний вплив на перебіг захворювання чинить варіабельність глікемічного профілю (ГП), що є предиктором несприятливих серцево-судинних подій та смертності у хворих на ГІМ [15].

Потреба раннього прогнозування ускладнень та ризиків несприятливих подій у хворих на ГІМ визначає необхідність пошуку нових діагностичних біомаркерів. З цією метою активно вивчається копептин - С-кінцевий фрагмент провасопресину, що є маркером ендогенного стресу та секретується одразу після ГІМ [16]. Доведена роль копептину як предиктора смертності та асоціація його рівня з тяжкістю перебігу ГСН у хворих на ГІМ [17]. Встановлено, що хворі на ГІМ на тлі ГГ мають вищий рівень копептину у порівнянні з хворими без порушень вуглеводного обміну, що підвищує значимість його вивчення у хворих на ГІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ [18].

Отже, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення впливу ГГ, її виду та варіабельності, копептину та NTproBNP, їх прогностичного значення, структурно-функціональних змін серця, варіабельності серцевого ритму, добового профілю артеріального тиску (АТ), рівня інсуліну та інсулінорезистентності, особливостей клінічного перебігу ГСН у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ та оцінку впливу комплексного лікування на короткочасний та віддалений прогноз.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», № реєстрації 0114U001392, 2014-2018 р. Автор є співвиконавцем роботи. Дисертантом проведено підбір, клініко-інструментальне, лабораторне обстеження, динамічне спостереження за хворими, оцінка ефективності комплексного лікування.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики, прогнозування та лікування Q-ІМ, ускладненого ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, на підставі дослідження вмісту копептину та NTproBNP, клінічних особливостей перебігу захворювання, структурно-функціональних змін серця, варіабельності глікемічного профілю, серцевого ритму, добового профілю АТ та оцінки ефективності комплексного лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити особливості клінічного перебігу та структурно-функціонального стану серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації.
2. Дослідити ектопічну активність серця, варіабельність серцевого ритму та добового профілю артеріального тиску у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації.
3. Оцінити показники варіабельності глікемічного профілю, ліпідного обміну та індексу інсулінорезистентності у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації.
4. Дослідити динаміку копептину та NTproBNP у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації.
5. Визначити діагностичне та прогностичне значення вмісту копептину, NTproBNP та гіперглікемії при шпиталізації у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на госпітальному та віддаленому етапі, з'ясувати фактори, що впливають на рівень стресової гіперглікемії та копептину.
6. Оцінити вплив комплексного лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації на короткочасний та віддалений прогноз хворих.

*Об'єкт дослідження:* Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу гострої серцевої недостатності, варіабельність глікемічного профілю, варіабельність ритму серця, добовий профіль артеріального тиску, структурно-функціональний стан серця, вміст NTproBNP та копептину, ліпідний профіль, індекс інсулінорезистентності у хворих на Q-інфаркт міокарда з гіперглікемією, прогнозування перебігу гострої серцевої недостатності, розвитку систолічної дисфункції, ризику шпитальної летальності, оцінка ефективності комплексного лікування.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів ГСН у хворих на Q-ІМ; біохімічні методи дослідження (глюкоза крові, ліпідограма); інструментальні методи дослідження (ехокардіографія з доплером, добове моніторування АТ та ритму серця); імуноферментні методи дослідження (визначення вмісту NTproBNP, інсуліну у сироватці та копептину у плазмі крові); статистичні (стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності глікемічного профілю, t-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона,  $\chi^2$  Пірсона, ROC-аналіз, відносний ризик (BP) та відношення шансів (BШ), кореляційний аналіз, багатофакторний регресійний аналіз, метод множинних оцінок Каплана-Мейєра, Log-rank-тест).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено вплив рівня та виду гіперглікемії, варіабельності глікемічного профілю на клінічний перебіг ГСН, структурно-функціональне ремоделювання серця, варіабельність серцевого ритму та АТ, що підтверджується збільшенням класу ГСН за Killip при зростанні рівня глікемії ( $\gamma=+0,19$ ;  $p<0,05$ ), стандартного відхилення ( $\gamma=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнта варіабельності ГП ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), вірогідним підвищенням ектопічної активності серця, тонусу симпатичної нервової системи, частішим формуванням ексцентричної гіпертрофії ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ), систолічної дисфункції на 1 ( $\chi^2=4,647$ ;  $p=0,03$ ) та 12 добу ( $\chi^2=6,501$ ;  $p=0,01$ ), профілю АТ за типом найт-пікер ( $\chi^2=4,040$ ;  $p=0,045$ ). Найбільш суттєві

структурно-функціональні зміни серця на 1 добу виявлено у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, на 12 добу – у хворих з ВВ діабетом.

Вперше визначено фактори, що вірогідно впливають на рівень стресової ГГ (ІМТ, чоловіча стать та наявність порушень ритму серця в анамнезі) та на рівень копептину (СТЛА, наявність ГГ при шпиталізації та клінічних проявів ГСН). Уточнені взаємозв'язки рівня копептину з класом ГСН за Killip на 1 добу ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ) та 12 добу ( $\gamma=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), функціональними показниками серця: УІ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), СІ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) ФВЛШ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), добовим профілем АТ: ДАТ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ ДАТ вдень ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), ДІ САТ ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ) та ДІ ДАТ ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ).

Вперше доведено, що незалежними факторами ризику розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ є рівень глікемії при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л та ФВЛШ < 45 %, а залежним предиктором – рівень копептину понад 0,53 нг/мл. Незалежними предикторами формування систолічної дисфункції визначено рівень глікемії > 9,4 ммоль/л, копептину > 1,32 нг/мл та NTproBNP > 29,85 пмоль/л. Рівні глікемії понад 9,0 ммоль/л та копептину понад 0,87 нг/мл є незалежними факторами ризику шпитальної летальності. Тахікардія при шпиталізації, підвищення копептину понад 3,3 нг/мл та ГГ при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л є предикторами досягнення ККТ на шпитальному етапі. Рівень ГГ понад 9 ммоль/л збільшує відносний ризик річної смертності у 4,75 разів, а понад 10,3 ммоль/л – відносний ризик досягнення сумарної ККТ впродовж року у 2,1 рази.

Поглиблено наукові дані про те, що ризик досягнення сумарної ККТ у хворих Q-ІМ з ГГ при шпиталізації вірогідно знижувало призначення  $\beta$ -блокаторів (на 60 %), АМР (на 49 %), а саме еплеренону (на 74 %), та проведення СТЛТ (на 73 %), а збільшення дози АМР до 50 мг, асоціювалось з підвищенням відповідного ризику у 2,9 рази. Терапія АМР (на 60 %), а саме еплеренон (на 83 %), у порівнянні зі спіронолактоном, вірогідно знижувала ризик повторної шпиталізації впродовж року. Уточнено дані щодо підвищення виживаності на шпитальному етапі та впродовж року хворих на Q-ІМ,



ускладнений ГСН з ГГ при шпиталізації на тлі терапії  $\beta$ -блокаторами (Log-rank test  $p=0,0005$  та  $p=0,0001$  відповідно), іАПФ або БРА (Log-rank test  $p=0,001$  та  $p=0,003$ ), середніми терапевтичними дозами статинів, у порівнянні з низькими (Log-rank test  $p=0,03$  та  $p=0,03$ ) та СТЛТ (Log-rank test  $p=0,03$  та  $p=0,003$ ).

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано доцільність визначення рівня глікемії при шпиталізації та копептину з метою діагностики і прогнозування перебігу ГСН, систолічної дисфункції, шпитальної летальності, річної смертності у хворих на Q-ІМ. З'ясовані фактори ризику, що незалежним чином впливають на рівень копептину у хворих на Q-ІМ та Q-ІМ з ГГ при шпиталізації. Розроблено, впроваджено в практику та включено до реєстру галузевих нововведень спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі (Патент України на корисну модель № 126659 від 25.06.18, нововведення № 130/5/18). На підставі оцінки ефективності комплексного лікування хворих на Q-ІМ, ускладненого ГСН на тлі ГГ, обґрунтовані шляхи оптимізації фармакотерапії з метою зменшення ризику шпитальної летальності, повторної шпиталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність відділень інтенсивної терапії та невідкладної кардіології КНП "Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги" Запорізької міської ради, інтенсивної терапії КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, кардіологічні відділення КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, КНП «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради, КНП «Міська лікарня №9» Запорізької міської ради, КНП «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради, КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр» Полтавської обласної ради, КНП Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний кардіологічний диспансер».

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету, навчальний процес кафедри внутрішньої медицини та післядипломної освіти Медичного інституту Сумського державного університету, кафедри внутрішньої медицини З ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних. Сумісно з керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертант самостійно виконала набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для біохімічних та імуноферментних досліджень, що проводились на базі Клініко-діагностичної лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ та Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ при безпосередній участі автора. Здобувач власноруч сформувала, проаналізувала та статистично опрацювала базу результатів дослідження, інтерпретувала їх, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, виконані доповіді про результати дослідження. Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційного дослідження висвітлені у доповідях на Всеукраїнській науково-практичній конференції "Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб" (12-13 квітня 2018 р., м. Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50 річчя заснування ЗДМУ, 17-18 травня 2018 р., Запоріжжя), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих

вчених "Актуальні питання клінічної медицини» (26 жовтня 2018 р, м. Запоріжжя), Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (13 – 17 травня 2019 р. м. Запоріжжя), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини» (15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя), XX Національному конгресі кардіологів України (25–27 вересня 2019 р., м. Київ).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з яких 7 статей, серед яких 6 – у фахових наукових виданнях України (6 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні, 10 тез в матеріалах наукових конференцій та конгресів, 6 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 248 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 217 джерел (66 кирилицею і 151 латиною) та додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями і 41 рисунком.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ**  
**ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ У ПАЦІЄНТІВ З**  
**ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1 Сучасні погляди на Q - інфаркт міокарда у хворих з гіперглікемією**

Гострий інфаркт міокарда залишається провідною нозологічною формою в структурі ішемічної хвороби серця (ІХС) та займає перше місце серед причин смертності від серцево-судинних захворювань [19]. Щорічно в світі реєструється більше 15 мільйонів, а в Україні - близько 50 тисяч нових випадків ГІМ [20]. Згідно результатів дослідження STEMI, госпітальна летальність у хворих з ГІМ складає близько 7 %, а річна смертність - 12 % [21]. У чоловіків старше 60 років захворюваність на ГІМ в 4 рази вища, ніж у жінок. Після 75 років кількість хворих жіночої статі починає переважати [22].

Згідно Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда [23], виділяють п'ять підтипів ГІМ:

- Тип 1: внаслідок розриву (пошкодження) атеросклеротичної бляшки з подальшим тромбозом коронарних артерій; пацієнти можуть мати ІМ з підйомом ST або ІМ без підйому ST;
- Тип 2: внаслідок нестачі кисню, пов'язаний з порушенням його надходження або підвищеним споживанням, що нерідко спостерігається при анемії, гіпертонії, гіпотонії, емболії, спазмі коронарних артерій, гіпотензії або тахіаритмії;
- Тип 3: Серцева смерть, з симптомами, підтверджуючими ішемію міокарда, ішемічними змінами на ЕКГ/фібриляцією шлуночків до отримання позитивних результатів біомаркерів; або ІМ верифікований при аутопсії;

- Тип 4: на фоні черезшкірного коронарного втручання;
- Тип 5: під час проведення аортокоронарного шунтування.

Роль ГГ, як незалежного фактора ризику ускладнень гострого коронарного синдрому (ГКС), важко переоцінити. ГГ при шпиталізації, незалежно від причини, асоційована зі збільшенням ризику розвитку ускладнень та смертності. ГГ при шпиталізації розвивається у хворих в критичних станах як з відомим раніше так і не діагностованим ЦД та у пацієнтів без порушення толерантності до вуглеводів (стресова ГГ) [24]. Згідно консенсусу Американської діабетичної асоціації (АДА), що присвячений проблемі ГГ у хворих в стаціонарі, будь-яке підвищення рівня глюкози крові при шпиталізації вище 7,8 ммоль/л вважається ГГ [25]. В подальшому, за допомогою додаткових тестів (тест толерантності до глюкози або глікозильований гемоглобін), необхідна діагностика причини її виникнення.

ГГ при шпиталізації реєструється у 41 % хворих на ГІМ. Смертність від серцево-судинних захворювань, перебіг яких супроводжується розвитком ГГ, вища, ніж арифметична сумація ризиків, незважаючи на етіологію ГГ – стресову чи внаслідок ЦД [10]. Підвищення рівня глікемії на 1 ммоль/л, збільшує летальність пацієнтів з ГІМ без ЦД в анамнезі на 4% [26].

Патогенез розвитку стресової ГГ до кінця не вивчено. Одним з можливих механізмів вважають активацію на тлі стресу симпатичної нервової системи, що призводить до викиду контрінсулярних гормонів та прозапальних цитокінів [27]. У якості предикторів розвитку стресової ГГ у хворих на Q-ІМ розглядають чисельні фактори: анамнестичні дані, клінічні прояви, біохімічні показники, метод транспортування хворого до стаціонару та використання тромболітиків [28]. Серед біохімічних показників предикторну силу мають рівень кортизолу сироватки крові [29], глікозильованого гемоглобіну, інсуліну та маркерів некрозу міокарду (МВ-КФК и тропонін I) [30].

ГГ при шпиталізації є сильним предиктором смертності у пацієнтів з ГІМ і може бути використана при стратифікації ризику [31]. ГГ пов'язують з підвищеною летальністю та ризиком розвитку ускладнень у хворих ГІМ як з ЦД,

так і без порушень вуглеводного обміну в анамнезі [32]. Це пояснюють прямою негативною дією глюкози на ішемізований міокард, регенерацію ендотелію та гемостатичну рівновагу. ГГ послаблює ендотелій залежну вазодилатацію та нівелює ефект ішемічного прекодиціонування міокарда, активує процес перекисного окислення ліпідів, що підвищує коагуляцію тромбоцитів та зменшує фібриноліз [33]. Як у хворих на ЦД, так і в разі гострих гіперглікемічних станів, відзначається гіперактивність і підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів, що виникає через зростання синтезу тромбоксану та порушення функції оксиду азоту [34]. Збільшення на тлі ГГ вмісту маркерів запалення, експресії цитотоксичних Т-клітин, зниження експресії Т-клітин, які беруть участь в обмеженні імунного процесу, призводить до збільшення зони некрозу [35]. У хворих на ГІМ ГГ запускає додаткове «електрофізіологічне» пошкодження міокарда, яке в присутності прихованої вегетативної недостатності збільшує ризик виникнення фатальних шлуночкових аритмій [34]. У дослідженні STEMI [36], за допомогою використання міокардіальної контрасної ехокардіографії відзначено, що ГГ при шпиталізації асоційована з мікросудинною дисфункцією та обструкцією.

На тлі ГГ при шпиталізації у пацієнтів з Q-ІМ визначаються більш високі рівні інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин-альфа, сумарної кількості нітратів та нітритів, лептину, інсуліну, тропоніну I та фібриногену у порівнянні з пацієнтами з нормоглікемією [37]. Однак, стресова ГГ у пацієнтів без порушення вуглеводного обміну зумовлена зниженням секреції інсуліну на тлі адренергічної стимуляції, що призводить до продукції глюкози печінкою шляхом глюконеогенезу і глікогенолізу [38]. Зменшення гліколітичного субстрату для міокарду призводить до використання вільних жирних кислот та накопиченню їх надлишку, що знижує скоротливу здатність серця та підвищує ризик розвитку ГСН та аритмій [39]. Поряд з ГГ, стресова реакція викликає активний синтез гормону росту, що має анаболічну активність. Він інгібує дію інсуліну, що призводить до розвитку інсулінорезистентності у пацієнтів в критичних станах. Додатково, під впливом маркерів запалення, таких як фактор

некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6, розвивається цитокініндукована інсулінорезистентність [40-41]. Тобто інсулінорезистентність на тлі стресової ГГ має декілька патогенетичних механізмів і може розвинутих при нормальному або зниженому рівні інсуліну. Доведено, що інсулінорезистентність (особливо у хворих чоловічої статі) асоційована з тяжкістю перебігу ГІМ і є одним з факторів ризику розвитку ускладнень [42].

Оцінка впливу ЦД і стресової ГГ на пошкодження міокарда за допомогою контрастного магнітно-резонансного зображення серця у хворих на Q-ІМ встановила, що підвищений рівень глюкози при шпиталізації пов'язаний зі збільшенням розміру зони некрозу, більш вираженим реперфузійним ушкодженням та дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). ГГ у хворих без порушення вуглеводного обміну в анамнезі чинить більший негативний вплив на міокард, ніж у хворих із раніше встановленим ЦД [43].

У ретроспективному дослідженні Cooperative Cardiovascular Project [44], (141 680 пацієнтів з ГІМ) продемонстровано суттєве зростання відносного ризику смерті впродовж 30 днів (з 13 % до 77 %) та одного року (з 7 % до 46 %) залежно від ступеня підвищення рівня глюкози, що не було пов'язано з супутніми факторами ризику. Доведений зв'язок стресової ГГ з ризиком шпитальної летальності. У хворих з ГІМ та ЦД в анамнезі рівень летальності склав 5 %, у хворих з нормоглікемією – 1,6 %, а у хворих зі стресовою ГГ – 9,3 %. У пацієнтів з підвищеним рівнем глюкози та без ЦД у анамнезі, шпитальна летальність підвищувалась у 6,37 разів. Додатково доведено вплив ГГ на ремоделювання ЛШ [45].

У дослідженні Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction (GAMI) показано, що наявність ГГ при шпиталізації може бути причиною не діагностованої інсулінорезистентності, метаболічного синдрому чи вперше виявленого ЦД [44]. Доведено, що пацієнти з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) чи вперше діагностованим діабетом мають такий самий ризик смерті, як і пацієнти з ЦД у анамнезі. У хворих із рівнем глюкози крові понад 6,67 ммоль/л летальність у підгострому періоді Q-ІМ становила 8,5 %, проти

1,1 % у хворих із рівнем глюкози нижче отриманої точки розподілу та 12,8 % у пацієнтів із ЦД в анамнезі.

Встановлено, що ПТГ має власну прогностичну значущість щодо ризику несприятливих кардіоваскулярних подій [46]. Протягом року спостереження за хворими після ГІМ з вперше діагностованим ЦД, ПТГ та без порушень вуглеводного обміну, ризик несприятливих подій у зазначених групах складав 32 %, 15 % і 4,5 % відповідно. При довгостроковому спостереженні смертність серед пацієнтів із ЦД та ПТГ була майже однаковою і становила 43,1 % та 42,6 % відповідно, порівняно з 28,2 % у хворих з нормоглікемією [13].

Таким чином, ГГ у хворих на ГІМ є незалежним фактором ризику несприятливих подій та розвитку ускладнень, незважаючи на її етіологію. Однак, вплив ГГ на перебіг захворювання, визначення її порогових значень та предикторів в залежності від виду порушення вуглеводного обміну висвітлено в літературі не достатньо і потребує подальшого дослідження.

## **1.2 Особливості формування та перебігу гострої серцевої недостатності у хворих на Q - інфаркт міокарда з гіперглікемією**

Серед ускладнень ГІМ особливе місце займає ГСН - клінічний синдром, що проявляється раптовою появою або швидко наростаючою симптоматикою серцевої дисфункції: зниженням ФВЛШ, периферичною гіперперфузією, зростанням тиску в легеневих судинах, що призводить до венозного застою в малому колі кровообігу [47]. За даними US National Registry of Myocardial Infarction (NRMІ), частота ГСН при надходженні у стаціонар хворих з ГІМ становила близько 20 % та ще у 9 % розвивалася протягом шпитального періоду. За результатами 4 основних досліджень фібринолітичної терапії Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO I), Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO IIb та GUSTO III), Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic trial (ASSENT II), що включали 61 041 хворого на ГІМ



встановлено, що ГСН при шпиталізації розвивається у 12,5 % пацієнтів, а протягом усього стаціонарного етапу лікування - у 29,4 % [48]. При виникненні цього ускладнення шпитальна летальність становить 12 %, а річна смертність – близько 40 % [47].

Розрізняють вперше виниклу ГСН (*de novo*) у хворих без порушень функцій серця в анамнезі (34–37 % випадків) і гостру декомпенсацію хронічної серцевої недостатності (ХСН) (63–66 % випадків) [49]. У хворих на ГІМ, ГСН класифікують відповідно до Killip і Kimball [50]:

клас I - клінічні прояви СН відсутні, летальність 6-8 %;

клас II - СН з хрипами у нижніх відділах легень і ритмом галопа, летальність 30 %;

клас III - гострий набряк легень (вологі хрипи над усією поверхнею), летальність 40 %;

клас IV - кардіогенний шок, гіпотензія (САТ <90 мм рт. ст.) з ознаками периферичної вазоконстрикції (олігурія, ціаноз і потовиділення), летальність більше 50 %.

Предикторами ГСН у хворих на Q-ІМ вважають рівень ФВЛШ, наявність ГІМ або процедури реваскуляризації міокарда в анамнезі, хвороби периферичних судин, вік, чоловічу стать, анемію, рівень САТ та глікемії при шпиталізації. Більше частий розвиток ГСН спостерігається при передній локалізації ГІМ [51].

До патогенетичних чинників розвитку ГСН у хворих на ГІМ відносять [52]:

1. Значну величину зони некрозу (більше 25 - 30% від загальної маси шлуночка).

2. Виражені порушення скоротливої здатності ЛШ у зоні гібернуючого міокарду.

3. Зниження скоротливої функції інтактного міокарда, обумовлене зменшенням його коронарної перфузії (при багатосудинному ураженні), наявністю рубців, гіпертрофії.

4. Ремоделювання ЛШ, асінергія скорочення, наявність аневризми.

5. Раптовий розвиток відносної мітральної недостатності внаслідок уражень папілярних м'язів (ішемія, некроз, відрив папілярної м'язи).

6. Раптовий розрив міжшлуночкової перетинки.

7. Підвищення рівня АТ, що викликає збільшення післянавантаження.

8. Розвиток аритмії.

Важливою ланкою патогенезу декомпенсації кровообігу є нейрогуморальна активація [53]. Вона поєднує активацію наступних систем та пов'язаних з ними сигнальних шляхів:

1) система ренин-ангіотензин-альдостерон;

2) симпатична нервова система, активація якої призводить до зниження активності парасимпатичної ланки нервової системи і викликає порушення контролю серцево-легеневого рефлексу, а саме послаблення барорефлексу та посилення центрального та периферичних хеморефлексів [54];

3) система аргінін вазопресин [55];

4) ендотелін-1;

5) адреномедулін;

6) система натрійуретичних пептидів.

В результаті дії всіх вищезазначених чинників відбувається критичне падіння систолічної функції ЛШ, величини серцевого викиду та збільшення кінцевого діастолічного діаметру ЛШ. Підвищення тиску наповнення ЛШ, середнього тиску у лівому передсерді (ЛП) та венах малого кола кровообігу призводить до розвитку "пасивної" венозної легеневої гіпертензії. Збільшення тиску у ЛП вище 25-30 мм рт. ст. викликає рефлекторний спазм легеневих артеріол, в результаті якого різко зростає тиск в ЛА та розвивається "активна" легенева артеріальна гіпертензія. Тиск у легеневих капілярах починає перевищувати колоїдно-осмотичний тиск плазми, що супроводжується порушенням проникності судинної стінки і пропотіванням плазми в інтерстиційний простір, а потім в просвіт альвеол. Підвищують ризик виникнення набряку легень і інші фактори, такі як гіпертрофія міокарда ЛШ,

розвиток діастолічної дисфункції, різке збільшення перед- або постнавантаження, що сприяють зростанню кінцевого діастолічного діаметру і тиску наповнення ЛШ. Кількісна оцінка тиску наповнення ЛШ, хвилинного об'єму крові, СІ та інших гемодинамічних параметрів є основою диференційованого підходу до діагностики та лікування ГІМ, ускладненого ГСН [52].

Саме ГСН є одним з найбільш частих ускладнень, що реєструється у хворих ГІМ на тлі ГГ [46]. ГГ при шпиталізації зустрічається у 44 % таких пацієнтів. При розвитку ГСН рівень глюкози крові на першу добу ГІМ вірогідно вищий (на 6,6 %), ніж у хворих без клінічних ознак ГСН [13].

У дослідженнях доведено, що стресова ГГ при ГІМ підвищує ризик розвитку ГСН, аритмії, кардіогенного шоку [14, 56], чинить негативний вплив на найближчий і віддалений прогноз, збільшує рівень смертності і ризик рецидиву ГІМ [57].

Встановлено, що підвищений рівень постпрандиальної глікемії та ЦД 2 типу є предикторами розвитку ГСН у порівнянні з хворими без порушення вуглеводного обміну. У дослідженні Shofiullah зі співавторами [58] вивчали частоту розвитку ГСН та інших несприятливих кардіоваскулярних подій в залежності від наявності ГГ. У хворих на ЦД 2 типу ГСН розвивалася у 68,8 % випадків, у пацієнтів з ПТГ у 36,8 %, що вірогідно частіше, ніж у пацієнтів з нормоглікемією (13,7 %). У хворих з рівнем глікемії при шпиталізації менше 5,8 ммоль/л ризик ГСН становив 6,4 %, а з ГГ > 10 ммоль / л - 25,2 % [59].

Пацієнти з ГІМ у анамнезі мають підвищений рівень захворюваності на порушення глюкози натще та ЦД. При ГІМ існує чіткий зв'язок між підвищеним вмістом глюкози натще і збільшенням ризику смертності та захворюваності. Встановлено [58] вірогідну предикторну роль підвищення рівня глюкози натще та ЦД у розвитку 30-денної серцево-судинної смертності (у порівнянні з групою нормоглікемії ризик збільшувався у 7,5 разів).

Виявлено більш високу частоту мітральної регургітації у хворих ГІМ на тлі ЦД та стресової ГГ, що обумовлено більш вираженим процесом

ремоделювання ЛШ та частішим розвитком повторного Q-ІМ в цих групах. Велика частота мітральної регургітації у хворих з ГГ сприяла збільшенню ризику розвитку ГСН у порівнянні з хворими з нормоглікемією [60].

Суворий контроль рівня ГГ в анамнезі не забезпечує вірогідного зменшення ризику повторного інфаркту та ГСН [37]. При порівнянні пацієнтів з корегованою ГГ до 4,5-6,1 і 6,2-8,0 ммоль/л не встановлено статистичної різниці показників запалення, частоти життєнебезпечних аритмій, ГСН та смерті протягом 36 місяців. Це пояснюють впливом на клінічний перебіг та прогноз не тільки рівня ГГ при шпиталізації, а і варіабельності ГП [10]. Доведено, що підвищення варіабельності ГП асоціюється з гіршим прогнозом як у хворих на ЦД, так і без порушень вуглеводного обміну в анамнезі [61]. У зв'язку з цим, введено новий термін – дисглікемія, що має 3 складові: стресову ГГ, гіпоглікемію та варіабельність ГП [62].

Запропоновано близько 30 критеріїв варіабельності ГП за результатами самоконтролю або безперервного моніторингу глікемії. Традиційною мірою варіабельності ГП є стандартне відхилення (standard deviation: SD), що характеризує ступінь дисперсії значень глікемії та коефіцієнт варіації ГП (coefficient of variation: CV), що відзначає, який відсоток від середнього значення глікемії становить SD [63].

Згідно досліджень Shu-hua Mi з співавторами [64], варіабельність ГП може бути сильнішим предиктором несприятливих серцево-судинних подій ніж рівень глікемії при шпиталізації. У дослідженні хворих з ЦД та ГСН [65], підвищення варіабельності ГП вірогідно асоціюється зі збільшенням госпітальної летальності. Більш висока варіабельність глікемії є одним з факторів що впливають на ремоделювання ЛШ у хворих на ГІМ при трансформації ГСН у хронічну, незалежно від рівня глікозильованого гемоглобіну. Медикаментозна корекція ВГ може зменшити зону некрозу міокарда та покращити клінічний перебіг захворювання [15].

Отже, ГГ при шпиталізації та підвищення варіабельності ГП вірогідно збільшує ризик розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ та впливає на прогноз хворих.

Не до кінця вивченими залишаються рівні глікемії та варіабельність ГП, їх вплив на перебіг захворювання, предикторні властивості залежно від виду порушення вуглеводного обміну та класу ГСН.

### **1.3 Зміни біомаркерів нейрогуморального стресу, некрозу міокарда, серцевої недостатності у хворих на Q - інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії**

Біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та прогнозуванні ризиків несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ГІМ, та впливають на вибір діагностичних та терапевтичних стратегій. Стандартним діагностичним маркером ГІМ є підвищений рівень тропоніну, який виділяється при пошкодженні кардіоміоцитів. Нові методи визначення тропоніну дозволяють виявити більшість випадків ГІМ вже при надходженні хворих у стаціонар, однак не дозволяють діагностувати супутню СН [66-67].

Золотим стандартом у діагностиці СН є визначення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP). Його фізіологічний ефект протилежний ефекту ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та вазопресину. Знижуючи концентрацію цих речовин та активність симпатичної нервової системи, BNP викликає периферичну вазодилатацію, посилює діурез, знижує АТ, перед- та постнавантаження на серце, зменшує синтез і вивільнення ендотеліна, уповільнює темп росту гладкої мускулатури, ендотелію судин, кардіоміоцитів та фібробластів [68]. Стимулом до секреції BNP та його N-термінального фрагмента (NTproBNP) шлуночками серця є підвищений тиск у ЛШ, його перерозтягнення об'ємом крові, регіональне та загальне порушення систолічної та діастолічної функції серця [69]. Визначення рівня NTproBNP рекомендовано у хворих ГІМ завдяки вірогідній прогностичній цінності [70-71]. Додатково, рівень цього пептиду може бути використано в якості початкового діагностичного тесту. У хворих з підозрою на ГСН рівень NTproBNP має високу точність та негативну прогностичну значущість. Низький рівень натрійуретичних

пептидів ( BNP < 100 пг / мл, NTproBNP < 300 пг / мл) дозволяє виключити діагноз ГСН. Проте їх високий рівень не дає можливості його підтвердити, оскільки залежить від багатьох супутніх захворювань (фібриляція передсердь, ниркова недостатність, інфекції) і може бути підвищений вторинно або хибно-негативним при ожирінні [72].

У хворих на ЦД рівень NTproBNP вірогідно вищий, ніж у пацієнтів без порушень вуглеводного обміну [73]. Це свідчить, що визначення натрійуретичних пептидів обмежене у діагностиці гострого процесу, через однакові негативні прогностичні значення, як для гострої, так і хронічної СН. Підвищення рівня NTproBNP допомагає встановити початковий робочий діагноз, диференціювати причину задишки, виявляючи тих, хто потребує подальшого обстеження серця. У хворих з нормальною концентрацією натрійуретичних пептидів вірогідність СН низька. Визначення NTproBNP рекомендовано у хворих на ГІМ з метою виключення ГСН, але не для постановки діагнозу [74].

Зацікавленість дослідників привертають нові маркери для ранньої оцінки розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ. У цьому напрямку активно досліджують систему аргініну та вазопресину, яка відіграє основну роль в патогенезі розвитку ГСН і може бути використана в якості маркера пошкодження міокарду [19].

Вазопресин, або антидіуретичний гормон (АДГ) - нейрогормональний медіатор, що бере участь у регуляції водного балансу, осмолярності плазми і АТ [75]. Він синтезується в парвоцеллюлярних нейронах гіпоталамуса, де також виробляється та вивільняється кортикотропін-релізинг-гормон. Синергічний ефект кортикотропін-релізинг-гормону і АДГ призводить до вивільнення адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізу і кортизолу наднирників, в якості комплексної реакції у відповідь на ендогенний стрес [76]. Вазопресин стимулює запуск компенсаторних реакцій, які сприяють адаптації роботи серцево-судинної системи до умов зміни гомеостазу. На початкових стадіях захворювання збільшення концентрації вазопресину має адаптивно-приспосувальну мету. Однак, під впливом активації на тлі стресу

ангіотензинової, адренергічної і холінергічної систем, порушенням функції барорецепторів ЛП, каротидного синуса і дуги аорти секреція вазопресину набуває патологічний характер [77].

Роль вазопресину у виникненні ГСН при ГІМ є основною в ланці метаболічних розладів. Реалізація ефектів АДГ здійснюється за допомогою двох типів рецепторів: V1 і V2, які в свою чергу розподілені на підтипи - V1a2 рецептори (судини) і V1b2 рецептори (кортикотропні клітини). АДГ змінює параметри гемодинаміки прямим і непрямим шляхом. При стимуляції барорецепторного рефлексу вазопресин побічно збільшує об'єм циркулюючої крові за допомогою затримки води через активацію V2 рецепторів. Збільшення венозного об'єму посилює навантаження та підвищує тиск у ЛШ. Стимуляція V1 рецепторів викликає артеріальну вазоконстрикцію, збільшення постнавантаження та підвищення опору судин, що призводить до зниження серцевого викиду [75]. Додатково, вазопресин стимулює вивільнення ангіотензину II, який в свою чергу підсилює ефекти АДГ, що створює патологічне замкнуте коло [78]. Передбачається також, що вазопресин активує рецептори окситоцину у серці, що стимулює вивільнення передсердного натрійуретичного пептиду [79], та пурінорецептори серця класу P2, що викликає коронарну вазоконстрикцію та чинить негативний інотропний ефект [80].

До останнього часу дослідження рівня вазопресину було неможливим, через високу біологічну активність і короткий час розпаду. Коцептин – глікопептидна кислота, яка складається з 39 амінокислот та є С-кінцевим фрагментом провазопресину, що виділяється сумісно з ним в еквімолярних концентраціях [81]. Він є стабільним у плазмі крові при кімнатній температурі та легким і надійним у вимірюванні.

Коцептин виділяється у кров'яне русло одразу після ГІМ [82]. Між рівнем коцептину при шпиталізації та тяжкістю ГСН у хворих ГІМ відзначається вірогідний прямий кореляційний зв'язок. У дослідженні Жукової А.В. [83] визначено пороговий прогностичний рівень коцептину у розвитку ГСН у перші 3 години від початку больового синдрому для хворих з ГКС без елевації

сегменту ST, що склав 2,95 нг/мл. Рівень копептину вище порогових значень був вірогідним предиктором розвитку тяжкої ГСН та незалежним прогностичним фактором розвитку кінцевої точки.

У дослідженні LAMP [84] порівнювали прогностичне значення копептину та NTproBNP у хворих, які перенесли ГІМ. Залежно від рівня маркерів хворих розподілили на 3 групи, кожна з яких мала різний ризик розвитку смерті від будь-якої причини і СН. При рівні обох показників нижче медіани (менше 90 пмоль/л для NTproBNP і менше 7 пмоль/л для копептину) відзначався низький ризик розвитку ускладнень. Якщо тільки один з маркерів перевищував рівень медіани, ризик розвитку ускладнень вважався проміжним, а якщо рівні обох тестів - реєстрували високий ризик несприятливих подій. Узагальнюючи результати дослідження, автори відзначили, що копептин є незалежним предиктором смертності від загальних причин та прогресування СН у хворих на ГІМ. Проте точність прогнозу підвищується при сумісному використанні копептину та NTproBNP [85].

Доведена вірогідна асоціація рівня копептину з рівнем глікемії [86]. Проте вазопресин не чинить прямого впливу на метаболізм глюкози. Його ефект є вторинним, за рахунок дії інших, пов'язаних з ним гормональних систем, наприклад інсуліноподібного фактору росту та кортизолу [87]. У дослідженнях [88-89] копептин описується як предиктор несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ГІМ, як із супутнім діабетом, так і без нього. Smaradottir MI зі співавт. [18] порівнювали прогностичне значення копептину у хворих на ГІМ з вперше діагностованими порушеннями вуглеводного обміну та нормальним рівнем глюкози. Доведено, що рівень копептину у хворих з ГГ був вірогідно вищим ніж у групі нормоглікемії та визначався як предиктор несприятливого прогнозу протягом 10 років. У висновках акцентовано увагу на те, що підвищений рівень копептину є маркером стресу, а не діє як патогенетичний чинник порушення метаболізму глюкози.

Таким чином, дослідження рівня копептину у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ є перспективним з метою удосконалення



діагностики, прогнозування перебігу захворювання та лікування таких пацієнтів. Подальшого вивчення потребує визначення вмісту копептину залежно від виду ГГ та факторів, що впливають на його рівень.

#### **1.4 Структурно-функціональні зміни серця у хворих на Q - інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю з гіперглікемією**

Ехокардіоскопія (ЕХО-КС) - інформативний і широко доступний метод діагностики у пацієнтів з ГІМ, ускладненим ГСН. Він забезпечує інформацію про розмір камер серця, систолічну та діастолічну функцію шлуночків, наявність порушень локальної скоротливості, товщину стінок, функцію клапанів і тиск в ЛА [90-92], що має вирішальне значення в діагностиці та призначенні патогенетичного лікування.

Систолічна дисфункція ЛШ, яка є частим наслідком Q-ІМ є сильним предиктором розвитку ГСН. Однак, зниження фракції викиду ЛШ не завжди супроводжується клінічними проявами ГСН. Згідно з результатами досліджень, систолічна дисфункція у хворих на ГІМ супроводжується розвитком клінічних ознак ГСН у 30–40 % випадків. У половини хворих вона прогресує чи маніфестує в ХСН, а у 20–30 % пацієнтів зменшується чи повністю зникає на тлі лікування [93].

З іншого боку, клінічна картина ГСН може розвиватися і у хворих зі збереженою ФВЛШ [94]. Такі хворі мають кращий прогноз, у порівнянні з хворими з систолічною дисфункцією [95]. При вивченні особливостей кардіогемодинаміки при ГСН зі збереженою ФВЛШ [13], у хворих з ГСН кінцево-сistolічний індекс (КСІ) був вірогідно вищим на першу та третю добу ГІМ, у порівнянні з хворими без клінічних ознак ГСН.

У хворих, перебіг ГІМ яких ускладнюється формуванням систолічної дисфункції або розвитком ГСН, частіше діагностують різні види порушень вуглеводного обміну. У дослідженні Vijaya K. V. [96] у групі пацієнтів зі

зниженою ФВЛШ частка хворих на ЦД була вірогідно вищою (45,2 %), ніж у групі із збереженою ФВЛШ (30,2 %).

Доведено вплив ГГ на розміри камер серця у хворих з ГІМ, ускладненим ГСН на тлі порушень вуглеводного обміну. Так у хворих на ЦД в анамнезі та зі стресовою ГГ КДР вірогідно вищий, ніж у хворих з нормоглікемією [60].

При аналізі гендерних особливостей кардіоремоделювання у гострому періоді Q-ІМ на тлі ЦД 2 типу не виявлено вірогідних відмінностей структурно-функціональних показників серця в залежності від статі. Проте у чоловіків частіше реєструвались порушення скоротливої здатності міокарда за типом дискінезії. У всіх хворих на ЦД відзначено відсутність компенсаторного гіперкінезу ЛШ, що свідчить про багатосудинне ураження і є несприятливою прогностичною ознакою [97].

Порівняння результатів ЕХО-КС у пацієнтів з Q-ІМ і ЦД 2-го типу з хворими без порушення вуглеводного обміну підтверджує негативний вплив ГГ. У пацієнтів з ЦД 2 типу в анамнезі реєструвалося збільшення розмірів ЛП, товщини міжшлуночкової перетинки, ІММЛШ і зниження ФВЛШ. Частота мітральної регургітації I-II ступеня на тлі ГГ склала 37,3 %, та була вірогідно вищою, ніж у хворих з нормальним рівнем глікемії (23,4 %) [98].

Аналіз величини ФВЛШ у пацієнтів в гострому періоді ІМ та при віддаленому спостереженні показав вплив ГГ при шпиталізації на систолічну функцію серця. У підгрупі з ГГ при шпиталізації, без порушень вуглеводного обміну в анамнезі, у порівнянні з підгрупою з нормоглікемією, відзначалась більш низька фракція викиду (44,4 % проти 47,8 %) як в гострому періоді, так і через 6 місяців спостереження (47,2 % проти 50,3 %). Це свідчить, що ГГ може бути маркером гіршого прогнозу у хворих на ІМ, в результаті прямого впливу на скоротливу здатність серця [99].

У дослідженні Bauters С. зі співавт. [100] при спостереженні хворих зі стресовою ГГ протягом одного року продемонстровано збільшення кінцевого діастолічного (КДО) та кінцевого систолічного об'ємів (КСО), в той час як у пацієнтів з нормоглікемією КДО та КСО залишилися незмінними. Показники

діастолічної та систолічної функції ЛШ істотно не змінилися. За даними іншого дослідження [101] змін КДО протягом одного року після ГІМ, у хворих з нормоглікемією відзначено суттєве збільшення КДО у 17 % спостережених, у хворих на ЦД – у 91 %, а у хворих зі стресовою ГГ – у 100 % пацієнтів. За допомогою множинного логістичного регресійного аналізу, стресова ГГ була незалежним предиктором ремоделювання ЛШ із скоригованим ВШ 2,167 (95 % ДІ 2,001 – 2,333).

У дослідженні Jensen CJ зі співавторами [102] ГГ при шпиталізації діагностовано у 35 % хворих на Q-ІМ. У порівнянні з хворими групи нормоглікемії вони мали вірогідно нижчу ФВЛШ (38,6 % проти 47,5 %), більший КСО (88,8 мл проти 72,3 мл) та більшу зону некрозу міокарда. ГГ при шпиталізації була незалежним фактором ризику наявності та розвитку мікросудинної обструкції.

ГГ впливає не тільки на структурно-функціональний стан серця, а і на його електричну активність. Результати досліджень електрофізіологічних властивостей міокарда Кожухова С.М зі співавторами [13] встановили, що у хворих на ГІМ за наявності ГСН на першу добу захворювання реєструвалися вірогідно вищі значення показника низькоамплітудних сигналів (LAS) —  $25,47 \pm 1,51$  мс проти  $21,57 \pm 0,84$  мс та нижчі значення показника середньоквадратичної амплітуди QRS (RMS) —  $34,69 \pm 2,21$  мс проти  $46,62 \pm 1,90$  мс. Ця закономірність зберігалася і на десяту добу ГІМ. Слід зауважити, що на першу добу захворювання показники варіабельності серцевого ритму не відрізнялися, а на десяту добу встановлено більш виражене зниження спектральних показників і нижчі значення стандартного відхилення RRC у хворих з клінічними ознаками ГСН. До того ж на десяту добу спостерігалися вищі значення тривалості корегованого інтервалу QT —  $46,36 \pm 2,61$  мс проти  $37,45 \pm 1,53$  мс.

Існують данні [103], щодо можливостей діагностики ГСН у хворих на ГІМ за допомогою ЕКГ в залежності від відхилення тривалості інтервалу QT від належної величини і систолічного відхилення (відношення систоли до кардіоциклу, що відображає оптимальний режим роботи серця до золоті

пропорції). Автори стверджують, що використовуючи ЕКГ, можна визначити наявність і ступінь тяжкості ГСН та простежити динаміку її перебігу.

У дослідженні Sanjuan R. зі співавторами [104], при рівні глюкози  $> 10$  ммоль/л хворі на ГІМ мали значно більший ризик розвитку шлуночкових аритмій під час перебування у стаціонарі, ніж хворі без порушення вуглеводного обміну. У групі пацієнтів 18–45 років з первинним ГІМ, рівень глюкози при шпиталізації був незалежним предиктором розвитку шлуночкових аритмій. ГГ при ГІМ асоціюється з підвищеною поширеністю фібриляції передсердь, незалежно від виду порушень вуглеводного обміну (вперше виявлений ЦД, гіперглікемія натще або раніше діагностований ЦД) [105]. У проспективному дослідженні 834 пацієнтів із ГІМ [106] виявлено асоціацію ГГ при шпиталізації з частотою розвитку шлуночкової тахікардії, шлуночкової фібриляції, АВ-блокади різного ступеня та блокади ніжок пучка Гіса. Можливими механізмами, що призводять до підвищення ризику фібриляції шлуночків у хворих з ГГ, є вища концентрація вільних жирних кислот та розвиток інсулінорезистентності, які індукують аритмії шляхом пошкодження мембран кардіоміоцитів та перевантаженням клітин кальцієм [107].

Отже, за даними літератури доведено вірогідний вплив ГГ на структурно-функціональний стан серця хворих на ГІМ. Однак особливості змін кардіогемодинаміки у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН залежно від виду ГГ та зв'язок виявлених змін з варіабельністю ГП потребують подальшого дослідження.

### **1.5 Сучасна тактика лікування Q-інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю у хворих з гіперглікемією**

Основними групами препаратів, що використовують для невідкладної терапії ГІМ, є нітрати, наркотичні анальгетики, антикоагулянти, дезагреганти (аспірин, клопідогрель),  $\beta$ -адреноблокатори (за відсутності протипоказань), іАПФ або БРА, статини, петльові діуретики, АМР та інотропні засоби (дофамін,

левосимендан) за наявності показань. Всім хворим, що не мають можливості бути вчасно доставлені до центру черезшкірних коронарних втручань та за відсутності протипоказань, в якості метода реваскуляризації рекомендована СТЛТ [22], ефективність якої доведена у багатьох крупних дослідженнях [48, 108-109]. Однак, чи зіставний ефект СТЛТ у хворих з нормальним та порушеним вуглеводним обміном, залишається питанням дискусій, оскільки існують дані про негативний вплив ГГ на результативність СТЛТ [110].

Метою невідкладної терапії хворих з ГСН є стабілізація гемодинаміки, проте адекватна подальша планова терапія потрібна для профілактики рецидивів та покращення прогнозу [48]. Внутрішньовенні петльові діуретики та внутрішньовенні нітрати ефективно знижують кінцево-діастолічний тиск і зменшують застій у малому колі кровообігу та задишку. Для посилення діурезу або з метою боротьби з резистентністю до сечогінних засобів, можливе використання подвійної блокади нефрону петльовими діуретиками у комбінації з тіазидними діуретиками або натрійуретичними дозами АМР. Торасемід - найбільш ефективний з сучасних петльових діуретиків. Зменшуючи реабсорбцію іонів натрію, калію і хлору, він одночасно блокує ефекти альдостерону, що дозволяє знизити екскрецію калію, на відміну від фуросеміду. У проспективному дослідженні було продемонстровано достовірне зниження серцево-судинної смертності на 53 % і загальної смертності на 41 % під час терапії торасемідом [111-112].

Після стабілізації гемодинаміки у пацієнтів з ГСН необхідним є вплив на систему ренин-ангіотензин-альдостерону та симпатичну нервову систему, як основних ланок патогенезу захворювання. З цією метою використовують іАПФ або БРА, АМР, пероральні діуретики та  $\beta$ -адреноблокатори [74].

Спіронолактон – неселективний АМР, що довів свою ефективність у дослідженні RALES, де до стандартної терапії хворих з тяжкою хронічною СН додавали спіронолактон у дозі 25-50 мг / добу або плацебо. Через 3 роки у групі спіронолактону загальна смертність знизилася на 30 %, а потреба в стаціонарному лікуванні - на 35% [113]. Незважаючи на доведену ефективність,

призначення спіронолактону обмежене прогестиновою та антиандроеновою побічною дією. Крім того, при вивченні впливу спіронолактону у хворих на ЦД [114], спостерігалось підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну, кортизолу та погіршення ендотеліальної функції, у порівнянні з еплереноном, що пояснюють більшим ризиком гіперкаліємії. Еплеренон - селективний інгібітор альдостерону, використання якого рекомендовано у хворих з СН, після перенесеного ГІМ та артеріальною гіпертензією [115]. Встановлено, що низька доза еплеренону (25 мг/добу) на рівні з середніми і високими дозами забезпечує помітне зниження смертності та захворюваності в ранньому постінфарктному періоді. Кардіопротективний ефект еплеренону у хворих на ІМ пояснюють уповільненням раннього електричного і структурного ремоделювання ЛШ. Він перешкоджає процесу постінфарктного ремоделювання серця, запобігаючи реактивному фіброзу в ділянках, віддалених від зони некрозу, але не впливає на процеси формування постінфарктного рубця [116].

Ефективність еплеренону вивчали у міжнародному багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні EPHESUS [117]. 6642 пацієнтам з ГІМ, що мали ознаки ГСН і систолічної дисфункції ЛШ, на тлі стандартної терапії додатково призначали еплеренон впродовж 16 місяців. Хворих включали у дослідження у гострому періоді ІМ за умов клінічної стабілізації. За результати дослідження встановлено вірогідне зниження загальної, серцево-судинної смертності та ризику госпіталізацій з приводу СН на тлі призначення еплеренону. Ефект терапії еплереноном досягається вже на ранніх термінах після ІМ, що підтверджено зниженням ВР загальної смертності на 30-у добу захворювання на 31 %. У метааналізі EPHESUS не виявлено істотного зв'язку між ефективністю лікування еплереноном і рівнями ГГ. Це дозволяє припустити, що ефект еплеренону не залежить від наявних порушень вуглеводного обміну. U-подібна залежність між рівнем ГГ і смертністю була постійною незважаючи на те, приймали пацієнти плацебо або отримували лікування еплереноном [118].

Результати дослідження EPHESUS, в тому числі аналіз ризику несприятливих подій у ранньому періоді після ІМ, стали підставою для

включення еплеренону в рекомендації з лікування хворих на ГІМ [119]. За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2016 [74], еплеренон необхідно призначати пацієнтам з ГІМ, які мають клінічні ознаки СН (II-III клас по Killip) або хворим з ФВЛШ < 40 %. Прийом еплеренону повинен починатися після стабілізації параметрів гемодинаміки, як засіб вторинної профілактики ускладнень [120-121].

Призначення іАПФ показано хворим в ранньому постінфарктному періоді за наявності зниженої ФВЛШ або клінічних проявів СН. За результатами досліджень SAVE, AIRE і TRACE, де іАПФ включали до терапії у гострому періоді ІМ, встановлено зниження ВР смерті на 26 %, повторної шпиталізації на 27%, повторного ГІМ на 20 % та ККТ на 25 %, у порівнянні з групою плацебо. Вивчення ефективності призначення іАПФ у хворих на ГІМ на тлі ЦД [122], встановило вірогідне зниження ризику несприятливих подій на 47 %. Аналізуючи переваги терапії іАПФ або БРА у хворих на ГІМ і СН або систолічну дисфункцію ЛШ, проведене дослідження VALIANT [123]. Первинна кінцева точка смертності від усіх причин не відрізнялась у групах валсартану (19,9 %), каптоприлу (19,5 %) та їх комбінації (19,3 %), але припинення лікування частіше відзначалося в групі каптоприлу. За результатами дослідження M. Juhanі Junttila зі співавторами [124], терапія іАПФ або БРА у хворих на ЦД вірогідно впливала на ризик раптової серцевої смерті після ГІМ (ВР 0,72). Таким чином, БРА не поступаються в ефективності іАПФ та є альтернативою за умови неможливості їх використання.

Призначення  $\beta$ -блокаторів показано в якості тривалої терапії при ГКС, після реваскуляризації міокарду та у хворих з дисфункцією ЛШ за відсутності протипоказань [125]. Терапія  $\beta$ -блокаторами, розпочата одразу після ГІМ призводить до зниження ризику смертності впродовж року до 30 %, а подальше продовження терапії не підтвердило вірогідної ефективності [126]. Немає однозначної думки, щодо призначення  $\beta$ -блокаторів хворим на ГІМ на тлі ЦД та порушень вуглеводного обміну, через їх вплив на метаболізм глюкози. Дослідження Bangalore S. зі співавторами [127] засвідчило вірогідне підвищення

ризик розвитку ЦД у хворих, що отримували  $\beta$ -блокатори, у порівнянні з плацебо. У дослідженні Charlotte G. McDonald зі співавторами [128], що вивчали ефективність терапії  $\beta$ -блокаторами у хворих після ГІМ на тлі ЦД, відзначено зниження кількості випадків смерті на тлі призначення  $\beta$ -блокаторів у порівнянні з групою контролю (18,5 % проти 38,5 %,  $p < 0,001$ ). Однак при багатовимірному аналізі поліпшення виживаності або зниження ризику повторної шпиталізації у групі  $\beta$ -блокаторів не підтвердилось. При дослідженні впливу  $\beta$ -блокаторів з вазодилатуючими властивостями у хворих літнього віку, що перенесли ГІМ на тлі ЦД 2 типу, не встановлено вірогідної різниці за рівнем смертності у порівнянні з атенололом, бісопрололом та метопрололом. Їх використання знижувало ризик повторних шпиталізацій, пов'язаних з декомпенсацією ЦД, проте ризик повторних шпиталізацій з будь-яких інших причин підвищувався [129].

На сьогоднішній день немає обмежень у призначенні високо каріоселективних  $\beta$ -блокаторів у хворих з метаболічним синдромом або ЦД, оскільки їх вплив на вуглеводний та ліпідний обмін є мінімальним [130]. У досліджень COMET [131], призначення  $\beta$ -блокаторів з вазодилатуючим ефектом навіть знижувало ризик прогресування діабету у хворих з ПТГ та СН. Згідно рекомендацій ЄТК [22] ефективність та безпека призначення статинів,  $\beta$ -блокаторів та іАПФ у хворих на ГІМ не зменшується в залежності від наявності супутнього ЦД.

Однією з важливих проблем терапії ГІМ, ускладненого ГСН, є контроль глікемії у хворих з порушенням вуглеводного обміну. Згідно рекомендацій Американської Асоціації Серця (АНА), рівень глікемії у хворих з ГІМ має бути наближений до рівня хворих, без порушень вуглеводного обміну, доки є можливість уникнути гіпоглікемії. Запропонований діапазон глюкози в плазмі має підтримуватись на рівні 5,0-7,77 ммоль/л. За умов неможливості підтримувати глікемію на рекомендованому рівні, через організаційні, медичні або соціальні фактори, допустимо її періодичне підвищення до 10 ммоль/л. Додатково у хворих з ГІМ та без ЦД в анамнезі має бути проведена оцінка стану



вуглеводного обміну з метою визначення виразності метаболічних порушень та виявлення причини ГГ до виписки зі стаціонару. До рекомендованих методів обстеження відносять оцінку рівня глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) та результати перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) [26].

Аналіз діагностичної цінності ПТТГ у хворих з ГІМ дозволив встановити, що при позитивному тесті та діагностиці ЦД на 4-5 день хвороби, у 93 % обстежуваних аналогічні зміни вуглеводного обміну діагностуються при повторному обстеженні через 12 місяців [132]. Спільне керівництво по діабету, предіабету і кардіоваскулярним захворювань, запропоноване ЄТК та Європейською асоціацією з вивчення Діабету (ESC/EASD), рекомендує проведення ПТТГ всім хворим з верифікованими кардіоваскулярними захворюванням при відсутності ЦД в анамнезі [133]. Виконання ПТТГ рекомендовано хворим у гострій фазі ІМ, бо жодна інша методика не має достатньої чутливості, для визначення ПТГ [134].

Вибір стратегії лікування та гіпоглікемічних препаратів у хворих на ГІМ є предметом тривалих дебатів, а результати проведених досліджень діаметрально протилежні.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) обстежено 1240 пацієнтів з ЦД в анамнезі або вперше виявленим ЦД та ГКС з елевацією сегменту ST. Хворих розподілили на групи в залежності від інтенсивності цукрознижувальної терапії. Перша група протягом 24 годин від моменту надходження до стаціонару отримувала безперервну інфузію глюкозоінсулінової суміші, з подальшим переведенням на режим підшкірних ін'єкцій інсуліну тривалістю до 3 міс. Група контролю залишалася на традиційній терапії пероральними цукрознижуючими препаратами різних груп. Кардіологічна допомога між групами не відрізнялася [135]. Надалі відзначалося значне зниження глікемії у пацієнтів, які отримують інфузію глюкозоінсулінової суміші ( $9,6 \pm 3,3$  ммоль/л) в порівнянні з групою контролю

( $11,7 \pm 4,1$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ). Смертність протягом 3,4 року склала 33 % в групі інтенсивного контролю і 44 % в групі пероральної цукрознижувальної терапії ( $p < 0,011$ ). На підставі отриманих даних зроблено висновок, що інсулінотерапія, розпочата в ранні терміни ГІМ, може поліпшити виживання хворих у порівнянні зі стандартним лікуванням ЦД при досягненні однакового рівня глюкози в крові.

На противагу вищенаведеним даним, CREATE-ECLA – найбільше міжнародне дослідження, в якому було включено 20 201 рандомізованих пацієнтів, не виявило вірогідних відмінностей між інфузією глюкозоінсулінокалієвої суміші протягом 24 годин або стандартною терапією, щодо їх впливу на смертність, зупинку серця і кардіогенний шок у пацієнтів з Q-ІМ [136].

У продовженні дослідження DIGAMI 1 – DIGAMI 2 результати не підтвердились [137]. Включені в дослідження пацієнти були рандомізовані на 3 групи: в 1-й і 2-й групах початково проводилася внутрішньовенна інфузія інсуліну, потім пацієнти з 1-ї групи переводились на режим багаторазових підшкірних ін'єкцій інсуліну в залежності від рівня глікемії, пацієнти 2-ї групи переводились на традиційну терапію. Пацієнтам з 3-й групи лікування одразу здійснювалося згідно з традиційними уявленнями, на розсуд лікаря. Після закінчення дослідження вірогідних відмінностей у рівні смертності між групами виявлено не було, після чого висновки DIGAMI 1 визначені як неперекоєнливі.

Аналізуючи пероральні цукрознижуючі препарати, що не рекомендовані для використання у пацієнтів з ГІМ та СН, забороненими до використання групами вважають тiazолідіндіони (глітазони) та бігуаніди. Завдяки своїй побічній дії, тiazолідіндіони призводять до накопичення рідини та можуть привести до погіршення стану та збільшення ризику повторних госпіталізацій у хворих з СН [138]. Що стосується метформіну, як єдиного дозволеного до застосування представника бігуанідів, згідно рекомендацій він протипоказаний до використання у хворих з ЦД та ГКС та у гострому періоді інфаркту у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку лактатацидозу на тлі тканинної гіпоксії [139].

Проте у багатьох дослідженнях, наприклад DIGAMI 2, метформін продовжував використовуватись у хворих з ЦД, що отримували його раніше (близько 25 % обстежуваних). Жодного випадку розвитку лактатацидозу зареєстровано не було [140]. Існують також дані, що у хворих з ГКС, які приймали метформін, фібриноліз був більш ефективним, за рахунок утворення тонших нитей фібрину [141]. Тому можливості використання метформіну у хворих з ГІМ широко дискутується, незважаючи на офіційні рекомендації. Остаточний вибір цукрознижувальної терапії для досягнення цільових рівней глікемії, залежить від конкретної клінічної ситуації та має бути максимально індивідуалізований [139].

Таким чином, аналіз вищенаведених літературних даних свідчить, що дослідження нових діагностичних і прогностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, показників кардіогемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та добового профілю АТ, у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ, складає основу удосконалення діагностичної та терапевтичної стратегії, що є актуальною проблемою сучасної кардіології і обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ (завідувач кафедри – д.мед.н., професор В. Д. Сиволап) у відділенні інтенсивної терапії та невідкладної кардіології для лікування хворих на інфаркт міокарда на 50 ліжок, крім того вузькопрофільна палата інтенсивної терапії – 6 ліжок КНП "Міська лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги" Запорізької міської ради у 2016 – 2020 рр.

У дослідження включено 139 хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН. Середній вік – 66 (59; 77) років, чоловіки – 83 особи (59,7 %), жінки - 56 осіб (40,3 %). Клас ГСН визначали за класифікацією Killip: Killip I – 45 пацієнтів (32,4 %), Killip II – 52 хворих (37,4 %), Killip III – 42 пацієнта (30,2 %).

До групи контролю увійшли 28 практично здорових осіб. Середній вік 61 (60;65) рік, з них чоловіки 15 осіб (53 %) жінки 13 осіб (47 %). За віком та гендерними показниками групи були зіставні та вірогідно не відрізнялися.

Критерії включення в дослідження:

- верифікований гострий Q-ІМ, ускладнений ГСН (I-III клас за Killip) у перші 24 години від початку захворювання (клінічна картина, ЕКГ-ознаки, біомаркери);
- вік понад 18 років;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення вірогідності результатів дослідження, розроблені критерії виключення:

- гострий інфаркт міокарда без зубця Q;
- рівень креатиніну плазми крові >440 мкмоль/л;
- швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/мин/м<sup>2</sup>;
- кардіогенний шок і потреба у проведенні аортальної балонної контрпульсації впродовж 72 годин до підписання інформованої згоди;

- інфекційні захворювання впродовж 3 тижнів до моменту скринінгу пацієнта;
- виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення;
- бронхіальна астма важкого персистуючого перебігу;
- онкологічні та системні захворювання;
- симптоматична артеріальна гіпертензія;
- важкі захворювання печінки і нирок, здатні самотійно вплинути на клінічний перебіг;
- індекс маси тіла (ІМТ)  $<15$  кг/м<sup>2</sup>;
- вроджені вади серця;
- відмова хворих від прийому базової медикаментозної терапії;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

В якості твердих ККТ розглядали шпитальну летальність та річну смертність, а сурогатних ККТ - повторну шпиталізацію через декомпенсацію хронічної серцевої недостатності та повторний нефатальний ГІМ впродовж року після підписання інформованої згоди. Сумарна кінцева точка річного спостереження поєднувала всі чотири ККТ.

Додатково визначена ККТ шпитального етапу спостереження, що включала настання однієї з несприятливих подій: смерть на шпитальному етапі, розвиток ГСН, зниження ФВЛШ  $< 45$  %.

Діагноз гострий Q-ІМ та ГСН встановлювали за клінічними, електрокардіографічними і біохімічними критеріями, згідно з наказом МОЗ України №455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [142].

Дані анамнезу про наявність раніше перенесеного Q-ІМ, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперліпідемії та інші були одержані під час бесіди з хворим, на підставі аналізу амбулаторних карт, витягів з медичних карт стаціонарних хворих (для хворих, які госпіталізовані повторно) та інших медичних документів.

Дизайн дослідження представлено на рисунку 2.1.

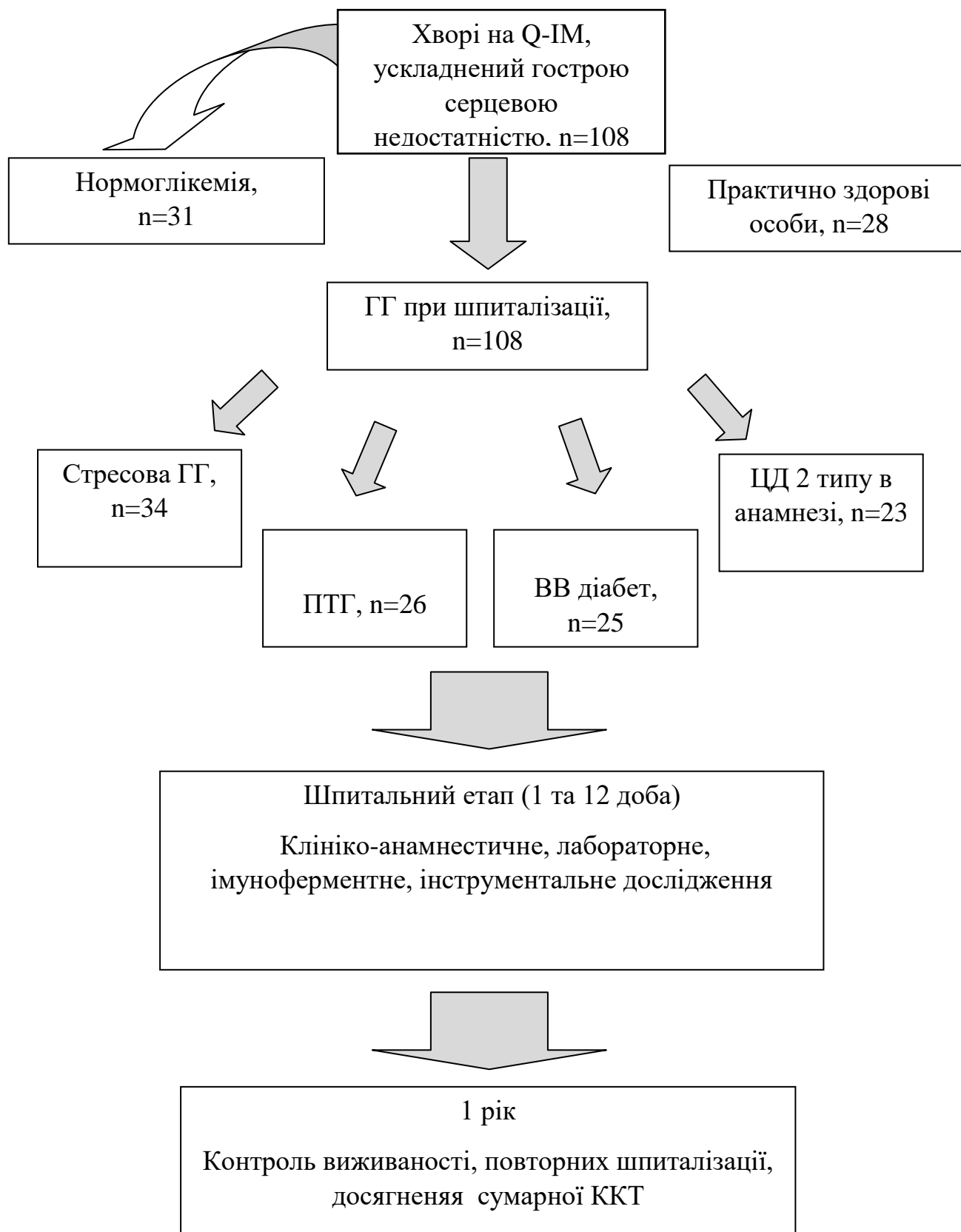


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Усі обстежені розподілені на 2 групи:

1 група (основна) - 108 хворих у яких зареєстрована ГГ при шпиталізації, віком 67 (60; 78) років, чоловіки – 55,5 % (60 осіб), жінки – 44,5 % (48 осіб);

2 група (порівняння) - 31 пацієнт з нормоглікемією віком 63 (58; 68) роки, чоловіки – 70,9 % (22 осіб), жінки – 29,1 % (9 осіб). За віком та статтю групи вірогідно не відрізнялися.

Впродовж гострого періоду хворим визначали рівень глюкози крові натще. У хворих з багаторазовим підвищенням рівня глюкози натще вище 6,1 ммоль/л діагностовано ВВ цукровий діабет 2 типу [143]. Іншим хворим з ГГ при шпиталізації та без ЦД в анамнезі з метою діагностики порушень вуглеводного обміну проведено ПГТТ на 10-12 день лікування. За результатами тесту, 108 хворих групи ГГ при шпиталізації додатково розподілені на підгрупи, в залежності від виду ГГ:

1 підгрупа (стресова ГГ) – 34 хворих зі стресовою гіперглікемією, вік - 72 (64; 78) роки, чоловіки – 58,8 % (20 особи), жінки - 41,2 % (14 осіб);

2 підгрупа (ПТГ) – 26 пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози, вік – 63 (56; 76) роки, чоловіки – 57,6 % (15 осіб), жінки - 42,4 % (11 осіб);

3 підгрупа (ВВ діабет) – 25 хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, вік – 65 (57; 74) років, чоловіки – 72 % (18 осіб), жінки - 28 % (7 осіб);

4 підгрупа (ЦД 2 типу) – 23 пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу в анамнезі, вік – 67 (61; 75) років, чоловіки – 34,7 % (8 осіб), жінки - 65,3 % (15 осіб).

Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 9 від 7 грудня 2016 р. та протокол № 3 від 06 лютого 2020 р.) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ІСН/GCP, Гельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

При аналізі віку та гендерних особливостей визначено, що хворі з підгрупи стресової ГГ були вірогідно старші на 9 років ( $p=0,08$ ), а у підгрупі ЦД

2 типу переважали чоловіки ( $\chi^2=7,01$ ;  $p=0,009$ ) у порівнянні з групою нормоглікемії. В інших групах вірогідних відмінностей не виявлено. Клінічна характеристика хворих представлена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика хворих залежно від наявності гіперглікемії при шпиталізації, n (%) або  $M \pm m$

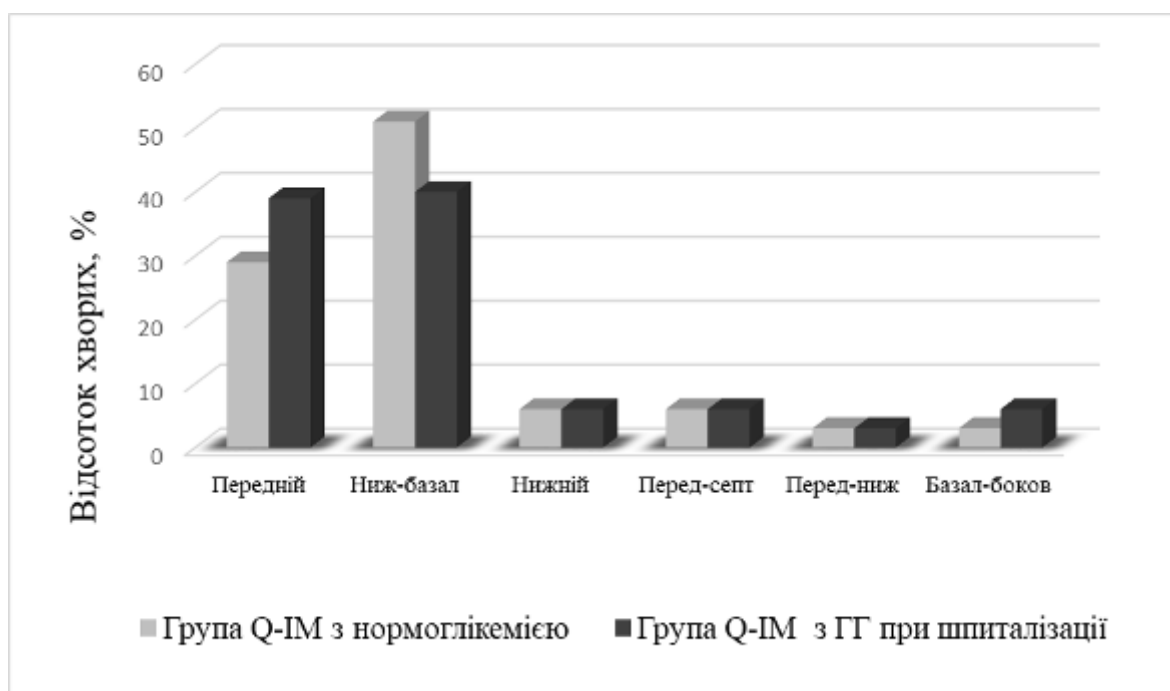
Показник	Хворі на Q-ІМ з нормоглікемією, n=31	Хворі на Q-ІМ з ГГ при шпиталізації, n=108
Гіпертонічна хвороба в анамнезі	28 (90 %)	104 (96 %)
Стенокардія напруги	9 (29 %)	25 (23 %)
Обтяжена спадковість за ІХС	18 (58 %)	72 (66 %)
Інфаркт міокарда у анамнезі	4 (13 %)	15 (14 %)
Куріння, % (n)	10 (32 %)	28 (25 %)
Декомпенсація ХСН на момент шпиталізації	4 (12 %)	23 (21 %)
Порушення ритму у анамнезі	6 (19 %)	48 (44 %)*
ІМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	$26,49 \pm 0,91$	$27,84 \pm 0,48$
Killip I	17 (54 %)	29 (26 %)*
Killip II	5 (16 %)	46 (42 %)*
Killip III	9 (29 %)	33 (30 %)
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ .		

Встановлено, що групи ГГ при шпиталізації та нормоглікемії вірогідно не відрізнялися за ІМТ та наступними даними анамнезу: наявністю гіпертонічної хвороби, стенокардії напруги, постінфарктного кардіосклерозу, декомпенсації ХСН на момент шпиталізації, курінням та обтяженою спадковістю за ІХС. Достовірні відмінності виявлено у кількості хворих з порушенням ритму у



анамнезі, яких було на 25 % більше у групі ГГ при шпиталізації ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,012$ ). У групі нормоглікемії переважав I клас ГСН за Killip ( $\chi^2=8,52$ ;  $p=0,004$ ), тоді як у групі ГГ – II клас за Killip ( $\chi^2=7,26$ ;  $p=0,008$ ). За частотою розвитку Killip III групи вірогідно не відрізнялися.

Локалізація Q-ІМ в основній групі та групі зіставлення вірогідно не відрізнялась. Характеристику хворих за локалізацією пошкодження міокарду представлено на рисунку 2.2.



Рисунк 2.2 – Локалізація інфаркту залежно від наявності гіперглікемії при шпиталізації.

Хворі отримували терапію згідно з наказом МОЗ України №455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [142], що включала оксигенотерапію, гепарини (в тому числі низькомолекулярні (НМГ)), дезагреганти (аспірин, клопідогрель), за відсутності протипоказань  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол, метопролол); після стабілізації стану іАПФ (раміприл, еналаприл) або БРА (валсартан), нітрати. Діуретики, інотропні

(дофамін, добутамін, левосимендан) та антиаритмічні препарати призначалися за наявності показань. На дошпитальному етапі всі хворі отримали навантажувальні дози аспірину 300 мг, клопідогрелю 300 мг та статинів (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг) з подальшим переходом до терапевтичних доз (20 мг або 40 мг для аторвастатину та 10 або 20 мг для розувастатину). СТЛТ проводилася при відсутності протипоказань на дошпитальному етапі або при надходженні хворого у стаціонар до 12 годин від початку захворювання. Базисна терапія по групах представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Базисна терапія залежно від наявності гіперглікемії при шпиталізації, n (%)

Показник	Хворі на Q-ІМ з нормоглікемією, n=31	Хворі на Q-ІМ з ГГ при шпиталізації, n=108
СТЛТ	12 (38 %)	21 (19 %)*
Нефракційовані гепарини	5 (16 %)	16 (14 %)
НМГ	26 (83 %)	92 (85 %)
Аспірин	27 (87 %)	102 (94 %)
Клопідогрель	25 (80 %)	106 (98 %)
Нітрати	15 (48 %)	93 (86 %)*
β-адреноблокатори	27 (87 %)	76 (70 %)
ІАПФ	18 (58 %)	55 (50 %)
БРА	9 (29 %)	17 (15 %)
Інотропні засоби	7 (22 %)	26 (24 %)
Статини	31 (100 %)	107 (99 %)
Аторвастатин/розувастатин	18 (58 %)/ 13 (42 %)	50 (47 %)/ 57 (53 %)
Петльові діуретики в/в	16 (51 %)	89 (82 %)*
Петльові діуретики per os	19 (61 %)	92 (85 %)*
Селективний АМР	12 (38 %)	33 (30 %)
Неселективний АМР	13 (42 %)	53 (49 %)
Примітка. * - вірогідність розбіжностей у порівнянні з групою нормоглікемії, p<0,05.		

Встановлено, що СТЛТ вірогідно частіше проводилась у хворих з нормоглікемією ( $\chi^2=4,938$ ;  $p=0,027$ ). Хворі з ГГ при шпиталізації частіше отримували нітрати ( $\chi^2=8,663$ ;  $p=0,004$ ), петльові діуретики внутрішньовенно ( $\chi^2=12,362$ ;  $p=0,001$ ) та per os ( $\chi^2=8,549$ ;  $p=0,004$ ). За використанням всіх інших препаратів вірогідних відмінностей між досліджуваними групами не виявлено.

З метою контролю рівня глікемії всім хворим з ГГ при шпиталізації призначена низьковуглеводна дієта (стіл № 9 за М. Певзнером). Оскільки не існує вірогідних даних щодо конкретної визначеної схеми лікування, стратегія медикаментозної корекції ГГ в кожному індивідуальному випадку визначалась лікарем спільно з пацієнтом [134]. Хворі з ЦД 2 типу в анамнезі вірогідно частіше отримували метформін ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,028$ ) та інсулін короткої дії в перші 24 години з моменту шпиталізації ( $\chi^2=7,111$ ;  $p=0,008$ ). Гіпоглікемічна терапія хворих з ВВ діабетом та ЦД 2 типу в анамнезі наведена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Гіпоглікемічна терапія хворих з ВВ діабетом та ЦД 2 типу в анамнезі, n (%)

Показник	ВВ діабет, n= 24	ЦД 2 типу в анамнезі, n= 23
Тільки дієта	2 (8 %)	-
Метформін	9 (38 %)	16 (69 %)*
Глімепірид	5 (20 %)	4 (17 %)
Гліклазид	8 (33 %)	7 (13 %)
Комбінована терапія метформіном та препаратами сульфонілсечовини	3 (13 %)	7 (30 %)
Інсулін короткої дії в перші 24 години	1 (4 %)	8 (35 %)*
Вторинно інсулінзалежний діабет	-	2 (9 %)
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p<0,05$ .		

Після виписки зі стаціонару за хворими здійснювався амбулаторний нагляд. Через 12 місяців під час телефонного контакту проводились дослідження виживаності пацієнтів, контроль досягнення ККТ.

## 2.2 Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, результатів об'єктивного обстеження і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами (наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014).

На базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) здійснювали дослідження рівня копептину у плазмі, NTproBNP та інсуліну у сироватці крові. Ліпідограму досліджували на базі біохімічної лабораторії Університетської клініки (завідуюча лабораторії доц. Горбачова С.В.). На базі біохімічної лабораторії Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя визначались рівень тропоніну I, глюкози сироватки крові. На базі інфарктного відділення та відділення для хворих з гострою коронарною недостатністю Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження: ЕКГ в динаміці, доплерехокардіоскопію, добове моніторування АТ та ЕКГ за методом Холтера.

Антропометричні дані. Вимірювали зріст хворих (см) та вагу (кг) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ, індекс Кетле,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Вага (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.1)$$

Нормальним вважали діапазон від 18,5 до 24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Електрокардіографія. Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) спокою проводили всім хворим за допомогою електрокардіографа Мідас ЕК1Т (МІДА,

Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях (3 стандартних – I, II, III, 3 підсилених однополюсних – aVR, aVL, aVF, 6 грудних – V1-V6) та у 4 додаткових відведеннях за Слапаком (S1, S2, S3, S4).

Імуноферментний аналіз виконували на 1-2 та 12 добу від початку захворювання. Визначення вмісту копептину, NTproBNP та інсуліну проводилось на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор д.мед.н, професор Абрамов А.В.). Забір цільної крові проводили з периферичної вени натще у вакуумні пробірки Vacutainer з K2 ЕДТА і інгібітором протеолізу аprotиніном (для копептину) для отримання плазми та пробірки Vacutainer для отримання сироватки крові і центрифугували протягом 15 хв на швидкості 1600 об. / хв. Отриману плазму заморожували при температурі  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , сироватку – при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  з подальшим одномоментним дослідженням всіх зразків. Визначення проводив фахівець лабораторії при особистій присутності автора за стандартними методиками у суворій відповідності до інструкцій виробника.

Дослідження зразків плазми крові на копептин проводили за допомогою набору реагентів виробництва Phoenix Pharmaceuticals методом конкурентного імуноферментного аналізу. Стандарти копептину (50 мкл), тестові зразки, позитивні контролі, 25 мкл первинних антитіл до копептину та кон'югований біотин вносили у лунки мікропланшету. Інкубували 2 години при кімнатній температурі ( $20\text{-}23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Після чотирикратної промивки за допомогою буфера для промивок по 300 мкл на лунку, у лунки додавали по 100 мкл стрептавідину, кон'югованого пероксидазою хрому і інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі ( $20\text{-}23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Після повторної чотирикратної промивки буфером додавали 100 мкл субстратного розчину тетраметилбензидину та інкубували ще 60 хвилин при кімнатній температурі ( $20\text{-}23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Ферментну реакцію зупиняли додаванням 100 мкл розчину кислоти. Інтенсивність жовтого фарбування вимірювали спектрофотометрично при 450 нм і розраховували оптичну щільність протягом 5 хвилин після зупинки реакції. Будували калібрувальну криву: по осі X відкладали концентрацію стандартів, а по осі Y – відповідне значення оптичної щільності. Концентрацію копептину в тестованих

зразках визначали за калібрувальною кривою, використовуючи програмне забезпечення для розрахунку результатів аналізу. Діапазон вимірювання - 0,12-100 нг/мл. Чутливість - 0,12 нг/мл. Референтних значень копептину у інструкції до набору не вказано.

Рівень NTproBNP в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів NTproBNP ELISA Kit («Biomedica», Словаччина). Перед початком аналізу всі реагенти досягали кімнатної температури (18-26°C). На схемі планшета відзначалися лунки бланку, стандартів, контролів та зразків. У відповідні лунки вносили по 50 мкл зразків, стандартів і контролів, виключаючи лунки, призначені для бланка. В кожну лунку, крім бланка, додавали по 200 мкл кон'югату і обережно перемішували. Стрипи накривали плівкою і інкубували протягом 3 годин при кімнатній температурі (18-26 °C). Далі плівку видаляли і промивали стріпи 5 разів за допомогою буфера для промивок по 300 мкл на лунку. Після цього в усі лунки вносили по 200 мкл ферментного субстрату. Інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі (18-26 °C) в темряві і додавали по 50 мкл стоп-розчину. Оптичну щільність лунки визначали при 450 нм з фільтром порівняння 630 нм. При розрахунку результатів оптичну щільність бланка віднімали зі значень оптичної щільності інших лунок. На основі результатів вимірювання стандартів будували калібрувальні криві, використовуючи програмне забезпечення для розрахунку результатів аналізу. Визначали результати вимірювання зразків за допомогою побудованої калібрувальної кривої. Зразки з концентрацією NTproBNP вище 640 пмоль/л розводилися і тестувалися ще раз. При розрахунку результатів враховувався коефіцієнт розведення. В якості референтних значень виробником пропонувалася медіана 5,8 пмоль/л. Фактор конверсії 1 пмоль/л = 8,475 нг/мл.

Дослідження рівня інсуліну проводили за допомогою набору реагентів Insulin Rapid AccuBind ELISA Kits (Monobind Insulin, США) методом твердофазного імуноферментного аналізу. У лунки мікропланшета вносили 50 мкл стандарту, контролю та зразків. У кожну лунку додавали 100 мкг ензимного

кон'юганту, перемішували 30 секунд та інкубували на протязі 120 хвилин при кімнатній температурі. Після трикратної промивки промивочним розчином (350 мкл на лунку) різко струшували планшетку над фільтровальним папером та видаляли залишки вологи. До кожної лунки додавали 100 мкл розчину субстрату та інкубували 15 хвилин. Потім додавали 50 мкл стоп реагенту та вимірювали оптичну щільність кожної лунки при  $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$  протягом 10 хвилин. Референтні значення запропоновані виробником набору 0,7-9,0 мкМЕ/мл.

Рівень глюкози крові. Рівень глікемії визначався у сироватці та капілярній крові на біохімічному аналізаторі Flexor E («Vital Scientific N.V.», Нідерланди) набором «Глюкоза СпЛ) колориметричним методом GOD-POD. При дослідженні рівня глюкози капілярної крові до зразка цільної крові 0,1 мл додавали 0,9 мл розчину антикоагулянту гепарину, центрифугували 10 хвилин при 1500 обертів на хвилину.

Глікемічний профіль (ГП) визначали в перші 24 години. Проводили чотирикратне визначення рівня глюкози капілярної крові о 6-00, 12-00, 17-00 та 21-00. За результатами розраховували стандартне відхилення ( $\sigma$ ) та коефіцієнт варіації ( $V_\sigma$ ) ГП за загальноприйнятими формулами [107]:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=t}^n (x_i - \bar{x})^2}, \quad (2.2)$$

Де  $x_i$  – середнє значення глікемії у певний момент часу

$\bar{x}$  - середнє значення глікемії

$n$  – кількість вимірювань;

$$V_\sigma = \frac{\sigma}{\bar{x}}, \quad (2.3)$$

Де  $\sigma$  – стандартне відхилення глікемічного профілю,

$\bar{x}$  – середнє значення глікемії

Визначення інсулінорезистентності. Для визначення інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-IR, що розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \frac{\text{рівень інсуліну сироватки (мкМО/мл)} \times \text{рівень глюкози (ммоль/л)}}{22,5} \quad (2.4)$$

Значення індексу більше ніж 2,5 визначали як інсулінорезистентність.

Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ). Тест проводили у кінці гострого періоду інфаркту на 10-12 день від початку захворювання згідно рекомендацій ВООЗ [143]. Напередодні тесту у хворих відмінявся прийом лікарських засобів, що можуть викликати підвищення рівня глікемії (кофеїн, глюкокортикоїди). Тест виконувався натще. У продовж 3-5 хвилин хворий випивав 250 мл розчину, що містить 75 грамів моногідрату глюкози (набір для проведення тесту Глюкоза-тест, виробник ТОВ «Істок-Плюс», Україна) Визначення концентрації глюкози виконують в сироватці крові до вживання розчину та через 2 години після. За норму приймають концентрацію глюкози менш ніж 7,8 ммоль/л через 2 години після вживання розчину. При концентрації глюкози від 7,8 до 11 ммоль/л, результати тесту оцінювали як порушення толерантності до глюкози. Діагноз цукровий діабет 2 типу встановлювали при рівні глюкози вище 11 ммоль/л через дві години після проведення тесту.

Тропонін I. Визначення маркерів некрозу міокарда проводили на полуавтоматичному фотоелектричному фотометрі Stat FAX 303 Plus (ЗОМЗ, Росія) за допомогою набору компанії Хема (Тропонин I-ИФА ХЕМАtest, Німечина).

Ліпідограмма. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ) визначали ферментним методом на автоматичному біохімічному фотометрі Prestige 24i (Японія) за допомогою наборів компанії PZ CORMAY S.A. (LQ CHOL; LQ TG; HDL DIRECT; LDL DIRECT, Польща) на 1 та 12 добу ГІМ.



Коефіцієнт атерогенності розраховано за формулою А. М. Клімова (1977):

$$KA = \frac{3X - \text{ЛПВЩ}}{\text{ЛПВЩ}} \quad (2.5)$$

ЕХО-КС. Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства (American Society of Echocardiography – ASE) [144] на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія), датчиком із фазовою решіткою RA230E 2-4 МГц.

Реєстрація зображення здійснювалась в М- та В-режимах із парастернальної та апікальної позиції зі швидкістю 50 см/с, в імпульсно-хвильовому і постійно-хвильовому доплер-режимах зі швидкістю 100 см/с. В положенні хворого на лівому боці визначали параметри систолічної і діастолічної функції. В позиції парастернальної довгої вісі лівого шлуночка у двомірному режимі проводили М-модальне дослідження, при якому визначали кінцево-систолічний (КСР, см) і кінцево-діастолічний розмір (КДР, см) лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя в діастолу (ЛП, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПс, ТМШПд, см) і задньої стінки (ТЗСЛШс, ТЗСЛШд, см) лівого шлуночка в систолу і діастолу. У чотирикамерній апікальній позиції здійснювали вимір поздовжнього (ЛШдв, см) і поперечного (ЛШкв, см) розміру порожнини ЛШ у систолу і діастолу. На основі отриманих даних розраховували нижчевказані показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної функції лівого шлуночка. Кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл) планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КДО} = (8 \times Ad) : 3 \times \pi \times \text{ЛШ дв}, \quad (2.6)$$

де  $A_d$  – площа порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції датчика (см<sup>2</sup>);  
 ЛШ дв – поздовжній розмір порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції  
 датчика (см). Кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл):

$$КСО = (8 \times A_s) : 3 \times \pi \times \text{ЛШС дв}, \quad (2.7)$$

де  $A_s$  - площа порожнини ЛШ в систолу в апікальній позиції датчика (см<sup>2</sup>);  
 ЛШС дв – поздовжній розмір порожнини ЛШ в систолу в апікальній позиції  
 датчика (см). Ударний об'єм (УО, мл) лівого шлуночка:

$$УО = КДО - КСО, \quad (2.8)$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (мл); КСО – кінцево-сistolічний  
 об'єм ЛШ (мл). Ударний індекс (УІ, мл/м<sup>2</sup>) лівого шлуночка:

$$УІ = УО / S, \quad (2.9)$$

де УО – ударний об'єм лівого шлуночка (мл); S – площа поверхні тіла,  
 розрахована за номограмою Дюбуа (м<sup>2</sup>). Хвилиний об'єм крові (ХОК, л/хв):

$$ХОК = УО \times ЧСС, \quad (2.10)$$

де УО – ударний об'єм лівого шлуночка (л); ЧСС – частота серцевих скорочень  
 за хвилину (уд/хв). Серцевий індекс (СІ, л/хв/м<sup>2</sup>):

$$СІ = ХОК / S, \quad (2.11)$$

де ХОК – хвилиний об'єм крові, л/хв; S – площа поверхні тіла, розрахована за  
 номограмою Дюбуа (м<sup>2</sup>).

Фракцію викиду (ФВ, %) розраховували за формулою:

$$\Phi B = (KDO - KCO) / KDO, \quad (2.12)$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл); КСО – кінцево-систоличний об'єм лівого шлуночка (мл).

Показники загальної та локальної скоротливості ЛШ оцінювали відповідно до вимог Американського ехокардіографічного товариства (ASE) [145]. Виділяли такі порушення локальної скорочувальної здатності:

гіпокінезія – скорочення радіуса сегмента в систолу порівняно з його розміром в діастолу менше ніж на 25 %;

гіперкінезія – збільшення фракції скорочення напіввісей більше ніж на 55 %;

акінезія – зменшення фракції скорочення напіввісей менше ніж на 10 %;

дискінезія – збільшення радіуса сегмента в систолу відносно його розміру в діастолу.

Для оцінки характеру ремоделювання ЛШ аналізували нижчеперераховані параметри. ММЛШ, г розраховувалась за формулою ASE:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times 1,04 \times [(KDP + T3CL\text{Шд} + TM\text{ШПд})^3 - (KDP)^3] + 0,6, \quad (2.13)$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см); ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см); ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см).

Враховуючи індивідуальні конституційні особливості досліджуваних, для більш об'єктивної оцінки наявності гіпертрофії ЛШ та її ступеня, використовували індексовану величину ММЛШ:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S, \quad (2.14)$$

де ІММЛШ (г/м<sup>2</sup>) – індекс маси міокарда лівого шлуночка; S – площа поверхні тіла, розрахована за номограмою DeBois (м<sup>2</sup>). Згідно з рекомендаціями

ASE, гіпертрофією ЛШ (ГЛШ) вважали підвищення ІММЛШ понад 115 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та понад 95 г/м<sup>2</sup> для жінок [146].

Для визначення варіанту гіпертрофії розраховували відносну товщину стінки ЛШ (ВТС ЛШ, од.) за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = (2 \times \text{ТЗСЛШд}) : \text{КДР}, \quad (2.15)$$

де ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (см); КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ (см).

Геометричні моделі лівого шлуночка визначали за рекомендаціями ASE:

- незмінена геометрія ЛШ (ВТС ЛШ <0,42, без ГЛШ);
- концентричне ремоделювання (ВТС ЛШ ≥0,42, без ГЛШ);
- концентрична ГЛШ (ВТС ЛШ ≥0,42, та наявність ГЛШ);
- ексцентрична ГЛШ (ВТСЛШ <0,42, та наявність ГЛШ).

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчався трансмітральний кровотік методом імпульсно-хвильової і постійнохвильової доплерехокардіографії з апікального доступу зі встановленням контрольного об'єму в порожнині лівого шлуночка одразу ж під стулками мітрального клапана за стандартною методикою. Його оцінку проводили під час видиху. В кожному випадку брали середнє із трьох значень. Визначалися такі показники [147]:

- максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення (пік E, см/с) - амплітуда першого піку трансмітрального кровотоку;
- максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення (пік A, см/с)
- амплітуда другого піку трансмітрального кровоплину;
- відношення E/A – відношення між амплітудами хвиль E і A;
- час ізвольомічного розслаблення (IVRT, с) – період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана (вимірюється при отриманні кривої у вихідному тракті лівого шлуночка).

За нормальні показники діастолічної функції ЛШ у дорослих приймали: E/A 1-2 ум.од., IVRT < 100 мс.

Виділяли типи діастолічної дисфункції міокарда за такими критеріями:

- діастолічна дисфункція I типу (порушення релаксації ЛШ):  $E/A < 1$ ,  $IVRT > 100$  мс;
- діастолічна дисфункція II типу («псевдонормальний» тип):  $VE/VA = 1-2$ , зменшення  $IVRT$ );
- діастолічна дисфункція III типу («рестриктивний» тип):  $VE/VA > 2$ ,  $IVRT < 60$  мс).

Під час дослідження в верхівковій 2-камерній позиції візуалізували тристулковий клапан, контрольний обсяг встановлювали в устя стулок клапана і реєстрували тристулкову регургітацію, що дало можливість непрямой оцінки ступеня легеневої гіпертензії. Систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА, мм.рт.ст.) за формулою:

$$\text{СТЛА} = 4(V_{tr})^2 + \text{РАР} \quad (2.16)$$

де  $V_{tr}$  – швидкість тристулкової регургітації;  $\text{РАР}$  – тиск у правому передсерді.

Комбіноване добове моніторування артеріального тиску та ЕКГ. Добове моніторування ЕКГ та АТ (ДМАТ) проводили за допомогою комбінованої системи холтерівського моніторування ЕС-3Н/АВР (Labtech, Угорщина) на 12 добу лікування. Тривалість дослідження складала не менш 24 годин, з реєстрацією показників АТ та ЧСС кожні 30 хвилин в денний час (з 08:00 до 22:00) та кожні 60 хвилин під час сну (з 22:00 до 08:00).

Автоматично розраховувалися середньоарифметичні значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового артеріального тиску (ПАТ), стандартного відхилення САТ і ДАТ протягом доби (24), вдень і вночі.

Артеріальна гіпертензія діагностувалася при офісному АТ  $\geq 140/90$  мм рт.ст., при проведенні ДМАТ: в денні години  $\geq 135/85$  мм рт.ст., в нічні години  $\geq 120/70$  мм рт.ст., індекс часу гіпертонії  $\geq 15$  %. Артеріальна гіпотонія діагностувалася при офісному АТ  $\leq 100/60$  мм рт.ст., при ДМАТ для денного

АТ $\leq$ 100/60 мм рт.ст., для нічного -  $\leq$ 85/47 мм рт.ст., крім того, брався до уваги індекс часу гіпотонії.

Оцінка навантаження АТ здійснювалась за індексом часу (ІЧ) гіпертензії протягом 24 годин. ІЧ розраховували як відсоток вимірювань зі значеннями САТ та ДАТ більше норми. При значенні показника більше 50 % характер підвищення АТ вважали стабільним.

Циркадний профіль АТ аналізували за добовим індексом (ДІ, %) для САТ і ДАТ, що розраховували за відношенням різниці середньоденного та середньонічного САТ або ДАТ відповідно. Виділяли чотири типи добового профілю АТ: діпер – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години (ДІ = 10 – 22 %); нон-діпер – пацієнти з недостатнім нічним зниженням АТ (ДІ = 0 – 10 %); овер-діпер – пацієнти з надмірним падінням АТ вночі (ДІ > 22 %); найт-пікер – пацієнти, у яких показники АТ вночі перевищують денні (ДІ < 0).

Варіабельність АТ обчислювалася як стандартне відхилення від середньої величини САТ і ДАТ у денний та нічний період. Нормативними значеннями для САТ вважали менше 15 мм рт. ст. у денні та/або нічні години, а для ДАТ - менше 14 мм рт.ст. в денні години і менш 12 мм рт.ст. в нічні години [148].

При аналізі ВСР використовували часові і спектральні параметри, рекомендовані Комітетом експертів Європейського товариства кардіологів. Оцінювалися такі часові показники [149]:

- SDNN, мс – стандартне відхилення (SD) величин нормальних інтервалів N-N впродовж 24 год.;

- rMSSD, мс – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N;

- pNN50% – відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс. Для спектрального аналізу ВСР використовували такі показники:

- HF – високочастотний компонент спектра (0,15-0,4 Гц). Пов'язаний з дихальною аритмією, переважно відображає активність парасимпатичного відділу ВНС;

– LF – низькочастотний компонент спектра (0,04-0,15 Гц). Відображає більш повільні коливання ЧСС, які відбуваються впродовж триваліших проміжків часу (наприклад, кількох годин або доби) і зумовлені взаємодією обох відділів ВНС;

– LF/HF – коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу, який відображає баланс активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи;

Для аналізу ознак електричної нестабільності серця у кількісному вимірі досліджували такі показники: сумарну кількість суправентрикулярних екстрасистол (SVE, еп/доб) за добу; сумарну кількість вентрикулярних екстрасистол за добу: поодиноких вентрикулярних екстрасистол (VE, еп/доб); парних вентрикулярних екстрасистол (COUPL, еп/доб); групових вентрикулярних екстрасистол (SALVO, еп/доб); вентрикулярних екстрасистол за типом бігемінії (BIGEM, еп/доб); вентрикулярної тахікардії (VTA, еп/доб).

Як маркер електричної нестабільності міокарда оцінювали тривалість корегованого інтервалу QT (QTc, мс). Важкість ішемії міокарда оцінювалась за допомогою тривалості епізодів ішемії міокарда (TI, %).

### **2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів**

Статистичний аналіз проводився із застосуванням пакета програми Statistica 13.0 («StatSoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного) або  $Me$  (Q25; Q75) (медіана з міжквартильним розмахом) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t критерію Ст'юдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі або U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок, при розподілі, що відрізняється від

нормального. Вірогідність відмінностей якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Для оцінки сили взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона, Спірмена, Гамма та  $\phi$ -коефіцієнт для оцінки зв'язку бінарних ознак.

Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve). При її побудові на вертикальній осі відкладаються значення чутливості для кожного значення ознаки (частота істинно позитивних результатів), а на горизонтальній осі – 1 мінус специфічність (частота хибнопозитивних результатів). Діагональна лінія відображає значення абсолютно неінформативного, повністю випадкового результату тесту. Криві з більшою значущістю розташовуються ближче до верхнього лівого кута графіка. Значення площі під характеристичною кривою відображає співвідношення чутливості та специфічності. Чим більше площа під ROC-кривою, тим вище прогностична значущість предиктора. Прогностичну значущість показників щодо настання несприятливих кардіоваскулярних подій (кінцевих точок) оцінювали за відносним ризиком (ВР) та відношенням шансів (ВШ) з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. ВР – відношення частоти настання результату у осіб, які зазнавали впливу фактора ризику, до частоти настання результату в осіб, що не піддавалися впливу фактора ризику. При  $ВР > 1$  ймовірність розвитку несприятливого результату в групі впливу фактора ризику вище, а при  $ВР < 1$  нижче, ніж у осіб без впливу фактора ризику. ВШ це значення дробу, в чисельнику якого, знаходяться шанси певної події для першої групи, а в знаменнику шанси того ж події для другої групи. Шансом є відношенням числа досліджуваних, що мають певну ознаку, до числа досліджуваних, у яких дана ознака відсутня. Якщо ВШ перевищує 1, це означає, що шанси виявити фактор ризику більше в групі з наявністю результату. Якщо менше 1, шанси виявити фактор ризику більше в другій групі. Тобто фактор має



зворотний зв'язок з імовірністю настання результату. При ВШ, що дорівнює 1, шанси виявити фактор ризику в порівнюваних групах однакова. Тобто, фактор не чинить впливу на ймовірність результату. Для визначення незалежних предикторів настання несприятливих кардіоваскулярних подій використовували метод логістичного регресійного аналізу або будували модель множинної лінійної регресії з визначенням коефіцієнту детермінації (R-квадрат) та еластичності ( $\epsilon$ ). Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включались до багатofакторної моделі зворотним покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Для оцінки функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейєра. Для порівняння виживаності в групах використовувався Log-rank-тест. Для всіх видів аналізу відмінності вважали вірогідними при значенні  $p < 0,05$  [150].

**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА  
Q - ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ  
НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПРИ ШПИТАЛІЗАЦІЇ**

**3.1 Особливості клінічного перебігу гострої серцевої недостатності у  
хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від стану глікемії при шпиталізації**

Особливості клінічних проявів ГСН у хворих на Q-ІМ залежно від стану глікемії представлено в таблиці 3.1

Таблиця 3.1 – Клінічні прояви гострої серцевої недостатності у хворих на Q-ІМ залежно від стану глікемії, n (%)

Показник	Нормоглікемія, n=31	ГГ при шпиталізації, n=108			
		Стрессова ГГ, n=34	ПТГ, n=26	ВВ діабет, n=25	ЦД 2 тип, n=23
1	2	3	4	5	6
Задишка	16 (52 %)	84 (77 %)*			
		26 (76 %)*	19 (73 %)	20 (80 %)*	19 (82 %)*
ЧСС>90 на хв	19 (61 %)	77 (71 %)			
		24 (70 %)	18 (69 %)	18 (72 %)	17 (74 %)
Ритм галопу	14 (45 %)	78 (72 %)*			
		27 (79 %)*	17 (65 %)	15 (60 %)	19 (82 %)*
Набухання вен шії	2 (6 %)	18 (16 %)			
		10 (29 %)*	2 (7 %)	4 (16 %)	4 (17 %)
Вологі хрипи в легенях	14 (45 %)	81 (75 %)*			
		27 (79 %)*	17 (65 %)	18 (72 %)*	19 (82 %)*

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
Сухий кашель	13 (41 %)	78 (72 %)*			
		25 (74 %)*	17 (65 %)	17 (68 %)*	19 (82 %)*
Виділення пінистого мокротиння	8 (25 %)	28 (26 %)			
		9 (26 %)	6 (23 %)	6 (24 %)	7 (30 %)
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ .					

У хворих з ГГ при шпиталізації, у порівнянні з нормоглікемією, суттєво переважали пацієнти, що мали задишку ( $\chi^2=8,169$ ;  $p=0,005$ ), ритм галопу ( $\chi^2=7,881$ ;  $p=0,005$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=8,787$ ;  $p=0,004$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=9,773$ ;  $p=0,002$ ). При стресовій ГГ частіше відзначалися задишка ( $\chi^2=4,382$ ;  $p=0,037$ ), ритм галопу ( $\chi^2=8,168$ ;  $p=0,005$ ), набухання вен шиї ( $\chi^2=5,679$ ;  $p=0,018$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=9,622$ ;  $p=0,002$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=6,665$ ;  $p=0,01$ ). У пацієнтів з ВВ діабетом переважали задишка ( $\chi^2=6,019$ ;  $p=0,015$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=6,013$ ;  $p=0,015$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=4,556$ ;  $p=0,033$ ). У хворих на ЦД 2 типу в анамнезі частіше спостерігається задишка ( $\chi^2=5,562$ ;  $p=0,019$ ), ритм галопу ( $\chi^2=7,791$ ;  $p=0,006$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=9,047$ ;  $p=0,003$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=9,047$ ;  $p=0,003$ ).

Порушення ритму та провідності серця залежно від стану глікемії представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Порушення ритму та провідності у хворих на Q-ІМ, ускладнений гострою серцевою недостатністю, залежно від стану глікемії, n (%)

Показник	Нормоглікемія, n=31	ГГ при шпиталізації (n=108)			
		Стрессова ГГ, n=34	ПТГ, n=26	ВВ діабет, n=25	ЦД 2 тип, n=23
1	2	3	4	5	6
Пароксизм ФП	1 (3 %)	19 (18 %)*			
		6 (17 %)	4 (15 %)	6 (24 %)*	3 (13 %)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6
Постійна форма ФП	–	10 (9 %)			
		3 (9 %)	5 (19 %)*	2 (8 %)	1 (4 %)
Екстрасистолія	4 (13 %)	25 (23 %)			
		7 (20 %)	8 (30 %)	5 (20 %)	5 (22 %)
ПБЛНПГ	3 (10 %)	8 (7 %)			
		3 (9 %)	2 (8 %)	–	3 (13 %)
НБЛНПГ	3 (10 %)	8 (7 %)			
		3 (9 %)	2 (8 %)	3 (12 %)	–
ПБПНПГ	1 (3 %)	4 (4 %)			
		1 (3 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	1 (4 %)
Фібриляція шлуночків	1 (3 %)	4 (4 %)			
		1 (3 %)	2 (8 %)	1 (4 %)	–
АВ блокада I-III ст	2 (6 %)	4 (4 %)			
		–	–	4 (16 %)	–
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ .					

Встановлено, що пароксизм ФП розвивався частіше у хворих з ГГ при шпиталізації ( $\chi^2=4,036$ ;  $p=0,04$ ) та ВВ діабетом 2 типу ( $\chi^2=5,461$ ;  $p=0,02$ ), ніж у хворих з нормоглікемією. У групі ПТГ переважала частота постійної форми ФП ( $\chi^2=6,535$ ;  $p=0,011$ ) у порівнянні з групою нормоглікемії.

Виявлено асоціацію наявності ГГ при шпиталізації з частотою виникнення задишки ( $\phi=+0,24$ ;  $p < 0,05$ ), ритму галопу ( $\phi=+0,24$ ;  $p < 0,05$ ), вологих хрипів в легенях ( $\phi=+0,27$ ;  $p < 0,05$ ), сухого кашлю ( $\phi=+0,27$ ;  $p < 0,05$ ), пароксизму ФП ( $\phi=+0,17$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено прямий зв'язок стресової ГГ з частотою задишки ( $\phi=+0,26$ ;  $p < 0,05$ ), ритму галопу ( $\phi=+0,35$ ;  $p < 0,05$ ), набухання вен шиї ( $\phi=+0,3$ ;  $p < 0,05$ ), вологих хрипів в легенях ( $\phi=+0,35$ ;  $p < 0,05$ ) і сухого кашлю ( $\phi=+0,32$ ;  $p < 0,05$ ). ГГ у хворих ВВ діабетом пов'язана з частотою виникнення задишки

( $\varphi=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), вологих хрипів в легенях ( $\varphi=+0,3$ ;  $p<0,05$ ), сухого кашлю ( $\varphi=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), пароксизму ФП ( $\varphi=+0,32$ ;  $p<0,05$ ). У хворих на ЦД 2 типу в анамнезі встановлено прямий зв'язок ГГ з задишкою ( $\varphi=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), ритмом галопу ( $\varphi=+0,38$ ;  $p<0,05$ ), вологими хрипами в легенях ( $\varphi=+0,38$ ;  $p<0,05$ ) та сухим кашлем ( $\varphi=+0,4$ ;  $p<0,05$ ). Встановлено асоціацію ГГ при ПТГ з наявністю постійної форми ФП ( $\varphi=+0,34$ ;  $p<0,05$ ).

Рівні глікемії при шпиталізації та варіабельність глікемічного профілю хворих на Q-ІМ, залежно від класу ГСН, представлено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Рівень глікемії та варіабельність глікемічного профілю у пацієнтів з гострим Q-ІМ залежно від класу ГСН, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Killip I, n=46	Killip II, n=51	Killip III, n=42
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	8,35 (6,6;9,2)	9,05 (8,1; 11,1)*	9,2 (7,9; 12,8)*
Стандартне відхилення ГП, од	1,07 (0,73; 1,76)	1,45 (0,93; 1,84)	1,78 (1,16; 2,50)*
Коефіцієнт варіації ГП, %	16 (11; 19)	17 (12; 21)	22 (17; 30)*#
Примітка 1. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip I, $p<0,05$ ; Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip II, $p<0,05$ .			

Найбільш суттєві зміни рівня глікемії та варіабельності ГП виявлено у хворих з III класом ГСН за Killip. У порівнянні з групою Killip I рівень глікемії при шпиталізації у групі Killip III вищий на 9 % ( $p=0,01$ ), стандартне відхилення ГП на 40 % ( $p=0,002$ ), коефіцієнт варіації ГП на 27 % ( $p=0,001$ ). У групі Killip II рівень глікемії при шпиталізації вірогідно вищий, ніж у групі Killip I на 8 % ( $p=0,004$ ), а коефіцієнт варіації ГП вірогідно нижчий, ніж в групі Killip III на 23 % ( $p=0,008$ ).

Рівень глікемії при шпиталізації ( $\gamma=+0,19$ ;  $p<0,05$ ), стандартне відхилення ГП ( $\gamma=+0,22$ ;  $p<0,05$ ), коефіцієнт варіації ГП ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ) асоціюються з класом ГСН за Killip.

Таким чином, до особливостей клінічного перебігу ГСН у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ можна віднести більш частий розвиток задишки, ритму галопу, сухого кашлю, вологих хрипів в легенях та ФП, у порівнянні з хворими з нормоглікемією. Тяжкість перебігу ГСН за Killip асоціюється з більш високим рівнем глікемії при шпиталізації та варіабельності ГП.

### 3.2 Структурно-функціональні показники серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, в залежності від стану глікемії при шпиталізації

Особливості структурно-функціональних змін серця залежно від класу ГСН за Killip представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Структурно-функціональні показники серця у хворих на Q-ІМ залежно від стадії ГСН, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Killip I, n=30	Killip II, n=46	Killip III, n=32
1	2	3	4
АО, см	3,08 (2,93; 3,24)	3,08 (2,8; 3,31)	2,97 (2,77; 3,12)
ЛП, см	3,94 (3,59; 4,40)	4,07 (3,78; 4,39)	4,43 (4,1; 4,77)* #
ПШ, см	2,33 (2,1; 2,75)	2,38 (2,11; 2,74)	2,57 (2,3; 2,84)
ТМШП, см	1,1 (1,03; 1,29)	1,16 (1,03; 1,31)	1,23 (1,07; 1,31)
КДР, см	5,64 (5,28; 5,95)	5,88 (5,34; 6,15)	5,9 (5,37; 6,34)
ТЗСЛШ, см	1,13 (0,97; 1,21)	1,11 (1,03; 1,24)	1,16 (1,03; 1,29)
КСР, см	3,76 (3,54; 4,20)	4,46 (3,91; 4,85)*	4,65 (3,82; 5,02)*
ІММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	143 (128; 161)	157 (135; 187)	188 (157; 235)* #
УО, мл	68,5 (51,1; 86,7)	56,6 (41,6; 74,6)*	56,4 (43,2; 70,5)*
УІ, мл/м <sup>2</sup>	37 (28,2; 41,9)	29,6 (21,5; 39)*	30,6 (25,8; 40,4)

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
ХОК, л/хв	4,82 (3,69; 5,95)	4,72 (3,67; 6,01)	4,81 (3,54; 5,79)
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,48 (2,07; 3,27)	2,4(2,13; 3,30)	2,42 (1,93; 3,10)
ФВ, %	56 (48; 60)	42 (39; 51)*	38 (35; 44)* #
СТЛА, мм.рт.ст.	20,2 (18,6; 26,2)	28,4 (20,2; 35,5)*	33,1 (25,2; 36,0)*
Примітка 1. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip I, p<0,05; Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip II, p<0,05.			

Найбільш виразні структурно-функціональні зміни серця виявлено у хворих з III класом ГСН за Killip. У групі Killip III розмір ЛП на 11 % (p=0,004), КСР на 20 % (p=0,0003), ІММЛШ на 24 % (p = 0,0004) і СТЛА на 39 % (p=0,0002) більше, а УО на 18 % (p=0,03), ФВЛШ на 32 % (p<0,0001) менше, ніж в групі Killip I. У пацієнтів групи Killip II КСР на 16 % (p=0,002), СТЛА на 29 % (p=0,007) більше, а УО на 17 % (p=0,04), УІ на 20 % (p=0,03 ) і ФВЛШ на 25 % (p=0,0001) менше, ніж в групі Killip I; розмір ЛП на 8 % (p=0,001), ІММЛШ на 16 % (p=0,02) менше, а ФВЛШ на 10 % (p=0,001) більше, ніж в групі Killip III.

Аналізуючи показники трансмітрального кровотоку залежно від класу ГСН, встановлено, що в групі Killip III MVE на 24 % (p=0,0001) більший, ніж в групі Killip I, та на 18 % (p=0,01), ніж в групі Killip II. Показник E/A на 45 % (p=0,0003) більше ніж в групі Killip I, та на 46 % (p=0,003) ніж в групі Killip II. IVRT на 11 % (p=0,02) менше, ніж в групі Killip II. Показники трансмітрального кровотоку у хворих на Q-ІМ залежно від стадії ГСН представлено у таблиці 3.5.

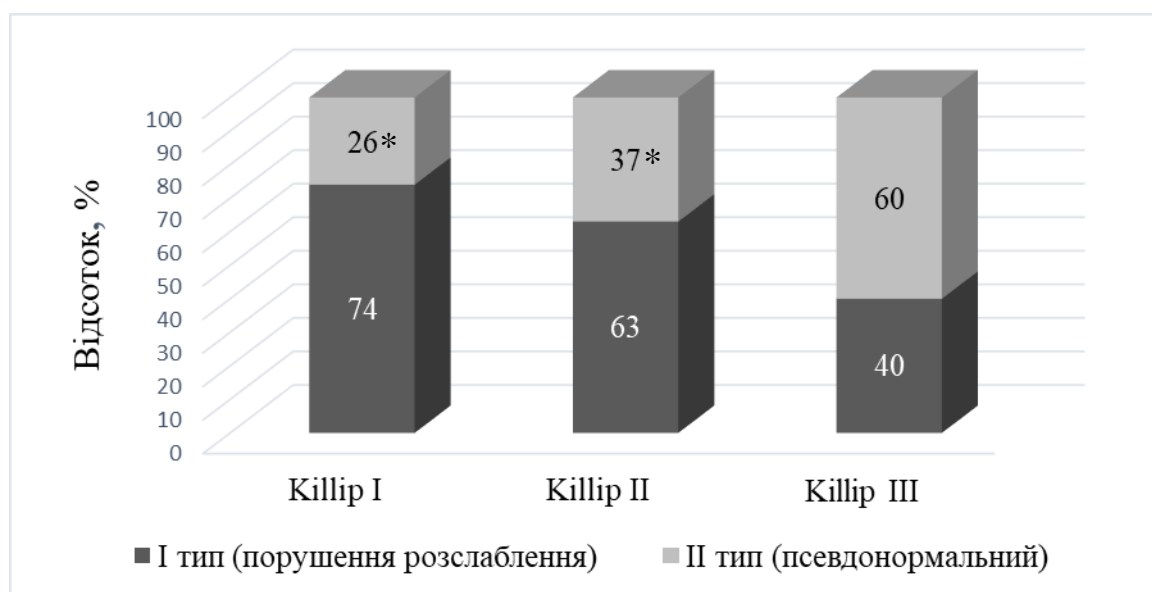
Таблиця 3.5 – Показники трансмітрального кровотоку у хворих на Q-ІМ залежно від класу гострої серцевої недостатності, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Killip I, n=30	Killip II, n=46	Killip III, n=32
1	2	3	4
MVE, см/с	0,58 (0,44; 0,72)	0,62 (0,47; 0,82)	0,76 (0,68; 0,84)* #

## Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
MVA, см/с	0,61 (0,49; 0,80)	0,67 (0,53; 0,79)	0,50 (0,40; 0,87)
E/A, у.е.	0,80 (0,67; 1,32)	0,78 (0,62; 1,51)	1,46 (0,84; 2,13)* #
IVRT, мс	108 (89; 140)	112 (95; 128)	99,5 (85; 120) #
Примітка 1. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip I, $p < 0,05$ ; Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip II, $p < 0,05$ .			

Виявлені зміни свідчать, що у хворих з ГСН класу Killip III вірогідно частіше розвивався псевдонормальний тип діастолічної дисфункції ЛШ ніж при Killip I ( $\chi^2 = 8,946$ ;  $p = 0,003$ ) та Killip II ( $\chi^2 = 4,019$ ;  $p = 0,04$ ) (рис. 3.1).



Примітка 1. \* – вірогідна різниця з групою Killip III,  $p < 0,05$

Рисунок 3.1 – Типи діастолічної дисфункції у хворих на Q-ІМ залежно від класу гострої серцевої недостатності.

Структурно-функціональні показники серця на 1 та 12 добу у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН залежно від стану глікемії представлено в таблиці 3.6



Таблиця 3.6 – Структурно-функціональні показники серця на 1 та 12 добу залежно від стану глікемії, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Нормоглікемія, n=31		ГГ при шпиталізації, n=108	
	1 доба	12 доба	1 доба	12 доба
1	2	3	4	5
АО, см	3,2 (2,9; 3,5)	3,0 (2,7;3,3)	3,1 (2,9; 3,2)	2,9 (2,7; 3,1)
ЛП, см	3,9 (3,7; 4,3)	3,9 (3,8; 4,1)	4,2 (3,8; 4,5)	4,1 (3,8; 4,4)
ПШ, см	2,4 (2,1; 2,7)	2,5 (2,2; 2,7)	2,4 (2,1; 2,8)	2,3 (2,2; 2,8)
ТМШП, см	1,23 (1,10; 1,36)	1,15 (1,10; 1,25)	1,16 (1,03; 1,31)	1,16 (1,03; 1,30)
КДР, см	5,3 (4,9; 6,0)	5,5 (4,9;6,1)	5,8 (5,3; 6,2)*	5,5 (5,2; 6,1)
ТЗСЛШ, см	1,16 (1,03; 1,30)	1,03 (1,0; 1,23)	1,15 (1,03; 1,25)	1,10 (1,03; 1,23)
КСР, см	3,95 (3,50; 4,30)	3,72 (3,04; 4,40)	4,17 (3,70; 4,80)*	4,01 (3,56; 4,65)*
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	164 (145; 202)	147 (127;180)	159 (134; 194)	167 (132; 199)
УО, мл	63 (46; 84)	56 (45; 72)	578 (46; 77)	59 (46; 74)
УІ, мл/м <sup>2</sup>	34 (26; 43)	32 (27; 39)	33 (24; 41)	31 (25; 42)
ХОК, л/хв	4,4 (3,6; 6,5)	3,8 (3,8; 4,8)	4,8 (3,6; 5,9)	4,1 (3,6; 5,6)
СІ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,3 (1,9; 3,2)	2,0 (1,8; 2,5)	2,1 (2,0; 3,2)	2,4 (1,8; 2,9)
ФВ, %	52 (44; 59)	55 (49; 65)	43 (38; 56)*	46 (42; 56)*
MVE, см/с	0,55 (0,45; 0,83)	0,63 (0,42; 0,77)	0,67 (0,50; 0,81)	0,64 (0,51; 0,85)
MVA, см/с	0,65 (0,54; 0,78)	0,58 (0,39; 0,68)	0,62 (0,47; 0,82)	0,67 (0,53; 0,76)
E/A, у.е.	0,77 (0,65; 1,61)	1,10 (0,70; 1,60)	0,83 (0,69; 1,47)	0,81 (0,68; 1,43)
IVRT, мс	118 (96; 128)	102 (89; 108)	108 (89; 128)	102 (86; 114)

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
V max АО, м/с	0,97 (0,85; 1,27)	1,10 (0,87; 1,30)	0,95 (0,73; 1,15)	1,10 (0,84; 1,42)
G АО, мм.рт.ст.	3,8 (2,9; 6,5)	4,8 (3,3; 8,0)	3,6 (2,1; 5,1)	4,9 (2,8; 8,5)
V max Т, м/с	0,49 (0,39; 0,55)	0,51 (0,41; 0,57)	0,48 (0,40; 0,58)	0,48 (0,41; 0,58)
V max ЛА, м/с	0,62 (0,52; 0,67)	0,59 (0,48; 0,73)	0,65 (0,56; 0,74)	0,66 (0,56; 0,74)
СТЛА, мм.рт.ст.	22 (19; 30)	21 (18; 28)	26,6 (20; 35)*	28 (23; 37)*
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії (p<0,05).				

Аналіз динаміки змін структурних-функціональних показників серця з 1 до 12 доби встановив, що у хворих з нормоглікемією відзначається тенденція до зменшення ТМШП на 7 % (p=0,07), ЗСЛШ на 11 % (p=0,2), КСР на 6 % (p=0,3) та збільшення КДР на 4 % (p=0,08). ФВЛШ на 12 добу вірогідно перевищувала показник в 1 добу на 5 % (p=0,02). У хворих з ГГ при шпиталізації в гострому періоді Q-ІМ спостерігалась тенденція до зменшення КСР на 4 % (p=0,2) та збільшення ФВЛШ на 7 % (p=0,2). На 1 добу КДР вірогідно перевищував показник на 12 добу на 5 % (p=0,03). Серед показників трансмітрального кровотоку у хворих з нормоглікемією в динаміці спостереження виявлено збільшення MVE (p=0,8), співвідношення E/A (p=0,2), IVRT (p=0,15) та вірогідне зменшення MVA (p=0,04). У хворих з ГГ при шпиталізації впродовж періоду спостереження суттєвих змін показників трансмітрального кровотоку не спостерігалось.

Група ГГ при шпиталізації вірогідно відрізнялась від нормоглікемії за розміром ЛШ, СТЛА та скоротливою здатністю серця. На 1 добу у пацієнтів з ГГ при шпиталізації КДР перевищував показник в групі нормоглікемії на 9 % (p=0,018), КСР на 6 % (p=0,037), СТЛА на 17 % (p=0,04), а ФВЛШ була на 17 % (p=0,008) нижчою, ніж у хворих з нормоглікемією. На 12 добу у групі з ГГ при шпиталізації зберігалось збільшення КСР на 7 % (p=0,03), СТЛА підвищилось на

25 % ( $p=0,003$ ), а ФВЛШ була вірогідно нижчою на 16 % ( $p=0,0005$ ) у порівнянні з нормоглікемією. Виявлені зміни ФВЛШ свідчать, що систолічна дисфункція частіше реєструється у хворих з ГГ при шпиталізації, ніж у хворих з нормоглікемією як в першу ( $\chi^2=4,647$ ,  $p=0,03$ ), так і на 12 добу ( $\chi^2=6.501$ ,  $p=0,01$ ) (рис. 3.2). Показники трансмітрального кровотоку між групами нормоглікемії та ГГ при шпиталізації вірогідно не відрізнялись.

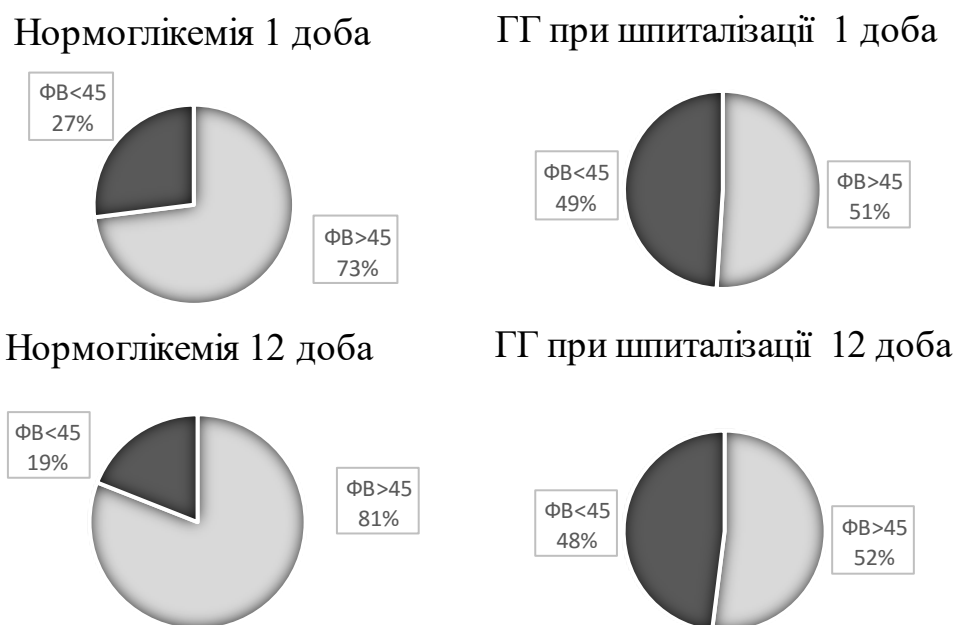


Рисунок 3.2 – Наявність систолічної дисфункції залежно від стану глікемії при шпиталізації

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на першу добу на 12 добу залежно від виду глікемії наведено у таблицях 3.7 і 3.8.

Таблиця 3.7 – Структурно-функціональні показники серця на 1 добу у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від виду ГГ, Ме (Q25; Q75)

Показники, одиниці виміру	Нормоглікемія, n=31	Стрессова ГГ, n=34	ПТГ, n=26	ВВ діабет, n=25	ЦД 2 тип, n=23
1	2	3	4	5	6
АО, см	3,15 (2,90; 3,50)	2,95 (2,75; 3,22)	3,03 (2,86; 3,20)	3,23 (3,01; 3,47)	2,99 (2,84; 3,22)

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6
ЛП, см	3,90 (3,70; 4,30)	3,91 (3,66; 4,23)	4,14 (3,86; 4,50)	4,42 (3,87;4,61)*#	4,24 (3,88; 4,46)*#
ПШ, см	2,41 (2,10; 2,70)	2,36 (2,13; 2,52)	2,49 (2,10; 2,75)	2,47 (2,18; 2,79)	2,5 (2,07; 2,90)
ТМШП, см	1,23 (1,10; 1,36)	1,15 (1,03; 1,29)	1,15 (0,97; 1,30)	1,31 (1,03;1,36)*&	1,16 (1,06; 1,31)
КДР, см	5,30 (4,90; 6,0)	5,86 (5,34;6,15)*	5,69 (5,04; 6,0)	5,77 (5,34; 6,29)	5,86 (5,30; 6,14)
ТЗСЛШ, см	1,16 (1,03; 1,30)	1,10 (1,03;1,23)	1,16 (1,03;1,23)	1,23 (1,10; 1,31)	1,11 (1,03; 1,29)
КСР, см	3,95 (3,50; 4,30)	4,17 (3,82;4,82)*	3,94 (3,47;4,80)	4,14 (3,76; 4,75)	4,64 (3,65; 4,84)*
ІММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	164 (145; 202)	144 (133; 188)	154 (135; 183)	178 (143; 206)	181 (139; 207)
УО, мл	63 (46; 84)	59 (47; 82)	58 (43; 94)	58 (47; 78)	55 (41; 69)
УІ, мл/м <sup>2</sup>	33 (26; 43)	32 (26; 41)	36 (22; 46)	34 (22; 40)	29 (20; 38)
ХОК, л/хв	4,4 (3,6; 6,5)	4,8 (3,5; 5,8)	5,4 (3,6 ;6,6)	4,6 (3,7; 5,9)	4,6 (3,6; 6,0)
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,30 (1,90; 3,20)	2,22 (1,99; 3,15)	2,42 (1,90; 3,80)	2,16 (1,97; 2,87)	2,19 (2,07; 3,20)
ФВ, %	52 (44; 59)	44 (39; 52)*	51 (39;60)	41,5 (38; 53)*	42 (36; 54)*
MVE, см/с	0,55 (0,45; 0,83)	0,65 (0,49; 0,79)	0,65 (0,47; 0,80)	0,69 (0,49; 0,81)	0,73 (0,58; 0,92)
MVA, см/с	0,65 (0,54; 0,78)	0,64 (0,47; 0,94)	0,60 (0,49; 0,80)	0,63 (0,41; 0,74)	0,55 (0,49; 0,80)
E/A, у.е.	0,77 (0,65; 1,61)	0,82 (0,68; 1,38)	0,84 (0,58;1,46)	0,89 (0,63; 2,13)	1,41 (0,75; 1,71)

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6
IVRT, мс	118 (96; 128)	103 (89; 127)	110 (85; 140)	114 (89; 127)	108 (89; 128)
V max АО, м/с	0,97 (0,85; 1,27)	0,93 (0,75; 1,12)	1,03 (0,81; 1,32)	0,94 (0,68; 1,13)	0,89 (0,59; 1,18)
G АО, мм.рт.ст.	3,8 (2,9; 6,5)	3,4 (2,1; 5,0)	4,2 (2,6; 5,2)	3,6 (1,9; 5,3)	2,9 (1,4; 4,3)
V max Т, м/с	0,49 (0,39; 0,55)	0,45 (0,38; 0,57)	0,48 (0,40; 0,58)	0,49 (0,36; 0,62)	0,48 (0,41; 0,58)
V max ЛА, м/с	0,62 (0,52; 0,67)	0,67 (0,56; 0,75)	0,65 (0,51; 0,81)	0,66 (0,57; 0,73)	0,66 (0,57; 0,73)
СТЛА, мм.рт.ст.	22,2 (18,6; 30,0)	26,6 (22,5; 33,1)	26,2 (19,5; 34,0)	23,8 (19,9; 36,6)	32,0 (9,7; 34,7)*
Примітка 1. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ ;					
Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою стресової ГГ, $p < 0,05$ ;					
Примітка 3. & - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою ПТГ, $p < 0,05$ .					

Найбільш суттєві зміни структурно-функціональних показників серця виявлено у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі: розмір ЛП на 8 % ( $p = 0,044$ ), КСР на 15 % ( $p=0,022$ ) і СТЛА на 29 % ( $p=0,03$ ) перевищували показники групи нормоглікемії, а ФВЛШ була на 19 % ( $p=0,01$ ) нижчою. У порівнянні з групою нормоглікемії, у підгрупі стресової ГГ КДР був більший на 10 % ( $p=0,02$ ), КСР на 5 % ( $p=0,046$ ), ФВЛШ меншою на 15 % ( $p=0,018$ ). У підгрупі ВВ діабету розмір ЛП на 12 % ( $p=0,007$ ) вищий показника у групі нормоглікемії, а ФВЛШ на 20 % ( $p=0,01$ ) нижча. У порівнянні з підгрупою стресової ГГ, у хворих з ВВ діабетом та ЦД 2 типу в анамнезі розмір ЛП вірогідно більший на 10 % ( $p=0,002$ ) та 5 % ( $p=0,03$ ) відповідно. У хворих з ВВ діабетом ТМШП перевищувала

відповідний показник у підгрупі стресової ГГ на 13 % ( $p=0,01$ ) та у підгрупі ПТГ на 13 % ( $p=0,01$ ).

Таблиця 3.8 – Структурно-функціональні показники серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, на 12 добу залежно від виду ГГ, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Нормоглікемія, n=31	Стрессова ГГ, n=34	ПТГ, n=26	ВВ діабет, n=25	ЦД 2 тип, n=23
1	2	3	4	5	6
АО, см	3,02 (2,70; 3,30)	2,86 (2,60; 3,0)	2,91 (2,70; 3,10)	2,95 (2,80; 3,12)	2,75 (2,55; 2,99)
ЛП, см	3,92 (3,80; 4,10)	4,10 (3,82; 4,34)	4,10 (3,85; 4,55)	4,33 (3,73; 4,78)	4,10 (3,86; 4,30)
ПШ, см	2,50 (2,20; 2,70)	2,33 (2,10; 2,65)	2,40 (2,20; 2,90)	2,39 (2,30; 2,94)	2,33 (2,10; 2,78)
ТМШП, см	1,15 (1,10; 1,25)	1,16 (1,03; 1,36)#	1,03 (0,97; 1,23)*#	1,31 (1,27; 1,35)*	1,2 (1,03; 1,36)
КДР, см	5,50 (4,90; 6,10)	5,53 (5,24; 6,0)	5,48 (4,66; 6,24)	5,76 (5,41; 6,12)	5,49 (5,17; 6,1)
ТЗСЛШ, см	1,03 (1,0; 1,23)	1,10 (1,03; 1,23)	1,10 (1,03; 1,16)#	1,24 (1,11; 1,30)*	1,11 (1,03; 1,23)#
КСР, см	3,72 (3,04; 4,40)	3,98 (3,56; 5,0)	3,72 (3,54; 4,53)	4,21 (3,93; 4,43)*	4,04 (3,60; 4,90)
ІММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	147 (127; 180)	157 (129; 193)	159 (118; 185)	186 (155; 239)	174 (137; 224)
УО, мл	56 (45; 72)	57 (46; 74)	62 (44; 76)	56 (43; 62)	65 (48; 78)
УІ, мл/м <sup>2</sup>	32 (27; 39)	30 (30; 41)	37 (25; 42)	25 (23; 36)	35 (27; 45)
ХОК, л/хв	3,8 (3,8; 4,8)	4,4 (3,6; 5,8)	4,2 (3,4; 5,6)	4,0 (3,1; 4,4)	4,7 (3,7; 5,3)
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,02 (1,80; 2,50)	2,38 (1,95; 2,64)	2,32 (1,80; 2,94)	1,91 (1,74; 2,19)	2,60 (1,90; 2,90)

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6
ФВ, %	55 (49; 65)	44 (42;53)*	49 (43; 60)*	44 (39; 53)*	45 (39; 60)*
MVE, см/с	0,63 (0,42; 0,77)	0,59 (0,54; 0,85)	0,68 (0,54; 0,85)	0,66 (0,45; 1,02)	0,60 (0,49; 0,73)
MVA, см/с	0,58 (0,39; 0,68)	0,71 (0,53;0,76)	0,66 (0,58; 0,73)	0,55 (0,5; 0,74)	0,69 (0,56; 0,86)
E/A, у.е.	1,10 (0,70; 1,60)	0,76 (0,70;1,60)	0,99 (0,64; 1,43)	0,77 (0,70; 1,80)	0,81 (0,64; 1,36)
IVRT, мс	102 (89; 108)	103 (89;125)	98 (83; 108) #	114 (110;128)	102 (76; 114)
V max АО, м/с	1,10 (0,87; 1,30)	1,09 (0,83;1,48)	1,05 (0,84; 1,18)	1,23 (0,97; 1,38)	1,27 (0,84; 1,55)
G АО, мм.рт.ст.	4,80 (3,3; 8,0)	4,75 (2,65; 8,80)	4,65 (2,90; 5,50)	6,05 (3,80; 8,30)	6,50 (2,80; 9,60)
V max Т, м/с	0,51 (0,41; 0,57)	0,45 (0,41; 0,56)	0,49 (0,40; 0,58)	0,58 (0,46; 0,62)	0,48 (0,43; 0,59)
V max ЛА, м/с	0,59 (0,48; 0,73)	0,68 (0,55; 0,74)	0,63 (0,52;0,70) #	0,75 (0,66; 0,81)*	0,62 (0,58; 0,65)#
СТЛА, мм.рт.ст.	21 (18,3; 28)	27 (23; 36)*	27 (19; 42)	28 (23; 34)*	32 (23; 36)*
Примітка 1. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ ;					
Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою ВВ діабету, $p < 0,05$ .					

В динаміці спостереження з 1 до 12 доби у хворих зі стресовою ГГ виявлено вірогідне зменшення КДР на 6 % ( $p=0,02$ ), ФВЛШ та СТЛА не змінились, а КСР зменшився на 5 % ( $p > 0,05$ ). У хворих з ПТГ відзначена тенденція до зменшення КДР ( $p > 0,05$ ), КСР ( $p > 0,05$ ) та підвищення ФВЛШ ( $p > 0,05$ ). У підгрупі ВВ діабету – до збільшення розмірів ПШ ( $p > 0,05$ ), КСР ( $p > 0,05$ ), СТЛА ( $p > 0,05$ ) та ФВЛШ ( $p > 0,05$ ). У хворих на ЦД 2 типу в анамнезі

зменшився КДР ( $p>0,05$ ), КСР ( $p>0,05$ ), підвищилась ФВЛШ ( $p>0,05$ ). СТЛА залишився незмінним.

Серед показників трансмітрального кровотоку виявлено тенденцію до зменшення IVRT ( $p>0,05$ ) у хворих з ПТГ та ЦД 2 типу в анамнезі, MVE ( $p>0,05$ ), співвідношення E/A ( $p>0,05$ ) та збільшення MVA ( $p>0,05$ ) у хворих на ЦД 2 типу. У підгрупі стресової ГГ та ВВ діабету показники трансмітрального кровотоку суттєво не змінилися.

При зіставленні показників у групі нормоглікемії та підгрупах ГГ на 12 добу, у хворих з ВВ діабетом зареєстровано збільшення ТМШП на 12 % ( $p=0,003$ ), ТЗСЛШ на 17 % ( $p=0,02$ ), КСР на 12 % ( $p=0,04$ ), V max ЛА на 21 % ( $p=0,008$ ), СТЛА на 24 % ( $p=0,02$ ) та зниження ФВЛШ на 20 % ( $p=0,003$ ). При порівнянні показників в групі нормоглікемії та підгрупі стресової ГГ виявили на 20 % ( $p=0,002$ ) нижчу ФВЛШ у хворих зі стресовою ГГ, а СТЛА був на 21 % ( $p=0,01$ ) вищим. У хворих з ПТГ ТМШП на 10 % ( $p=0,04$ ), а ФВЛШ на 11 % ( $p=0,04$ ) менші, ніж у групі нормоглікемії. У хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, СТЛА перевищував показник у групі нормоглікемії на 34 % ( $p=0,03$ ), а ФВЛШ була меншою на 18 % ( $p=0,04$ ).

Найбільш суттєву різницю структурно-функціональних показників серця між підгрупами ГГ виявлено при порівнянні показників в підгрупах ПТГ та ВВ діабету. У хворих з ПТГ ТМШП на 21 % ( $p=0,001$ ), ТЗСЛШ на 11 % ( $p=0,01$ ), IVRT на 14 % ( $p=0,03$ ), V max ЛА на 16 % ( $p=0,01$ ) менші, ніж у хворих з ВВ діабетом. Підгрупа стресової ГГ відрізнялась від підгрупи ВВ діабету за ТМШП, що була меншою на 11 % ( $p=0,03$ ). У хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, у порівнянні з підгрупою ВВ діабету ТЗСЛШ на 11 % ( $p=0,03$ ), V max ЛА на 17 % ( $p=0,01$ ) менші.

Аналіз типів ремоделювання ЛШ виявив, що на 1 добу у хворих з нормоглікемією переважав концентричний тип ремоделювання ЛШ, а серед хворих з ГГ – ексцентрична гіпертрофія. У порівнянні з групою нормоглікемії, на 1 добу ексцентрична гіпертрофія ЛШ вірогідно частіше реєструвалась у хворих з ГГ при шпиталізації ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ) та стресовою ГГ ( $\chi^2=4,916$ ;



$p=0,03$ ). В динаміці спостереження з 1 до 12 доби, у групі нормоглікемії відзначається тенденція до збільшення кількості хворих з ексцентричною гіпертрофією на 18 %, тоді як у хворих з ГГ при шпиталізації частота реєстрації ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ на 12 добу зменшилась на 7 %, у підгрупі зі стресовою ГГ – на 10 %, у хворих з ПТГ – на 2 %, при ЦД 2 типу в анамнезі на 7 %. На 12 добу за типами ремоделювання ЛШ групи нормоглікемії і різних видів ГГ вірогідно не відрізнялись.

Типи ремоделювання ЛШ залежно від стану глікемії наведено на рисунку 3.3.

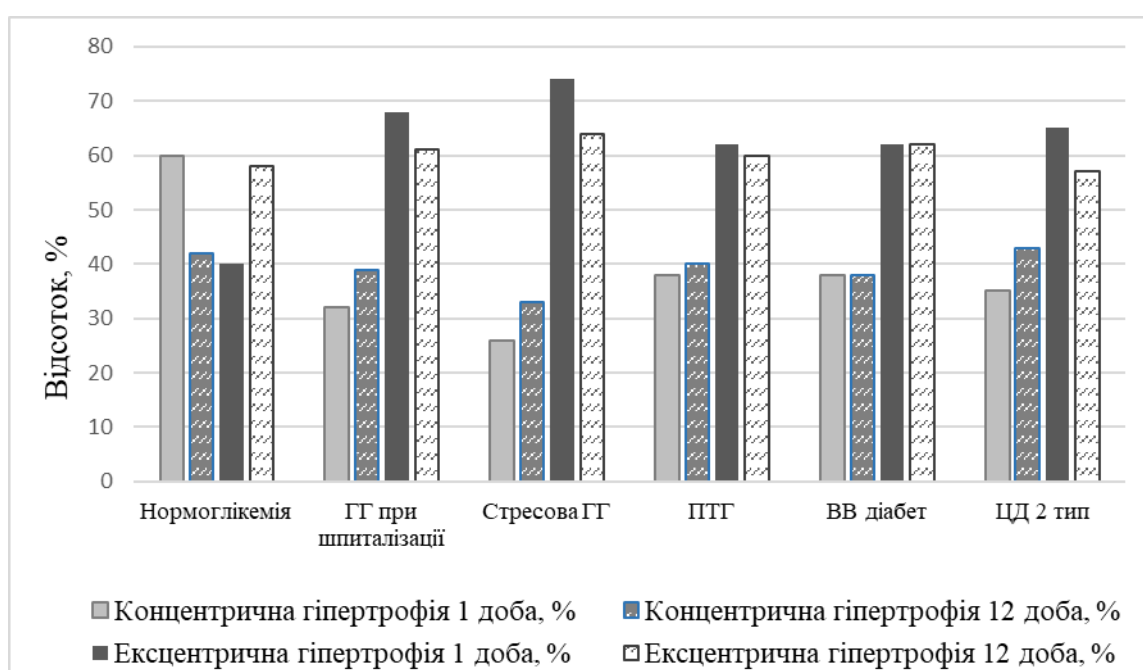


Рисунок 3.3 – Типи ремоделювання лівого шлуночка на 1 та 12 добу залежно від стану глікемії.

У хворих з нормоглікемією з 1 до 12 доби спостереження виявлена тенденція до зменшення кількості хворих з I типом діастолічної дисфункції на 14 %, а з псевдонормальним типом – збільшилась на 12 %. Серед груп з різними видами ГГ суттєвих змін кількості хворих за типами діастолічної дисфункції не встановлено. Тип діастолічної функції ЛШ між групами нормоглікемії та підгрупами ГГ вірогідно не відрізнявся. Профіль діастолічного наповнення ЛШ

у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН залежно від стану глікемії наведено у таблиці 3.9

Таблиця 3.9 – Профіль діастолічного наповнення ЛШ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від стану глікемії, n (%)

Тип діастолічного наповнення ЛШ	Нормоглікемія, n=30	ГГ при шпиталізації, n=93	Стрессова ГГ, n=30	ПТГ, n=23	ВВ діабет, n=20	ЦД 2 тип, n=20
	1 доба					
Нормальний	1 (3 %)	5 (5 %)	-	3 (13 %)	1 (5 %)	1 (5 %)
Порушення релаксації (І тип)	20 (67 %)	51 (55 %)	19 (63 %)	13 (56 %)	10 (50 %)	9 (45 %)
Псевдо-нормальний (ІІ тип)	9 (30 %)	38 (40 %)	11 (37 %)	7 (31 %)	9 (45 %)	10 (50 %)
	12 доба					
	n=26	n=64	n=18	n=20	n=12	n=14
Нормальний	1 (5 %)	3 (5 %)	-	2 (10 %)	0	-
Порушення релаксації (І тип)	14 (53 %)	35 (55 %)	11 (61 %)	10 (50 %)	7 (58 %)	7 (50 %)
Псевдо-нормальний (ІІ тип)	11 (42 %)	26 (40 %)	7 (39 %)	8 (40 %)	8 (42 %)	7 (50 %)

За результатами кореляційного аналізу серед усіх хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, встановлено вірогідний позитивний зв'язок рівня глікемії при шпиталізації з показниками Ехо-КС на 1 добу: з розміром ЛП ( $r=+0,23$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r=+0,27$ ;  $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $r=+0,25$ ;  $p < 0,05$ ) і негативний - з ФВ ( $r=-0,23$ ;

$p < 0,05$ ), вірогідний позитивний зв'язок рівня стандартного відхилення ГП з розміром ЛП ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ), КДР ( $r = +0,20$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ) ІММЛШ ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ) і негативний зв'язок з ФВ ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$ ). Позитивний зв'язок коефіцієнта варіації ГП з розміром ЛП ( $r = +0,24$ ;  $p < 0,05$ ), КДР ( $r = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r = +0,24$ ;  $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ) і негативний зв'язок з ФВ ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Наявність ГГ при шпиталізації ( $\phi = +0,21$ ;  $p < 0,05$ ) та стресової ГГ ( $\phi = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ) асоціюються з розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ.

Кореляційний аналіз показників вуглеводного обміну та структурно-функціональних змін серця на 12 добу, виявив позитивний зв'язок рівня глікемії при шпиталізації з КСР ( $r = +0,26$ ;  $p < 0,05$ ) та СТЛА ( $r = +0,3$ ;  $p < 0,05$ ), і негативний зв'язок з ФВЛШ ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Стандартне відхилення ГП мало позитивний зв'язок з ІММЛШ ( $r = +0,24$ ;  $p < 0,05$ ), негативний зв'язок з ФВЛШ ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ) та показником Е/А ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт варіації ГП має позитивний зв'язок з розміром ПШ ( $r = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ), ТМШП ( $r = +0,21$ ;  $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $r = +0,3$ ;  $p < 0,05$ ), та зворотній - з ФВЛШ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, більш високий клас ГСН за Killip асоціюється зі збільшенням КСР, КДР, розміру ЛП і ІММЛШ. При збільшенні класу ГСН спостерігається зниження скоротливої функції ЛШ, формування легеневої гіпертензії, збільшується кількість хворих з діастолічною дисфункцією за псевдонормальним типом.

В динаміці спостереження з 1 до 12 доби лікування вірогідне збільшення ФВЛШ зареєстровано тільки у хворих з нормоглікемією. У хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ, структурно-функціональні порушення серця відбувалися за рахунок збільшення КДР та КСР, СТЛА та зниження ФВ ЛШ, у порівнянні з хворими групи нормоглікемії. Найбільші розміри камер серця та низьку ФВ ЛШ серед пацієнтів з ГГ у порівнянні з нормоглікемією реєстрували: на першу добу – у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі, а на 12 добу - на ВВ діабетом. ГГ та збільшення варіабельності ГП асоціюються з формуванням систолічної дисфункції та ексцентричної гіпертрофії ЛШ на 1 добу

захворювання. За типом ремоделювання ЛШ на 12 добу групи нормоглікемії і ГГ вірогідно не відрізнялись. У пацієнтів нормоглікемією на 12 добу лікування відзначалась тенденція до збільшення кількості хворих з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції. У хворих з ГГ тип діастолічного наповнення ЛШ на 12 добу лікування суттєво не змінився і вірогідно не відрізнявся від профілю хворих з нормоглікемією.

### 3.3 Електрична активність серця та варіабельність серцевого ритму у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, в залежності від стану глікемії при шпиталізації

Показники добового моніторування ЕКГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від стану глікемії представлено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10 – Показники добового моніторування ЕКГ у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений ГСН, залежно від стану глікемії,  $M \pm m$ .

Показник, одиниці виміру	Нормоглікемія, n=31	ГГ при шпиталізації, n=108
1	2	3
Мінімальна ЧСС за увесь період, уд.за хв.	50,6±1,8	53,4±1,3
Середня ЧСС за увесь період, уд.за хв.	66,7±2,9	70±1,6
Максимальна ЧСС за увесь період, уд.за хв.	100,7±3,7	107,3±2,9
Загальна кількість шлуночкових екстрасистол, еп/доба	31,4±7,3	516,6±356,8
VE, еп/доб	27,1±6,4	521,6±353,9*
COUPL, еп/доб	6,0±2,9	9,0±5

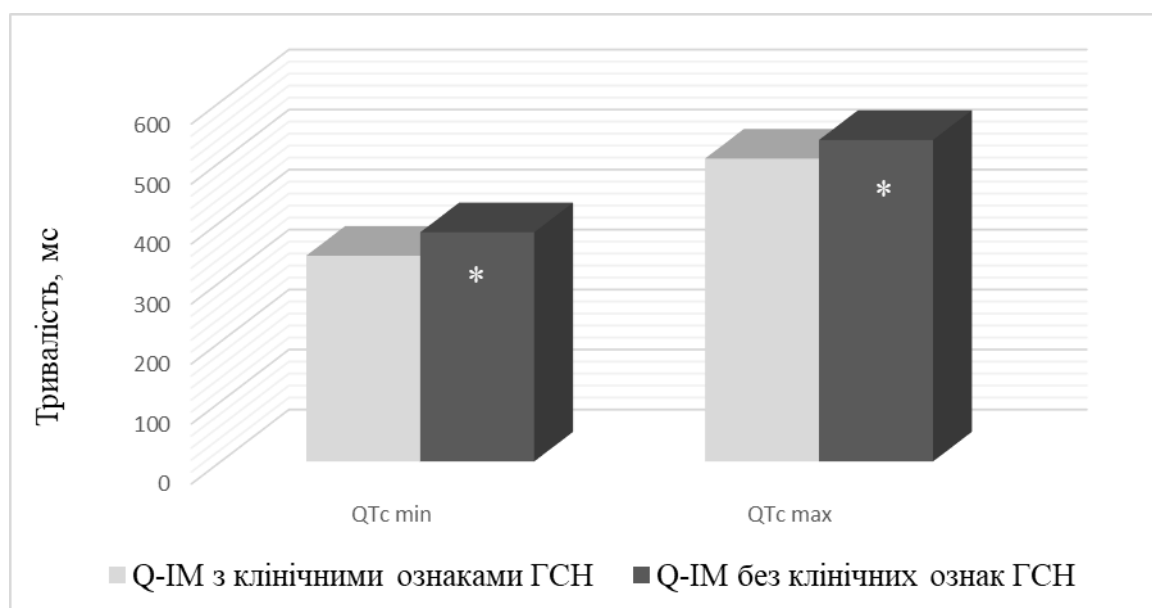
Продовження таблиці 3.10

1	2	3
SALVO, еп/доб	3,0±1,6	1,5±0,6
BIGEM, еп/доб	4,8±1,4	64,6±48,8
VTA, еп/доб	1,0±0,01	2,3±2
SVE, еп/доб	38,5±7,5	416,4±136,1*
ГП, % за добу	32,5±8,9	28,5±6,2
QTc max, мс	518,3±9,7	526,2±8,4
QTc min, мс	372,8±6,8	364,8±6,24
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ ;		

У хворих з ГГ при шпиталізації кількість VE вірогідно більша у 9 разів ( $p=0,03$ ), а SVE у 11 разів ( $p=0,002$ ). При проведенні кореляційного аналізу серед усіх хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, виявлено що рівень ГГ при шпиталізації асоціюється зі збільшенням кількості SVE ( $r=+0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та має негативний зв'язок з кількістю SALVO ( $r=-0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Стандартне відхилення ГП має позитивний зв'язок з середньою ЧСС ( $r=+0,29$ ;  $p < 0,05$ ) та QTc min ( $r=+0,30$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній зв'язок середньої сили з кількістю BIGEM ( $r=-0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт варіації ГП - позитивний зв'язок середньої сили з QTc min ( $r=+0,31$ ;  $p < 0,05$ ), QTc max ( $r=+0,27$ ;  $p < 0,05$ ) та негативний зв'язок з кількістю BIGEM ( $r=-0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

При порівнянні показників добового моніторингу ЕКГ у хворих на Q-ІМ з клінічними ознаками ГСН кількість SVE за добу склала 61 (26; 234), що в 2,7 разів більше ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих без ознак ГСН (Me склала 22,5 (9; 96) скорочень за добу). Тривалість корегованого інтервалу QTc min, у групі з

проявами ГСН, вірогідно більшою ніж у хворих без клінічних ознак ГСН на 10 % ( $p=0,0001$ ), а QT стах на 6 % ( $p=0,02$ ) (рис. 3.4).



Примітка. \*-вірогідна різниця,  $p<0,05$ .

Рисунок 3.4 – Тривалість корегованого інтервалу QTc у хворих на Q-ІМ залежно від наявності клінічних ознак ГСН.

Клас ГСН за Killip має вірогідний прямий зв'язок з кількістю SVE ( $\gamma=+0,23$ ;  $p<0,05$ ) та QTc min ( $\gamma=+0,47$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить про збільшення ризику розвитку життєво-небезпечних аритмій при тяжкому перебігу ГСН.

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН залежно від стану глікемії наведені у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 – Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від стану глікемії, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Нормоглікемія, n=20	ГГ при шпиталізації, n=37
1	2	3
SDNN, мс	104,5 (99; 120)	107 (85; 118)
RMSSD, мс	30 (28;38)	21 (14; 27)*

Продовження таблиці 3.11

1	2	3
PNN50, %	6,8 (3,1;10,3)	2,5 (0,5; 4,6)*
HF день, мс <sup>2</sup>	907,3 (463; 1585)	417 (237; 1334)
LF день, мс <sup>2</sup>	955,4 (383; 2194)	900,2 (377;1586)
HFn день, н.о.	35,9 (28,6; 56,7)	27,5 (24; 38)*
LFn день, н.о.	45,3 (21,9; 50,4)	52,6 (47,7; 56,8)*
LF/HF день, од.	1,3 (0,3; 1,8)	1,9 (1,3; 2,4)*
HF ніч, мс <sup>2</sup>	1338,8 (613; 3763)	661,5 (336; 2397)
LF ніч, мс <sup>2</sup>	1499,5 (972; 1994)	1536,8 (763; 3658)
HFn ніч, н.о.	40 (26,3; 55,7)	25,7 (19,3; 36,7)*
LFn ніч, н.о.	45,3 (29,2; 51,7)	52,3 (44,7; 57,6)*
LF/HF ніч, од	1,1 (0,5; 2)	2,1 (1,2; 2,8)*
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, p<0,05;		

Аналіз часових показників варіабельності серцевого ритму виявив що, SDNN вірогідно не відрізнялося в залежності від наявності ГГ при шпиталізації і знаходилось на нижній межі вікової норми. Показники активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи (квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між сусідніми NN-інтервалами та кількість пар сусідніх NN-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, поділене на загальне число NN-інтервалів) у групі ГГ при шпиталізації вірогідно нижчі: RMSSD на 30 % (p=0,002) та PNN50 у 2,7 разів (p=0,002).

Спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму у групі ГГ при шпиталізації показав вірогідне збільшення LFn в день на 14 % (p=0,001) та на 13 % (p=0,01) вночі. Зниження HFn в день на 23 % (p=0,01) та вночі 36 % (p=0,03). Показник LF/HF, що відображає вегетативний баланс, у групі з ГГ при

шпиталізації був вищим в день на 32 % ( $p=0,004$ ) та в 1,9 ( $p=0,02$ ) разів вночі. Результати спектрального аналізу вказують на вегетативний дисбаланс з переважанням активності симпатичної нервової системи над парасимпатичною, що є прогностично несприятливим фактором.

Кореляційний аналіз показників варіабельності серцевого ритму серед усіх хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, виявив прямий зв'язок середньої сили між рівнем глікемії при шпиталізації та LFn вдень ( $r=+0,41$ ;  $p < 0,05$ ), LF/HF вдень ( $r=+0,36$ ;  $p < 0,05$ ), LFn вночі ( $r=+0,29$ ;  $p < 0,05$ ), LF/HF вночі ( $r=+0,29$ ;  $p < 0,05$ ), та негативний зв'язок середньої сили з HF вдень ( $r=-0,3$ ;  $p < 0,05$ ), HFn вдень ( $r=-0,33$ ;  $p < 0,05$ ), HF вночі ( $r=-0,29$ ;  $p < 0,05$ ) і частотними показниками RMSSD ( $r=-0,42$ ;  $p < 0,05$ ), PNN50 ( $r=-0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Клас ГСН за Killip корелює зі збільшенням показників LFn вночі ( $\gamma=+0,36$ ;  $p < 0,05$ ) та LF/HF вночі ( $\gamma=+0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, мають більшу ектопічну активність серця, за рахунок поодиноких шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол. Наявність клінічних проявів ГСН та зростання показників варіабельності ГП у хворих на Q-ІМ супроводжується збільшенням кількості SVE на добу та тривалості корегованого інтервалу QT, що загрожує виникненням життєво-небезпечних аритмій. Зміни показників варіабельності серцевого ритму у хворих з ГГ, характеризувались переважанням активності симпатичного відділу нервової системи. Збільшення класу ГСН за Killip асоціюється з розвитком вегетативного дисбалансу та переважанням активності симпатичної нервової системи вночі.

### **3.4 Особливості добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, в залежності від стану глікемії при шпиталізації**

Особливості добового моніторингу АТ в групах нормоглікемії та ГГ при шпиталізації представлені в таблиці 3.12



Таблиця 3.12 – Показники добового профілю артеріального тиску, у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від стану глікемії,  $M \pm m$

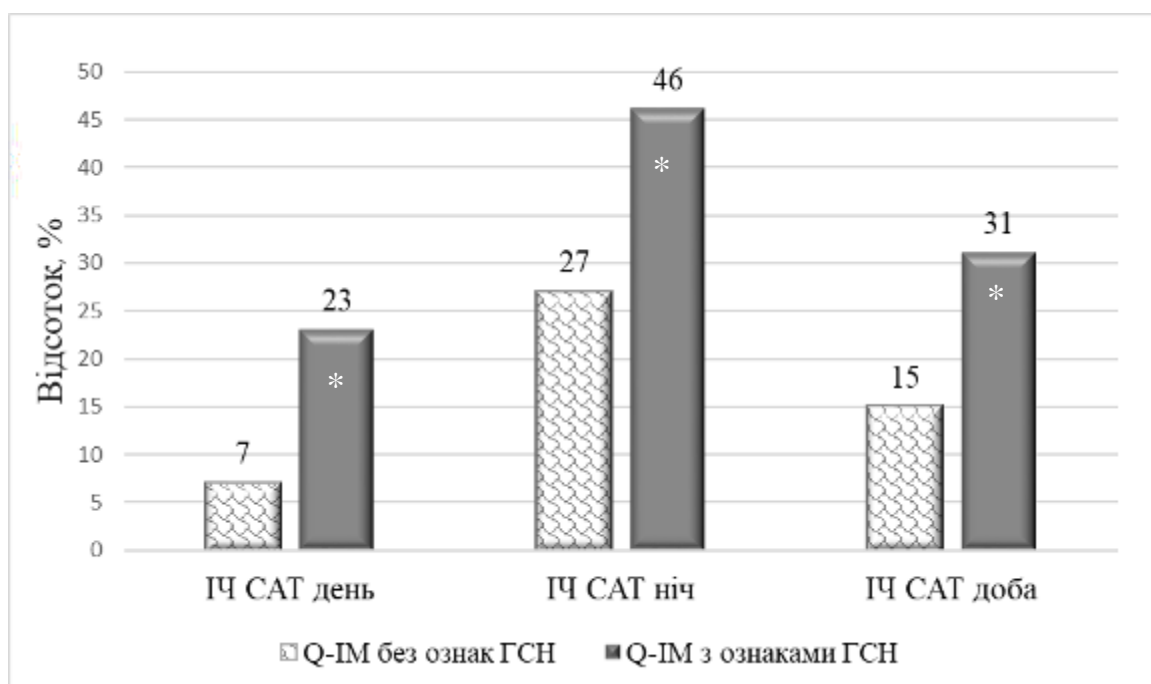
Показник, одиниці виміру	Період	Нормоглікемія, n=23	ГГ при шпиталізації, n=41
САТ, мм рт. ст	день	116,5 ±2,9	123,9±2,2
	ніч	113,3±3,3	114,9±2,3
	доба	115,4±3	122,4±2,1*
SD САТ, мм рт. ст.	день	8,86±1,1	14,1±0,8*
	ніч	10,5±1,1	12,8±0,9
	доба	9,9±1,0	15,9±0,7*
ДАТ, мм рт. ст.	день	67,4±1,4	74±1,4
	ніч	67±1,7	70±1,1
	доба	65,9±1,5	72,4±1,2
SD ДАТ, мм рт. ст	день	6,9±0,8	10,1±0,5*
	ніч	7,8±0,8	9,1±0,6
	доба	8±0,6	11,4±0,5*
ІЧ САТ, %	день	9,2±4,3	20,1±4,0*
	ніч	26,5±6,9	44,1±5,5*
	доба	14,9±4,6	28,9±4,2*
ІЧ ДАТ, %	день	4,7±1,4	10,9±2,6
	ніч	7,2±2,2	17,1±4,0
	доба	5,7±1,3	13,3±2,7
ДІ САТ, ум. од		5,5±1,1	2,1±1,1*
ДІ ДАТ, ум. од.		8,1±1,3	3,9±1,5
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ ;			

У порівнянні з групою нормоглікемії, у хворих з ГГ при шпиталізації середній САТ за добу вірогідно вищий на 6 % ( $p=0,047$ ). Вищі показники варіабельності артеріального тиску: стандартне відхилення САТ в денний період на 37 % ( $p=0,0003$ ) та в середньому за добу на 37 % ( $p=0,001$ ); стандартне

відхилення ДАТ в денний період на 32 % ( $p=0,003$ ) та в середньому за добу на 30 % ( $p=0,01$ ).

Показники «навантаження тиском» у хворих з ГГ при шпиталізації ІЧ САТ вищий у всі періоди спостереження: у денний час в 2,1 рази ( $p=0,02$ ), вночі в 1,7 разів ( $p=0,046$ ), в середньому за добу в 1,9 разів ( $p=0,009$ ). ІЧ ДАТ вірогідно не відрізнявся. При порівнянні ДІ (нічного зниження АТ), суттєві відмінності показника ДІ САТ зареєстровані у хворих з ГГ при шпиталізації – в 2,6 разів ( $p=0,04$ ) менші, ніж у групі нормоглікемії.

Аналіз показників добового профілю артеріального тиску у хворих на Q-ІМ в залежності від наявності клінічних ознак ГСН, встановив вірогідні відмінності тільки показника ІЧ САТ. У хворих з клінічними ознаками ГСН ІЧ САТ вдень в 3,4 рази ( $p=0,005$ ), вночі в 1,7 разів ( $p=0,046$ ), в середньому за добу в 2,1 рази ( $p=0,02$ ) більше, ніж у хворих без ознак ГСН (рис. 3.5).

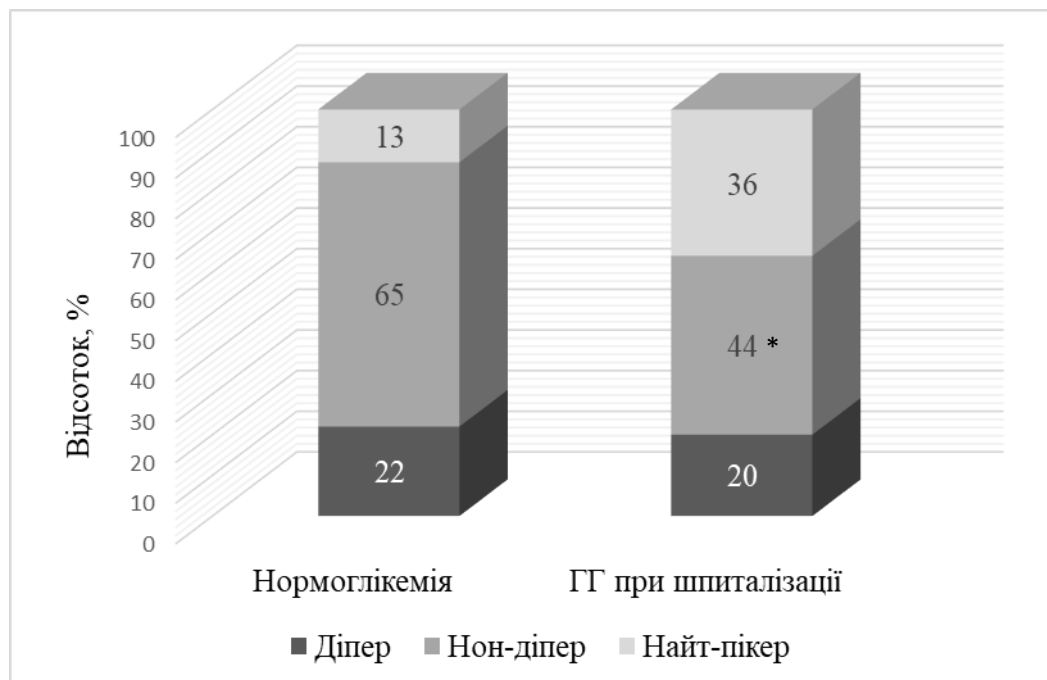


Примітка. \*-вірогідна різниця,  $p<0,05$ .

Рисунок 3.5 – Індекс часу систолічного артеріального тиску у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від наявності клінічних ознак ГСН.

Кореляційний аналіз показників добового моніторування АТ хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, виявив позитивний вірогідний зв'язок середньої сили між рівнем глікемії при шпиталізації та САТ ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ) и SD САТ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ) в денний час, САТ ( $r=+0,28$ ;  $p<0,05$ ) та SD САТ в середньому за добу ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ САТ в день ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ) та в середньому за добу ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ). Стандартного відхилення ГП з ІЧ САТ вдень ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,28$ ;  $p<0,05$ ), в середньому за добу ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) та ІЧ ДАТ вдень ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ). Коефіцієнта варіації ГП з ІЧ САТ вдень ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,26$ ;  $p<0,05$ ) та в середньому за добу ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ). Клас ГСН за Killip має вірогідний позитивний зв'язок середньої сили з показником ІЧ САТ вдень ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ) та в середньому за добу ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ).

Структура добового профілю артеріального тиску залежно від наявності гіперглікемії при шпиталізації наведена на рисунку 3.6.



Примітка. \* - вірогідна різниця з групою нормоглікемії,  $p<0,05$ .

Рисунок 3.6 – Структура добового профілю артеріального тиску залежно від наявності гіперглікемії при шпиталізації.

Аналізуючи структуру профілю АТ встановлено, що у хворих з ГГ при шпиталізації вірогідно частіше зустрічався профіль АТ по типу найт-пікер у порівнянні з хворими з нормоглікемією ( $\chi^2 = 4,040$ ;  $p = 0,045$ ), а наявність ГГ при шпиталізації асоціюється з розвитком профілю АТ за типом найт-пікер ( $\phi = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ).

Отже, хворі з ГГ при шпиталізації мали більшу варіабельність АТ впродовж доби, вищі показники «навантаження тиском» та недостатнє зниження САТ вночі, у них частіше реєструвався профіль АТ по типу найт-пікер. Хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН, мали вищий САТ упродовж всього періоду спостереження. Клас ГСН за Killip та висока варіабельність ГП асоціюються з недостатнім контролем рівня САТ.

Таким чином, у хворих на Q-ІМ тяжкість перебігу ГСН за Killip асоціюється зі збільшенням рівня глікемії, варіабельності ГП, розмірів лівих камер серця, тиску в ЛА, ектопічної активності серця, тривалості корегованого інтервалу QT та зниженням систолічної функції ЛШ, розвитком вегетативного дисбалансу з переважанням активності симпатичної нервової системи вночі, недостатнім контролем рівня САТ.

У хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, у порівнянні з хворими з нормоглікемією, вірогідно частіше розвивалась задишка, ритму галопу, сухий кашель, вологі хрипи в легенях та пароксизми ФП. Структурно-функціональні зміни серця у хворих з ГГ при шпиталізації характеризувались збільшенням КДР, КСР, СТЛА та зниженням ФВЛШ, у порівнянні з групою нормоглікемії. Серед підгруп ГГ, найбільш виразні зміни вищенаведених показників зареєстровано на 1 добу у хворих на ЦД 2 типу, на 12 добу – з ВВ діабетом. Вірогідну позитивну динаміку величини ФВЛШ у гострому періоді Q-ІМ відзначено тільки у хворих з нормоглікемією. Збільшення рівня глікемії та варіабельності ГП супроводжувалось більш частим розвитком систолічної дисфункції та ексцентричної гіпертрофії ЛШ на 1 добу захворювання. Аналіз добового моніторування ЕКГ та АТ встановив, що хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН з ГГ при шпиталізації мають більшу ектопічну

активність серця, варіабельність АТ впродовж доби, вищі показники «навантаження тиском», недостатнє зниження САТ вночі у порівнянні з хворими з нормоглікемією. Варіабельність серцевого ритму на тлі ГП характеризується переважанням активності симпатичної ланки нервової системи, а добовий ритм АТ – частішим розвитком профілю найт-пікер. Зростання варіабельності ГП асоціюється зі збільшенням кількості SVE на добу, тривалості корегованого інтервалу QT та ІЧ САТ.

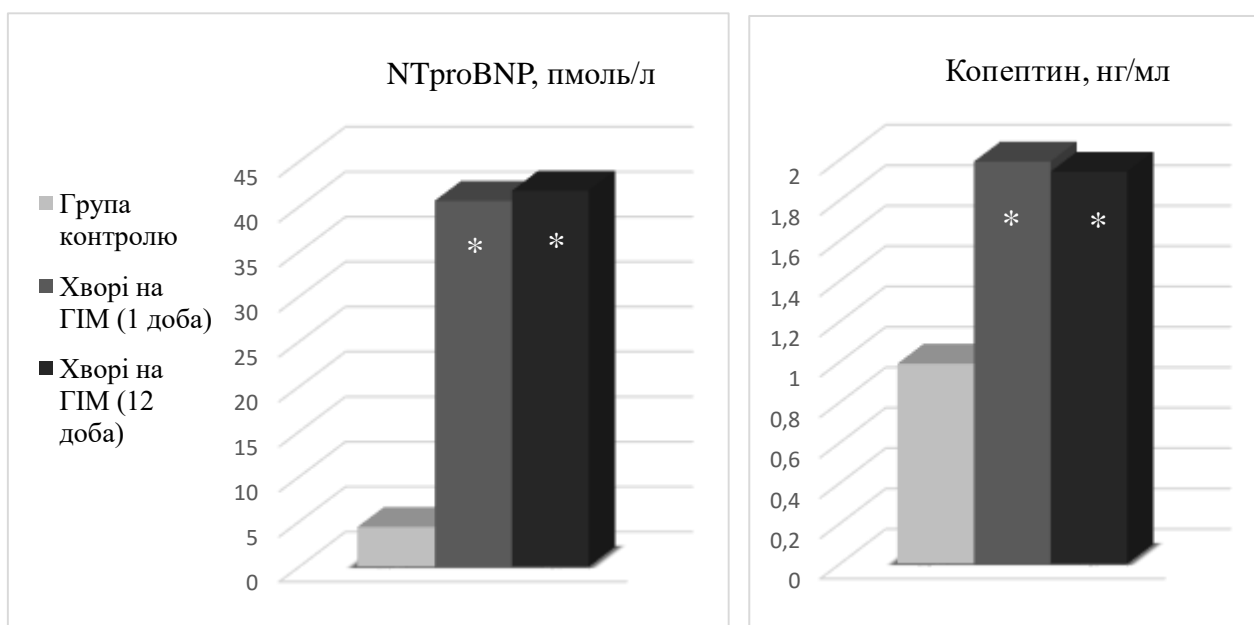
Результати даного розділу опубліковано в наукових працях [151-158].

## РОЗДІЛ 4

### ВМІСТ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ, ЛІПІДНИЙ ОБМІН, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ГЛІКЕМІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

#### 4.1 Вміст біологічних маркерів серцевої недостатності та нейрогуморального стресу у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією

У всіх обстежених хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, спостерігається вірогідне підвищення рівнів NTproBNP та копептину на 1 та 12 добу лікування, порівняно з групою контролю (рис. 4.1).



Примітка. \*-вірогідна різниця з групою контролю.

Рисунок 4.1 – Вміст NTproBNP та копептину у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, та групі контролю.

В динаміці спостереження, вміст NTproBNP у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН вірогідно збільшився на 3 % ( $p=0,04$ ). В першу добу рівень NTproBNP перевищував показник групи контролю у 8,5 ( $p<0,001$ ) разів. Рівень

NTproBNP на 12 добу лікування характеризувався збільшенням в 9,3 ( $p<0,001$ ) рази, що вказує на прогресування СН в гострому періоді Q-ІМ. Рівень копептину на 1 та 12 добу суттєво не змінився та перевищував значення у групі контролю у 2,1 ( $p<0,001$ ) та в 2 ( $p<0,001$ ) рази відповідно, що свідчить про високу активність системи аргінін-вазопресину впродовж гострого періоду ІМ, ускладненого ГСН.

Показники копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ при шпиталізації, залежно від класу ГСН за Killip, наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Вміст копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ при шпиталізації залежно від класу ГСН, Me (Q25; Q75).

Показник, одиниці виміру	Killip I, n=28	Killip II, n= 45	Killip III, n=33
Копептин 1 доба, нг/мл	0,76 (0,46;2,74)	2,53 (1,12; 3,80)*	2,17 (1,51; 3,32)*
Копептин 12 доба, нг/мл	0,94 (0,44; 1,90)	2,68 (0,90; 4,33)*	3,19 (0,71; 4,80)*
NTproBNP 1 доба, пмоль/л	33,7 (8,1; 69,6)	40,3 (24,4;85,5)	101,7 (38,2; 223,0)* #
NTproBNP 12 доба, пмоль/л	26,4 (4,5; 70,0)	53,5 (8,4; 86,6)	54,3 (39,1; 109,6)*
Примітка 1. * -вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip I, $p<0,05$ ; Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip II, $p<0,05$ .			

В динаміці спостереження визначається тенденція до підвищення рівня копептину з 1 до 12 доби лікування у всіх класах ГСН за Killip ( $p>0,05$ ). В першу добу рівень копептину в групах Killip II та Killip III вірогідно перевищував показники у групі Killip I в 3,3 рази ( $p=0,002$ ) та в 2,9 разів ( $p=0,006$ ) відповідно. На 12 добу більш високий рівень копептину зареєстровано в групі Killip III, що перевищував групу Killip I в 3,4 рази ( $p=0,01$ ). В групі Killip II на 12 добу рівень копептину був вищим ніж в групі Killip I в 2,9 разів ( $p=0,01$ ). Рівні копептину в групах Killip II та Killip III між собою вірогідно не відрізнялись. При проведенні кореляційного аналізу виявлено вірогідний прямий

зв'язок рівня копептину з класом ГСН за Killip: ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ) на першу добу та на 12 добу ( $\gamma=+0,26$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про більшу активність системи аргінін-вазопресину за наявності клінічних проявів ГСН в гострому періоді Q-ІМ на тлі ГГ при шпиталізації.

В динаміці спостереження вірогідне зниження рівня NTproBNP реєструється тільки у хворих з I класом ГСН за Killip на 22 % ( $p=0,04$ ). При зіставленні між групами, на 1 добу вірогідні відмінності рівня NTproBNP виявлено в групі Killip III, що був вищим ніж в групі Killip I в 3 рази ( $p=0,03$ ) та 2,5 разів ( $p=0,03$ ) ніж у групі Killip II. На 12 добу вірогідної різниці рівня NTproBNP між групами Killip II та Killip III не встановлено. У порівнянні з групою Killip I в групі Killip III рівень NTproBNP на 12 добу вірогідно вищий 2,1 рази ( $p=0,02$ ).

Кореляційний аналіз виявив вірогідний прямий зв'язок рівня NTproBNP на 1 добу з класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ). Встановлені зміни рівня NTproBNP обумовлені тяжкістю перебігу ГСН на 1 добу захворювання. На 12 добу у хворих з клінічними проявами ГСН (групи Killip II та Killip III) рівні NTproBNP вірогідно не відрізнялися, але були вищими, ніж у хворих без клінічних проявів ГСН (Killip I).

Вміст копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, в залежності від виду ГГ, наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Вміст копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, в залежності від виду ГГ, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Група контролю, n=28	Нормо глікемія, n=31	ГГ при шпиталізації, n=108			
			Стрессова ГГ, n=34	ПТГ, n=26	ВВ діабет, n=25	ЦД 2 тип, n=23
1	2	3	4	5	6	7
Копептин 1 доба, нг/мл	0,94 (0,60;1,0)	1,30 (0,76; 2,60)*	2,17 (0,77; 3,32)*&			
			2,53 (1,25; 3,30)*&	1,86 (0,59; 2,96)	1,83 (0,69; 3,87)*	2,04 (0,77; 3,32)*



Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Копептин 12 доба, нг/мл		2,15* (1,15; 3,81)	1,90 (0,58; 4,17)*			
			1,90 (0,89; 4,17)*	1,90 (0,55; 3,78)	2,68 (0,49; 4,05)	1,12 (0,59; 4,33)
NTproBNP 1 доба, пмоль/л	4,47 (1,47; 11,75)	38,46 (18,10; 135,9)*	44,18 (23,20; 111,70)*			
			50,19 (15,10; 140,1)*	33,14 (18,4; 80,70)*	47,65 (20,60; 106,0)*	54,32 (38,30; 127,30)*
NTproBNP 12 доба, пмоль/л		21,26 (13,40; 87,10)*	50,50 (0,54; 4,17)*			
			49,78 (8,40; 82,20)*	57,19 (5,30; 86,80)*	31,95 (11,60; 61,20)*	52,38 (20,60; 134,20)*
Примітка 1. * - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$ .						
Примітка 2. &- вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$						

В динаміці спостереження з 1 до 12 доби спостерігалась тенденція до збільшення рівня копептину у групі нормоглікемії ( $p=0,08$ ), підгрупі ПТГ ( $p=0,18$ ) та ВВ діабету ( $p=0,08$ ). У хворих з іншими видами ГГ в динаміці спостереження рівень копептину знижувався, проте також не вірогідно.

У хворих зі стресовою ГГ рівень копептину в 1 добу захворювання перевищував значення в групі контролю на 62 % ( $p=0,0001$ ), у групі ГГ при шпиталізації - на 57 % ( $p=0,0001$ ), у хворих з ВВ діабетом - на 49 % ( $p=0,001$ ), при ЦД 2 типу в анамнезі - на 54 % ( $p=0,01$ ), а при нормоглікемії - на 27 % ( $p=0,03$ ). У підгрупі ПТГ вміст копептину в першу добу на 51 % вище, ніж у групі контролю, але не вірогідно ( $p=0,07$ ).

Порівнюючи рівень копептину між хворими з нормоглікемією та ГГ на 1 добу, вірогідні відмінності виявлені з групою ГГ при шпиталізації, де рівень копептину був більшим на 59 % ( $p=0,04$ ) та підгрупою стресової ГГ- на 49 % ( $p=0,02$ ). При проведенні кореляційного аналізу не виявлено вірогідного зв'язку з рівнем глікемії ( $r=+0,07$ ;  $p > 0,05$ ). Отримані результати свідчать про високу

активність системи аргінін-вазопресину у хворих з ГГ при шпиталізації в 1 добу захворювання, а саме у підгрупі стресової ГГ. На 12 добу, вірогідно вищий, ніж в групі контролю, рівень копептину зберігався у хворих з нормоглікемією - на 56 % ( $p=0,0009$ ), у групі з ГГ при шпиталізації - на 51 % ( $p=0,007$ ) та підгрупі стресової ГГ - на 51 % ( $p=0,003$ ). У підгрупах ПТГ, ВВ діабету і ЦД 2 типу в анамнезі вірогідної різниці з групою контролю на 12 добу не виявлено. Не визначається вірогідної різниці між групами нормоглікемії та підгрупами ГГ на 12 добу спостереження. Отже, на 12 добу активність системи аргінін-вазопресину зберігається у хворих з ГГ при шпиталізації, а саме у підгрупі стресової ГГ та у пацієнтів з нормоглікемією.

В динаміці спостереження виявлено тенденцію до зниження рівня NTproBNP у хворих з нормоглікемією ( $p=0,2$ ) та ВВ діабетом ( $p=0,06$ ). Вірогідне збільшення рівня NTproBNP на 13 % ( $p=0,007$ ) зареєстровано у групі ГГ при шпиталізації. У підгрупах стресової ГГ ( $p=0,3$ ) та ЦД 2 типу ( $p=0,14$ ) рівень NTproBNP суттєво не змінився, а підгрупі ПТГ підвищився не вірогідно ( $p=0,9$ ).

Рівень NTproBNP в 1 і 12 добу вірогідно перевищував рівень групи контролю у всіх досліджуваних групах. У день надходження до стаціонару в групі нормоглікемії він був більшим в 8,6 раз ( $p=0,00001$ ), у групі ГГ при шпиталізації у 9,9 раз ( $p=0,00001$ ), у підгрупі стресової ГГ в 11,2 рази ( $p=0,00001$ ), у підгрупі ПТГ в 7,4 рази ( $p=0,0001$ ), у підгрупі ВВ діабету в 10,7 разів ( $p=0,00001$ ), у підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі в 12,2 рази ( $p=0,0001$ ). На 12 добу рівень NTproBNP у групі нормоглікемії в 4,8 разів ( $p=0,001$ ), в групі ГГ при шпиталізації у 11,3 рази ( $p=0,00001$ ), у підгрупі стресової ГГ в 11,1 раз ( $p=0,00001$ ), у підгрупі ПТГ в 12,8 разів ( $p=0,001$ ), у підгрупі ВВ діабету в 7,1 разів ( $p=0,0002$ ), у підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі в 11,7 разів ( $p=0,0001$ ) вище, ніж в групі контролю. Вірогідних відмінностей за рівнем NTproBNP між групою нормоглікемії та групами з різними видами ГГ не виявлено.

Отже, у хворих в гострому періоді Q-ІМ визначається вірогідне підвищення рівня копептину у порівнянні з групою контролю. На 1 добу найбільш значимі зміни виявлені в групі ГГ при шпиталізації та підгрупі

стресової ГГ, де рівень копептину вірогідно відрізнявся від контрольної групи та групи нормоглікемії. На 12 добу підвищення рівня копептину у порівнянні з групою контролю зберігалось у групах нормоглікемії, ГГ при шпиталізації та підгрупі стресової ГГ. У хворих з ГГ при шпиталізації та клінічними проявами ГСН рівень копептину був вірогідно вищим ніж у хворих без ГСН на 1 і 12 добу захворювання, проте без вірогідної динаміки.

Рівень NTproBNP вірогідно перевищував значення групи контролю у всіх хворих на Q-ІМ. В динаміці з 1 до 12 доби виявлено вірогідне зменшення рівня NTproBNP при І класі ГСН за Killip, а вірогідне підвищення – у групі з ГГ при шпиталізації. При порівнянні з групою Killip I у хворих з Killip III встановлено вірогідне збільшення NTproBNP.

#### **4.2 Стан ліпідного обміну та інсулінорезистентності у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією при шпиталізації**

Показники ліпідного профілю та інсулінорезистентності у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від виду ГГ наведено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Ліпідний профіль та інсулінорезистентність у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від виду ГГ

Показник, од. виміру	Група контролю, n= 28	Нормоглікемія, n= 29	ГГ при шпиталізації, n=95	Стресо ва ГГ, n= 29	ПТГ, n=23	ВВ діабету, n=22	ЦД 2 типу, n=21
1	2	3	4	5	6	7	8
1 доба							
ЗХ, ммоль/л	5,2 (5,0; 5,6)	6,2 (4,9; 7,1) *	5,5 (4,8; 6,3)	5,6 (4,8; 6,6)	5,5 (4,8; 6,0)	5,1 (4,5; 7,5)	5,9 (5,3; 6,3)*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (0,9;1,6)	1,0 (0,8;1,2) *	0,8 (0,6; 1) *#	0,9 (0,7; 1,1) *	0,7 (0,6; 0,9) *#	0,9 (0,6; 1,2) *	0,7 (0,6; 1,0)*#

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
ЛПНЩ, ммоль/л	3,9 (3,4; 4,2)	4,7 (3,9; 5,4) *	4,3 (3,7; 5,1) *	4,2 (3,8; 5,2) *	4,7 (3,8; 5,0) *	4,3 (3,3; 5,5)	4,3 (4,0; 5,1) *
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,5)	2,1 (1,8; 2,3)*	1,8 (1,5; 2,4)*	1,8 (1,5; 2,4)*	1,8 (1,5; 1,9)*#	1,9 (1,5; 2,1)*	2,2 (1,6; 3,0)*
КА, од.	2,9 (2,3; 4,5)	5,2 (3,7; 6,6)*	6,2 (4,2; 8,3)*	5,8 (3,8; 7,8)*	6,4 (5,1; 8,1)*	5,4 (4,1; 6,8)*	7,2 (4,1; 8,5)*
Інсулін, мкМЕ/м л	1,4 (0,8; 3,8)	8,4 (2,1; 14,9)*	9,2 (3,7; 17,7)*	5 (1,1; 14,4)*	16,3 (4,5; 27,4) *	13,4 (7,4; 18,6)*	6,3 (4,3; 11,3)*
НОМА- ІR, од	0,4 (0,2;0,7)	2 (0,6; 5,6)*	4,2 (1,8; 8,4)*#	1,8 (0,5; 6,7)*	5,9 (2,0; 13,2)*#	5,8 (3; 8,6)*#	3,5 (2,2; 8,5)*
12 доба							
ЗХ, ммоль/л	—	4,2 (3,5; 4,7)	4,6 (3,8; 5,3)	5,1 (4,3; 5,6)#	4,5 (3,9; 5,0)	4,0 (3,3; 5,0)	4,8 (3,6; 5,4)
ЛПВЩ, ммоль/л	—	0,8 (0,6; 0,9)	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,7; 0,9)	0,9 (0,7; 0,9)
ЛПНЩ, ммоль/л	—	3,2 (2,6; 3,8)	3,6 (2,9; 4,1)	3,9 (2,9; 4,4)	3,4 (3,1; 3,9)	2,9 (2,5; 3,8)	3,5 (2,7; 4,0)
ТГ, ммоль/л	—	1,8 (1,6; 2,4)	2,1 (1,7; 2,4)	2,3 (1,8; 2,6)#	2,0 (1,7; 2,3)	1,9 (1,5; 2,3)	2,4 (1,8; 2,7)
КА, од	—	4,6 (3,3; 5,1)	4,7 (3,9; 6,2)	5,2 (4,1; 6,8)	5,7 (4,5; 6,8)	4,1 (3,4; 4,9)	4,6 (3,6; 5,8)

Примітка 1. \* - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою контролю,  $p < 0,05$ ;

Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що рівень ЗХ в день надходження хворих до відділення у групі з нормоглікемією був вірогідно вищим, ніж у групі контролю на 21 % ( $p < 0,01$ ), а в підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі - на 14 % ( $p < 0,03$ ).

Показник рівня ЛПВЩ був вірогідно нижчим за відповідний показник групи контролю у всіх досліджуваних групах та підгрупах: у хворих з нормоглікемією на 24 % ( $p = 0,001$ ), у групі ГГ при шпиталізації на 43 % ( $p = 0,001$ ), у підгрупах стресової ГГ на 36 % ( $p = 0,001$ ), ПТГ на 47 % ( $p = 0,001$ ), ВВ діабету на 37 % ( $p = 0,001$ ), ЦД 2 типу в анамнезі на 50 % ( $p = 0,001$ ).

Рівень ЛПНЩ на 1 добу у хворих з нормоглікемією перевищував значення групи контролю на 22 % ( $p = 0,02$ ), у групі ГГ при шпиталізації на 11 % ( $p = 0,02$ ), у підгрупах стресової ГГ на 8 % ( $p = 0,04$ ), ПТГ на 21 % ( $p = 0,03$ ), ЦД 2 типу в анамнезі на 11 % ( $p = 0,02$ ). Суттєвих відмінностей за рівнем ЛПНЩ між підгрупою ВВ діабету та групою контролю не встановлено ( $p = 0,1$ ).

У всіх досліджуваних групах показник рівня ТГ в 1 добу захворювання був вірогідно вищим, ніж у групі контролю: у групі нормоглікемії на 62 % ( $p = 0,001$ ), ГГ при шпиталізації на 38 % ( $p = 0,001$ ), підгрупах стресової ГГ на 38 % ( $p = 0,001$ ), ПТГ на 38 % ( $p = 0,001$ ), ВВ діабету на 48 % ( $p = 0,001$ ), ЦД 2 типу в анамнезі на 70 % ( $p = 0,001$ ).

Значення КА при надходженні до стаціонару у всіх обстежуваних хворих вірогідно перевищувало показник групи контролю: у групі нормоглікемії в 1,8 разів ( $p < 0,001$ ), групі ГГ при шпиталізації в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ), підгрупах стресової ГГ в 2 рази ( $p < 0,001$ ), ПТГ у 2,2 рази ( $p < 0,001$ ), ВВ діабету у 1,9 разів ( $p < 0,001$ ), ЦД 2 типу в анамнезі в 2,5 разів ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, у порівнянні з групою контролю, найбільш значущі зміни ЗХ та ЛПНЩ виявлено у хворих з нормоглікемією, за рівнем ЛПНЩ, ТГ та КА у хворих з ЦД 2 типу в анамнезі.

Порівнюючи показники ліпідного обміну на 1 добу між групами нормоглікемії і різними видами ГГ, встановлено, що рівень ЛПВЩ був вірогідно нижчим на 20 % ( $p = 0,02$ ) у групі ГГ при шпиталізації, на 29 %

( $p=0,005$ ) у підгрупі ПТГ, на 33 % ( $p=0,042$ ) у підгрупі ЦД 2 типу у анамнезі; рівень ТГ - на 15 % ( $p=0,03$ ) нижчий у підгрупі ПТГ. Вірогідних відмінностей параметрів ліпідного обміну між підгрупами стресової ГГ, ВВ діабету та нормоглікемії не виявлено. На 12 добу вірогідні зміни ліпідного профілю у порівнянні з групою нормоглікемії зареєстровано у підгрупі стресової ГГ, де рівень ЗХ був вищим на 21 % ( $p=0,027$ ), а ТГ на 26 % ( $p=0,043$ ).

За рівнем інсуліну та НОМА-ІР всі хворі з ГІМ вірогідно відрізнялись від групи контролю. У хворих з нормоглікемією рівень інсуліну вищий у 5,8 разів ( $p=0,001$ ), у групі ГГ при шпиталізації у 6,4 рази ( $p<0,0001$ ), у підгрупах стресової ГГ 3,5 разів ( $p=0,008$ ), ПТГ у 11,3 рази ( $p<0,0001$ ), ВВ діабету у 9,3 рази ( $p<0,0001$ ), ЦД 2 типу в анамнезі у 4,4 рази ( $p=0,002$ ). НОМА-ІР вище у 5,4 рази ( $p=0,0001$ ) у хворих з нормоглікемією, у 11,2 рази ( $p<0,0001$ ) у групі ГГ при шпиталізації, у 4,9 разів ( $p=0,0001$ ) у підгрупах стресової ГГ, у 15,9 разів ( $p<0,0001$ ) у підгрупі ПТГ, у 15,7 разів ( $p<0,0001$ ) у підгрупі ВВ діабету та у 9,4 рази ( $p<0,0001$ ) у підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі. Тобто, найбільш виражену інсулінорезистентність виявлено у хворих на Q-ІМ з підгруп ПТГ та ВВ діабету.

Рівень інсуліну вірогідно не відрізнявся у підгрупах ГГ та нормоглікемії. У пацієнтів з групи нормоглікемії та стресової ГГ інсулінорезистентність за показником НОМА-ІР не встановлена. Аналізуючи індекс інсулінорезистентності у обстежуваних хворих виявлено наступні зміни: у групі з ГГ при шпиталізації НОМА-ІР перевищував показник групи нормоглікемії у 2,1 рази ( $p=0,04$ ), у підгрупі ПТГ - у 2,9 разів ( $p=0,02$ ), у підгрупі ВВ діабету у 2,9 разів ( $p=0,006$ ). Хворі з підгрупи стресової ГГ та ЦД 2 типу у анамнезі за рівнем НОМА-ІР вірогідно не відрізнялися від хворих з нормоглікемією. Відсутність вірогідних відмінностей за рівнем НОМА-ІР у хворих на ЦД 2 типу обумовлено плановою гіпоглікемічною терапією до початку ІМ та зниженням продукції інсуліну на тлі тривалого перебігу ЦД [159]. У хворих зі стресовою ГГ нормальний показник НОМА-ІР не виключає розвиток інсулінорезистентності, оскільки на тлі стресу інсулінорезистентність розвивається і при нормальному рівні інсуліну за рахунок дії гормону росту та запальних цитокінів [38, 40, 41].

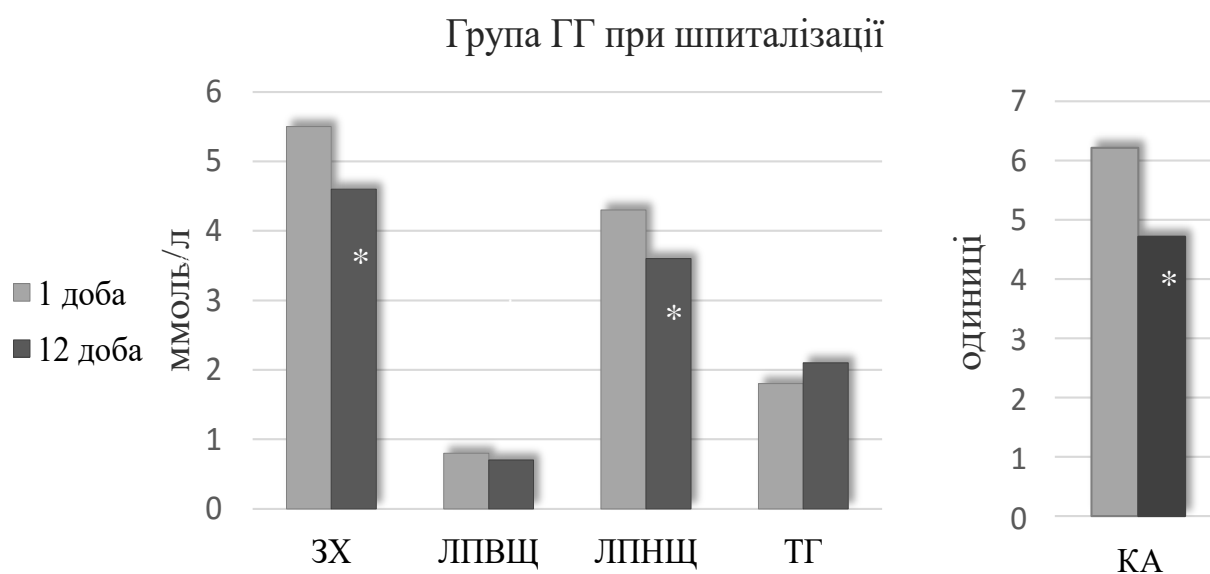
Динаміку змін ліпідного профілю у досліджуваних хворих наведено на рисунках 4.2-4.7. У групі нормоглікемії (рис. 4.2) з 1 до 12 доби рівень ЗХ вірогідно знизився на 33 % ( $p=0,001$ ), ЛПНЦ на 32 % ( $p=0,001$ ), КА на 12 % ( $p=0,02$ ).



Примітка. \* – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з рівнем на першу добу,  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.2 – Динаміка змін ліпідного профілю у хворих з нормо глікемією.

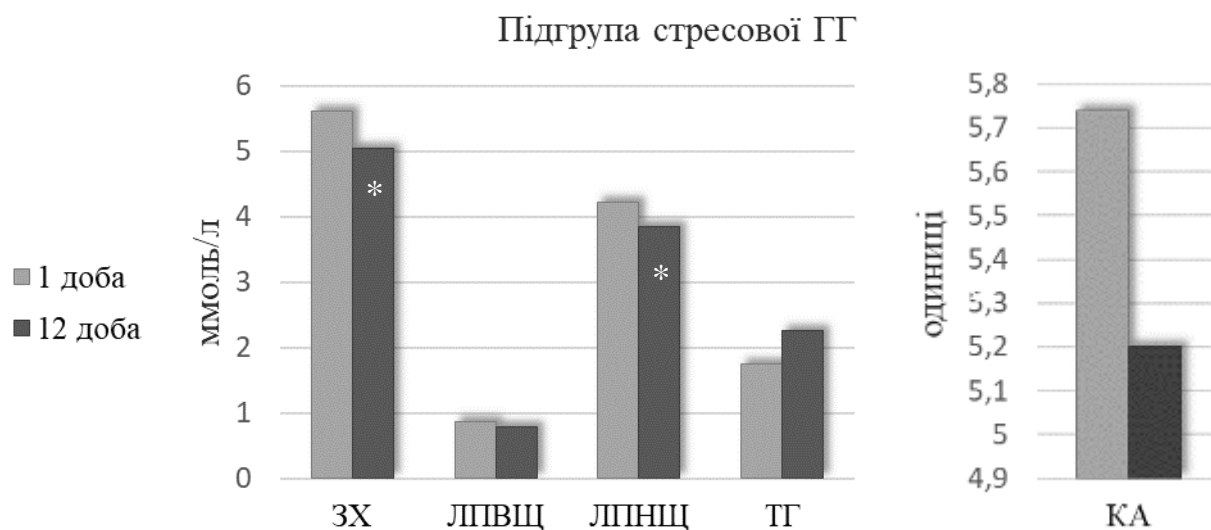
У групі ГГ при шпиталізації (рис. 4.3) рівень ЗХ знизився на 16 % ( $p=0,001$ ), ЛПНЦ на 16 % ( $p=0,001$ ), КА на 24 % ( $p=0,001$ ).



Примітка. \* – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з рівнем на першу добу,  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.3 – Динаміка змін ліпідного профілю у хворих з гіперглікемією при шпиталізації.

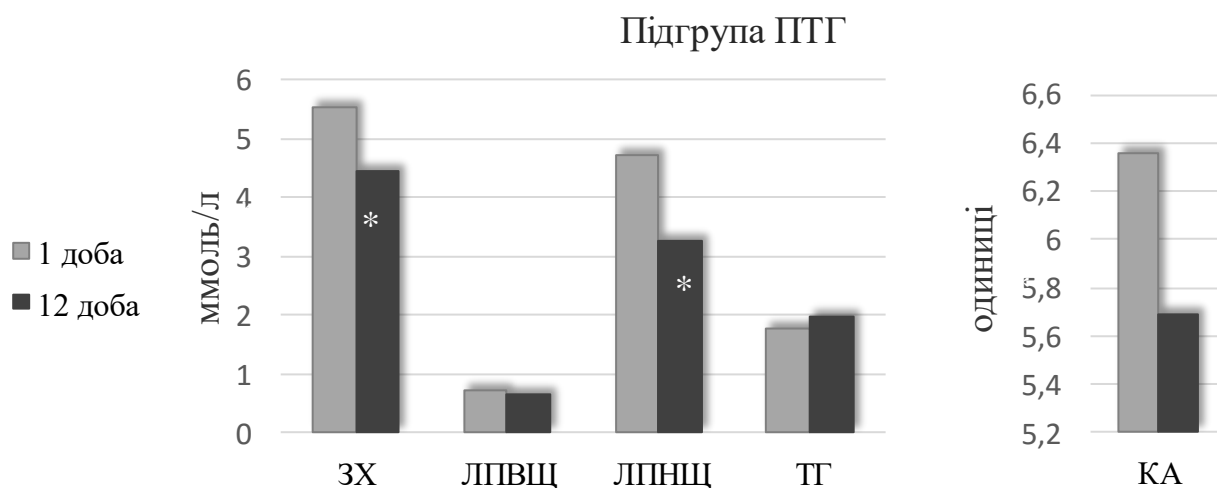
У підгрупі стресової ГГ (рис.4.4) рівень ЗХ вірогідно знизився на 10 % ( $p=0,02$ ), ЛПНЦ на 9 % ( $p=0,02$ ).



Примітка. \* – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з рівнем на першу добу,  $p<0,05$ .

Рисунок 4.4 – Динаміка змін ліпідного профілю у хворих зі стресовою гіперглікемією.

У підгрупі ПТГ (рис. 4.5) рівень ЗХ вірогідно знизився на 19 % ( $p=0,005$ ), ЛПНЦ на 31 % ( $p=0,002$ ).

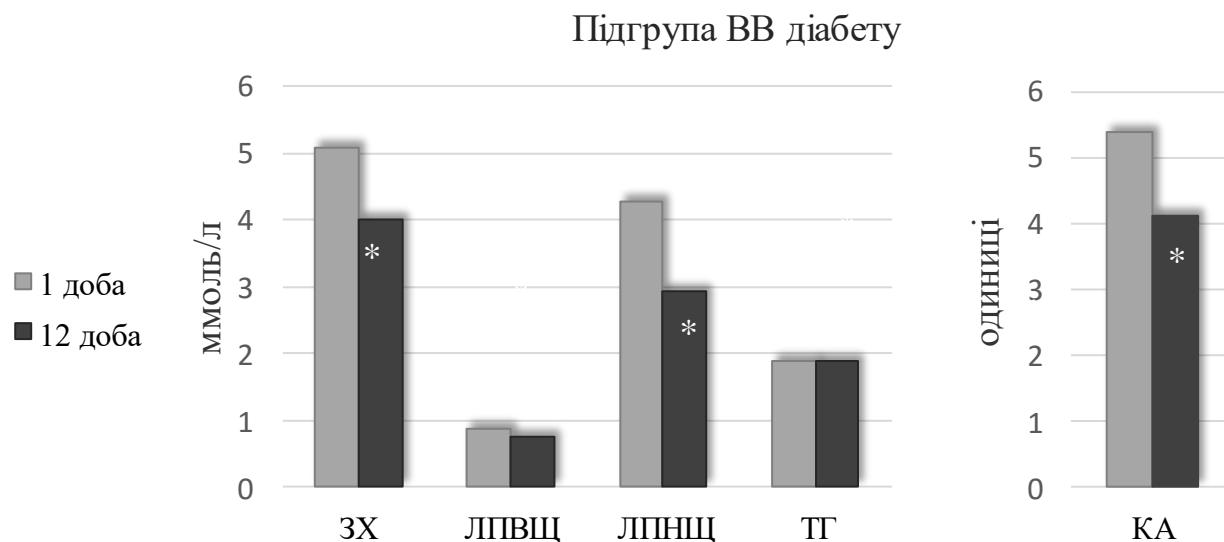


Примітка. \* – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з рівнем на першу добу,  $p<0,05$ .

Рисунок 4.5 – Динаміка змін ліпідного профілю у хворих з порушенням толерантності до глюкози.



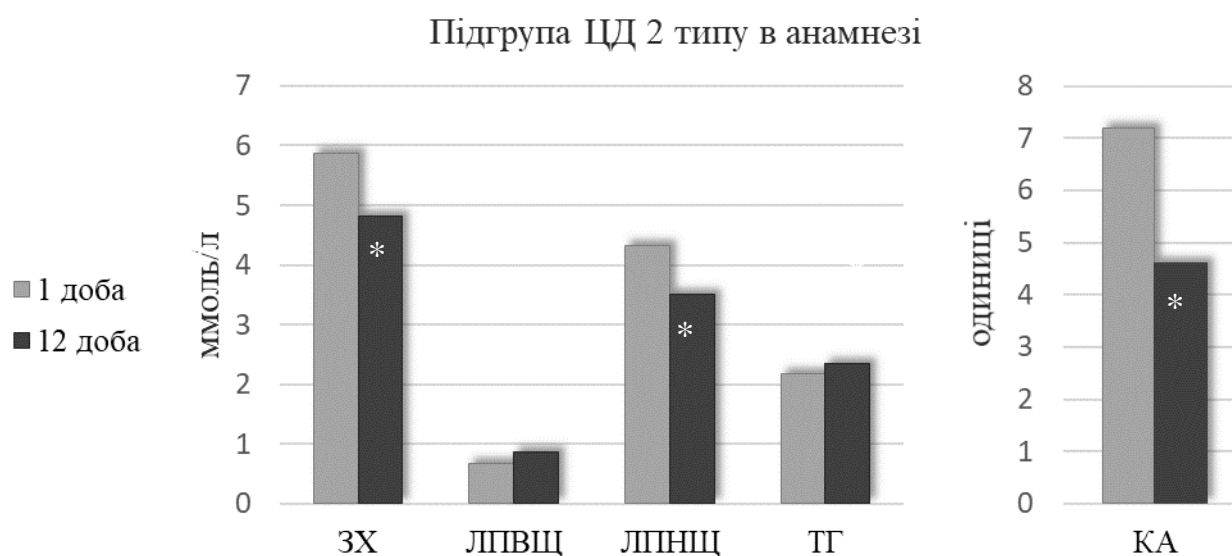
У підгрупі ВВ діабету (рис.4.6) ЗХ вірогідно знизився на 21 % ( $p=0,001$ ), ЛПНЩ на 31 % ( $p=0,001$ ), КА на 24 % ( $p=0,001$ ).



Примітка. \* – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з рівнем на першу добу,  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.6 – Динаміка змін ліпідного профілю у хворих з вперше виявленим діабетом.

У підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі (рис. 4.7) рівень ЗХ вірогідно знизився на 18 % ( $p=0,003$ ), ЛПНЩ на 19 % ( $p=0,001$ ), КА на 36 % ( $p=0,005$ ).



Примітка. \* – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з рівнем на першу добу,  $p < 0,05$ .

Рисунок 4.7 – Динаміка змін ліпідного профілю у хворих з цукровим діабетом 2 типу в анамнезі.

Отже, хворим на Q-ІМ, ускладнений ГСН, незалежно від виду ГГ, притаманне зниження рівня ЛПВЩ, у порівнянні з хворими з нормоглікемією. За рівнем КА, найбільшим атерогеним потенціалом характеризувався ліпідний профіль хворих з ЦД 2 типу в анамнезі. Інсулінорезистентність за показником НОМА-ІR при надходженні до стаціонару зареєстровано у всіх групах порушення вуглеводного обміну, окрім підгрупи стресової ГГ. Найбільш виразні зміни НОМА-ІR виявлено у підгрупах ПТГ та ВВ діабету. Динаміка зниження ЗХ та ЛПНЩ у хворих з нормоглікемією була кращою у порівнянні з хворими з різними видами ГГ. У хворих зі стресовою ГГ зареєстрована найгірша динаміка показників ліпідного профілю серед усіх видів ГГ. Найбільш суттєва динаміка зниження рівня КА відзначалась у хворих на ЦД 2 типу.

#### 4.3 Рівень глікемії та варіабельність глікемічного профілю, у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю

Рівень глікемії та параметрів варіабельності глікемічного профілю, у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від виду ГГ наведено у таблиці 4.4

Таблиця 4.4 – Рівень глікемії та варіабельність глікемічного профілю, у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, залежно від виду ГГ, Ме (Q25 ; Q75)

Показник, одиниці виміру	Нормоглікемія, n=31	ГГ при шпиталізації, n=108			
		Стресо- ва ГГ, n=34	ПТГ, n=26	ВВ діабет, n=25	ЦД 2 тип, n=23
1	2	3	4	5	6
Рівень ГГ при шпиталізації, ммоль/л	6,1 (4,9;6,7)	9,4* (8,6;11,5)			
		8,8* (8,1;9,3)	8,8* (8,5;10,1)	10,4* #& (9,1;11,6)	13,7* #&^ (10,6;18,5)
Стандартне відхилення ГП	0,87 (0,60; 1,50)	1,52* (1;2,1)			
		1,44* (0,90; 2,0)	1,02 (0,80; 1,60)	1,62* & (1,10; 2,0)	2,28* #&^ (1,50; 3,60)

Продовження таблиці 4.4

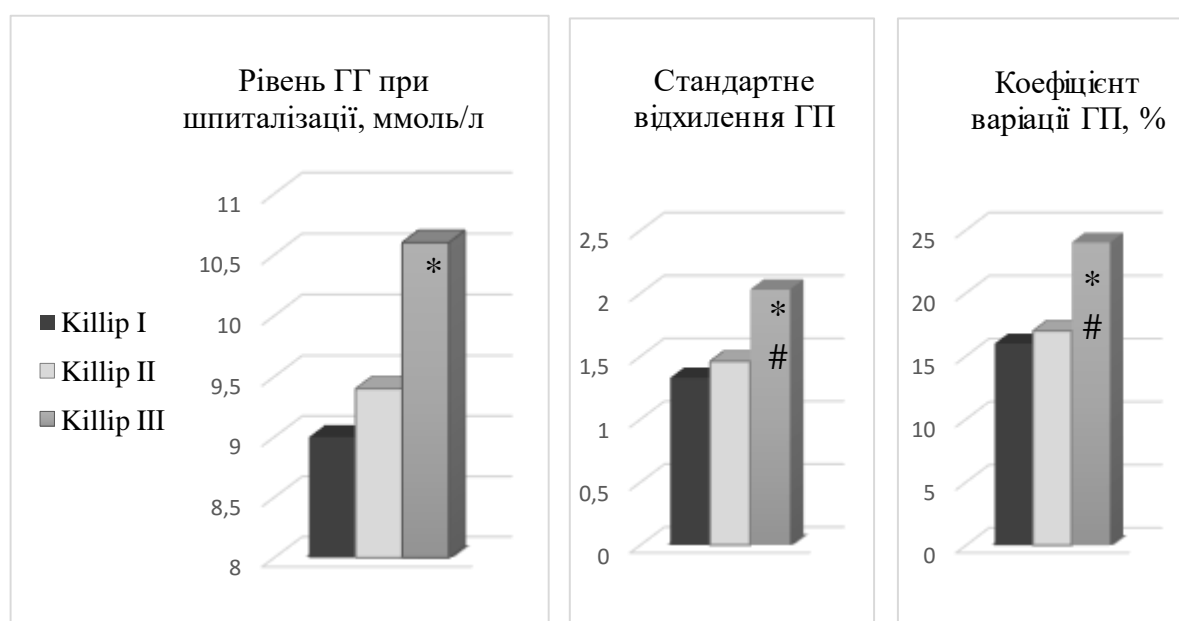
1	2	3	4	5	6
Коефіцієнт варіації ГП, %	14 (11;18)	18* (13;25)			
		22* (14;27)	14 # (10,20)	17 (14;23)	19*& (16;31)
Примітка 1. *- вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою нормоглікемії, $p < 0,05$ ;					
Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою стресової гіперглікемії, $p < 0,05$ ;					
Примітка 3. & - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою ПТГ, $p < 0,05$ ;					
Примітка 4. ^ - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою ВВ діабету, $p < 0,05$ .					

У порівнянні з групою нормоглікемії, у групі ГГ при шпиталізації рівень глікемії був вірогідно вищим на 35 % ( $p < 0,0001$ ), стандартне відхилення ГП на 43 % ( $p = 0,0001$ ), коефіцієнт варіації ГП на 22 % ( $p = 0,01$ ). У підгрупі зі стресовою ГГ рівень глікемії вищий на 31 % ( $p < 0,0001$ ), стандартне відхилення ГП на 39 % ( $p = 0,009$ ), коефіцієнт варіації ГП на 36 % ( $p = 0,005$ ). Підгрупа хворих з ПТГ вірогідно відрізнялись від групи нормоглікемії тільки за рівнем глюкози при шпиталізації – більше на 31 % ( $p < 0,0001$ ). Хворі підгрупи ВВ діабету, у порівнянні з хворими з нормоглікемією мали вищий рівень глікемії при шпиталізації на 41 % ( $p < 0,0001$ ) та стандартного відхилення ГП на 46 % ( $p = 0,0006$ ). У підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі, рівень глікемії в 2,2 рази ( $p < 0,0001$ ), стандартне відхилення ГП в 1,6 разів ( $p < 0,0001$ ), коефіцієнт варіації ГП на 26 % ( $p = 0,006$ ) вищий, ніж у групі з нормоглікемією.

При порівнянні показників між підгрупами ГГ, хворі з ПТГ мали вірогідно нижчий коефіцієнт варіації ГП, ніж хворі з підгрупи стресової ГГ на 36 % ( $p = 0,02$ ). У підгрупі ВВ діабету вірогідно вищий рівень глікемії при шпиталізації, ніж у хворих з підгрупи стресової ГГ – на 15 % ( $p = 0,002$ ), та вищий рівень глікемії при шпиталізації і стандартного відхилення ГП, ніж у підгрупі ПТГ на 15 % ( $p = 0,01$ ) та 37 % ( $p = 0,03$ ) відповідно.

У підгрупі хворих з ЦД 2 типу в анамнезі, рівень глікемії при шпиталізації був вірогідно вищим, ніж у підгрупі стресової ГГ на 36 % ( $p<0,0001$ ), ПТГ на 36 % ( $p<0,0001$ ), ВВ діабету на 24 % ( $p=0,0007$ ). Стандартне відхилення ГП було більшим на 37 % ( $p<0,0001$ ) ніж у хворих зі стресовою ГГ, на 55 % ( $p=0,0001$ ) ніж у хворих з ПТГ, на 29 % ( $p=0,03$ ) ніж у хворих з ВВ діабетом. Коефіцієнт варіації ГП був вірогідно вищим, ніж у підгрупі ПТГ на 26 % ( $p=0,04$ ). Отримані дані вказують на найбільш значну виразність варіабельності ГП у хворих з ЦД 2 типу в анамнезі та стресовою ГГ, що може зумовлювати більший ризик розвитку ускладнень та несприятливого прогнозу у цих груп хворих [10, 45, 61].

Рівень глікемії та варіабельність глікемічного профілю у пацієнтів з ГГ при шпиталізації залежно від стадії ГСН наведено на рисунку 4.8.



Примітка 1. \* - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip I,  $p<0,05$ ;

Примітка 2. # - вірогідність розбіжностей показників у порівнянні з групою Killip II,  $p<0,05$ .

Рисунок 4.8 – Рівень глікемії та варіабельність глікемічного профілю у пацієнтів з ГГ при шпиталізації залежно від стадії ГСН.

Найбільш суттєві зміни за рівнем глікемії при шпиталізації та варіабельності ГП зареєстровано у хворих групи Killip III. У порівнянні з Killip I, у групі Killip III рівень ГГ при шпиталізації був вірогідно вищим на 15 % ( $p=0,02$ ), стандартне відхилення ГП на 35 % ( $p=0,04$ ), коефіцієнт варіації ГП на

33 % ( $p=0,001$ ). Групи Killip II та Killip III вірогідно відрізнялися за рівнем стандартного відхилення ГП – у групі Killip III більше на 28 % ( $p=0,02$ ) та коефіцієнту варіації ГП – більше на 29 % ( $p=0,004$ ). Вірогідних розбіжностей між показниками рівня глікемії при шпиталізації та параметрами варіабельності ГП між групами Killip I та Killip II не виявлено.

За даними кореляційного аналізу, клас ГСН має позитивний зв'язок з рівнем гіперглікемії при шпиталізації ( $\gamma=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), стандартним відхиленням ГП ( $\gamma=+0,28$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнтом варіації ГП ( $\gamma=+0,3$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить про збільшення варіабельності ГП у хворих з тяжкою ГСН, що негативно впливає на прогноз таких хворих.

Таким чином, у хворих в гострому періоді Q-ІМ вміст копептину вірогідно вищий, ніж у групі контролю. На 1 добу найвищі рівні копептину виявлено у хворих з групи ГГ при шпиталізації та підгрупи стресової ГГ, що вірогідно відрізнялися від групи контролю та нормоглікемії. На 12 добу рівень копептину вірогідно перевищував показник групи контролю у групах нормоглікемії, ГГ при шпиталізації та підгрупі стресової ГГ. Вміст NTproBNP у всіх досліджуваних групах та підгрупах був вірогідно вищим ніж у групі контролю. Хворі з ГГ при шпиталізації та ГСН класу Killip II та Killip III мали вищий вміст копептину, а групи Killip III – вищий вміст NTproBNP у порівнянні з хворими ГСН класу Killip I. У гострому періоді Q-ІМ на тлі ГГ при шпиталізації виявлено вірогідне зменшення рівня NTproBNP з 1 до 12 доби спостереження у групі Killip I та вірогідне підвищення – у групі ГГ при шпиталізації. Вірогідної динаміки рівня копептину у досліджуваних групах не встановлено.

Хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН без порушень вуглеводного обміну, мають вищі рівні ЛПВЩ, ніж хворі з ГГ. Ліпідний профіль хворих на ЦД 2 типу характеризувався найбільшим атерогеним потенціалом та мав кращу динаміку КА під впливом лікування серед досліджуваних груп. Вірогідна динаміка рівнів ЗХ та ЛПНЩ з 1 до 12 доби лікування була найбільш суттєвою у групі нормоглікемії, а найменшою – у підгрупі стресової ГГ. Серед хворих з ГГ, індекс НОМА-IR не перевищував порогових значень тільки у підгрупі стресової

гіперглікемії. Найвищі значення НОМА-IR зареєстровано у підгрупах ПТГ та ВВ діабету.

Серед груп порушення вуглеводного обміну, найбільший рівень ГГ при шпиталізації та стандартного відхилення ГП виявлено у хворих з підгрупи ЦД 2 типу в анамнезі, а найвищий коефіцієнт варіації ГП – у підгрупі стресової ГГ. Варіабельність ГП у хворих з ПТГ вірогідно не відрізнялась від хворих з нормоглікемією. За класом ГСН найбільш значимі зміни виявлено у групі Killip III. Збільшення рівня глікемії та варіабельності ГП асоційовано зі збільшенням класу ГСН.

Результати даного розділу опубліковано у наукових працях [151, 160-164].

**РОЗДІЛ 5**

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ, ЩО ВИВЧАЮТЬСЯ, ТА ОЦІНКА ЇХ**

**ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ**

**МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ**

**НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ**

**5.1 Взаємозв'язок показників, що вивчаються, у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації**

Для встановлення взаємозв'язку рівня копептину, NTproBNP, глікемії та варіабельності глікемічного профілю з особливостями клінічного перебігу, показниками внутрішньо-серцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та добового профілю АТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації проведено кореляційний аналіз (табл. 5.1 – 5.6).

Таблиця 5.1 – Взаємозв'язок рівня копептину, NTproBNP, глікемії, варіабельності глікемічного профілю з особливостями клінічного перебігу у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, r або  $\gamma$

Показник, одиниці виміру	Копептин 1 доба, нг/мл	Копептин 12 доба, нг/мл	Рівень ГГ, ммоль/л	Стандартне відхилення ГП, од	Коефіцієнт варіації ГП, %	NTproBNP 1 доба, пмоль/л	NTproBNP 12 доба, пмоль/л
1	2	3	4	5	6	7	8
Вік, роки	+0,01	-0,05	+0,05	-0,02	+0,21*	+0,26*	+0,33*
ЧСС, уд. на хв	+0,13	+0,26*	+0,22*	+0,20*	+0,23*	+0,21*	+0,19
САТ, мм рт ст.	-0,18	-0,18	-0,22*	-0,27*	-0,27*	-0,18	-0,13
ДАТ, мм рт ст.	-0,20	-0,20	-0,21*	-0,22*	-0,20	-0,17	-0,13

## Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Клас ГСН, Killip	+0,26*	+0,27*	+0,22*	+0,22*	+0,29*	+0,23*	+0,25*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	+0,15	+0,05	+0,23*	+0,02	-0,05	+0,01	+0,11
Примітка. * - Статистично вірогідний кореляційний зв'язок (p<0,05).							

При проведенні кореляційного аналізу встановлено вірогідний прямий зв'язок слабкої сили між рівнем копептину на 1 добу та класу ГСН за Killip ( $\gamma=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), рівня копептину на 12 добу з класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,27$ ;  $p<0,05$ ) і ЧСС при шпиталізації ( $r=+0,26$ ;  $p<0,05$ ).

Рівень NTproBNP в 1 добу вірогідно корелював з віком хворих ( $r=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), ЧСС ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ) та класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,23$ ;  $p<0,05$ ). На 12 добу виявлено вірогідну кореляцію рівня NTproBNP з віком хворих ( $r=+0,33$ ,  $p<0,05$ ) та класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,25$ ,  $p<0,05$ ).

Рівень ГГ при шпиталізації має прямий вірогідний зв'язок з класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,22$ ,  $p<0,05$ ), ЧСС ( $r=+0,22$ ,  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок з величиною САТ ( $r=-0,22$ ,  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,21$ ,  $p<0,05$ ). Отримано прямий вірогідний кореляційний зв'язок стандартного відхилення ГП з класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,22$ ,  $p<0,05$ ), ЧСС ( $r=+0,20$ ,  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок з величиною САТ ( $r=-0,27$ ,  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,22$ ,  $p<0,05$ ). Коефіцієнт варіації ГП має прямий вірогідний зв'язок з віком хворих ( $r=+0,21$ ,  $p<0,05$ ), класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,29$ ,  $p<0,05$ ), ЧСС ( $r=+0,23$ ,  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок з величиною САТ ( $r=-0,27$ ,  $p<0,05$ ).

Отже, виявлені взаємозв'язки свідчать, що активність системи аргінін-вазопресину, рівень NTproBNP, ГГ при шпиталізації та варіабельність ГП асоціюється з тяжкістю перебігу ГСН та збільшенням ЧСС. Для хворих з високим рівнем ГГ при шпиталізації та варіабельності ГП характерні нижчі значення САТ і ДАТ при надходженні до стаціонару, а коефіцієнт варіації ГП та рівень NTproBNP має прямий зв'язок з віком пацієнтів.



Взаємозв'язок рівня копептину, NTproBNP, ГГ при шпиталізації та варіабельності ГП з структурно-функціональними показниками серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації наведені у табл. 5.2 та 5.3.

Таблиця 5.2 – Взаємозв'язок рівня копептину, NTproBNP та структурно-функціональними показниками серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, г

Показник, одиниці виміру	Копептин 1 доба, нг/мл		Копептин 12 доба, нг/мл		NTproBNP 1 доба, пмоль/л		NTproBNP, 12 доба, пмоль/л	
	2	3	4	5	6	7	8	9
1	2	3	4	5	6	7	8	9
День ЭХО-КС	1	12	1	12	1	12	1	12
АО, см	-0,09	-0,04	-0,07	+0,04	-0,14	-0,05	-0,3*	-0,08
ЛП, см	-0,02	-0,01	-0,03	-0,08	+0,1	+0,12	+0,1	+0,13
ПШ, см	-0,01	-0,03	-0,06	-0,14	-0,09	-0,07	-0,11	-0,09
ТМШП, см	+0,01	+0,12	+0,01	-0,05	+0,07	-0,18	-0,09	-0,16
КДР, см	+0,16	+0,20	+0,04	+0,18	+0,06	+0,18	+0,08	+0,1
ТЗСЛШ, см	-0,03	+0,23	+0,02	-0,10	+0,1	-0,26*	-0,01	-0,20
КСР, см	+0,15	+0,20	+0,08	+0,20	+0,09	+0,08	+0,19	+0,1
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	+0,04	+0,20	+0,08	+0,06	+0,25*	+0,11	+0,19	+0,08
УО, мл	-0,1	-0,13	-0,01	-0,41*	-0,16	-0,04	-0,15	+0,05
УІ, мл/м <sup>2</sup>	-0,04	-0,19	+0,04	-0,44*	-0,03	-0,02	-0,02	+0,01
ХОК, л/хв	-0,07	-0,04	+0,01	-0,17	-0,16	-0,1	-0,05	+0,04
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	-0,01	-0,06	+0,06	-0,29*	-0,14	-0,03	+0,01	+0,08

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФВ, %	-0,12	-0,26*	-0,1	-0,37*	-0,24*	-0,02	-0,18	-0,17
MVE, см/с	-0,06	-0,06	+0,08	-0,03	+0,23*	-0,03	+0,18	+0,04
MVA, см/с	+0,12	-0,19	+0,18	-0,17	-0,10	-0,04	-0,18	-0,16
E/A, у.е.	-0,11	+0,20	+0,01	+0,20	+0,31*	-0,01	+0,17	+0,16
IVRT, мс	+0,08	-0,03	+0,19	-0,13	-0,07	+0,01	-0,12	-0,07
V max ЛА, м/с	+0,06	-0,07	+0,25*	+0,07	-0,14	-0,22	-0,14	-0,14
СТЛА, мм.рт.ст.	+0,29*	+0,03	+0,27*	+0,07	+0,19	-0,16	+0,18	-0,11

Примітка. \* - Статистично вірогідний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок слабкої сили рівня копептину на 1 добу з СТЛА на 1 добу захворювання ( $r = +0,29$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній зв'язок з ФВЛШ ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ) на 12 добу. Рівень копептину на 12 добу має прямий кореляційний зв'язок з Vmax ЛА ( $r = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ), СТЛА ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ) на 1 першу добу захворювання та негативний кореляційний зв'язок середньої сили з УІ ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ), УО ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), СІ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ) і ФВЛШ ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ) на 12 добу. З показниками діастолічної функції ЛШ рівень копептину вірогідно не корелює.

Отримано прямий кореляційний зв'язок рівня NTproBNP в 1 добу з ІММЛШ ( $r = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ), піком Е ( $r = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ) і відношенням Е/А ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ), негативний зв'язок з ФВЛШ в 1 добу ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ). Рівень NTproBNP на 12 добу має позитивний кореляційний зв'язок з показником Е/А ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ) і негативний зв'язок з піком А ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ) і ФВЛШ ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ). Серед показників ЕХО-КС на 12 добу, рівень NTproBNP вірогідно

корелює тільки з ТЗСЛШ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ). Вірогідного кореляційного зв'язку з показниками систолічної та діастолічної функції на 12 добу не встановлено.

Таблиця 5.3 – Взаємозв'язок рівня глікемії, варіабельності ГП з структурно-функціональними показниками серця у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, г

Показник, одиниці виміру	Рівень ГГ, ммоль/л		Стандартне відхилення ГП, од		Коефіцієнт варіації ГП, %		
	1	2	3	4	5	6	7
День ЭХО-КС	1	12	1	12	1	12	
АО, см	+0,02	-0,18	-0,14	-0,17	-0,17	-0,20	
ЛП, см	+0,22*	-0,05	+0,27*	+0,17	+0,23*	+0,18	
ПШ, см	+0,08	+0,08	+0,05	+0,09	+0,16	+0,14	
ТМШП, см	-0,01	+0,01	+0,08	+0,18	+0,12	+0,1	
КДР, см	+0,15	-0,04	+0,19	-0,01	+0,23*	-0,03	
ТЗСЛШ, см	+0,06	-0,25*	+0,06	+0,13	+0,09	+0,08	
КСР, см	+0,26*	-0,03	+0,22*	+0,03	+0,23*	+0,02	
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	+0,23*	-0,03	+0,31*	+0,19	+0,35*	+0,13	
УО, мл	-0,04	-0,07	-0,01	-0,01	-0,09	+0,01	
УІ, мл/м <sup>2</sup>	-0,04	-0,03	+0,05	+0,01	-0,02	+0,03	
ХОК, л/хв	+0,09	-0,03	+0,1	+0,05	-0,08	+0,03	
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	+0,04	+0,06	+0,06	+0,11	-0,01	+0,1	
ФВ, %	-0,22*	-0,02	-0,19	-0,16	-0,21*	-0,28*	
MVE, см/с	+0,08	-0,14	+0,18	+0,14	+0,09	+0,20	
MVA, см/с	+0,03	-0,14	+0,06	-0,01	+0,09	+0,06	
E/A, у.е.	+0,11	-0,14	+0,17	-0,08	+0,04	-0,11	

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6	7
IVRT, мс	-0,01	-0,14	+0,12	+0,02	+0,13	+0,14
V max ЛА, м/с	+0,06	-0,05	-0,04	+0,13	+0,02	+0,16
СТЛА, мм.рт.ст.	+0,08	+0,18	+0,02	-0,02	+0,14	-0,01
Примітка. * - Статистично вірогідний кореляційний зв'язок (p<0,05).						

Рівень глікемії при шпиталізації має прямий кореляційний зв'язок слабкої сили з розміром ЛП ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ), КСР ( $r=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), ІММЛШ ( $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ) та негативний кореляційний зв'язок з ФВЛШ ( $r=-0,22$ ;  $p<0,05$ ) на 1 добу та ТЗСЛШ ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ) на 12 добу.

Стандартне відхилення ГП має прямий вірогідний кореляційний зв'язок з розміром ЛП ( $r=+0,27$ ;  $p<0,05$ ), КСР ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ), ІММЛШ ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ) на першу добу. Коефіцієнт варіації ГП корелює з розміром ЛП ( $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), КСР ( $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), КДР ( $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ) ІММЛШ ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), ФВЛШ ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ) на першу добу та на 12 добу ( $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ).

Вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем глікемії та варіабельності ГП та показниками діастолічної функції ЛШ не виявлено.

Таким чином, підвищення активності системи аргінін-вазопресину асоціюється зі збільшенням тиску в ЛА та зменшенням скоротливої здатності серця. Встановлено, що рівень NTproBNP на 1 та 12 добу має зворотній взаємозв'язок з величиною ФВЛШ та прямий зв'язок з виразністю діастолічної дисфункції ЛШ при надходженні до стаціонару. Рівень ГГ при шпиталізації та варіабельність ГП чинить прямий вплив на розмір лівих камер серця, масу міокарда ЛШ та зворотній вплив на систолічну функцію ЛШ.

Взаємозв'язок рівня копептину, NTproBNP, ГГ при шпиталізації та варіабельності ГП з показниками добового моніторингу ЕКГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, наведено у табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Взаємозв'язок рівня копептину, NTproBNP, глікемії, варіабельності глікемічного профілю з показниками добового моніторингу ЕКГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, г

Показник, одиниці виміру	Копептин, нг/мл		Рівень ГГ, ммоль/ л	Стандар тне відхилен ня ГП, од	Коефіц ієнт варіації ГП, %	NTproBNP, пмоль/л	
	1 доба	12 доба				1 доба	12 доба
Мінімальна ЧСС за весь період, уд.за хв.	+0,20	+0,2	+0,09	+0,05	+0,03	+0,02	+0,1
Середня ЧСС за весь період, уд.за хв.	+0,19	+0,06	-0,07	+0,1	+0,05	-0,02	+0,01
Максимальна ЧСС за весь період, уд.за хв.	+0,20	+0,07	-0,15	-0,01	-0,05	-0,02	+0,09
Загальна кількість VE, еп/доба	+0,01	-0,08	-0,25	-0,2	-0,19	-0,17	+0,20
VE, еп/доб	+0,25	+0,15	-0,11	-0,11	-0,19	-0,18	+0,12
COUPL, еп/доб	+0,12	-0,13	-0,17	-0,13	-0,18	-0,17	+0,17
SALVO, еп/доб	+0,17	+0,09	+0,09	+0,05	-0,03	-0,12	+0,11
BIGEM, еп/доб	-0,01	-0,05	-0,12	-0,29	-0,23	-0,1	+0,1
VTA, еп/доб	+0,03	+0,04	+0,17	+0,08	-0,11	-0,34*	-0,06
SVE, еп/доб	+0,31	+0,31	+0,06	-0,20	-0,14	-0,12	+0,18
ГІ, % за добу	-0,06	+0,01	-0,21	-0,03	+0,07	-0,05	-0,01
QTc max, мс	-0,20	-0,14	+0,39*	+0,17	+0,14	+0,18	+0,15
QTc min, мс	-0,13	-0,03	+0,20	+0,3	+0,33*	-0,14	-0,14

Примітка. \* - Статистично вірогідний кореляційний зв'язок (p<0,05).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем ГГ при шпиталізації та тривалістю інтервалу QTc max

( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнта варіації ГП з тривалістю QTc min ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ). NTproBNP має зворотній зв'язок середньої сили з кількістю епізодів суправентрикулярних тахікардій ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). Не встановлено впливу рівня копептину та стандартного відхилення ГП на показники добового моніторування ЕКГ.

Отже, у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, підвищення рівня глікемії та варіабельності ГП асоціюється зі збільшенням тривалості інтервалу QTc, що має негативне прогностичне значення щодо виникнення життєво-небезпечних аритмій.

Взаємозв'язок рівня копептину, ГГ при шпиталізації та варіабельності ГП з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації представлено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5 – Взаємозв'язок рівня копептину, глікемії, варіабельності глікемічного профілю з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, r

Показник, одиниці виміру	Копептин, нг/мл		Рівень ГГ, ммоль/л	Стандартне відхилення ГП, од	Коефіцієнт варіації ГП, %	NTproBNP, пмоль/л	
	1 доба	12 доба				1 доба	12 доба
1	2	3	4	5	6	7	8
SDNN, мс	-0,15	-0,1	-0,06	+0,16	-0,15	+0,19	+0,15
RMSSD, мс	-0,08	-0,23	-0,34*	-0,06	-0,08	-0,14	+0,1
PNN50, %	-0,01	-0,1	-0,37*	-0,04	-0,01	-0,10	+0,09
HF день, мс <sup>2</sup>	-0,03	-0,1	-0,17	+0,05	-0,03	-0,11	+0,02
LF день, мс <sup>2</sup>	-0,10	-0,13	-0,18	+0,09	-0,10	-0,13	-0,11
HFn день, н.о.	-0,02	+0,02	+0,10	-0,10	-0,02	+0,13	+0,35 *
LFn день, н.о.	+0,03	-0,11	+0,03	+0,24	+0,03	-0,06	-0,19

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8
LF/HF день, од.	+0,03	-0,04	-0,06	+0,13	+0,03	-0,11	-0,35*
HF ніч, мс <sup>2</sup>	-0,06	-0,01	-0,26	-0,09	-0,06	-0,04	-0,09
LF ніч, мс <sup>2</sup>	-0,03	+0,01	-0,43*	-0,08	-0,03	-0,12	-0,16
HFn ніч, н.о.	-0,11	-0,16	+0,41*	+0,02	-0,11	+0,19	+0,08
LFn ніч, н.о.	+0,04	+0,03	-0,42*	-0,08	+0,04	-0,22	-0,13
LF/HF ніч, од	+0,05	+0,05	-0,37*	-0,08	+0,05	-0,25	-0,15
Примітка. * - Статистично вірогідний кореляційний зв'язок (p<0,05).							

Рівень ГГ при шпиталізації має вірогідний негативний зв'язок середньої сили з наступними показниками варіабельності серцевого ритму: RMSSD ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), PNN50 ( $r= -0,37$ ;  $p<0,05$ ), LF в нічний час ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ), LFn в нічний час ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), LF/HF в нічний час ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) та вірогідний прямий зв'язок з HFn у нічний час ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ). Встановлено негативний зв'язок рівня NTproBNP на 12 добу з коефіцієнтом симпато-парасимпатичного балансу в денний час (LF/HF) ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) і позитивний зв'язок високочастотними компонентами спектра вночі (HFn) ( $r =+0,35$ ;  $p<0,05$ ).

Отримані кореляційні зв'язки свідчать, що у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, на варіабельність серцевого ритму та вегетативне забезпечення серцевої діяльності впливає рівень ГГ при шпиталізації та NTproBNP на 12 добу. Рівень копептину та варіабельність ГП не чинить відповідного впливу.

Взаємозв'язок рівня копептину, ГГ при шпиталізації та варіабельності ГП з показниками добового профілю АТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, представлено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Взаємозв'язок рівня копептину, глікемії та варіабельності ГП з показниками добового профілю артеріального тиску у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, г

Показник, одиниці виміру	Період	Копептин, нг/мл		Рівень глікемії, ммоль/л	Стандартне відхилення ГП, од	Коефіцієнт варіації ГП, %	NTproBNP, пмоль/л	
		1 доба	12 доба				1 доба	12 доба
САТ, мм рт. ст	день	+0,20	+0,15	+0,18	+0,51*	+0,46*	+0,33*	+0,32*
	ніч	-0,05	-0,12	+0,09	+0,36*	+0,41*	+0,19	+0,13
	доба	+0,20	+0,05	+0,20	+0,50*	+0,46*	+0,17	+0,13
SD САТ, мм рт. ст.	день	+0,03	-0,01	+0,12	+0,43*	+0,33*	+0,14	+0,20
	ніч	+0,02	-0,09	+0,14	+0,42*	+0,35*	+0,20	+0,13
	доба	+0,14	+0,08	+0,16	+0,44*	+0,34*	+0,3*	+0,18
ДАТ, мм рт. ст.	день	+0,37*	+0,2	+0,05	+0,38*	+0,35*	+0,18	+0,18
	ніч	-0,04	-0,1	-0,18	+0,18	+0,34*	+0,08	+0,01
	доба	+0,19	+0,17	-0,10	+0,37*	+0,37*	+0,15	+0,1
SD ДАТ, мм рт. ст	день	+0,10	+0,04	+0,01	+0,16	+0,18	+0,19	+0,16
	ніч	+0,18	+0,05	+0,19	+0,20	+0,09	+0,05	+0,01
	доба	+0,20	+0,16	+0,09	+0,19	+0,10	+0,19	+0,20
ІЧ САТ, %	день	+0,2	+0,12	+0,13	+0,52*	+0,41*	+0,41*	+0,33*
	ніч	-0,05	-0,03	+0,15	+0,35*	+0,34*	+0,06	+0,01
	доба	+0,07	+0,02	+0,19	+0,48*	+0,43*	+0,19	+0,16
ІЧ ДАТ, %	день	+0,34*	+0,20	+0,02	+0,35*	+0,17	+0,16	+0,35*
	ніч	+0,07	-0,08	-0,10	+0,15	+0,17	+0,03	-0,14
	доба	+0,17	+0,06	-0,04	+0,34*	+0,20	+0,14	+0,1
ДІ САТ, ум. од.	–	+0,49*	+0,18	+0,17	+0,15	+0,08	+0,17	+0,19
ДІ ДАТ, ум. од.	–	+0,44*	+0,12	+0,20	+0,09	+0,01	+0,16	+0,15

Примітка. \* - Статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).



Виявлено вірогідний прямий зв'язок середньої сили між рівнем копептину в 1 добу з ДАТ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ ДАТ вдень ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), ДІ САТ ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ) та ДІ ДАТ ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ). Рівень копептину на 12 добу та рівень ГГ при шпиталізації вірогідно не корелює з показниками добового профілю АТ.

Встановлено, що рівень NTproBNP на 1 добу мав вірогідний зв'язок середньої сили з середнім САТ у денний час ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), стандартним відхиленням середнього САТ за добу ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ гіпертензії САТ в денний час ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ). На 12 добу – прямий кореляційний зв'язок середньої сили з середнім рівнем САТ в денний час ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ гіпертензії систолічного ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ) і діастолічного ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ) АТ в денний час.

Визначено вірогідний прямий взаємозв'язок середньої сили між величиною стандартного відхилення ГП та наступними показниками добового профілю АТ: САТ вдень ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ); SD САТ вдень ( $r=+0,43$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ); ДАТ вдень ( $r=+0,38$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ); ІЧ САТ вдень ( $r=+0,52$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ); ІЧ ДАТ вдень ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ). Коефіцієнт варіації ГП має вірогідний прямий кореляційний зв'язок середньої сили з САТ вдень ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ); SD САТ вдень ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ); ДАТ вдень ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ); ІЧ САТ вдень ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $r=+0,43$ ;  $p<0,05$ ).

Отже, активація системи аргінін-вазопресину головним чином впливає на рівень ДАТ в денний час, тоді як ДІ ДАТ і САТ збільшується при зростанні рівня копептину. Збільшення рівня NTproBNP супроводжується підвищенням САТ в денний час, його варіабельності, ІЧ гіпертензії САТ та ДАТ. Підвищення варіабельності ГП асоціюється зі збільшенням рівня та варіабельності АТ, ІЧ

САТ та ДАТ у будь який час доби, проте не впливають на ДІ. Рівень ГГ при шпиталізації вірогідно не впливає на показники добового профілю АТ.

## 5.2 Оцінка прогностичного значення рівня копептину, NTproBNP та глікемії при шпиталізації щодо розвитку гострої серцевої недостатності та систолічної дисфункції лівого шлуночка в гострому періоді Q-інфаркту міокарда

З метою визначення факторів ризику розвитку ГСН, досліджувані хворі розподілені на групи: без клінічних ознак ГСН (Killip I, n=46) та з клінічними проявами ГСН (Killip II та Killip III, n=93). В якості факторів ризику розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ розглядали рівні глікемії при шпиталізації, копептину та NTproBNP, наявну систолічну дисфункцію ЛШ (ФВ < 45 %) за результатами ЕХО-КС на 1 добу захворювання. Характеристика хворих на Q-ІМ за факторами ризику розвитку ГСН, наведена у табл. 5.7.

Таблиця 5.7 – Характеристика хворих на Q-ІМ за факторами ризику розвитку ГСН, Ме (Q25; Q75) або n (%)

Показник, одиниці виміру	Без клінічних ознак ГСН, n=46	Клінічні ознаки ГСН, n=93	Вірогідність, p
ГГ при шпиталізації, n (%)	29 (63 %)	80 (88 %)	p=0,002
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	8,2 (7,5; 8,9)	9,2 (8,1; 11,2)	p=0,001
Копептин, нг/мл	1,17 (51; 61)	1,91 (0,73; 3,32)	p=0,007
NTproBNP, пмоль/л	31,43 (8,39; 70,24)	43,54 (26,2; 131,7)	p=0,09
ФВЛШ < 45 %, n (%)	9 (20 %)	55 (59%)	p<0,001

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу рівень ГГ при шпиталізації > 9,3 ммоль/л (чутливість 47,8 %, специфічність 78,3 %), площа під ROC-кривою 0,666 (95 % ДІ 0,580–0,745;

$p=0,0004$ ) підвищує шанси розвитку ГСН у 1,24 рази (95 % ДІ 1,08-1,44;  $p=0,003$ ) (рис. 5.1).

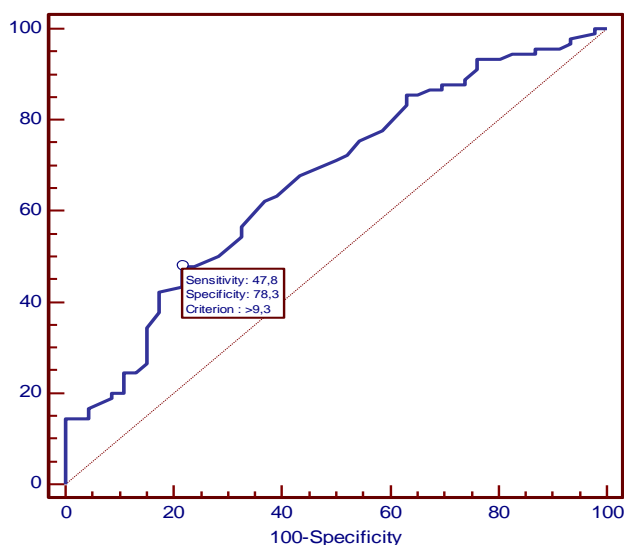


Рисунок 5.1 – ROC-крива для рівня глікемії при шпиталізації щодо розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ.

За умови збільшення рівня копептину  $> 0,53$  нг/мл (чутливість 93,1 %, специфічність 28,6 %), площа під ROC-кривою 0,633 (95 % ДІ 0,543–0,716;  $p=0,0086$ ), ВШ розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ складає 1,39 (95 % ДІ 1,06 - 1,83;  $p=0,02$ ), (рис. 5.2).

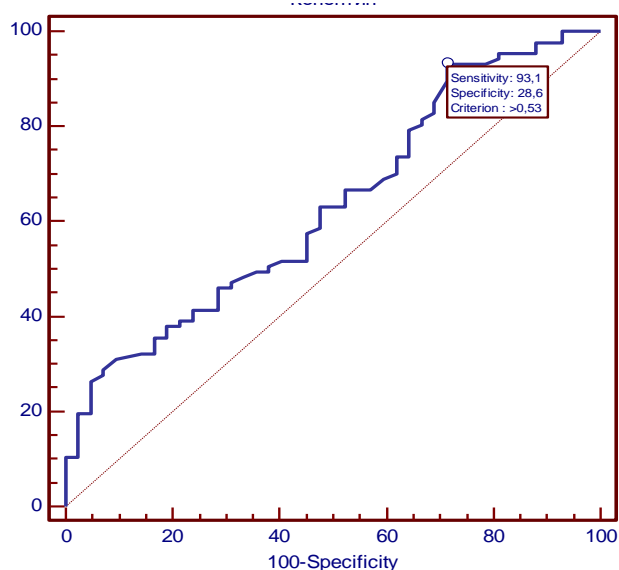


Рисунок 5.2 – ROC-крива для рівня копептину щодо розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ.

Доведено, що наявна систолічна дисфункція ЛШ вірогідно впливає на ризик розвитку ГСН. У хворих на гострий ІМ з ФВЛШ < 45 % шанси ГСН зростають у 5,69 разів (95 % ДІ 2,47 - 13,14;  $p < 0,0001$ ).

Не встановлено вірогідної залежності виникнення ГСН від рівня NTproBNP - ВШ=1,001 (95 % ДІ 0,99 - 1,01;  $p=0,36$ ). З результатами ROC-аналізу, критичний рівень NTproBNP щодо розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ склав >32,29 пмоль/л, але не вірогідно ( $p=0,05$ ).

Дані мультиваріантного регресійного аналізу щодо розвитку ГСН у хворих на Q-ІМ наведено у табл. 5.8.

Таблиця 5.8 – Дані мультиваріантного регресійного аналізу щодо розвитку ГСН у хворих на Q-інфаркт міокарда

Фактор ризику, одиниці виміру	Коефіцієнти	ВШ	ДІ 95%	Вірогідність, р
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	0,1715	1,19	1,01 - 1,39	0,036
Копептин, нг/мл	0,2928	1,34	0,98 - 1,84	0,069
Наявність систолічної дисфункції, n	1,6562	5,24	2,03 - 13,55	0,001

За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу до незалежних предикторів ГСН слід віднести: рівень гіперглікемії при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л та наявну систолічну дисфункцію ЛШ. Копептин в цій комбінації факторів втрачає свої незалежні предикторні властивості.

Оцінено вплив рівня глікемії при шпиталізації, копептину та NTproBNP на розвиток систолічної дисфункції ЛШ (ФВЛШ < 45 %). Характеристика хворих за досліджуваними факторами у групах зі збереженою та зниженою ФВЛШ наведено у табл. 5.9

Таблиця 5.9 – Характеристика хворих на Q-інфаркт міокарда зі зниженою та збереженою ФВЛШ за факторами ризику, Me (Q25; Q75) або n (%)

Фактор ризику, одиниці виміру	ФВЛШ < 45 %, n=64	ФВЛШ > 45 %, n=75	Вірогідність, p
ГГ при шпиталізації, n (%)	56 (87 %)	53 (70%)	p=0,017
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	9,8 (8,4; 11,9)	8,5 (7,0; 10,0)	p=0,001
Копептин, нг/мл	2,31 (0,98; 3,57)	1,80 (0,60; 3,04)	p=0,04
NTproBNP, пмоль/л	59 (33; 140)	36 (12,6; 69)	p=0,003

У групі з систолічною дисфункцією кількість хворих з ГГ при шпиталізації вірогідно більша ( $\chi^2=5,78$ ;  $p=0,017$ ), а рівень глікемії вищий на 13 % ( $p=0,001$ ). Медіана рівней копептину та NTproBNP у хворих з ФВЛШ < 45 % вірогідно перевищувала показник у групі зі збереженою ФВЛШ на 22 % та 39 %.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу у гострому періоді Q-ІМ, ускладненого ГСН рівень ГГ > 9,4 ммоль/л (чутливість 50,8 %, специфічність 74 %), площа під ROC-кривою 0,657 (95% ДІ 0,571- 0,736;  $p=0,0009$ ) вірогідно збільшує шанси систолічної дисфункції ЛШ у 1,2 (95 % ДІ 1,07 - 1,35;  $p=0,002$ ) (рис. 5.3).

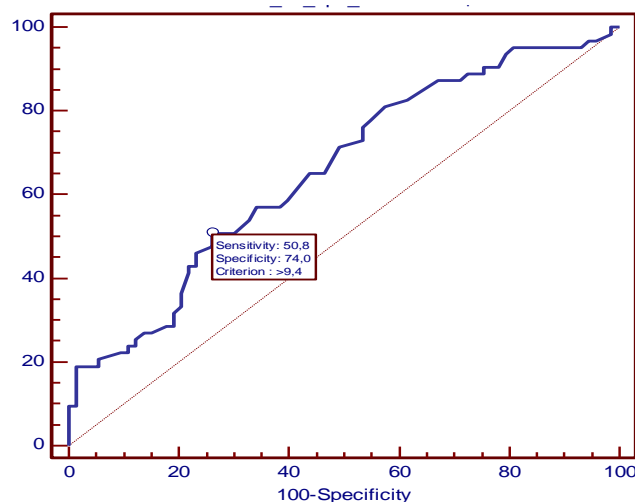


Рисунок 5.3 – ROC-крива для рівня глікемії при шпиталізації щодо формування систолічної дисфункції у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

Підвищення копептину понад 1,32 нг/мл, (рис. 5.4) (чутливість 67,9 %, специфічність 49,3 %), площа під ROC-кривою 0,611 (95 % ДІ 0,521 - 0,695;  $p=0,03$ ), збільшує шанси систолічної дисфункції у 1,34 рази (95 % ДІ 1,0691 - 1,6798;  $p=0,01$ ).

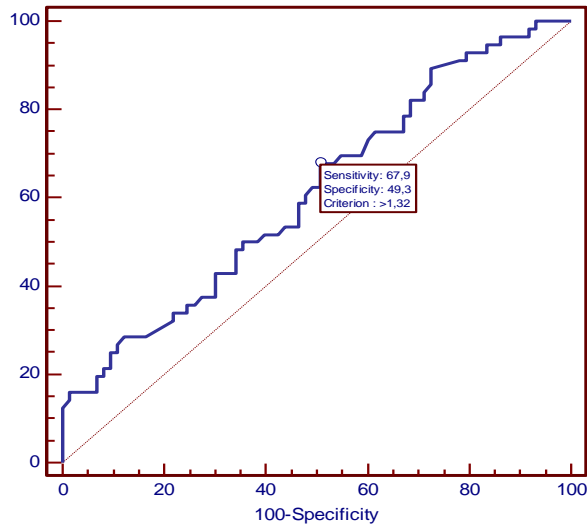


Рисунок 5.4 – ROC-крива розподілу для рівня копептину щодо формування систолічної дисфункції у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

За результатами ROC-аналізу (рис. 5.5) пороговий рівень NTproBNP склав > 29,85 пмоль/л (чутливість 80,3 %, специфічність 48 %), площа під ROC-кривою 0,635 (95 % ДІ 0,549 - 0,716;  $p=0,005$ ), але сутєво не вплинув на ризик систолічної дисфункції ЛШ – ВШ 1,003 (95 % ДІ 1,0000 - 1,0056,  $p=0,046$ ).

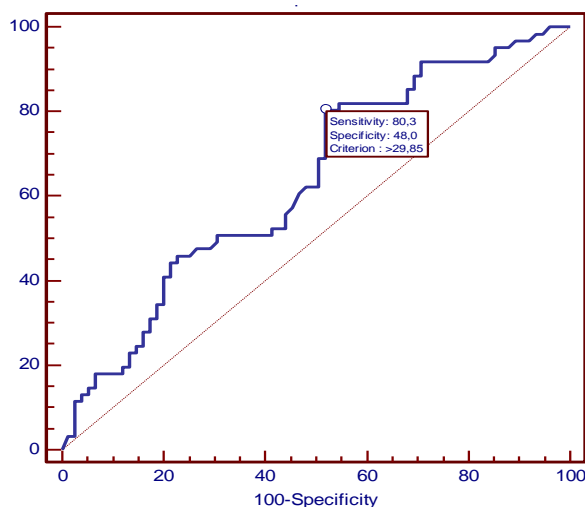


Рисунок 5.5 – ROC-крива для рівня NTproBNP щодо формування систолічної дисфункції у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу всі фактори зберігають свою статистичну значущість (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Дані мультиваріантного регресійного аналізу щодо визначення факторів ризику формування систолічної дисфункції лівого шлуночка.

Фактор ризику, одиниці виміру	Коефіцієнти	ВШ	ДІ 95%	Вірогідність, р
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	0,1599	1,17	1,04 - 1,32	0,009
Копептин, нг/мл	0,2883	1,33	1,04 - 1,71	0,02
NTproBNP, пмоль/л	0,003095	1,003	1,00 - 1,01	0,04

Отже, у хворих в гострому періоді Q інфаркту міокарда, ускладненого ГСН, вірогідно вищий рівень копептину та глікемії при шпиталізації, а систолічна дисфункція ЛШ реєструється вірогідно частіше, ніж у хворих без клінічних ознак ГСН.

Рівень глікемії при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л, збільшення рівня копептину понад 0,53 нг/мл та наявна систолічна дисфункція ЛШ є залежними предикторами розвитку ГСН. До незалежних факторів ризику слід віднести рівень глікемії та ФВЛШ < 45 %.

У хворих в гострому періоді Q інфаркту міокарда та ФВЛШ < 45 % вірогідно частіше спостерігається ГГ при шпиталізації. Медіани рівней глікемії, копептину та NTproBNP перевищують відповідні показники у групі зі збереженою ФВЛШ. До незалежних факторів формування систолічної дисфункції слід віднести рівень глікемії > 9,4 ммоль/л, рівень копептину понад 1,32 нг/мл та NTproBNP більше 29,85 пмоль/л.

### 5.3 Визначення незалежних факторів ризику, що впливають на рівень стресової гіперглікемії та копептину, у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю

При проведенні множинного лінійного регресійного аналізу в якості факторів ризику розвитку стресової ГГ розглядали наступні анамнестичні дані (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Характеристика досліджуваних груп за анамнестичними даними, n (%) або  $M \pm m$

Показник	Нормоглікемія (n=31)	Стрессова ГГ (n=34)
Чоловіки /жінки	22/9 (71 % / 29 %)	20/14 (59 % / 42 %)
Не лікована ГХ	12 (39 %)	12 (35 %)
Терапія іАПФ до шпиталізації	16 (52 %)	18 (53 %)
Терапія β-блокаторами до шпиталізації	5 (16 %)	6 (18 %)
Стенокардія напруги	9 (29 %)	7 (21 %)
Обтяжена спадковість за ІХС	18 (53 %)	23 (68 %)
ПКС	4 (13 %)	5 (15 %)
Куріння	10 (32 %)	8 (24 %)
Декомпенсація ХСН	4 (13 %)	10 (30 %)
Порушення ритму	4 (13 %)	18 (53 %)*
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,57±0,86	26,48±0,79
Примітка. * - вірогідність розбіжностей показників, p<0,05.		

Вірогідно групи відрізнялись між собою тільки за частотою випадків порушення ритму в анамнезі ( $\chi^2 = 11,609$ ; p<0,001). Виявлено вірогідний вплив на рівень глікемії 3 факторів: ІМТ, чоловічої статі пацієнтів та наявності порушень ритму в анамнезі.

Побудована лінійна модель множинної регресії:

$$Y = 0,23X_1 + 1,2X_2 + 2,61X_3, \text{ де}$$



У – рівень глікемії на момент шпиталізації

X1 – ІМТ

X2 – стать пацієнта

X3 – наявність порушень ритму в анамнезі.

Отримана модель свідчить, що при збільшенні ІМТ на  $10 \text{ кг/м}^2$ , рівень глікемії збільшиться в середньому на  $2,3 \text{ ммоль/л}$ , у чоловіків рівень глікемії в середньому на  $1,2 \text{ ммоль/л}$  вище, ніж у жінок, а наявність порушень ритму в анамнезі збільшує рівень глікемії в середньому на  $2,61 \text{ ммоль/л}$ . Високу якість моделі підтверджує коефіцієнт детермінації R-квадрат, що дорівнює  $0,94$ .

Для визначення сили впливу ознак на рівень глікемії розрахований коефіцієнт еластичності:  $e_1=0,778$ ,  $e_2=0,1$ ,  $e_3=0,116$ . Рівні коефіцієнтів свідчать, що найбільший вплив чинить ІМТ. При збільшенні ІМТ на  $1 \%$ , рівень глікемії збільшиться в середньому на  $0,78 \%$ .

ВШ розвитку стресової ГГ у пацієнтів з порушенням ритму в анамнезі становило  $7,59$  ( $95 \%$  ДІ  $2,18-26,44$ ,  $p=0,0014$ ). Чоловіча стать вірогідно не вплинула на ВШ розвитку стресової ГГ.

В якості незалежних факторів ризику, що впливали на рівень копептину, розглядали клінічні та ехокардіографічні показники, що мали вірогідний кореляційний зв'язок з рівнем копептину (розділ 5.1). За допомогою множинного лінійного регресійного аналізу вірогідний вплив на рівень копептину у всіх обстежених хворих на Q-ІМ, ускладненим ГСН, визначено тільки для двох факторів: СТЛА та наявності ГГ при шпиталізації, але не її рівня.

Побудована лінійна модель множинної регресії:

$$U=0,059 \times X_1+0,78 \times X_2, \text{ де}$$

У – рівень копептину, X1 – СТЛА, X2 – наявність ГГ при шпиталізації.

Отримане рівняння свідчить, що збільшення СТЛА на  $10 \text{ мм рт. ст.}$  призводить до підвищення рівня копептину в середньому на  $0,59 \text{ нг/мл}$ , а за наявності у пацієнта ГГ при шпиталізації він зростає на  $0,78 \text{ нг/мл}$ . Коефіцієнт детермінації R-квадрат дорівнює  $0,67$ , що підтверджує якість моделі. Для

визначення сили зв'язку між ознаками розрахований коефіцієнт еластичності: для СТЛА  $e = 0,73$ , для ГГ при надходженні  $e = 0,26$ . Таким чином, більший вплив на рівень копептину чинить СТЛА. При підвищенні СДЛА на 1 % рівень копептину збільшується в середньому на 0,73 %.

Окремо виконано регресійний аналіз для групи пацієнтів з ГГ при шпиталізації.

Вірогідний вплив на рівень копептину визначено для величини СТЛА та наявності клінічних проявів ГСН. Коефіцієнт детермінації R-квадрат дорівнює 0,69. Побудовано рівняння множинної лінійної регресії:

$$Y = 0,057 \times X_1 + 1,05 \times X_2, \text{ де}$$

Y - рівень копептину, X1 – СТЛА, X2 - наявність клінічних проявів ГСН.

Модель свідчить, що при збільшенні СТЛА на 10 мм рт. ст., рівень копептину підвищиться на 0,57 нг/мл, а за наявності клінічних проявів ГСН - на 1,05 нг/мл. Оцінюючи коефіцієнт еластичності (для СДЛА  $e=0,66$ , для клінічних проявів ГСН  $e=0,32$ ), більший вплив на рівень копептину чинить СТЛА. При збільшенні СДЛА на 1 %, рівень копептину зростає в середньому на 0,66 %.

Таким чином, факторами, що впливають на рівень стресової ГГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН слід вважати ІМТ, чоловічу стать пацієнтів та наявність порушень ритму в анамнезі. Величину СТЛА та наявну ГГ при шпиталізації визначено як фактори, що незалежним чином впливають на рівень копептину у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН. У хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ, рівень копептину вірогідно збільшувався при підвищенні СТЛА та за наявності клінічних ознак ГСН.

#### **5.4 Визначення незалежних предикторів шпитальної летальності хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації**

В якості предикторів внутрішньо-шпитальної летальності розглядали наступні фактори ризику: наявність глікемії при шпиталізації та її рівень,

цукровий діабет 2 типу в анамнезі, рівень копептину, NTproBNP, зниження ФВЛШ < 45 %, пароксизм фібриляції шлуночків. Характеристика хворих за факторами ризику розвитку внутрішньо-шпитальної летальності наведена у табл. 5.12.

Таблиця 5.12 – Характеристика хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, за факторами ризику розвитку внутрішньо-шпитальної летальності, Me (Q25; Q75) або n (%)

Фактор ризику, одиниці виміру	Хворі, без фатальних серцево-судинних подій, n=122	Смерть у гострому періоді Q-ІМ, n=17	Вірогідність, p
ГГ при шпиталізації, n (%)	91 (75 %)	17 (100 %)	0,019
Цукровий діабет 2 типу в анамнезі, n (%)	19 (16 %)	4 (24 %)	0,6
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	8,7 (7,8; 10,4)	10,85 (9,2; 14,5)	0,002
Копептин, нг/мл	1,8 (0,67; 3,1)	2,89 (1,1; 4,8)	0,037
NTproBNP, пмоль/л	40,3 (18; 109)	51,6 (33;158)	0,2
ФВЛШ < 45%, n (%)	52 (42 %)	12 (70 %)	0,03
Пароксизм фібриляції шлуночків, n (%)	3 (2 %)	2 (9 %)	0,054

У хворих, що померли на шпитальному етапі лікування, вірогідно частіше визначалась ГГ при шпиталізації ( $\chi^2=5,56$ ,  $p<0,05$ ) та зниження ФВЛШ < 45 % ( $\chi^2=4,697$ ,  $p<0,05$ ). Медіана рівня глікемії була вірогідно вищою на 24 %, а рівня копептину - на 61 % у порівнянні з хворими, що не зазнали фатальних серцево-судинних подій.

Уніваріантний логістичний регресійний аналіз встановив, що вірогідними залежними факторами ризику внутрішньо-шпитальної летальності є зниження ФВЛШ < 45%, підвищений рівень глікемії при шпиталізації та збільшення рівня копептину. Інші досліджувані фактори ризику вірогідно не вплинули на ВШ внутрішньо-шпитальної летальності.

Зниження ФВЛШ < 45 % у 3,34 рази (95 % ДІ 1,1082 - 10,0734;  $p=0,03215$ ) підвищує шанси розвитку фатальних серцево-судинних подій на шпитальному етапі.

За результатами ROC-аналізу рівень глікемії > 9,0 ммоль/л з чутливістю 86,7 % та специфічністю 60,3 % (площа під ROC-кривою 0,736, 95 % ДІ 0,654 - 0,808;  $p=0,002$ ) збільшує ВШ внутрішньо-шпитальної летальності у 1,2 рази (95 % ДІ 1,0491 - 1,3257;  $p=0,006$ ) (рис. 5.6).

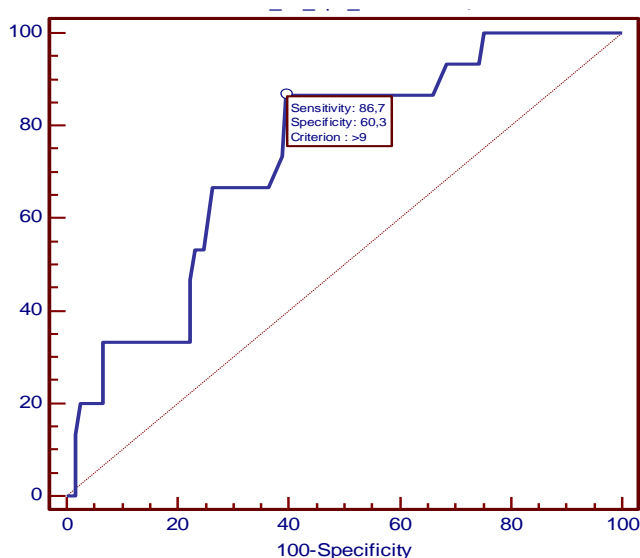


Рисунок 5.6 – ROC-крива для рівня глікемії щодо розвитку внутрішньо-шпитальної летальності у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

Підвищення рівня копептину понад 0,87 нг/мл (чутливість 93,7 %, специфічність 34,5 %), площа під ROC-кривою 0,676 (95 % ДІ 0,588 - 0,755;  $p=0,023$ ), збільшувало шанси внутрішньо-шпитальної летальності у 1,43 рази (95 % ДІ 1,09 - 1,88;  $p=0,01$ ) (рис. 5.7).

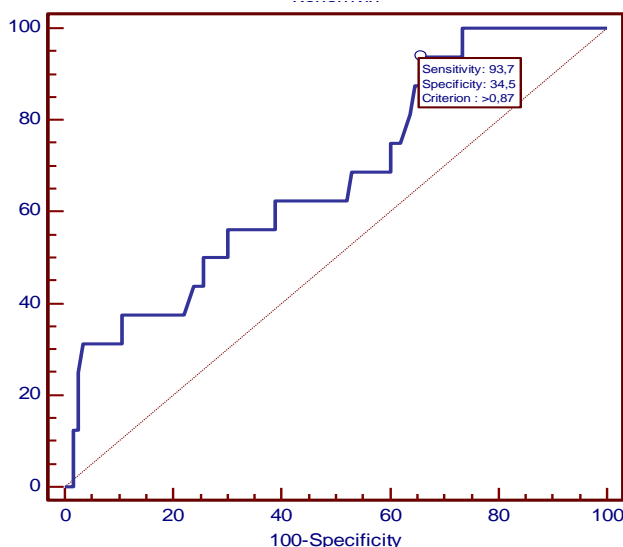


Рисунок 5.7 – ROC-крива для рівня копептину щодо розвитку внутрішньо-шпитальної летальності у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз встановив, що незалежними факторами підвищеного ризику внутрішньо-шпитальної летальності є рівень копептину  $> 0,87$  нг/мл, який вірогідно збільшує ВШ у 1,47 рази (95 % ДІ 1,08 - 1,99;  $p=0,014$ ) та гіперглікемії  $> 9,0$  ммоль/л, що збільшує летальність у 1,2 рази (95 % ДІ 1,0603 - 1,4095;  $p=0,006$ ). Зниження ФВЛШ  $< 45\%$  при мультиваріантному аналізі втрачає незалежну предикторну властивість.

ККТ шпитального етапу лікування поєднувала смерть на шпитальному етапі, розвиток ГСН, зниження ФВЛШ  $< 45\%$ . Фактори ризику у досліджуваних хворих, що розглядалися в якості предикторів ККТ шпитального етапу, наведені у таблиці 5.13.

Таблиця 5.13 – Характеристика хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, за факторами ризику в залежності від досягнення кумулятивної кінцевої точки шпитального етапу, Me (Q25; Q75) або  $n$  (%)

Фактор ризику, одиниці вимірювання	Хворі, що не досягли ККТ, $n=38$	Хворі, що досягли ККТ, $n=101$	Вірогідність, $p$
1	2	3	4
ГГ при шпиталізації, $n$ (%)	21 (55 %)	87 (86 %)	0,001

Продовження таблиці 5.13

1	2	3	4
ЦД 2 типу в анамнезі, n (%)	4 (11 %)	19 (19 %)	0,24
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	8,25 (6,1; 9,2)	9,1 (8; 11,2)	0,003
Копептин, нг/мл	1,32 (0,57; 2,57)	2,14 (0,89; 3,32)	0,015
NTproBNP, пмоль/л	26,9 (7,7; 70,2)	42,7 (25,9; 115,1)	0,08
Тахікардія, n (%)	17 (44 %)	79 (78 %)	0,001
Екстрасистолія, n (%)	7 (18 %)	21 (21 %)	0,8
Пароксизм фібриляції передсердь, n (%)	2 (5 %)	16 (16 %)	0,08
Пароксизм фібриляції шлуночків, n (%)	1 (3 %)	4 (4 %)	0,7
ПБЛНПГ, n (%)	1 (3 %)	10 (10 %)	0,15
ПБПНПГ, n (%)	1 (3 %)	4 (4 %)	0,7

У хворих, що досягли сумарної ККТ шпитального етапу лікування, вірогідно частіше відзначались ГГ ( $\chi^2=15,19$ ), тахікардія ( $\chi^2=14,49$ ) при шпиталізації, рівень глікемії був вірогідно вищим на 9 %, а копептину на 62 %. За рівнем NTproBNP, частотою ЦД 2 типу в анамнезі, екстрасистолії, пароксизмів ФП та шлуночків, блокади лівої та правої ніжок пучка Гіса вірогідних відмінностей між групами не виявлено.

Проведені уніваріантний логістичний регресійний аналіз та ROC-аналіз дозволили встановити, що рівень глікемії при шпиталізації  $> 9,3$  ммоль/л (чутливість 46,9 %, специфічність 81,6 %), площа під ROC-кривою 0,680 (95 % ДІ 0,594 - 0,757;  $p=0,0002$ ), в 1,3 рази (95 % ДІ 1,08 - 1,49;  $p=0,004$ ) збільшує ВШ досягнення ККТ шпитального етапу. ROC-крива для рівня глікемії при шпиталізації наведена на рисунку 5.8.

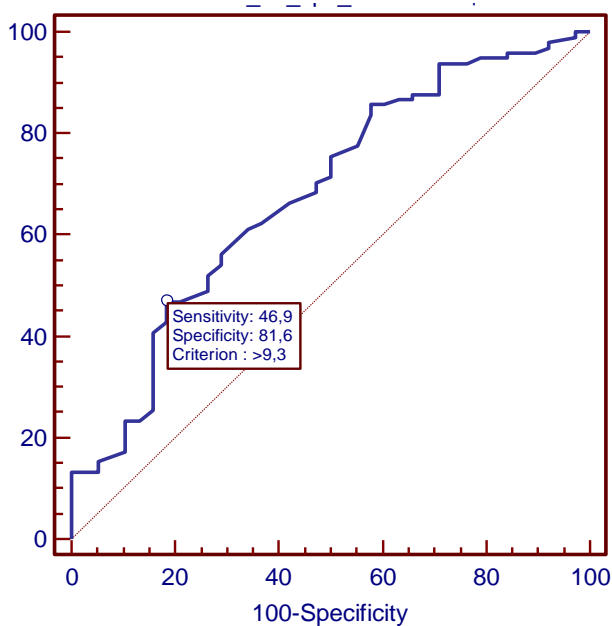


Рисунок 5.8 – ROC-крива для рівня глікемії при шпиталізації щодо досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

Збільшення рівня копептину  $> 3,3$  пмоль/л (чутливість 25,8 %, специфічність 97,2 %), площа під ROC-кривою 0,642 (95% ДІ 0,553 - 0,725;  $p=0,007$ ), збільшує ризик досягнення ККТ шпитального етапу в 1,4 рази (95 % ДІ 1,0526 - 1,8818;  $p=0,02$ ) (рис. 5.9).

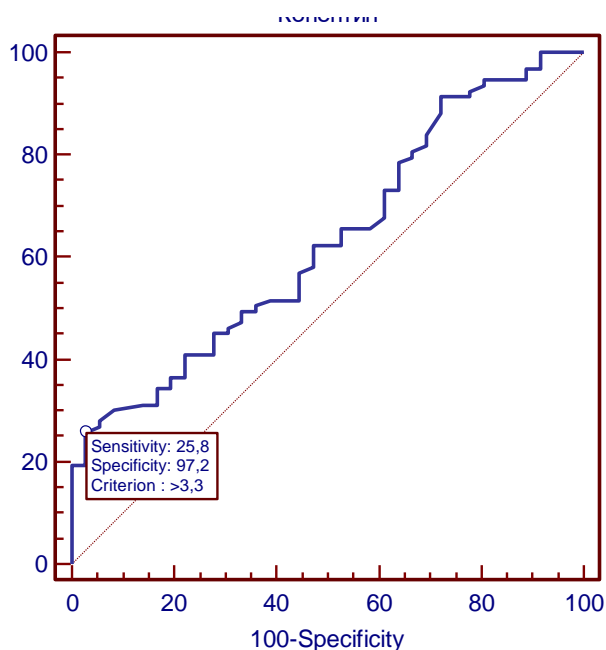


Рисунок 5.9 – ROC-крива для рівня копептину щодо досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН.

Тахікардія на момент надходження до стаціонару підвищує шанси досягнення ККТ шпитального етапу в 4,44 рази (95 % ДІ 2,0030 - 9,8237;  $p=0,0002$ ).

За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу всі фактори ризику зберігають свою незалежну предикторну властивість щодо досягнення ККТ шпитального етапу: тахікардія збільшує ВШ у 3,19 разів ( $p=0,009$ ), копептин  $> 3,3$  пмоль/л – у 1,52 ( $p=0,01$ ) та ГГ  $> 9,3$  ммоль/л - у 1,20 рази ( $p=0,02$ ).

Таким чином, рівень копептину понад 0,87 нг/мл та ГГ при шпиталізації понад 9,0 ммоль/л є незалежними факторами ризику внутрішньо-шпитальної летальності, а зниження ФВЛШ  $< 45$  % – залежним предиктором. До незалежних факторів ризику досягнення ККТ шпитального етапу слід віднести тахікардію при надходженні до стаціонару, підвищення копептину  $> 3,3$  пмоль/л та ГГ при шпиталізації  $> 9,3$  ммоль/л.

### **5.5 Прогностичне значення рівня глікемії щодо досягнення кумулятивних кінцевих точок у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації**

В якості твердих ККТ розглядали шпитальну летальність та річну смертність, а сурогатних ККТ - повторну шпиталізацію через декомпенсацію ХСН та повторний нефатальний ГІМ впродовж року після підписання інформованої згоди. Сумарна кінцева точка поєднувала всі чотири ККТ.

Аналіз спостереження впродовж року показав, що сумарної ККТ досяг 51 хворий (47 %), серед яких смерть через кардіальні причини впродовж року настала у 28 (26 %) осіб (на госпітальному етапі - 17 (16 %) осіб), повторний не фатальний інфаркт міокарда у 3 (3 %) осіб, повторна шпиталізація через декомпенсацію ХСН – 28 осіб (26 %).



За результатами ROC – аналізу (рис. 5.10) при рівні ГГ > 10,3 ммоль/л (ДІ 0,521 - 0,711, площа під ROC кривою 0,620,  $p=0,027$ , чутливість 52,9 %, специфічність 70,2 %) ВР настання сумарної ККТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації збільшується у 2,1 рази (ДІ 1,1960 - 3,6012,  $p=0,009$ ).

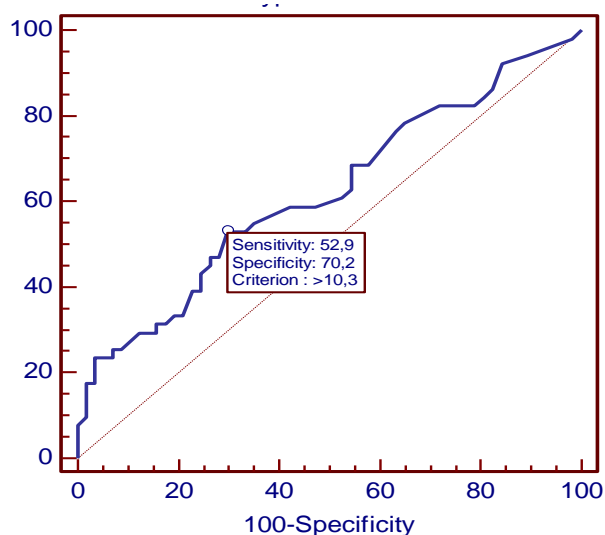


Рисунок 5.10 – ROC-крива рівня глікемії щодо досягнення сумарної ККТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації.

Криві Каплана-Мейера щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від отриманої точки розподілу глікемії, наведені на рисунку 5.11. Відмінності між групами статистично вірогідні (Log-rank test  $p=0,01$ ).

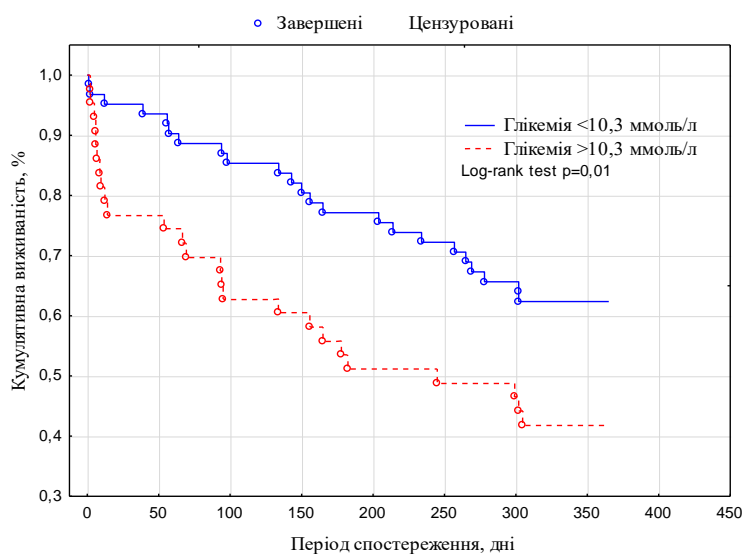


Рисунок 5.11 – Криві Каплана-Мейера щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від точки розподілу глікемії.

Доведено вплив рівня глікемії на ризик шпитальної летальності (розділ 5.4) та розрахована точка розподілу (рис. 5.7) рівня глікемії у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, що склала 9,0 ммоль/л. За результатами аналізу виживаності Каплана-Мейєра відмінності між групами за точкою розподілу глікемії вірогідні (Log-rank test  $p=0,008$ ).

За результатами проведеного ROC-аналізу, отримана точка розподілу для рівня глікемії щодо впливу на ризик повторної шпиталізації. Пороговий рівень глікемії склав  $>11,1$  ммоль/л), проте не був вірогідним (ДІ 0,434 - 0,657, площа під ROC-кривою 0,547,  $p=0,51$ , чутливість 40,7 %, специфічність 76,8 %).

Доведено вірогідний вплив рівня глікемії на ризик смерті впродовж року у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, на тлі ГГ при шпиталізації. Пороговий рівень глікемії склав  $> 9,0$  ммоль/л (ДІ 0,606 - 0,786, площа під ROC кривою 0,702,  $p=0,0002$ ) з чутливістю 85,2 % та специфічністю 50,6 %. При рівні глікемії, вище за отриману точку розподілу, ВР річної смертності підвищувався у 4,75 рази (ДІ 1,64 - 13,74,  $p=0,004$ ). За результатами аналізу виживаності Каплана-Мейєра відмінності між групами за точкою розподілу глікемії вірогідні (Log-rank test  $p=0,005$ ).

Вірогідний вплив на ризик річної смертності чинить вік хворих. Точка розподілу склала 67 років (ДІ 0,528 - 0,719, площа під ROC кривою 0,627,  $p=0,04$ , чутливість 73,1 %, специфічність 59,3 %). У хворих старше 67 років ВР річної смертності збільшувався на 4 % (ВР 1,042, ДІ 1,0048 - 1,0810,  $p=0,03$ ). Криві Каплана-Мейєра відрізнялись вірогідно (Log-rank test  $p=0,008$ ).

Отже, серед всіх досліджуваних ККТ, рівень ГГ при шпиталізації не чинить впливу тільки на ризик повторної шпиталізації. При рівні ГГ  $> 10,3$  ммоль/л ВР досягнення сумарної ККТ підвищується у 2,1 рази, ГГ  $> 9$  ммоль/л – збільшує ВР смерті впродовж року у 4,75 разів. Вік хворих старше 67 років вірогідно підвищує ризик річної смертності на 4 %.

Таким чином, встановлені вірогідні кореляційні зв'язки рівня ГГ при шпиталізації та варіабельності ГГ з тяжкістю перебігу ГСН, розміром ЛШ та

вираженістю систолічної дисфункції, тривалістю інтервалу QT. ГГ чинить вплив на показники варіабельності серцевого ритму та вегетативне забезпечення серцевої діяльності, а варіабельність ГП – на індекс часу гіпертензії та варіабельність АТ. Рівень копептину у хворих на Q-ІМ з ГГ при шпиталізації має вірогідні кореляційні зв'язки з класом ГСН за Killip, тиском в ЛА, величиною ФВЛШ, рівнем ДАТ та ДІ АТ. Рівень NTproBNP вірогідно корелює з класом ГСН, віком хворих, величиною ФВЛШ, вираженістю діастолічної дисфункції ЛШ, показниками варіабельності серцевого ритму та вегетативного забезпечення серця, рівнем систолічного АТ, його варіабельності та ІЧ гіпертензії.

Доведено, що незалежними предикторами розвитку ГСН у гострому періоді Q-ІМ є рівень ГГ та наявна систолічна дисфункція ЛШ, а незалежними факторами ризику розвитку систолічної дисфункції слід вважати ГГ, рівень копептину понад 1,32 нг/мл та NTproBNP понад 29,85 пмоль/л.

Визначено анамнестичні фактори, що впливають на рівень стресової ГГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, (ІМТ, чоловіча стать, порушення ритму в анамнезі) та фактори, що впливають на рівень копептину у хворих на Q-ІМ (СТЛА та ГГ при шпиталізації) та Q-ІМ на тлі ГГ (СТЛА та клінічні ознаки ГСН).

Встановлено, що рівні ГГ  $> 9,0$  ммоль/л та копептину  $> 0,87$  нг/мл є незалежними предикторами внутрішньо-шпитальної летальності, а тахікардія, рівень ГГ  $> 9,3$  ммоль/л та копептину  $> 3,3$  нг/мл – незалежними предикторами досягнення ККТ шпитального етапу.

Рівень ГГ при шпиталізації вірогідно збільшує ВР досягнення сумарної ККТ річного етапу спостереження та річної смертності, але не чинить впливу на ризик повторної шпиталізації.

Результати даного розділу опубліковано у наукових працях [151-152, 154, 156, 158, 160, 165-170].

## РОЗДІЛ 6

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПРИ ШПИТАЛІЗАЦІЇ

Хворі отримували терапію згідно з наказом МОЗ України №455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» з використанням нітратів, наркотичних анальгетиків, гепаринів (в тому числі низькомолекулярних), дезагрегантів (аспірин, клопідогрель),  $\beta$ -адреноблокаторів (за відсутності протипоказань), іАПФ БРА, статинів, петльових діуретиків, АМР та інотропних засобів (дофамін, левосимендан) за наявності показань. На до госпітальному етапі всі хворі отримали навантажувальні дози аспірину 300 мг, клопідогрелю 300 мг та статинів (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг) з подальшим переходом на терапевтичну дозу. СТЛТ проводилася за відсутності протипоказань на до госпітальному етапі або при надходженні хворого у стаціонар до 12 годин від початку захворювання.

В якості твердих ККТ розглядали шпитальну летальність та річну смертність, а сурогатних ККТ - повторну шпиталізацію через декомпенсацію хронічної серцевої недостатності впродовж року після підписання інформованої згоди та повторний нефатальний ГІМ. Сумарна кінцева точка поєднувала всі чотири ККТ.

#### **6.1 Вплив фармакотерапії на сумарну кумулятивну кінцеву точку у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації**

Аналіз впливу фармакотерапії на сумарну ККТ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, на тлі ГГ при шпиталізації виявив, що СТЛТ зменшувала ВР досягнення сумарної ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДІ 0,0984 - 0,7590,  $p=0,01$ ) (рис.6.1).

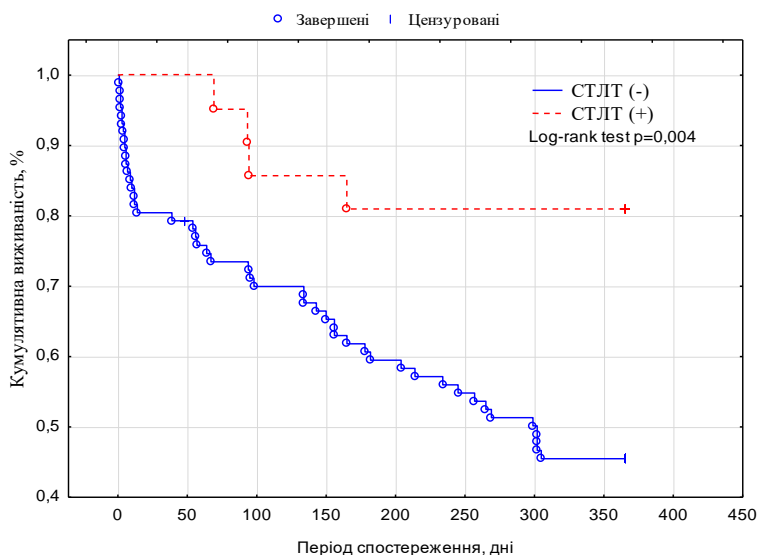


Рисунок 6.1 – Криві Каплана-Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від призначення СТЛТ.

Встановлено, що використання АМР (рис. 6.2) призводить до зменшення ВР настання сумарної ККТ на 49 % (ВР 0,51, ДІ 0,2749 - 0,9288,  $p=0,03$ ).

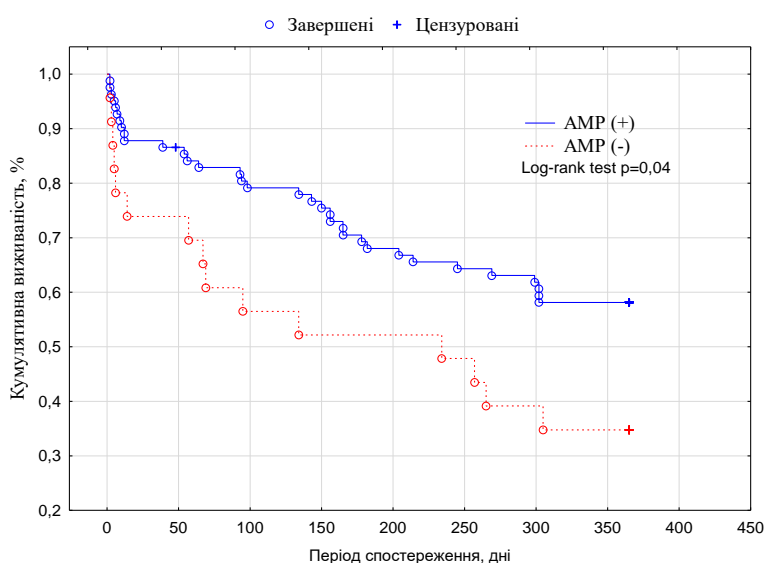


Рисунок 6.2 – Криві Каплана-Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від включення до терапії АМР.

Аналізуючи вплив селективних (еплеренон) або не селективних (спіронолактон) АМР (рис. 6.3), слід відзначити перевагу еплеренону, що знижує ризик досягнення сумарної ККТ на 74 % (ВР 0,26, ДІ 0,1001 - 0,6706,  $p=0,006$ ) у порівнянні зі спіронолактоном.

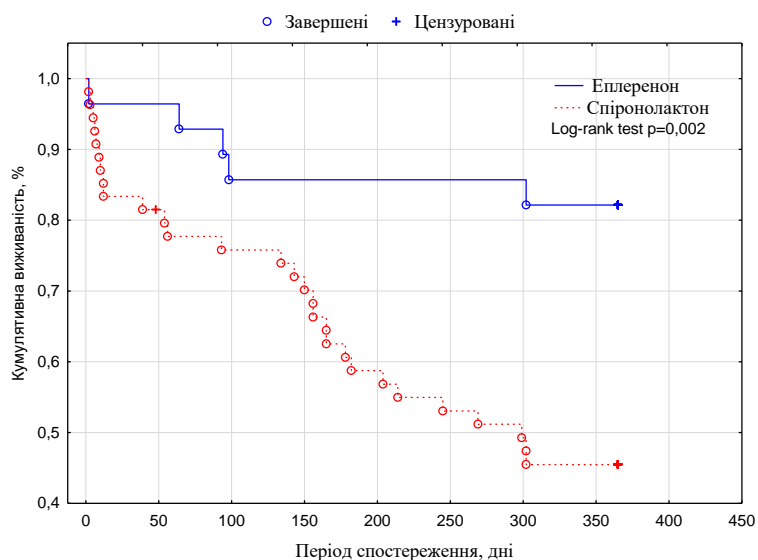


Рисунок 6.3 – Криві Каплана-Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від виду АМР.

Збільшення дози АМР до 50 мг асоціювалось з підвищенням ризику досягнення сумарної ККТ у порівнянні з дозою 25 мг (рис. 6.4).

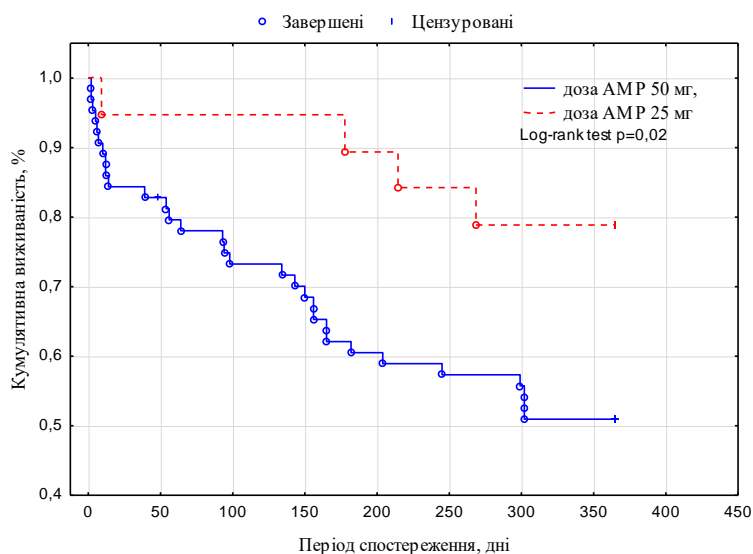


Рисунок 6.4 – Криві Каплана-Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від дози АМР.

Хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, що отримували АМР у дозі 50 мг мали в 2,9 разів (ДІ 1,0332 - 8,3100,  $p=0,04$ ) вищий ВР досягнення сумарної ККТ.

Доведено, що призначення  $\beta$ -блокаторів (рис. 6.5) у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, знижує ризик досягнення сумарної ККТ на 60 % (ВР 0,40, ДІ 0,2310 - 0,7080,  $p=0,002$ ).

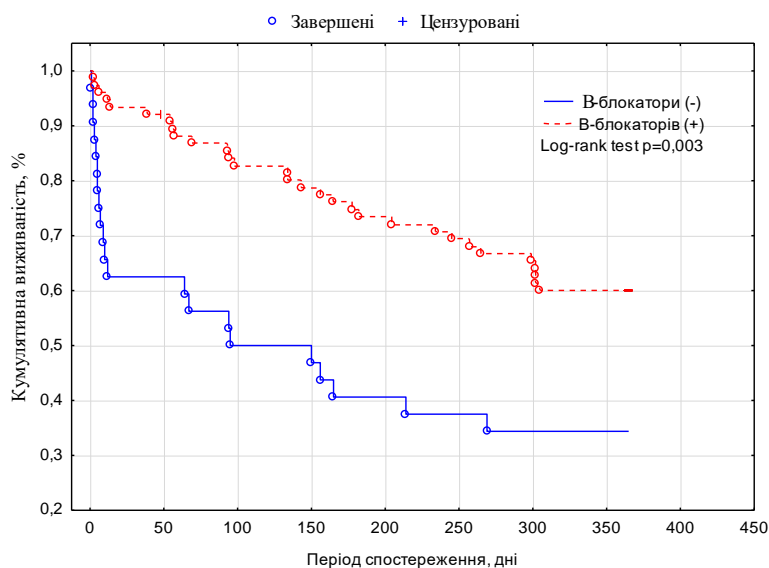


Рисунок 6.5 – Криві Каплана-Мейера щодо досягнення сумарної ККТ в залежності призначення  $\beta$ -блокаторів.

Негативний вплив на ризик досягнення сумарної ККТ виявлено при включенні до терапії інотропних засобів (рис. 6.6).

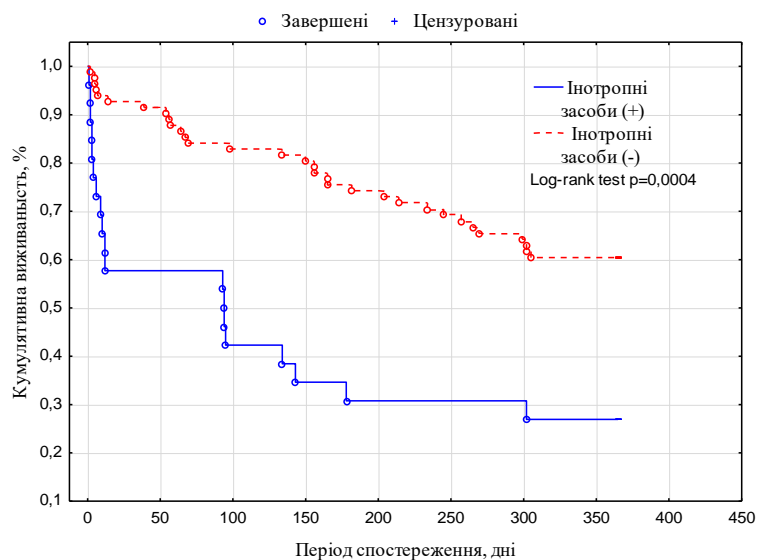


Рисунок 6.6 – Криві Каплана-Мейера щодо досягнення сумарної ККТ в залежності від призначення інотропних засобів.

Таким чином, наявна клінічна ситуація, що потребувала призначення засобів інотропної підтримки, асоціювалась зі збільшенням ВР досягнення сумарної ККТ у 3,1 раз (ДІ 1,7495 - 5,4981,  $p < 0,0001$ ).

Не встановлено вірогідного впливу на ризик досягнення сумарної ККТ при призначенні нітратів (ВР 0,75, ДІ 0,2994 - 1,5264,  $p = 0,35$ ), іАПФ або БРА (ВР 1,81, ДІ 0,8444 - 4,8115,  $p = 0,11$ ), петльових діуретиків (ВР 1,44, ДІ 0,7812 - 2,5425,  $p = 0,25$ ) та статинів (ВР 0,81, ДІ 0,4684 - 1,4219,  $p = 0,47$ ), незалежно від їх добової дози (ВР 0,82, ДІ 0,4232 - 1,6565,  $p = 0,61$ ).

## 6.2 Вплив фармакотерапії на шпитальну летальність у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації

Аналіз впливу фармакотерапії на шпитальну летальність виявив вірогідне зниження ВР та кращу виживаність при включені до терапії  $\beta$ -блокаторів (ВР 0,15, ДІ 0,05 - 0,41,  $p = 0,0003$ ) (рис. 6.7) та препаратів з груп іАПФ або БРА (ВР 0,25, ДІ 0,09 - 0,67,  $p = 0,006$ ) (рис. 6.8).

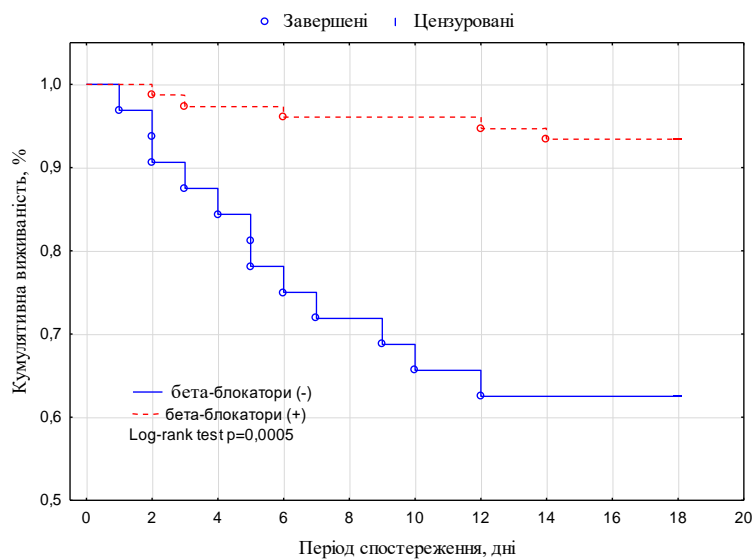


Рисунок 6.7 – Криві Каплана-Мейєра щодо шпитальної летальності в залежності від терапії  $\beta$ -блокаторами.



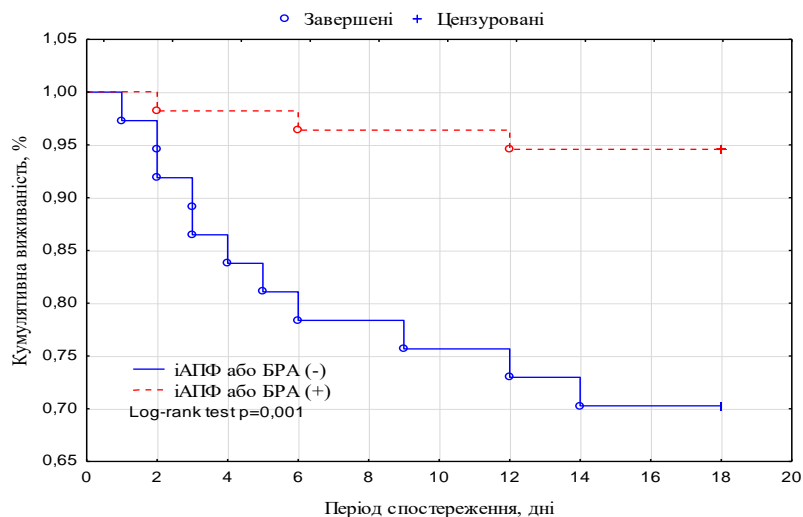


Рисунок 6.8 – Криві Каплана-Мейєра щодо шпитальної летальності в залежності від терапії препаратами з груп іАПФ або БРА.

За результатами порівняння кривих Каплана-Мейєра кращу виживаність на шпитальному етапі зареєстровано у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ, після проведення СТЛТ (Log-rank test = 0,03) та у пацієнтів, що отримували середні терапевтичні дози статинів у порівнянні з низькими (Log-rank test = 0,03). Вірогідно гіршою була виживаність хворих, до терапії яких включали засоби інотропної підтримки (рис. 6.9).

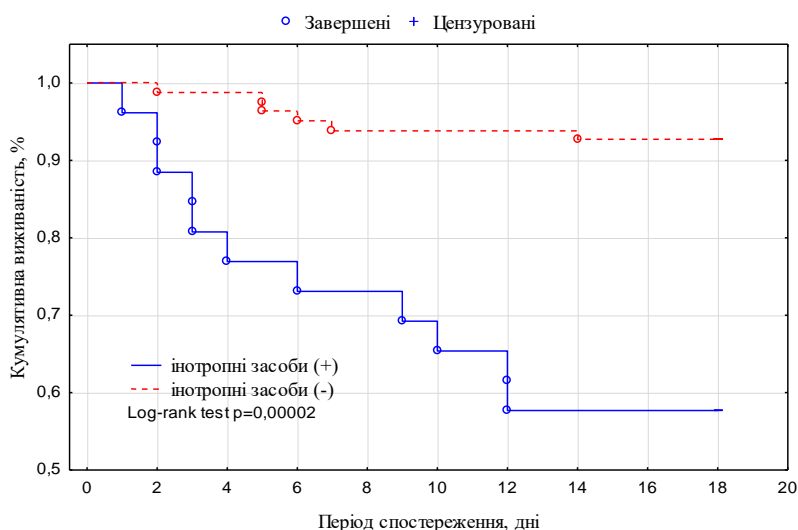


Рисунок 6.9 – Криві Каплана-Мейєра щодо шпитальної летальності в залежності від призначення інотропних засобів.

Таким чином, наявність клінічних станів, що потребують включення до терапії інотропних засобів асоціюється зі збільшенням ризику шпитальної летальності у 7,1 раз (ДІ 2,6 - 19,3,  $p=0,0001$ ).

Не встановлено вірогідного впливу на ризик шпитальної летальності при призначенні нітратів (ВР 1,2, ДІ 0,30 - 4,77,  $p=0,78$ ), АМР (ВР 0,46, ДІ 0,19 - 1,15,  $p=0,09$ ), незалежно від їх селективності (ВР 0,21 ДІ 0,03 - 1,61,  $p=0,13$ ) та дози (ВР 2,96, ДІ 0,41 - 21,74,  $p=0,3$ ), петльових діуретиків (ВР 1,85, ДІ 0,57 - 6,05,  $p=0,3$ ) та виду статинів (ВР 1,46, ДІ 0,61 - 3,50,  $p=0,4$ ).

### 6.3 Вплив фармакотерапії на ризик повторної шпиталізації та смерті впродовж року у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації

Вірогідно знижувало ВР повторної шпиталізації на 60 % призначення АМР (ДІ 0,18 - 0,91,  $p=0,03$ ), а саме еплеренону у порівнянні зі спіронолактоном (ВР 0,17, ДІ 0,04 - 0,76,  $p=0,02$ ). Результати аналізу Каплан-Мейєра щодо повторної шпиталізації в залежності від призначення АМР та еплеренону наведено на рисунках 6.10 та 6.11.

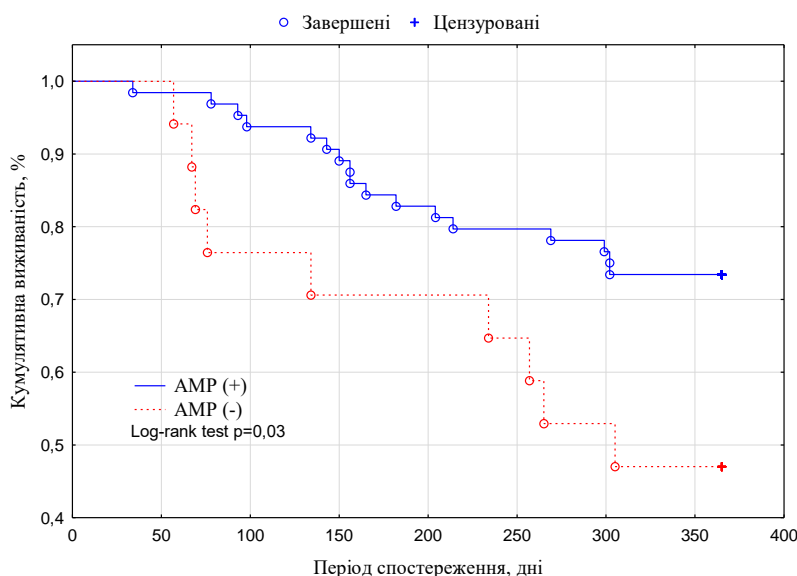


Рисунок 6.10 – Криві Каплана-Мейєра щодо повторної шпиталізації в залежності від призначення АМР.

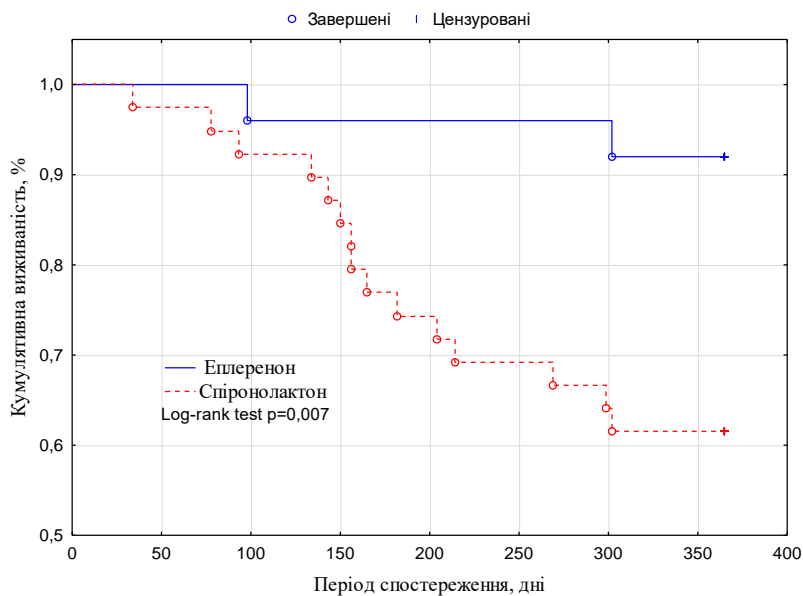


Рисунок 6.11 – Криві Каплана-Мейєра щодо повторної шпиталізації в залежності від виду АМР.

У таблиці 6.1 наведено перелік груп лікарських засобів для стандартної терапії хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН що вірогідно не вплинули на ризик повторної шпиталізації.

Таблиця 6.1 – Вплив груп препаратів для стандартної терапії на ризик повторної шпиталізації у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ

Показник	ВР	95 % ДІ	p-значення
Нітрати	0,53	0,28-1,02	0,053
Петльові діуретики	0,91	0,48 - 1,73	0,77
β-блокатори	0,9	0,43 - 1,88	0,78
іАПФ або БРА	1,53	0,76 - 3,07,	0,22
Інотропні засоби	1,73	0,91 - 3,27	0,09
СТЛТ	0,51	0,20 - 1,31	0,16
Статини	0,73	0,38 - 1,40	0,34
Доза статинів	1,42	0,38 - 1,40	0,3

Терапія  $\beta$ -блокаторами вірогідно знижувала ризик смерті впродовж року на 75 % (ВР 0,25, ДІ 0,1172 - 0,5380,  $p=0,0004$ ) (рис. 6.12).

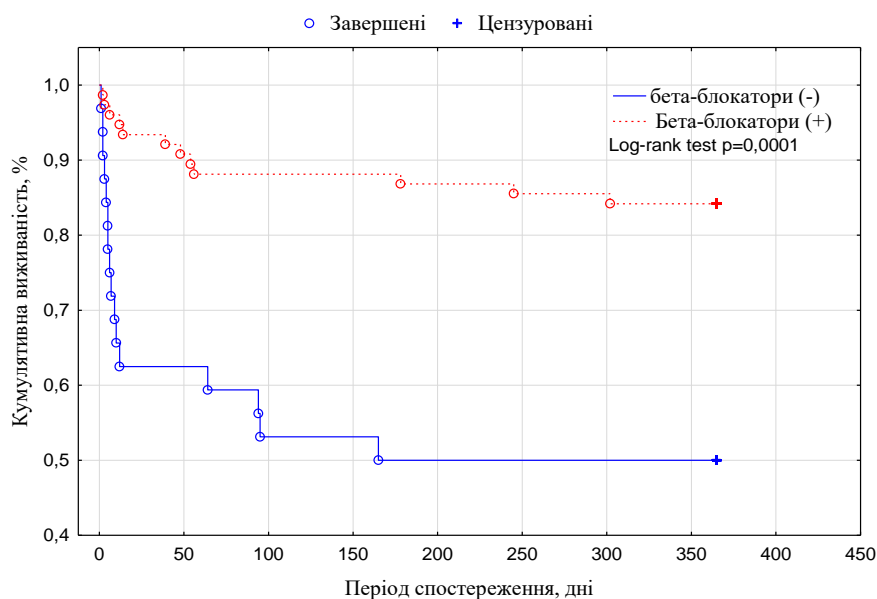


Рисунок 6.12 – Криві Каплана-Мейєра щодо річної смертності в залежності від терапії  $\beta$ -блокаторами.

Призначення хворим на Q-ІМ, ускладнений ГСН, на тлі ГГ при шпиталізації препаратів з груп іАПФ або БРА (рис. 6.13) на 66 % (ВР 0,34, ДІ 0,16 - 0,73,  $p=0,006$ ) зменшувало ризик річної смертності.

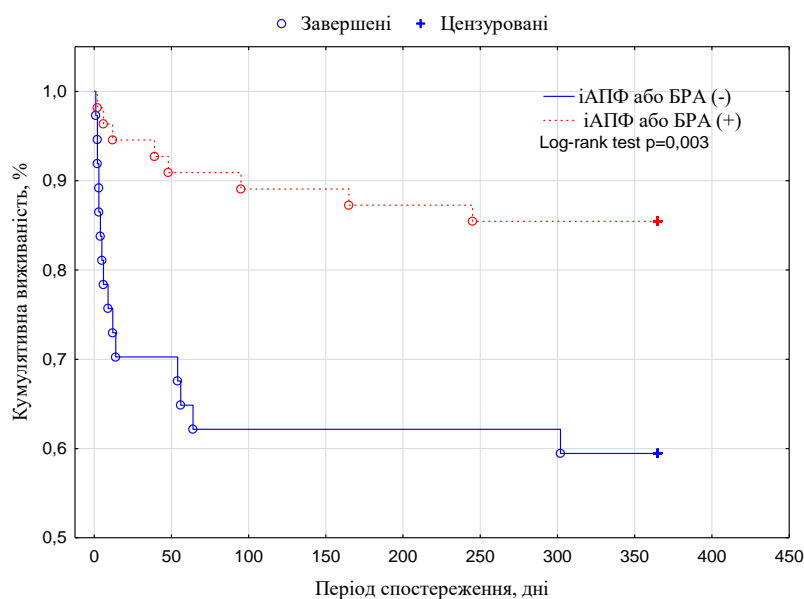


Рисунок 6.13 – Криві Каплана-Мейєра щодо річної смертності в залежності від терапії препаратами з груп і АПФ або БРА.

За результатами аналізу Каплана-Мейєра кращу виживаність впродовж року мали хворі на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, що отримували статини у середніх терапевтичних дозах у порівнянні з низькими (Log-rank test = 0,03) та пацієнти після проведення СТЛТ (Log-rank test = 0,003).

Клінічні ситуації, що потребували призначення інотропних засобів асоціювались з підвищенням ризику смерті впродовж року (ВР 4,68, ДІ 2,19 - 10,01,  $p=0,001$ ), а виживаність таких хворих була вірогідно гіршою (рис. 6.14).

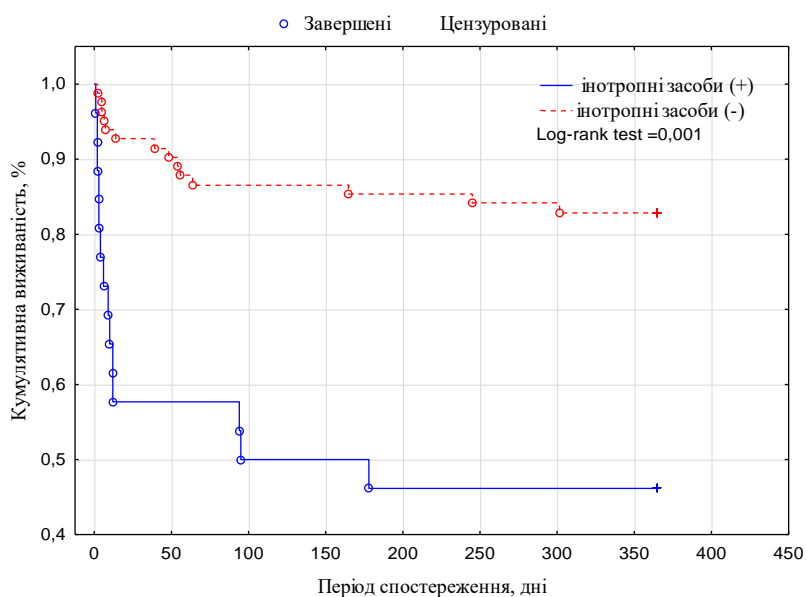


Рисунок 6.14 - Криві Каплана-Мейєра щодо річної смертності в залежності від призначення інотропних засобів.

Включення до терапії нітратів (ВР 2,01, ДІ 0,53 - 7,65,  $p=0,3$ ), петльових діуретиків (ВР 2,34, ДІ 0,88 - 6,26,  $p=0,08$ ), АМР (ВР 0,76, ДІ 0,37 - 1,58,  $p=0,4$ ), незалежно від їх селективності – еплеренон або спіронолактон (ВР 0,36, ДІ 0,1150 - 1,1370,  $p=0,08$ ) та дози (ВР 2,67, ДІ 0,68 - 10,5,  $p=0,15$ ), виду статинів – аторвастатину чи розувастатину (ВР 0,76, ДІ 0,39 - 1,51,  $p=0,4$ ) вірогідно не впливало на ризик смертності впродовж року у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації.

Таким чином, ризик досягнення сумарної ККТ вірогідно знижувала СТЛТ (на 73 %), включення до терапії  $\beta$ -блокаторів (на 60 %), АМР (на 49 %), а саме еплеренону (на 74 %). Збільшення дози АМР до 50 мг у порівнянні з дозою 25 мг та наявність клінічних ситуацій, що потребували призначення засобів інотропної підтримки, збільшували ризик досягнення ККТ у 2,9 та 3,1 рази відповідно. Вірогідно знижують ризик повторної шпиталізації включення до терапії АМР, а саме еплеренону.

Покращує виживаність хворих впродовж року СТЛТ, призначення  $\beta$ -блокаторів, іАПФ або БРА, статинів у середніх терапевтичних дозах у порівнянні з низькими. Вірогідний вплив на виживаність хворих на шпитальному етапі чинить СТЛТ, призначення  $\beta$ -блокаторів, іАПФ або БРА, середніх терапевтичних доз статинів у порівнянні з низькими. Хворі, що потребували інотропної підтримки, мали гіршу виживаність впродовж шпитального періоду лікування та року спостереження.

Результати даного розділу опубліковано у наукових працях [167].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що особливостями клінічного перебігу ГСН у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ при шпиталізації можна вважати більш частий розвиток задишки ( $\chi^2=8,169$ ;  $p=0,005$ ), ритму галопу ( $\chi^2=7,881$ ;  $p=0,005$ ), сухого кашлю ( $\chi^2=9,773$ ;  $p=0,002$ ), вологих хрипів в легенях ( $\chi^2=8,787$ ;  $p=0,004$ ) та пароксизму ФП ( $\chi^2=4,036$ ;  $p=0,04$ ), у порівнянні з хворими з нормоглікемією. Рівень глікемії при шпиталізації має прямий кореляційний зв'язок з ЧСС ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок з величиною САТ ( $r=-0,22$ ;  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=+0,21$ ,  $p<0,05$ ) при надходженні до стаціонару. Варіабельність ГП корелює з ЧСС при шпиталізації, віком хворих, та має зворотній зв'язок з САТ і ДАТ на момент надходження до стаціонару.

При стресовій ГГ частіше ніж у хворих з нормоглікемією, відзначалися задишка ( $\chi^2=4,382$ ;  $p=0,037$ ), ритм галопу ( $\chi^2=8,168$ ;  $p=0,005$ ), набухання вен шиї ( $\chi^2=5,679$ ;  $p=0,018$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=9,622$ ;  $p=0,002$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=6,665$ ;  $p=0,01$ ). У пацієнтів з ВВ діабетом переважали задишка ( $\chi^2=6,019$ ;  $p=0,015$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=6,013$ ;  $p=0,015$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=4,556$ ;  $p=0,033$ ), частіше реєструвались пароксизми ФП ( $\chi^2=5,461$ ;  $p=0,02$ ). У хворих на ЦД 2 типу в анамнезі частіше розвивалась задишка ( $\chi^2=5,562$ ;  $p=0,019$ ), ритм галопу ( $\chi^2=7,791$ ;  $p=0,006$ ), вологі хрипи в легенях ( $\chi^2=9,047$ ;  $p=0,003$ ) та сухий кашель ( $\chi^2=9,047$ ;  $p=0,003$ ). У групі ПТГ переважала частота постійної форми ФП ( $\chi^2=6,535$ ;  $p=0,011$ ) у порівнянні з групою нормоглікемії. Отримані результати підтверджують результати кореляційного аналізу.

Тяжкість перебігу ГСН за Killip асоціювалась з більш високим рівнем глікемії при шпиталізації ( $\gamma=+0,19$ ;  $p<0,05$ ), стандартного відхилення ГП ( $\gamma=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнта варіації ГП ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ). Особливості клінічного перебігу ГСН у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ узгоджуються з даними літератури, де наявність ГГ та її рівень асоціюється з тяжкістю перебігу ГСН, порушенням ритму та провідності серця [171-173].

Аналіз структурно функціональних особливостей серця встановив, що при прогресуванні класу ГСН за Killip відбувається вірогідне збільшення лівих камер серця, ІММЛШ та тиску в ЛА, зменшення ФВЛШ, УО та УІ. При аналізі діастолічної функції ЛШ за класами ГСН, виявлено істотне збільшення показника MVE та співвідношення E/A у групі Killip III, у порівнянні з Killip I (на 24 % ( $p = 0,0001$ ) і на 45 % ( $p = 0,0003$ )) та Killip II (на 18 % ( $p = 0,01$ ) і на 46 % ( $p = 0,003$ )). Зміни показників трансмітрального кровотоку свідчать, що у хворих з ГСН класу Killip III вірогідно частіше розвивався псевдонормальний тип діастолічної дисфункції ЛШ ніж при Killip I ( $\chi^2 = 8,946$ ;  $p = 0,003$ ) та Killip II ( $\chi^2 = 4,019$ ;  $p = 0,04$ ). Отримані зміни геометрії ЛШ та прогресування діастолічної дисфункції при збільшенні класу ГСН зіставні з даними літератури і пояснюються патогенезом захворювання [52].

У динаміці спостереження з 1 до 12 доби лікування, вірогідне збільшення ФВЛШ на 5 % ( $p = 0,02$ ) зареєстровано тільки у хворих з нормоглікемією. У хворих з різними видами ГГ вірогідної динаміки ФВЛШ не встановлено. У хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, структурно-функціональні порушення серця відбуваються за рахунок збільшення КДР на 9 % ( $p = 0,018$ ) в 1 добу, КСР на 6 % ( $p = 0,037$ ) в 1 добу та на 7 % ( $p = 0,03$ ) на 12 добу, СТЛА на 17 % ( $p = 0,04$ ) в 1 добу та на 25 % ( $p = 0,003$ ) на 12 добу, зниження ФВ ЛШ на 17 % ( $p = 0,008$ ) в 1 добу та на 16 % ( $p = 0,0005$ ) на 12 добу у порівнянні з хворими з нормоглікемією. Систолічна дисфункція частіше реєструється у хворих з ГГ при шпиталізації ніж у хворих з нормоглікемією як в першу ( $\chi^2 = 4,647$ ;  $p = 0,03$ ), так і на 12 добу ( $\chi^2 = 6,501$ ;  $p = 0,01$ ). За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що рівень ГГ при шпиталізації має прямий зв'язок з розміром ЛП ( $r = +0,22$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r = +0,26$ ;  $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $r = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ) та негативний кореляційний зв'язок з ФВЛШ ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ) на 1 добу та ТЗСЛШ ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ) на 12 добу. Стандартне відхилення ГП має прямий вірогідний кореляційний зв'язок з розміром ЛП ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r = +0,22$ ;  $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ) на 1 добу. Коефіцієнт варіації ГП корелює з розміром ЛП ( $r = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ( $r = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ), КДР ( $r = +0,23$ ;



$p < 0,05$ ) ІММЛШ ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ), ФВЛШ ( $r = +0,21$ ;  $p < 0,05$ ) на 1 добу та на 12 добу ( $r = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ). Показники трансмітрального кровотоку між групами нормоглікемії та ГГ при шпиталізації вірогідно не відрізнялись.

У підгрупах ГГ, найбільші розміри камер серця та низьку ФВЛШ у порівнянні з групою нормоглікемії реєстрували: на 1 добу - у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі: КСР на 15 % ( $p = 0,022$ ), СТЛА на 29 % ( $p = 0,03$ ) більші, а ФВЛШ на 19 % ( $p = 0,01$ ) нижча, а на 12 добу – у хворих з ВВ діабетом: ТМШП на 12 % ( $p = 0,003$ ), ТЗСЛШ на 17 % ( $p = 0,02$ ), КСР на 12 % ( $p = 0,04$ ),  $V_{\max}$  ЛА на 21 % ( $p = 0,008$ ), СТЛА на 24 % ( $p = 0,02$ ) перевищували відповідні показники групи нормоглікемії, а ФВЛШ була нижчою на 20 % ( $p = 0,003$ ).

Аналіз типів ремоделювання ЛШ виявив, що у порівнянні з групою нормоглікемії, ексцентрична гіпертрофія ЛШ вірогідно частіше реєструвалась у хворих з ГГ при шпиталізації ( $\chi^2 = 5,813$ ;  $p = 0,02$ ) та стресовою ГГ ( $\chi^2 = 4,916$ ;  $p = 0,03$ ) на 1 добу. На 12 добу групи нормоглікемії та різних видів ГГ вірогідно не розрізнялися за типами ремоделювання ЛШ.

В динаміці спостереження за профілем діастолічного наповнення ЛШ у групі нормоглікемії відзначається тенденція до збільшення кількості хворих з псевдонормальним типом діастолічної дисфункції (на 12 %;  $p > 0,05$ ) на 12 добу лікування. У хворих з ГГ за період спостереження профіль діастолічного наповнення ЛШ суттєво не змінився і вірогідно не відрізнявся від профілю хворих з нормоглікемією. Виявлені зміни свідчать, що ГГ при шпиталізації та варіабельність ГП чинить прямий вплив на розмір лівих камер серця, масу міокарда ЛШ, тиск в ЛА та зворотній вплив на скоротливу здатність ЛШ, асоціюється з формуванням ексцентричної гіпертрофії та систолічної дисфункції ЛШ, проте суттєво не впливає на діастолічну функцію серця. Отримані нами результати узгоджується з даними літератури [99, 101-102], що свідчать про вплив ГГ при шпиталізації на ремоделювання ЛШ [174]. У дослідженні STEMI [36] доведено негативний вплив ГГ при шпиталізації на процеси після інфарктного ремоделювання серця.

Аналіз результатів добового моніторування ЕКГ за Холтером, у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації виявив більшу ектопічну активність серця у порівнянні з хворими з нормоглікемією, за рахунок VE у 9 разів ( $p=0,03$ ) та SVE у 11 разів ( $p=0,002$ ). Серед усіх обстежених хворих на Q-ІМ, рівень глікемії має прямий кореляційний зв'язок з SVE ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок з кількістю SALVO ( $r=-0,5$ ;  $p <0,05$ ). Стандартне відхилення ГП має позитивний зв'язок з середньою ЧСС ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ) та QTc min ( $r=+0,30$ ;  $p<0,05$ ) та негативний - з кількістю епізодів BIGEM ( $r=-0,3$ ;  $p<0,05$ ). Реєструється позитивний зв'язок коефіцієнта варіації ГП з QTc min ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ), QTc max ( $r=+0,27$ ;  $p<0,05$ ) та негативний - з кількістю епізодів BIGEM ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). Однак, при кореляційному аналізі у групі хворих з ГГ визначається тільки прямий зв'язок середньої сили рівня ГГ при шпиталізації з тривалістю інтервалу QTc max ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнта варіації ГП з тривалістю QTc min ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ). За даними літератури, гіперглікемічний стан може безпосередньо впливати на електрофізіологічний статус серця. ГГ асоціюють з підвищеним ризиком розвитку надшлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь [105]. Викликане ГГ подовження інтервалу QT призводить до збільшення ризику виникнення шлуночкових тахікардій та інших життєво-небезпечних порушень ритму серця [175-176]. Отримані нами результати зіставні з даними літератури [176], однак звертає увагу негативний зв'язок рівня глікемії та варіабельності ГП з груповими надшлуночковими екстрасистолами та епізодами бігемінії при кореляційному аналізі серед всіх досліджуваних хворих. За даними Jian-wei Zhang зі співавторами [177] у хворих з гіпоглікемією у порівнянні з хворими з нормоглікемією та гіперглікемією частіше розвиваються шлуночкові порушення ритму. Гіпоглікемія у хворих на ГІМ частіше протікає приховано і не супроводжується клінічними проявами, проте призводить до активації симпатичного відділу нервової системи. Оскільки у нашому дослідженні не було метою визначення прихованої гіпоглікемії, неможливо визначити чи була вона причиною епізодів бігемінії та групових

надшлуночкових екстрасистол і чи вплинула на результати кореляційного аналізу.

Аналізуючи варіабельність серцевого ритму у хворих з ГГ, відзначене переважання активності симпатичного відділу нервової системи у порівнянні з хворими з нормоглікемією, за рахунок зниження частотних показників RMSSD на 30 % ( $p=0,002$ ) та PNN50 у 2,7 разів ( $p=0,002$ ) та зміни спектральних показників: збільшення LFn вдень на 14 % ( $p=0,001$ ) та на 13 % ( $p=0,01$ ) вночі, LF/HF на 32 % ( $p=0,004$ ) вдень та в 1,9 ( $p=0,02$ ) разів вночі, зниження HFn вдень на 23 % ( $p=0,01$ ) та вночі 36 % ( $p=0,03$ )), що має прогностично несприятливе значення. Серед всіх хворих на Q-ІМ рівень глікемії мав від'ємну кореляцію з частотними (RMSSD ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), PNN50 ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ )) і спектральними HF вдень ( $r=-0,3$ ;  $p<0,05$ ), HFn вдень ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ), HF вночі ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ) показниками, що відображають активність парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи та мав пряму кореляцію середньої сили з спектральними показниками активності симпатичної нервової системи: LFn в день ( $r=+0,41$ ;  $p<0,05$ ), LF/HF в день ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), LFn вночі ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), LF/HF вночі ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ). У хворих з ГГ, визначена зворотня кореляція середньої сили її рівня з частотними показниками парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи RMSSD ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), PNN50 ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), проте вночі встановлена негативна кореляція зі спектральними показниками симпатичної ланки нервової системи LF ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ), LFn ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), LF/HF ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) і пряма – з парасимпатичною ланкою HFn ( $r=+0,41$ ,  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що загалом рівень глікемії та наявність ГГ при шпиталізації чинить негативний вплив на показники симпато-адреналового балансу у кінці гострого періоду Q-ІМ, за рахунок підвищення активності симпатичної ланки нервової системи. У дослідженнях [27], такий вплив ГГ пояснюють одним з патогенетичних механізмів її розвитку, а саме реакцією на стрес з вивільненням катехоламінів та кортикостероїдів наднирників, що призводить до вегетативного дисбалансу.

За результатами нашого дослідження, вплив на електричну активність серця та вегетативний баланс чинить наявність клінічних ознак ГСН. У хворих груп Killip II та Killip III реєструвалось у 2,7 ( $p < 0,05$ ) разів більша кількість SVE на добу та тривалість корегованого інтервалу QT: QTc min на 10 % ( $p = 0,0001$ ), QTc max на 6 % ( $p = 0,02$ ). Клас ГСН за Killip має прямий зв'язок з кількістю SVE ( $\gamma = +0,23$ ;  $p < 0,05$ ) та QTc min ( $\gamma = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ). Тяжкість перебігу ГСН за Killip асоціюється з переважанням активності симпатичної нервової системи вночі - LFn вночі ( $\gamma = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ) та LF/HF вночі ( $\gamma = +0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Результати досліджень Кожухов С.М зі співаторами [13] електрофізіологічних властивостей міокарда у хворих на ГІМ залежно від наявності ГСН підтверджують наші результати. Важливо те, що збільшення інтервалу QT, зниження частотних та спектральних показників у цьому дослідження реєструється до 10 доби лікування, що говорить про збереження активності симпатичної системи впродовж всього гострого періоду ІМ.

За результатами добового моніторингування АТ, хворі з ГГ при шпиталізації мають вищі САТ впродовж доби на 6 % ( $p = 0,047$ ), варіабельність АТ; стандартне відхилення САТ в денний період на 37 % ( $p = 0,0003$ ) та в середньому за добу на 37 % ( $p = 0,001$ ); стандартне відхилення ДАТ в денний період на 32 % ( $p = 0,003$ ) та в середньому за добу на 30 % ( $p = 0,01$ ), показники «навантаження тиском» ІЧ САТ у денний час в 2,1 рази ( $p = 0,02$ ), вночі в 1,7 разів ( $p = 0,046$ ), в середньому за добу в 1,9 разів ( $p = 0,009$ ) та гірше зниження САТ вночі - ДІ САТ в 2,6 рази ( $p = 0,04$ ) менший у порівнянні з хворими з нормоглікемією. У них частіше реєструється профіль АТ по типу найт-пікер ( $\chi^2 = 4,040$ ;  $p = 0,045$ ). За результатами кореляційного аналізу серед всіх хворих на Q-ІМ, рівень глікемії корелює з середнім рівнем САТ та його варіабельністю. Проте за результатами кореляційного аналізу серед хворих з ГГ при шпиталізації, рівень ГГ вірогідно не впливає на показники добового профілю АТ. Підвищення варіабельності ГП асоціюється зі збільшенням рівня та варіабельності АТ, ІЧ САТ і ДАТ у будь який час доби, проте не впливають на ДІ. Хворі на Q-ІМ з клінічними проявами ГСН на 10 добу лікування мають вищий САТ упродовж доби в 3,4 рази

( $p=0,005$ ) вдень, в 1,7 разів ( $p=0,046$ ) вночі, в 2,1 рази ( $p=0,02$ ) в середньому за добу. Клас ГСН за Killip асоціюється з гіршим контролем рівня САТ: ІЧ САТ вдень ( $\gamma=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $\gamma=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), в середньому за добу ( $\gamma=+0,31$ ;  $p<0,05$ ). Виявлені зміни пояснюються підвищенням активності симпатичного відділу нервової системи на тлі розвитку ГСН [54].

Особливості добового профілю АТ у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ висвітлені в літературі недостатньо. Доведено, що для хворих на Q-ІМ з супутнім ЦД 2 типу характерне гірше зниження рівня АТ вночі [178], що зареєстровано і у нашому дослідженні. Отримані нами дані, щодо впливу варіабельності ГП на варіабельність АТ співпадають з результатами М. Ohara [179]. У дослідженні SasakiN зі співторами [180] встановлено, що ПТГ та ЦД вірогідно пов'язані з варіабельністю АТ через виражені атеросклеротичні зміни судин та зниження рефлексу барорецепторів на тлі ГГ. Однак, у дослідженні S. Venamer зі співавторами [181] середні рівні САТ і ДАТ у хворих з ГГ при шпиталізації та нормоглікемією вірогідно не відрізнялись, що протиречить нашим результатам.

У хворих в гострому періоді Q-ІМ визначається вірогідне підвищення рівня копептину у порівнянні з групою контролю у 2,1 рази ( $p<0,001$ ) на 1 добу та в 2 рази ( $p<0,001$ ) на 12 добу. В динаміці спостереження з 1 до 12 доби рівень копептину вірогідно не змінився. Серед груп ГГ, на 1 добу найвищі рівні копептину у порівнянні з практично здоровими особами виявлені в групі ГГ при шпиталізації (вище на 57 %,  $p=0,0001$ ) та підгрупі стресової ГГ (на 62 %,  $p=0,0001$ ). Вірогідно переважали групу контролю за рівнем копептину хворі з ВВ діабетом (на 49 %,  $p=0,001$ ), ЦД 2 типу в анамнезі (на 54 %,  $p=0,01$ ) та нормоглікемії (на 27 %,  $p=0,03$ ). У хворих з ПТГ рівень копептину був вищим на 51 % вище, проте не вірогідно ( $p=0,07$ ). У порівнянні з хворими з нормоглікемією, вірогідно вищий рівень копептину зареєстровано тільки у пацієнтів з ГГ при шпиталізації (на 59 %,  $p=0,04$ ) та стресовою ГГ (на 49 %,  $p=0,02$ ). На 12 добу підвищення рівня копептину у порівнянні з групою контролю зберігалось у групах нормоглікемії (на 56 %,  $p=0,0009$ ), пацієнтів з ГГ при шпиталізації – (на 51 %,  $p=0,007$ ) та при стресовою ГГ – (на 51 %,  $p=0,003$ ).

Вірогідність відмінностей між хворими з нормоглікемією та різними видами ГГ на 12 добу не реєструється. У хворих з II і III класом ГСН за Killip та ГГ при шпиталізації рівень копептину вірогідно підвищувався у порівнянні з Killip I на 1 добу в 3,3 ( $p=0,002$ ) та в 2,9 разів ( $p=0,006$ ) і 12 добу захворювання в 2,9 ( $p=0,01$ ) та 3,4 рази ( $p=0,01$ ), проте без вірогідної динаміки.

Кореляційний аналіз встановив прямий зв'язок рівня копептину з класом ГСН за Killip на 1 добу ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), на 12 добу ( $\gamma=+0,26$ ;  $p<0,05$ ) та ЧСС при шпиталізації ( $r=+0,26$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані співпадають з результатами міжнародних досліджень [83, 86] де доведена асоціація рівня копептину з наявністю ГГ та тяжкістю перебігу ГСН. У дослідженні Smaradottir M.I зі співаторами [18], рівень копептину був вірогідно вищим у хворих на Q-ІМ та порушенням вуглеводного обміну у порівнянні з хворими з нормоглікемією та контрольною групою без захворювань серцево-судинної системи. У групі контролю, рівень копептину вірогідно не відрізнявся між хворими з ПГТ, ЦД та без порушень вуглеводного обміну. За результатами дослідження Сорокіної Е.Ю. [40] вазопресин не чинить прямого впливу на вуглеводний обмін. Діючи через інші гормональні системи, АДГ виступає маркером ендогенного стресу та асоціюється з розвитком ГГ, але не її рівнем, що підтверджується у нашому дослідженні.

Дані літератури щодо динаміки копептину в гострому періоді ІМ залишаються суперечливими. За результатами одних досліджень [82] максимальний рівень копептину в крові реєструється в перші години після ГІМ і поступово знижується впродовж 5 діб. У дослідженні LAMP [84] визначено, що зростання рівня копептину між 3 та 5 добою ГІМ пов'язано з підвищенням ризику досягнення ККТ та СН. За результатами дослідження Єрмак О.С. [182] у хворих на Q-ІМ на тлі ожиріння рівні копептину на 1 та 7 добу вірогідно не відрізнялись. Однак, при вивченні динаміки копептину у хворих з неускладненим перебігом ГІМ та за наявності рецидиву, встановлено, що у хворих з неускладненим перебігом рівень копептину вірогідно знизився на 7 добу, а у хворих з рецидивом ГІМ вірогідно підвищився. У нашому дослідженні не

виявлено вірогідної динаміки рівня копептину з 1 до 12 доби спостереження, проте наявна тенденція до збільшення його рівня у хворих з II та III класом ГСН за Killip. Отримані нами дані свідчать, що збільшення рівня копептину в гострому періоді ІМ має предикторні властивості щодо розвитку ускладнень.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня копептину на 1 добу з СТЛА на 1 добу захворювання ( $r=+0,29$ ;  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок з ФВЛШ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ) на 12 добу. Рівня копептину на 12 добу - з  $V_{\max}$  ЛА ( $r=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), СТЛА ( $r=+0,27$ ;  $p<0,05$ ) на 1 першу добу та негативний зв'язок середньої сили з УІ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), УО ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ), СІ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) та ФВЛШ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) на 12 добу. Виявлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем копептину на 1 добу з ДАТ ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ ДАТ ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ) вдень, ДІ САТ ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ) та ДІ ДАТ ( $r=+0,44$ ;  $p<0,05$ ). Не встановлено впливу рівня копептину на показники діастолічної функції серця, добового моніторування ЕКГ та варіабельності серцевого ритму. У дослідженні Kelly D зі співавторами [183] доведено, що концентрації копептину на 3-5 добу ГІМ пов'язана зі ступенем дисфункції та ремоделюванням ЛШ впродовж 5 місяців спостереження. За даними літератури, хворі з легеневою гіпертензією мають вірогідно вищий рівень копептину, який корелює з тяжкістю захворювання [184]. Кореляційний зв'язок рівня копептину з рівнем ДАТ та ІЧ ДАТ можна пояснити вазоконстрикторним ефектом вазопресину [75]. Проте, отриманий у нашому дослідженні прямий зв'язок рівня копептину з ДІ САТ і ДАТ протирічить механізму дії АДГ і можливо пов'язаний з антигіпертензивним лікуванням хворих.

В динаміці спостереження всіх обстежених хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, нами виявлено вірогідне підвищення рівня NTproBNP на 3 % ( $p=0,04$ ), серед досліджуваних груп – у хворих з ГГ при шпиталізації на 13 % ( $p=0,007$ ). Вірогідне зменшення рівня NTproBNP з 1 до 12 доби на 22 % встановлено при I класі ГСН за Killip ( $p=0,04$ ). При зіставленні з групою Killip I, вірогідне збільшення NTproBNP в 3 рази ( $p=0,03$ ) виявлено у хворих групи Killip III на 1 добу і в 2,1 раз ( $p=0,02$ ) на 12 добу лікування. Групи Killip II та Killip III

вірогідно розрізнялись при надходженні до стаціонару (рівень NTproBNP в групі Killip III в 2,5 разів вищий,  $p=0,02$ ), а на 12 добу вірогідність змін нівелюється. Рівень NTproBNP вірогідно перевищував показники групи контролю у всіх хворих на Q-ІМ незалежно від наявності і виду ГГ. Максимальний рівень NTproBNP в 1 добу захворювання зареєстровано у хворих з ЦД 2 типу в анамнезі – перевищував групу контролю в 12,2 рази ( $p=0,0001$ ) та підгрупі стресової ГГ в 11,2 рази ( $p=0,00001$ ). У хворих з нормоглікемією він був більшим в 8,6 разів ( $p=0,00001$ ), у групі ГГ при шпиталізації у 9,9 разів ( $p=0,00001$ ), у підгрупі ПТГ в 7,4 рази ( $p=0,0001$ ), у підгрупі ВВ діабету в 10,7 разів ( $p=0,00001$ ). На 12 добу зберігалась вірогідна різниця з групою контролю: у групі нормоглікемії вищий в 4,8 ( $p=0,001$ ) разів, в групі ГГ при шпиталізації у 11,3 рази ( $p=0,00001$ ), у підгрупі стресової ГГ в 11,1 раз ( $p=0,00001$ ), у підгрупі ПТГ в 12,8 разів ( $p=0,001$ ), у підгрупі ВВ діабету в 7,1 разів ( $p=0,0002$ ), у підгрупі ЦД 2 типу в анамнезі в 11,7 разів ( $p=0,0001$ ).

Не встановлено вірогідних відмінностей за рівнем NTproBNP між групою нормоглікемії та групами з різними видами ГГ. У хворих з ГГ при шпиталізації, рівень NTproBNP в 1 добу вірогідно корелював з віком ( $r=+0,26$ ;  $p<0,05$ ), ЧСС ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ), класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), ФВЛШ ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ), ІММЛШ ( $r=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), показниками діастолічної функції серця піком Е ( $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ) і відношенням Е/А ( $r=+0,30$ ;  $p<0,05$ ), середнім САТ у денний час ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), стандартним відхиленням середнього САТ за добу ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ гіпертензії САТ в денний час ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ). На 12 добу виявлено вірогідну кореляцію рівня NTproBNP з віком хворих ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), класом ГСН за Killip ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), показником Е/А ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ), піком А ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ), ФВЛШ ( $r=-0,27$ ;  $p<0,05$ ), коефіцієнтом симпатопарасимпатичного балансу в денний час LF/HF ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), високочастотними компонентами спектра вночі HF<sub>n</sub> ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), середнім рівнем САТ в денний час ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ), ІЧ гіпертензії систолічного ( $r=+0,36$ ;  $p<0,05$ ) і діастолічного ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ) АТ в денний час.



Отримані нами результати співпадають з даними літератури [185-186]. Оскільки вивільнення NTproBNP стимулюється підвищенням навантаження та кінцево-діастолічного тиску ЛШ, зниженням систолічної та порушенням діастолічної функції серця, збільшення рівня NTproBNP асоціюється з тяжкістю перебігу ГСН у хворих на Q-ІМ [69]. За механізмом дії, натрійуретичні пептиди знижують симпатичний тонус судин, пригнічуючи симпатичну вегетативну регуляцію в головному мозку, впливаючи на активність барорецепторів і зменшуючи вивільнення катехоламінів з пресинаптичних щілин та активуючи парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи [187], чим можна пояснити вірогідний кореляційний зв'язок рівня NTproBNP з показниками парасимпатичної ланки нервової системи при аналізі варіабельності серцевого ритму. Рівень NTproBNP у хворих на гіпертонічну хворобу корелює з величиною пульсового артеріального тиску, його варіабельністю, середнім систолічним артеріальним тиском за денний період [188]. Відповідні кореляційні зв'язки отримані і у нашому дослідженні. Проте, рівень NTproBNP залежить від супутніх захворювань та станів (фібриляція передсердь, ниркова недостатність, інфекції, ожиріння), а у хворих на ЦД реєструється вищий рівень NTproBNP у порівнянні з пацієнтами з нормоглікемією [73]. За результатами нашого дослідження, рівень NTproBNP у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі був найвищим у підгрупах ГГ, проте від нормоглікемії вірогідно не відрізнявся.

Аналізуючи показники ліпідного профілю при надходженні до стаціонару в залежності від стану глікемії встановлено, що вірогідні відмінності у порівнянні з практично здоровими особами за рівнем ЗХ визначались тільки у хворих з нормоглікемією (вищі на 21 %,  $p < 0,01$ ) та у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі (вищі на 14 %,  $p = 0,03$ ). Рівень ЛПВЩ та ТГ вірогідно відрізнявся від контрольної групи у всіх досліджуваних групах. Рівень ЛПНЩ вірогідно перевищував показники групи контролю у всіх групах окрім ВВ діабету, хоча був вищим на 9 % ( $p = 0,1$ ). У всіх хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, незалежно від виду ГГ притаманне зниження рівня ЛПВЩ, у порівнянні з хворим з

нормоглікемією - на 20 % ( $p=0,02$ ) у групі ГГ при шпиталізації, на 29 % ( $p=0,005$ ) у хворих з ПТГ, на 33 % ( $p=0,042$ ) у пацієнтів з ЦД 2 типу у анамнезі, на 10 % у хворих зі стресовою ГГ та ВВ діабетом, проте не вірогідно ( $p>0,05$ ).

КА при надходженні до стаціонару у всіх групах був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі: у групі нормоглікемії в 1,8 разів ( $p<0,001$ ), ГГ при шпиталізації в 2,1 рази ( $p<0,001$ ), стресової ГГ в 2 рази ( $p<0,001$ ), ПТГ у 2,2 рази ( $p<0,001$ ), ВВ діабету у 1,9 разів ( $p<0,001$ ), ЦД 2 типу в анамнезі в 2,5 разів ( $p<0,001$ ). За рівнем КА, найвищий атерогенний потенціал мав ліпідний профіль хворих з ЦД 2 типу в анамнезі. Хворі з різними видами ГГ не відрізнялись за рівнем КА від хворих з нормоглікемією. На 12 добу вірогідні зміни ліпідного профілю у порівнянні з групою нормоглікемії зареєстровано у групі стресової ГГ, де рівень ЗХ був вищим на 21 % ( $p=0,027$ ), а ТГ на 26 % ( $p=0,043$ ). Найбільш суттєва динаміка зниження ЗХ та ЛПНЩ серед досліджуваних груп зареєстрована у хворих з нормоглікемією, а найменша – при стресовій ГГ. Рівень КА мав найбільшу динаміку у хворих на ЦД 2 типу в анамнезі.

Дані літератури щодо особливостей ліпідного профілю у пацієнтів з ГГ при шпиталізації та іншими видами ГГ суперечливі. У дослідженні [189] не виявлено вірогідної різниці показників ліпідного обміну у пацієнтів з ГКС на тлі ГГ при або нормоглікемії, що суперечить отриманим нами результатам. Однак у дослідженні Быльєва А. А [190] встановлено, що пацієнти з ГКС та метаболічним синдромом характеризуються більшим атерогенним потенціалом ліпідного профілю за рівнями ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ та КА ніж хворі з нормальним вуглеводним обміном. В останні роки було визнано, що ліпідні зміни (особливо ТГ та ЛПВЩ) можуть бути не тільки наслідком порушення метаболізму глюкози, але і їх причиною. Гіпертригліцеридемія підвищує рівні вільних жирних кислот, що призводить до розвитку інсулінорезистентності і дисфункції  $\beta$ -клітин [191], а високі концентрації ЛПВЩ асоціюються з нижчим рівнем ГГ [192], що підтверджується у нашому дослідженні вірогідною різницею між групами нормоглікемії та ГГ саме за рівнем ЛПВЩ. Що до динаміки ліпідограми під впливом терапії в залежності від стану глікемії, даних

літератури недостатньо. У дослідженні [193] доведено, що хворі з метаболічним синдромом мають гіршу динаміку у порівнянні з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну. Отримані нами результати мають відповідну тенденцію, оскільки краща динаміка змін ліпідограми визначалась у хворих з нормоглікемією.

При аналізі рівня інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR встановлено, що хворі на ГІМ, ускладнений ГСН, мали вірогідно вищі рівні відповідних показників у порівнянні з практично здоровими особами, незалежно від стану глікемії. Рівні інсуліну між хворими з нормоглікемією та різними видами ГГ вірогідно не відрізнялись. За показником НОМА-IR у хворих з групи нормоглікемії та підгрупи стресової ГГ інсулінорезистентність не встановлена. Проте у хворих зі стресовою ГГ патогенез інсулінорезистентності опосередкований іншими механізмами (дія гормону росту та запальних цитокінів) і розвивається на тлі зниження секреції інсуліну [38, 40-41], тому визначення НОМА-IR для оцінки інсулінорезистентності у хворих зі стресовою ГГ недостатньо. У порівнянні з групою нормоглікемії, найвищий рівень НОМА-IR зареєстровано у хворих з ПТГ (у 2,9 рази,  $p=0,02$ ) та ВВ діабетом (у 2,9 рази,  $p=0,006$ ). У хворих з ГГ при шпиталізації НОМА-IR перевищував показник групи нормоглікемії у 2,1 рази ( $p=0,04$ ). У підгрупі ЦД 2 типу у анамнезі рівень НОМА-IR вірогідно не відрізнявся від хворих з нормоглікемією, що підтверджується даними літератури і патогенезом захворювання [159].

Аналізі рівнів глікемії та варіабельності ГП в залежності від стану глікемії встановив, що найбільший рівень ГП при шпиталізації та стандартного відхилення ГП реєструвався у хворих з ЦД 2 типу в анамнезі - рівень глікемії в 2,2 рази ( $p<0,0001$ ), стандартне відхилення ГП в 1,6 разів ( $p<0,0001$ ), коефіцієнт варіації ГП на 26 % ( $p=0,006$ ) більший, ніж у хворих з нормоглікемією. Найвищий коефіцієнт варіації ГП – у підгрупі стресової ГГ - на 36 % ( $p=0,005$ ) вищий ніж при нормоглікемії. Також підгрупа стресової ГГ відрізнялась за рівнем глікемії - більший на 31 % ( $p<0,0001$ ) та стандартного відхилення ГП -

більший на 39 % ( $p=0,009$ ). Хворі з ПТГ вірогідно відрізнялась від хворих з нормоглікемією лише за рівнем глікемії (більше на 31 %,  $p<0,0001$ ), але не варіабельністю ГП. Хворі з ВВ діабетом, у порівнянні з хворими з нормоглікемією мали вищий рівень глікемії при шпиталізації на 41 % ( $p<0,0001$ ) та стандартного відхилення ГП на 46 % ( $p=0,0006$ ). У дослідженнях [10, 61] доведено вплив на клінічний перебіг та прогноз ГІМ не тільки рівня глікемії при шпиталізації, а і варіабельності ГП. Висока варіабельність ГП є одним з факторів що впливають на ремоделювання ЛШ у хворих на ГІМ при трансформації ГСН у хронічну, незалежно від рівня глікемії та глікозильованого гемоглобіну [15]. У нашому дослідженні хворі з групи ПТГ вірогідно не відрізнялись від групи нормоглікемії за варіабельністю ГП та показниками ЕХО-КС при надходженні до стаціонару. Також у групі ПТГ зареєстрована найвища ФВЛШ у порівнянні з іншими групами ГГ. Хворі на ЦД мали найбільший показник стандартного відхилення ГП та виражені зміни показників ЕХО-КС при надходженні до стаціонару. За результатами нашого дослідження, варіабельність ГП незалежно від рівня ГГ впливає на перебіг захворювання у хворих з ГГ при шпиталізації.

За класом ГСН найбільш суттєві зміни глікемії та варіабельності ГП виявлено у групі Killip III. У групі Killip III рівень ГГ був вірогідно вищим на 15 % ( $p=0,02$ ), стандартне відхилення ГП на 35 % ( $p=0,04$ ), а коефіцієнт варіації ГП на 33 % ( $p=0,001$ ), у порівнянні з Killip I. Стандартне відхилення ГП – більше на 28 % ( $p=0,02$ ), а коефіцієнт варіації ГП – на 29 % ( $p=0,004$ ), у порівнянні з Killip II. Вірогідних розбіжностей між показниками рівня глікемії при шпиталізації та параметрами варіабельності ГП між групами Killip I та Killip II не встановлено. Збільшення рівня глікемії та варіабельності ГП асоційовано зі збільшенням класу ГСН, що співпадає з даними літератури [13, 64-65].

Аналізуючи предикторну властивість досліджуваних показників, встановлено, що у хворих в гострому періоді Q-ІМ, ускладненого ГСН, вірогідно вищий рівень копептину на 39 % ( $p=0,007$ ) та глікемії при шпиталізації на 11 % ( $p=0,001$ ), а систолічна дисфункція ЛШ реєструється вірогідно частіше ( $p<0,01$ ), ніж у хворих без клінічних ознак ГСН. Рівень глікемії при шпиталізації понад

9,3 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,666, 95 % ДІ 0,580–0,745;  $p=0,0004$ ), збільшення рівня копептину понад 0,53 нг/мл (площа під ROC-кривою 0,633, 95% ДІ 0,543–0,716;  $p=0,0086$ ) та наявна систолічна дисфункція ЛШ є залежними предикторами розвитку ГСН та збільшують ВШ у 1,24 рази ( $p=0,003$ ), 1,39 рази ( $p=0,02$ ) та 5,69 разів ( $p<0,0001$ ) відповідно. За даними мультиваріантного регресійного аналізу, до незалежних факторів ризику слід віднести рівень глікемії ( $p=0,036$ ) та ФВЛШ  $< 45$  % ( $p=0,001$ ), проте копептин втрачає свої предикторні властивості ( $p=0,069$ ). Не встановлено залежності виникнення ГСН від рівня NTproBNP - ВШ=1,001 (95 % ДІ 0,99 - 1,01;  $p=0,36$ ). Отримані результати підтверджуються даними літератури, де рівень копептину [182], глікемії [58] та систолічна дисфункція [194] розглядаються в якості вірогідних предикторів розвитку ГСН. NTproBNP має обмежене діагностичне значення при гострих станах і розглядається як маркер виключення ГСН, але не підтвердження діагнозу [74].

У хворих в гострому періоді Q-ІМ та систолічною дисфункцією (ФВЛШ  $< 45$  %) медіана рівня глікемії більша на 13 % ( $p=0,001$ ), а ГГ при шпиталізації реєструється вірогідно частіше ( $\chi^2=5,78$ ;  $p=0,017$ ). Медіани рівней копептину та NTproBNP перевищують відповідні показники у групі за збереженою ФВЛШ на 22 % ( $p=0,04$ ) та 39 % ( $p=0,003$ ) відповідно. До незалежних факторів ризику формування систолічної дисфункції слід віднести рівень глікемії  $> 9,4$  ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,657, 95 % ДІ 0,571- 0,736;  $p=0,0009$ ), рівень копептину понад 1,32 нг/мл (площа під ROC-кривою 0,611, 95 % ДІ 0,521 - 0,695;  $p=0,03$ ) та NTproBNP більше 29,85 пмоль/л (площа під ROC-кривою 0,635, 95 % ДІ 0,549 - 0,716;  $p=0,005$ ), що підвищують ВШ розвитку систолічної дисфункції у 1,2 рази (95 % ДІ 1,0712 - 1,3524;  $p=0,002$ ), 1,34 рази (95 % ДІ 1,0691 - 1,6798;  $p=0,01$ ) та 1,003 рази (95 % ДІ 1,0000 - 1,0056,  $p=0,046$ ) відповідно. При мультиваріантному логістичному регресійному аналізі всі досліджувані фактори зберегли вірогідну предикторну властивість. Вплив ГГ [174], копептину [183] та NTproBNP [69] на скоротливу здатність міокарда доведено у міжнародних дослідженнях.

Оцінюючи вплив досліджуваних факторів на ризик шпитальної летальності, до залежних факторів ризику слід віднести рівень копептину понад 0,87 нг/мл (площа під ROC-кривою 0,676, 95 % ДІ 0,588 - 0,755;  $p=0,023$ ), ГГ при шпиталізації понад 9,0 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,736, 95 % ДІ 0,654 - 0,808;  $p=0,002$ ) та зниження ФВЛШ < 45%, що підвищували ВШ шпитальної летальності у 1,43 разів (95 % ДІ 1,0853 - 1,8844;  $p=0,01$ ) для копептину, у 1,2 рази (95 % ДІ 1,0491 - 1,3257;  $p=0,006$ ) для ГГ та у 3,34 рази (95 % ДІ 1,1082 - 10,0734;  $p=0,03215$ ) для систолічної дисфункції. При мультиваріантному регресійному аналізі, зниження ФВЛШ < 45 % втрачає свої незалежні предикторні властивості. Рівень NTproBNP, наявність цукрового діабету в анамнезі та пароксизм фібриляції шлуночків вірогідно не вплинули на ВШ розвитку внутрішньо-шпитальної летальності.

В якості ККТ шпитального етапу лікування розглядали настання однієї з досліджуваних несприятливих подій (розвиток ГСН, систолічної дисфункції ЛШ або смерть на шпитальному етапі). До незалежних факторів ризику досягнення ККТ шпитального етапу слід віднести тахікардію при шпиталізації, підвищення копептину понад 3,3 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,642, 95 % ДІ 0,553 - 0,725;  $p=0,007$ ) та ГГ при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л (площа під ROC-кривою 0,680, 95 % ДІ 0,594 - 0,757;  $p=0,0002$ ). Тахікардія збільшує ВШ досягнення ККТ шпитального етапу у 4,44 рази (95 % ДІ 2,0030 - 9,8237;  $p=0,0002$ ), перевищення порогового рівня копептину - у 1,4 рази (95 % ДІ 1,0526 - 1,8818;  $p=0,02$ ), ГГ – у 1,3 рази (95 % ДІ 1,0796 - 1,4917;  $p=0,004$ ). Всі фактори зберігали свою незалежну предикторну властивість при мультиваріантному регресійному аналізі. Отримані нами дані зіставні з даними літератури, де ГГ при шпиталізації (як у хворих з ЦД так і без) є незалежним предиктором внутрішньо-шпитальної летальності та несприятливих подій у хворих на ГІМ [195]. У дослідженнях [196-197], доведені предикторні властивості копептину, як незалежного маркера смертності та несприятливого прогнозу у хворих на ГІМ, особливо в короткочасний період. Тахікардію при шпиталізації також розглядають в якості предиктора шпитальної летальності

[198] через збільшення потреби у кисні та посилення ішемії на тлі прискорення серцевих скорочень, що підтверджено у нашому дослідженні.

Аналізуючи анамнестичні дані хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, в якості предикторної властивості щодо розвитку стресової ГГ встановлено, що на її рівень вірогідно впливають ІМТ, чоловіча стать та наявність порушень ритму в анамнезі. Побудована модель множинної регресії:

$$Y=0,21X_1+1,4X_2+3,01X_3, \text{ де}$$

Y – рівень глікемії на момент шпиталізації, X<sub>1</sub> – ІМТ, X<sub>2</sub> – стать пацієнта, X<sub>3</sub> – наявність порушень ритму в анамнезі

Після розрахунку коефіцієнтів еластичності ( $e_1 = 0,778$ ,  $e_2 = 0,1$ ,  $e_3 = 0,116$ ) встановлено, що найбільший вплив чинить ІМТ. При збільшенні ІМТ на 1 %, рівень глікемії збільшиться в середньому на 0,78 %. ВШ розвитку стресової ГГ у пацієнтів з порушенням ритму в анамнезі становило 7,59 (95 % ДІ 2,18 - 26,44,  $p = 0,0014$ ). Стать хворих вірогідно не впливала на ВШ ( $p > 0,05$ ).

У дослідженні GardR. Зі співавторами [199] вивчались предиктори стресової ГГ у хворих після кардіохірургічних втручань. Серед вірогідних факторів ризику були ІМТ та жіноча стать хворих. У дослідженні предикторів стресової ГГ у хворих на ГКС [28], не отримано вірогідного зв'язку зі статтю пацієнтів, рівнем АТ або біохімічними показниками крові. За результатами нашого дослідження, встановлено вплив чоловічої статі на розвиток ГГ. Отримані розбіжності можуть бути пов'язані з критеріями включення у дослідження. Даних літератури щодо предикторної властивості порушень ритму в анамнезі у розвитку стресової ГГ недостатньо. Проте доведено вплив ГГ при шпиталізації на провідну систему серця [175], що при подальшому вивченні може мати і зворотній зв'язок.

За результатами регресійного аналізу, величину СТЛА та наявну ГГ при шпиталізації визначено як фактори, що незалежним чином впливають на рівень копептину у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН. Побудована лінійна модель множинної регресії:

$$Y=0,059 \times X_1+0,78 \times X_2, \text{ де}$$

У – рівень копептину, X1 – СТЛА, X2 – наявність ГГ при шпиталізації

За показниками коефіцієнту еластичності ( $e_1=0,73$ ,  $e_2=0,26$ ), більший вплив чинить СТЛА.

При проведені відповідного аналізу у групі ГГ при шпиталізації встановлено, що вірогідний вплив чинить СТЛА та наявні клінічні ознаки ГСН. Побудовано рівняння множинної лінійної регресії:

$U=0,057 \times X1 + 1,05 \times X2$ , де

U - рівень копептину, X1 – СТЛА, X2 - наявність клінічних проявів ГСН

За рівнем коефіцієнта еластичності ( $e_1 = 0,66$ ,  $e_2 = 0,32$ ), більший вплив на рівень копептину на тлі ГГ також чинить СТЛА. Отримані результати підтверджені даними літератури [18, 82-83, 200-201], де доведено зв'язок рівня копептину с наявністю ГГ, клінічних проявів ГСН та СТЛА.

Досліджуючи вплив рівня ГГ на короткочасний та віддалений прогноз у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, в якості твердих ККТ розглядали шпитальну летальність та річну смертність, а сурогатних ККТ - повторну шпиталізацію через декомпенсацію ХСН впродовж року після підписання інформованої згоди та повторний нефатальний ГІМ. Сумарна ККТ поєднувала всі чотири ККТ. Аналіз спостереження впродовж року показав, що сумарної ККТ досяг 51 хворий (47 %), серед яких смерть через кардіальні причини впродовж року настала у 28 (26 %) осіб (на госпітальному етапі - 17 (16 %) осіб), повторний не фатальний інфаркт міокарда у 3 (3 %) осіб, повторна шпиталізація через декомпенсацію ХСН – 28 осіб (26 %).

Рівень ГГ при шпиталізації вірогідно збільшував ВР досягнення сумарної ККТ, шпитальної летальності та річної смертності, але не впливав на ризик повторної шпиталізації (ДІ 0,434 - 0,657, площа під ROC кривою 0,547,  $p=0,51$ ). При рівні ГГ  $> 10,3$  ммоль/л (площа під ROC кривою 0,620, ДІ 0,521 - 0,711,  $p=0,027$ ) ВР досягнення сумарної ККТ підвищувався у 2,1 рази (ДІ 1,1960 - 3,6012,  $p=0,009$ ). ГГ  $> 9$  ммоль/л (площа під ROC кривою 0,702, ДІ 0,606 - 0,786,  $p=0,0002$ ) – збільшує ВР смерті впродовж року у 4,75 разів (ДІ 1,64 - 13,74,  $p=0,004$ ). Вік хворих старше 67 років (площа під ROC кривою 0,627, ДІ



0,528 - 0,719,  $p=0,04$ ) підвищує ризик річної смертності на 4 % (ВР 1,042, ДІ 1,0048 - 1,0810,  $p=0,03$ ).

За даними літератури не встановлено єдиного рівня глікемії, що є прогностично значущим у хворих на Q-ІМ. У різних дослідженнях ці рівні суттєво розрізняються. Так, у HORIZONS-AMI рівень глікемії  $> 9,31$  ммоль/л розраховано як точку розподілу щодо 30-денної смертності, незалежно від наявності ЦД 2 типу в анамнезі [202]. У німецькому Реєстрі гострих коронарних синдромів (ACOS) пороговим рівнем розвитку сумарної ККТ (смерть, повторний інфаркт, інсульт або госпіталізація) став рівень глікемії  $> 8,26$  ммоль/л [203]. У хворих, рандомізованих за протоколом EPHEBUS, встановлено U-подібну залежність рівня ГГ та смертності, із найменшим ризиком серед пацієнтів із рівнем глікемії 4,5 - 5,5 ммоль/л [118]. За нашими результатами отримані дещо вищі прогностично значимі рівні ГГ, ніж в середньому за даними літератури, що може бути пов'язано з кількістю хворих, дизайном та критеріями включення у дослідження.

Під час спостереження за хворими з ГГ при шпиталізації впродовж року з моменту підписання інформованої згоди проаналізовано вплив стандартної терапії ГІМ, ускладненого ГСН (згідно з наказом МОЗ України №455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST») на ризик досягнення твердих, сурогатних та сумарної ККТ. Встановлено, що проведення СТЛТ зменшувало ВР досягнення сумарної ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДІ 0,0984 - 0,7590,  $p=0,01$ ), проте не впливало на ВР повторної шпиталізації (ВР 0,51, ДІ 0,20 - 1,31,  $p=0,16$ ). За результатами аналізу Каплана-Мейера, хворі що отримали СТЛТ мали кращу виживаність на шпитальному етапі (Log-rank test  $p=0,03$ ) та впродовж року (Log-rank test  $p=0,003$ ). СТЛТ є однією з тактик реперфузійної терапії, що показана всім хворим на ГКС з елевацією сегмента ST за відсутності можливості своєчасного первинного ЧКВ [22]. Ефективність СТЛТ доведено у багатьох міжнародних дослідженнях [108-109]. Однак, існують дані [110], що

ефект СТЛТ залежить від рівня ГГ при шпиталізації. При рівні ГГ > 8,18 ммоль/л ВШ позитивного ефекту від СТЛТ знижується на 56 % (ДІ 0,219–0,900,  $p=0,024$ ), а рівень ГГ при шпиталізації може бути використаний для кращої стратифікації ризику ефективності СТЛТ. У нашому дослідженні, СТЛТ була ефективною і вірогідно вплинула на зниження ризику досягнення 3 кінцевих точок.

Призначення  $\beta$ -блокаторів призводило до зниження ризику досягнення сумарної ККТ на 60 % (ВР 0,40, ДІ 0,2310 - 0,7080,  $p=0,002$ ), шпитальної летальності на 85 % (ВР 0,15, ДІ 0,05 - 0,41,  $p=0,0003$ ), річної смертності на 75 % (ВР 0,25, ДІ 0,1172 - 0,5380,  $p=0,0004$ ), проте не впливало на ризик повторної шпиталізації (ВР 0,9, ДІ 0,43 - 1,88,  $p=0,78$ ).

У реєстрі OBTAIN доведено, що призначення при виписці зі стаціонару хворим на ГІМ  $\beta$ -блокаторів знижує загальну смертність протягом двох років спостереження [204]. При спостереженні впродовж 3,7 років терапія  $\beta$ -блокаторами асоціювалась зі зниженням смертності (ВР 0,90, ДІ 95 % 0,84–0,96,  $p<0,05$ ) [205]. Протиріч цим даним, у дослідженні REACH [206] продемонстровано, що призначення  $\beta$ -блокаторів не сприяє зниженню ризику несприятливих серцево-судинних подій або смертності. Порівнюючи терміни початку лікування [207] доведено, що застосування пероральних  $\beta$ -блокаторів у першу добу захворювання має перевагу над відстроченим призначенням, за відсутності протипоказань та внутрішньовенного їх використання при надходженні до стаціонару.

Доказова база щодо призначення  $\beta$ -блокаторів у хворих на ГІМ на тлі порушень вуглеводного обміну не достатня через їх потенційно несприятливі глікометаболічні ефекти [208]. Ризик розвитку ЦД у хворих що отримують терапію  $\beta$ -блокаторами вірогідно вищий, у порівнянні з плацебо [127]. За результатами дослідження COMET [131], призначення  $\beta$ -блокаторів з вазодилатуючим ефектом знижувало ризик прогресування діабету у хворих з ПТГ та СН. У дослідженні [128] 48 % хворих після ГІМ на тлі ЦД отримували терапію  $\beta$ -блокаторами, що призвело до зменшення кількості випадків смерті у

порівнянні з контрольною групою (18,5 % проти 38,5 %,  $P < 0,001$ ), однак при багатовимірному аналізі підтвердження зниження ризику не отримано.

Отже, порівнюючи позитивний вплив  $\beta$ -блокаторів на ризик смертності та рецидив ГІМ та можливий негативний ефект на глікемічний контроль, призначення  $\beta$ -блокаторів рекомендовано всім хворим на ГІМ, незважаючи на діабетичний статус [22]. За результатами нашого дослідження, терапія  $\beta$ -блокаторами у хворих з ГГ при шпиталізації вірогідно підвищувала виживаність хворих, проте не впливала на ризик повторної шпиталізації.

Включення до терапії хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, АМР зменшує ВР настання сумарної ККТ на 49 % (ВР 0,51 ДІ 0,2749 - 0,9288,  $p=0,03$ ), а повторної шпиталізації на 60 % (ВР 0,4, ДІ 0,18 - 0,91,  $p=0,03$ ). Що стосується виду АМР, еплеренон у порівнянні зі спіронолактоном знижував ризик досягнення сумарної ККТ на 74 % (ВР 0,26, ДІ 0,1001 - 0,6706,  $p=0,006$ ) та повторної шпиталізації на 83 % (ВР 0,17, ДІ 0,04 - 0,76,  $p=0,02$ ). Доза АМР вірогідно впливала на ризик досягнення ККТ, проте збільшення дози до 50 мг підвищувало ВР 2,9 разів (ДІ 1,0332 - 8,3100,  $p=0,04$ ) у порівнянні з низькими. Не встановлено впливу АМР на ризик шпитальної летальності (ВР 0,46, ДІ 0,19 - 1,15,  $p=0,09$ ) або смерті впродовж року (ВР 0,76, ДІ 0,37 - 1,58,  $p=0,4$ ), незалежно від їх виду (для шпитальної летальності ВР 0,21 ДІ 0,03 - 1,61,  $p=0,13$ ; для річної смертності ВР 0,36, ДІ 0,1150 - 1,1370,  $p=0,08$ ) та дози (для шпитальної летальності ВР 2,96, ДІ 0,41 - 21,74,  $p=0,3$ ; для річної смертності ВР 2,67, ДІ 0,68 - 10,5,  $p=0,15$ ).

Отримані нами дані зіставні з результатами міжнародних досліджень (RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF), де доведено здатність АМР знижувати ризик смертності та повторної шпиталізації у хворих на Q-ІМ, ускладнений СН. У дослідженні RALES (1999) спіронолактон у дозі 25-50 мг/добу знижував загальну смертність на 30 %, а потребу у стаціонарному лікуванні на 35 % при додаванні до терапії тяжкої хронічної СН у порівнянні з плацебо [113]. Ефективність еплеренону при включенні до стандартної терапії у ранньому періоді ГІМ у хворих з ознаками ГСН та зниженою ФВЛШ встановлено у

досліджені EPHESUS [209]. Через 16 місяців лікування еплереноном частота госпіталізації знизилась на 40 %, серцево-судинної смертності на 32 % та загальної смертності на 15 %. Вірогідно впливали на зниження смертності та захворюваності навіть низькі дози еплеренону (25 мг/добу). У мета-аналізі [118] ефективність лікування не залежала від рівня ГГ та зберігалась після корекції глікемічного статусу. За нашими результатами не отримано вірогідного впливу АМР на смертність впродовж року, що може бути пов'язано з коротким періодом спостереження у порівнянні з крупними рандомізованими клінічними дослідженнями. У хворих на ЦД терапія еплереноном мала переваги у порівнянні зі спіронолактом, за рахунок його негативного впливу на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), кортизолу та ендотеліальну функцію [114], що співпадає з результатами нашого дослідження.

Особливості дозування АРМ у хворих на ГІМ, ускладнений ГСН, вивчаються у дослідженні EARLIER [210] та обумовлені нестабільною гемодинамікою і порушенням функції нирок. Відомо, що хворі на ЦД мають більший ризик гіперкаліємії. Завдяки ретельному моніторингу, у дослідженнях RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF випадків фатальної гіперкаліємії не зареєстровано. Проте, у дослідженні RALES встановлено, що збільшення дози спіронолактону вище 25 мг, вірогідно підвищує ризик електролітних порушень та як наслідок життєво небезпечних аритмій у хворих на ХСН [113]. Окрім тривалого застосування високих доз (> 50 мг/добу), вказують і на інші причини електролітних порушень на тлі терапії АМР [211]: відсутність регулярного лабораторного контролю, вживання калійвмісних харчових добавок, декількох препаратів з калійзберігаючою дією, нестероїдних протизапальних засобів.

Вірогідне зниження ризику шпитальної летальності (ВР 0,25, ДІ 0,09 - 0,67,  $p=0,006$ ) та річної смертності (ВР 0,34, ДІ 0,16 - 0,73,  $p=0,006$ ) встановлено при включенні до терапії препаратів з груп іАПФ або БРА. Проте вірогідного впливу іАПФ або БРА на ризик досягнення сумарної ККТ (ВР 1,81, ДІ 0,8444 - 4,8115,  $p=0,11$ ) або повторної шпиталізації (ВР 1,53, ДІ 0,76 - 3,07,  $p=0,22$ ) не отримано. Ефективність іАПФ щодо зниження ризику смерті у хворих на Q-ІМ

доведена у багатьох крупних міжнародних дослідженнях (ISIS-4,SAVE, AIRE і TRACE) і зіставна з нашими результатами. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [22], терапія іАПФ рекомендована всім хворим на ГКС з елевацією сегмента ST. Зниження ФВЛШ та ЦД також є показанням для призначення цього класу препаратів. За наявності побічних ефектів та непереносимості іАПФ, терапія БРА не поступається в ефективності зниження ризику досягнення кінцевих точок, що доведено у дослідженні VALIANT [123]. Через малий розмір вибірки, у нашому дослідженні неможливо проаналізувати окремі групи пацієнтів, що отримували іАПФ або БРА, тому два класи препаратів поєднано в одну групу.

Аналіз Каплана-Мейєра встановив, що кращу виживаність на шпитальному етапі лікування (Log-ranktest $p=0,03$ ) та впродовж року спостереження (Log-ranktest $p=0,03$ ) зареєстровано у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ, які отримували середні терапевтичні дози статинів у порівнянні з низькими. Проте вид статину (аторвастатин або розувастатин) вірогідно не впливав на ВР шпитальної летальності (ВР 1,46, ДІ 0,61 - 3,50,  $p=0,4$ ) або річної смертності (ВР 0,76, ДІ 0,39 - 1,51,  $p=0,4$ ). Не отримано вірогідного впливу на ризик сумарної ККТ та повторної шпиталізації від виду статинів (для сумарної ККТ ВР 0,81, ДІ 0,4684 - 1,4219,  $p=0,47$ ; для повторної шпиталізації ВР 0,73, ДІ 0,38 - 1,40,  $p=0,34$ ) та їх добової дози (для сумарної ККТ ВР 0,82, ДІ 0,4232 - 1,6565,  $p=0,61$ ; для повторної шпиталізації ВР 1,42, ДІ 0,74 - 2,71,  $p=0,3$ ). За міжнародними рекомендаціями [22] доведена ефективність високих доз статинів в якості вторинної профілактики у хворих на ГІМ. Однак у нашому дослідженні більшість хворих були похилого віку, що значно підвищувало ризик побічних ефектів статинотерапії. Тому хворі отримували максимальні навантажувальні дози з подальшим переведенням на терапевтичні (середні або низькі). У дослідженні [212], що вивчало ефективність інтенсивності статинотерапії на прогноз у хворих на ГІМ встановлено, що при досягненні цільових рівнів ЛПНЩ, низькі та середні дози статинів вірогідно не відрізнялись за впливом на серцево-судинний ризик від високих режимів

дозування. За нашими результатами, середні дози мали більшу ефективність у порівнянні з низькими. За даними літератури немає чітких переваг розувастатину над аторвастатином або навпаки, через протилежні результати різних досліджень [213-215]. Ми також не визначили переваги одного з видів статинів щодо впливу на кінцеві точки.

Хворі, що потребували включення до терапії засобів для інотропної підтримки, у 3,1 рази частіше (ДІ 1,7495 - 5,4981,  $p < 0,0001$ ) досягали сумарної ККТ. ВР смерті на шпитальному етапі у цих пацієнтів підвищувався у 7,1 рази (ДІ 2,6 - 19,3,  $p = 0,0001$ ), а смерті впродовж року у 4,68 рази (ДІ 2,19 - 10,01,  $p = 0,001$ ). Призначення інотропних засобів не впливало на ризик повторної шпиталізації (ВР 1,73, ДІ 0,91 - 3,27,  $p = 0,09$ ). Існують дослідження, що підтверджують негативний вплив інотропних засобів на виживаність хворих при ГСН [216-217]. Крім того, у нашому дослідженні клінічна ситуація, що потребувала призначення інотропів (нестабільність гемодинаміки, низька скоротлива здатність серця, високий клас ГСН за Killip) була важчою, ніж у хворих які не отримували засоби інотропної підтримки, що також чинить вплив на прогноз пацієнтів.

Призначення нітратів та петльових діуретиків вірогідно не вплинуло на жодну ККТ у нашому дослідженні. Згідно рекомендацій лікування хворих з ГКС з елевацією ST [22] та ГСН [74] не отримано вірогідних даних, що підтверджують сприятливий вплив нітратів у цих категорій пацієнтів. Що стосується петльових діуретиків [22], дані щодо оптимального дозування, термінів та способу призначення залишаються неповними, що ускладнює аналіз їх впливу на перебіг захворювання та прогноз.

## ВИСНОВКИ

Гострий інфаркт міокарда – одна з основних причин захворюваності та смертності в світі. У 30 % випадків перебіг гострого інфаркту міокарда ускладнюється гострою серцевою недостатністю. Гіперглікемія при шпиталізації у хворих на гострий інфаркт міокарда підвищує ризик смерті та розвитку ускладнень незалежно від наявності порушень вуглеводного обміну в анамнезі. У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної кардіології, а саме розробка новітнього напрямку ранньої діагностики гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії, визначення предикторної властивості гіперглікемії, прогностичної ролі маркерів нейрогуморального стресу та серцевої недостатності та запропоновано методи оптимізації лікування.

1. Встановлено особливості клінічного перебігу гострої серцевої недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда на тлі гіперглікемії: більш частий розвиток задишки ( $\chi^2=8,169$ ;  $p=0,005$ ), ритму галопу ( $\chi^2=7,881$ ;  $p=0,005$ ), сухого кашлю ( $\chi^2=9,773$ ;  $p=0,002$ ), вологих хрипів в легенях ( $\chi^2=8,787$ ;  $p=0,004$ ) та фібриляції передсердь ( $\chi^2=4,036$ ;  $p=0,04$ ). Клас гострої серцевої недостатності за Killip має вірогідний зв'язок з рівнем гіперглікемії при шпиталізації ( $\gamma=+0,19$ ;  $p<0,05$ ), стандартним відхиленням ( $\gamma=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнтом варіації глікемічного профілю ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ).

2. Доведено, що інтенсивність післяінфарктного ремоделювання серця зростає за наявності гіперглікемії при шпиталізації та залежить від варіабельності глікемічного профілю, що підтверджується вірогідним збільшенням КДР на 9 %, КСР на 6 %, СТЛА на 17 %, зниженням ФВЛШ на 17 % та взаємозв'язками стандартного відхилення і коефіцієнта варіації глікемічного профілю з розміром ЛП ( $r=+0,27$  та  $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), КСР ( $r=+0,22$  та  $r=+0,23$ ;  $p<0,05$ ), ІММЛШ ( $r=+0,31$  та  $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), ФВЛШ ( $r=-0,21$ ;  $p<0,05$ ). Гіперглікемія асоціюється з формуванням ексцентричної гіпертрофії ( $\chi^2=5,813$ ;  $p=0,02$ ), систолічної дисфункції лівого шлуночка на 1 добу ( $\chi^2=4,647$ ;

$p=0,03$ ) та 12 добу ( $\chi^2=6,501$ ;  $p=0,01$ ) при відсутності суттєвих змін діастолічної функції серця. Вірогідна динаміка ФВЛШ у гострому періоді Q-інфаркту міокарда у пацієнтів з гіперглікемією не зареєстрована, а у групі нормоглікемії спостерігалось збільшення на 5 % ( $p=0,02$ ). Найбільш суттєві структурно-функціональні зміни серця на 1 добу встановлено у хворих на цукровий діабет 2 типу в анамнезі, на 12 добу – у хворих з вперше виявленим діабетом.

3. Встановлено зміни ектопічної активності серця у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації: збільшення кількості VE у 9 разів ( $p=0,03$ ) та SVE у 11 разів ( $p=0,002$ ). Доведено переважання активності симпатичного відділу нервової системи за рахунок зниження частотних показників RMSSD на 30 % ( $p=0,002$ ) та PNN50 у 2,7 разів ( $p=0,002$ ) та вірогідних змін спектральних показників. Гостра серцева недостатність II та III класу за Killip супроводжується вірогідним збільшенням кількості SVE на добу у 2,7 разів, тривалості QTc min на 10 % та QTc max на 6 % на тлі переважання активності симпатичної нервової системи. Доведено, що хворі на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії мають вірогідно вищі рівні САТ впродовж доби на 6 %, варіабельності артеріального тиску: збільшення стандартного відхилення САТ в денний період на 37 %, за добу – на 37 %; стандартного відхилення ДАТ вдень на 32 %, за добу – на 30 %, а також вищі показники «навантаження тиском»: ІЧ САТ у денний час в 2,1 рази, вночі – в 1,7 разів, за добу – в 1,9 разів та нижчий ДІ САТ в 2,6 разів, що супроводжується частішим формуванням прогностично несприятливого профілю артеріального тиску за типом найт-пікер ( $\chi^2=4,040$ ;  $p=0,045$ ). Встановлено наявність взаємозв'язків між варіабельністю глікемічного профілю та рівнем і варіабельністю артеріального тиску, ІЧ САТ і ДАТ, а також між класом гострої серцевої недостатності за Killip та ІЧ САТ вдень ( $\gamma=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), вночі ( $\gamma=+0,29$ ;  $p<0,05$ ), за добу ( $\gamma=+0,31$ ;  $p<0,05$ ).

4. Найбільші зміни рівня глікемії та варіабельності глікемічного профілю визначено у хворих на цукровий діабет 2 типу в анамнезі та стресовою



гіперглікемією. У підгрупі порушення толерантності до глюкози варіабельність глікемічного профілю вірогідно не відрізнялась від групи нормоглікемії. Найбільш суттєва динаміка рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності у гострому періоді Q-інфаркту міокарда визначається у хворих з нормоглікемією, найменша – у підгрупі стресової гіперглікемії. Ліпідний профіль хворих на цукровий діабет 2 типу характеризувався найбільшим атерогенним потенціалом. Доведені вірогідні відмінності рівня інсуліну та індексу інсулінорезистентності HOMA-IR між хворими на Q-інфаркт міокарда та практично здоровими особами. У групі нормоглікемії та підгрупі стресової гіперглікемії показник HOMA-IR не досяг рівня інсулінорезистентності. За рівнем HOMA-IR група гіперглікемії при шпиталізації у 2,1 рази ( $p=0,04$ ), підгрупа порушення толерантності до глюкози у 2,9 разів ( $p=0,04$ ) та вперше виявленого діабету у 2,9 разів ( $p=0,006$ ) перевищувала показник пацієнтів з нормоглікемією.

5. Визначено, що хворі на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, мають вірогідно вищий рівень копептину на 57 % на 1 добу та на 51 % на 12 добу, NTproBNP у 9,9 разів на 1 добу та у 11,3 рази на 12 добу у порівнянні з практично здоровими особами. У гострому періоді Q-інфаркту міокарда рівень копептину суттєво не змінювався, а NTproBNP вірогідно збільшився на 13 % у групі гіперглікемії при шпиталізації. Найвищий рівень копептину на 1 добу зареєстровано у підгрупі стресової гіперглікемії (на 62 %), а NTproBNP – у підгрупі цукрового діабету 2 типу в анамнезі (в 12,2 рази). На 12 добу вірогідні розбіжності за рівнем копептину зберігались у групі нормоглікемії (на 56 %) та стресової гіперглікемії (на 51 %), за рівнем NTproBNP – у групі нормоглікемії та всіх підгрупах гіперглікемії. При порівнянні з групою нормоглікемії, вірогідне збільшення рівня копептину встановлено на 1 добу у групі гіперглікемії при шпиталізації (на 59 %) та підгрупі стресової гіперглікемії (на 49 %), рівень NTproBNP вірогідно не відрізнявся. Встановлено взаємозв'язок рівня копептину з класом гострої серцевої недостатності за Killip на 1 добу ( $\gamma=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), на 12 добу ( $\gamma=+0,26$ ;

$p < 0,05$ ); функціональними показниками серця: УІ ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ), СІ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), ФВЛШ ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ); добовим профілем артеріального тиску: ДАТ ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ), ІЧ ДАТ ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ) вдень, ДІ САТ ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ) та ДІ ДАТ ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

6. Незалежними предикторами гострої серцевої недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда є рівень глікемії при шпиталізації  $> 9,3$  ммоль/л та ФВЛШ  $< 45$  %, залежним предиктором – рівень копептину  $> 0,53$  нг/мл. До незалежних факторів ризику формування систолічної дисфункції слід віднести рівень глікемії  $> 9,4$  ммоль/л, копептину  $> 1,32$  нг/мл та NTproBNP  $> 29,85$  пмоль/л. Вірогідне підвищення ризику шпитальної летальності встановлено при рівні глікемії  $> 9,0$  ммоль/л та копептину  $> 0,87$  нг/мл. До незалежних факторів ризику досягнення кумулятивної кінцевої точки на шпитальному етапі слід віднести тахікардію при шпиталізації, підвищення копептину  $> 3,3$  нг/мл та гіперглікемію при шпиталізації  $> 9,3$  ммоль/л. Рівень гіперглікемії  $> 9$  ммоль/л збільшує відносний ризик річної смертності у 4,75 разів, а  $> 10,3$  ммоль/л – відносний ризик досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки впродовж року у 2,1 рази. Факторами, що впливають на рівень стресової гіперглікемії визначено індекс маси тіла, чоловічу стать та наявність порушень ритму серця в анамнезі. У хворих на Q-інфаркт міокарда рівень копептину збільшується при підвищенні СТЛА та за наявності гіперглікемії при шпиталізації, а у хворих на Q-інфаркт міокарда на тлі гіперглікемії – при підвищенні СТЛА та за наявності клінічних ознак гострої серцевої недостатності.

7. Доведено, що у хворих Q-інфаркт міокарда з гіперглікемією при шпиталізації вірогідно знижувало ризик досягнення сумарної кумулятивної кінцевої точки включення до терапії  $\beta$ -блокаторів (на 60 %), АМР (на 49 %), а саме еплеренону (на 74 %) та проведення СТЛТ (на 73 %). Збільшення дози АМР до 50 мг у порівнянні з дозою 25 мг асоціювалось з підвищенням ризику досягнення кумулятивної кінцевої точки у 2,9 рази. Вірогідний вплив на виживаність хворих на шпитальному етапі чинить терапія  $\beta$ -блокаторами (log-rank test  $p = 0,005$ ), іАПФ або БРА (log-rank test  $p = 0,001$ ), призначення середніх

терапевтичних доз статинів у порівнянні з низькими (log-rank test  $p=0,03$ ) та СТЛТ (log-rank test  $p=0,03$ ). Вірогідно знижують ризик повторної шпиталізації включення до терапії АМР (на 60 %), а саме еплеренону (на 83 %) у порівнянні зі спіронолактоном. Покращує виживаність хворих впродовж року призначення  $\beta$ -блокаторів (log-rank test  $p=0,001$ ), іАПФ або БРА (log-rank test  $p=0,003$ ), статинів у середніх терапевтичних дозах (log-rank test  $p=0,03$ ) та СТЛТ (log-rank test  $p=0,003$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При діагностиці та прогнозуванні виникнення ГСН у хворих на Q-ІМ на тлі ГГ при шпиталізації доцільно визначати вміст копептину. Зростання рівня копептину понад 0,53 нг/мл асоціюється зі збільшенням ризику розвитку ГСН у 1,39 рази, понад 1,32 нг/мл – ризику формування систолічної дисфункції у 1,34 рази, понад 0,87 нг/мл – ризику внутрішньо-шпитальної летальності у 1,43 рази, понад 3,3 пмоль/л - ризику досягнення ККТ шпитального етапу в 1,4 рази.

2. У хворих на ГІМ, ускладнений ГСН для оцінки прогнозу та перебігу захворювання доцільно визначати рівень глікемії при шпиталізації та варіабельність глікемічного профілю: рівень глікемії понад 9,3 ммоль/л підвищує ризик розвитку ГСН у 1,24 рази, а досягнення комбінованої ККТ на шпитальному етапі у 1,3 рази; понад 9,4 ммоль/л – систолічної дисфункції ЛШ у 1,2 рази; понад 9,0 ммоль/л – внутрішньо-шпитальної летальності у 1,2 рази та смерті впродовж року у 4,75 рази; понад 10,3 ммоль/л – досягнення сумарної ККТ впродовж року у 2,1 рази.

3. З метою прогнозування рівня стресової ГГ у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, слід враховувати такі дані як чоловіча стать (збільшує рівень стресової ГГ в середньому на 1,2 ммоль/л), індекс маси тіла (на 2,3 ммоль/л на кожні 10 кг/м<sup>2</sup>) та наявність порушення ритму серця в анамнезі (на 2,61 ммоль/л).

4. Хворим на Q-ІМ, ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, доцільним є включення до медикаментозної терапії β-блокаторів з метою зниження ризику досягнення сумарної ККТ та еплеренону у дозі 25 мг на добу з метою зниження ризику повторної шпиталізації та досягнення сумарної ККТ впродовж року; для підвищення виживаності на шпитальному етапі та впродовж року рекомендоване включення до медикаментозної терапії β-блокаторів, іАПФ або БРА та статинів у середніх терапевтичних дозах.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37 (42). P. 3232-3245.
2. Теренда Н.О. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 3 (65). С. 35-40.
3. Comparison of components of metabolic syndrome in premature myocardial infarction in an Iranian population: A case-control study / T. Kazemi, G. Sharifzadeh, A. Zarban, A. Fesharakinia. *Int J Prev Med*. 2013. Vol. 4. P. 110 – 114.
4. Introducing the Tehran Heart Center's premature coronary atherosclerosis cohort: THC-PAC study / S.H. Abbasi, S.E. Kassaian, S.J. Sadeghian et al. *Tehran Heart Cent*. 2015. Vol. 10. P. 34–42.
5. H. Bueno. Chapter: Epidemiology of acute coronary syndromes. 2019. <http://dx.doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0305>
6. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах / Дорогой А.П., Манойленко Т.С., Ревенько І.Л. та ін.; за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. Київ, 2017. 299 с.
7. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease early assessment and treatment / J.D. Flaherty, J.J. Vax, L. De Luca et al. *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 53 (3). P. 254-63.
8. M. Cecilia Bahit, Ajar Kochar, Christopher B. Granger. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018. Vol. 6 (3). P. 179-186.
9. Heart failure complicating non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes / M.C. Bahit, R.D. Lopes, R.M. Clare et al. *JACC Heart Fail*. 2013. Vol. 1 (3). P. 223-229. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.007>
10. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А. Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. Проблемы и решение. *Медицинский совет*. 2016. № 3. С. 98–105.

11. Gormeli Kurt N., Orak M., Ustundag M. Relation between Stress Hyperglycemia and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *EJMO*. 2018. Vol. 2 (3). P. 138-141. <http://dx.doi.org/10.14744/ejmo.2018.49469>
12. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study / A. Goyal, K. Mahaffey, J. Garg et al. *EurHeartJ*. 2006. Vol. 27 (11). P. 1289–1297.
13. Гостра серцева недостатність у хворих на інфаркт міокарда зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка: клініко-гемодинамічні, електрофізіологічні особливості та вплив на прогноз / С.М. Кожухов, О.М. Пархоменко, О.І. Іркін та ін. *Медицина невідкладних станів*. 2014. № 3 (58). С.126-135.
14. Amr A.Y., Heba M.E. Predictive Value Of Admission Blood Glucose Level In Patients With Acute Myocardial Infarction. *ClinicalTrials.gov*. 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164707>
15. Masahiro Natsuaki, Koichi Node. Glycemic Variability and Cardiac Remodeling in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2015. Vol. 79 (5). P. 972-973.
16. Copeptin Testing in Acute Myocardial Infarction: Ready for Routine Use? / S.J. Reinstadler, G. Klug, H.J. Feistritz et al. *Disease Markers*. 2015. Vol. 2015. 614145. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/614145>.
17. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: State of the art and future directions / G. Schurtz, N. Lamblin, C. Bauters et al. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015. Vol. 108 (6-7). P. 398-407.
18. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities - A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort / M.I. Smaradottir, V. Ritsinger, V. Gyberg et al. *Diab Vasc Dis Res*. 2017. Vol. 14. P. 69-76. <http://dx.doi.org/10.1177/1479164116664490>.

19. Беловол А.Н., Князькова И.И. Адреномедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности. *Кровообіг та гемостаз*. 2013. № 3-4. С. 87-93.
20. Оптимизация лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на фоне хронической герпесвирусной инфекции / Н.В. Коваленко, М.А. Чичкова, А.А. Абдулкеримова и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25257>
21. Колесник М. Острый инфаркт миокарда: что нового? *Український медичний часопис*. 2017. URL: <https://www.umj.com.ua/article/115273/ostryj-infarkt-miokarda-что-novogo>.
22. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39 (2). P. 119-177.
23. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40 (3). P. 237–269 <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
24. American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control / E.S. Moghissi, M.T. Korytkowski, M. DiNardo et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32 (6). P. 1119–1131
25. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42 (Suppl1). P. 173-181. <https://doi.org/10.2337/dc19-S015>.
26. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism / P. Deedwania, M. Kosiborod, E. Barrett et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1610–1619. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188629>.

27. Pittas A.G., Siegel R.D., Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006. Vol. 30 (2). P. 164–172.
28. Mirghani H.O., Mohammed O.S., Alyoussuf A.A. Stress Hyperglycemia and its Relation to Acute Coronary Syndrome Complications. *Fam Med Med Sci Res*. 2015. Vol. 4 (4). P. 182.
29. Bayar Q. Stress hyperglycemia in acute coronary syndrome and pulmonary disease. 18th European Congress of Endocrinology. Munich, Germany. *Endocrine Abstracts*. 2016. Vol 41. doi: 10.1530/endoabs.41.EP245.
30. Unrecognized diabetes and myocardial necrosis: predictors of hyperglycemia in myocardial infarction / R.T. Ladeira, L.M. Baracioli, T.E. Faulin et al. *Arq Bras Cardiol*. 2013. Vol. 100 (5). P. 404-411.
31. Stress Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Non-Diabetic ST Elevation Myocardial Infarction Patients / M. Fathy, Y. Ghanem, M. Sadaka, A.A. El-Karim *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2016. 4 (1). P. 8887-8896.
32. Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Н. Каретникова, Ю.А. Беленькова, М.В. Зыков и др. *Кардиология*. 2012. Том 52. № 1. С. 26-31
33. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma / J.D. Kerby, R.L. Griffin, P. MacLennan et al. *Ann Surg*. 2012. Vol. 256 (3). P. 446–452.
34. Гипергликемия в остром периоде инфаркта миокарда / Н.П. Митьковская, Л.И. Данилова, Т.В. Статкевич и др. *Медицинский журнал*. 2009. №4. С. 67–70.
35. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome / R. Marfella, M. Siniscalchi, K. Esposito et al. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26(11). P. 3129-3135.
36. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / O. Shingo,



T. Takashi, O. Makoto et al. *Journal of Cardiology*. 2015. Vol. 65(4). P. 272-277. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.10.013>.

37. Смирнова Е.С. Крупноочаговый инфаркт миокарда и гипергликемия: течение острого периода, предикторы развития в постинфарктном периоде сахарного диабета 2 типа : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 . Минск, 2017. 28 с.

38. Insulin revisited / A.E. Martinez-Riquelme et al. *Clin. Nutr.* 2003. Vol. 22 (1). P. 7–15.

39. Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *The Lancet*. 1994. Vol. 343(8890). P. 155–158.

40. Сорокина Е.Ю. Стресс-индуцированная гипергликемия при критических состояниях: концепция метаболической терапии. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. № 3. 2015. С. 9-23 .

41. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance / V.B. Matthews, T.L. Allen, S. Risis et al. *Diabetologia*. 2010. Vol. 53. P. 2431-2441. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1865-y>

42. Раннее выявление нарушений углеводного метаболизма – важный маркер отдаленного прогноза при инфаркте миокарда / В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш, Л.В. Квиткова и др. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010. № 2. С. 33-37.

43. Prognostic Impact of Hyperglycemia in Nondiabetic and Diabetic Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Insights From Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging / Ingo Eitel, Stefan Hintze, Suzanne de Waha et al. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 5 (6). P. 708–718.

44. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction / S.V. Arnold, K.J. Lipska, Y. Li et al. *Am Heart J*. 2014. Vol. 168(4) P. 466-470. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.023>.

45. Danijela Djordjević-Radojković, Goran Koraćević. Stress hyperglycemia in acute ST-segment elevation myocardial infarction is a marker of left ventricular remodeling. *Acute Cardiac Care*. 2013. Vol. 15(2). P. 38-43.

46. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People With Dysglycemia / C. Bianchi, R. Miccoli, G. Penno et al. *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31 (2). P. 208–214. <https://doi.org/10.2337/dc08-s256>

47. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar et al. *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33(20). P. 2569–619.

48. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. *Eur. Heart J*. — 2012. Vol. 33. P. 1787–1847. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>.

49. Скибчик В.А. Сучасна тактика ведення пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. *Ліки України*. 2017. №3 (209). С.12-18.

50. Killip T. 3rd, Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardio*. 1967. Vol. 20. P. 457–464.

51. Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction / S. Myftiu, P. Bara, I. Sharka et al. *Open Access Maced J Med Sci*.. 2016. Vol. 4(3). P. 435–438. <https://doi.org/10.3889 / oamjms.2016.101>.

52. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы): Монография. *Самара*. 2010. 651 с .

53. Arrigo M., Parissis J.T., Akiyama E., Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl*. 2016. Vol. 18(suppl G) P.11–18. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw044>

54. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure / A. Rydlewska, E.A. Jankowska, B. Ponikowska et al. *Clin Auton Res*. 2011. Vol. 21 (1). P. 47-54.
55. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study / A. Maisel, Y. Xue, K. Shah et al. *Circ Heart Fail*. 2011. Vol. 4. P. 613-20. [https://doi.org/10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.110.960096](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960096).
56. Relative hyperglycemia is associated with complications following an acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of HI-5 data / T.F. Lee, M.G. Burt, L.K. Heilbronn et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16 (1). P. 157.
57. Could the stress hyperglycemia ratio predict the clinical outcomes of coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention? / C. Sun, F. Qin, Y. Zhao et al. *International Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 254. P. 343.
58. Shofiullahl, Patwat' I., Rahman M., Shahabuddina. Fasting glycaemia is a predictor of outcome after acute myocardial infarction. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*. 2016. Vol. 6 (2). P. 135-140.
59. Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г., Панова Е.И. Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2008. №1. С. 15-18.
60. Гипергликемия как фактор риска осложненного течения острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста / А.А. Голикова, И.В. Сергиенко, О.Л. Кожуховська, Р.И. Стрюк. *Клиническая медицина*. 2014. №11. С. 65–67.
61. Michael E., Farkouh. Blood Glucose Variability A. New Metric for Interventional Cardiology? *Cardiovascular interventions*. 2015. Vol. 8. № 6. P. 812-813. Doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.021.
62. Balloni A., Lari F., Giostra F. Evaluation and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Acta Biomed*. 2017. Vol. 87 (3). P. 329-333.
63. Glucose Variability; Does It Matter / S.E. Siegelaar, F. Holleman, J.B. L. Hoekstra et al. *Endocrine Reviews*. 2010. Vol. 31 (2). P. 171–182.

64. Comparison of in-hospital glycemic variability and admission blood glucose in predicting short-term outcomes in non-diabetes patients with ST elevation myocardial infarction underwent percutaneous coronary intervention / Shu-hua Mi, Gong Su, Hong-xia Yang et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2017. Vol. 9 (20). Doi 10.1186/s13098-017-0217-1.

65. Livia Trasca, Roxana Cristina, Rimbas Ileana Nitu et al. The Impact of Glycemic Variability on Mortality in Patients With Diabetes Hospitalized With Acute Heart Failure. *Circulation*. 2016. Vol. 134 Issue suppl\_1: Abstracts From the American Heart Association's. 2016. *Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium*. Abstract 13086.

66. Apple F.S., Collinson P.O. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012. Vol. 58 (1). P. 54-61.

67. Aldous S.J., Richards A.M., Cullen L., Than M.P. Early dynamic change in high sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2011. Vol. 57. P. 1154-1160.

68. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? *Peptides*. 2014. Vol. 58 P. 108-116. doi: 10.1016/j.peptides.2014.06.011.

69. Edvinsson M.L., Ahnstedt H., Edvinsson L., Andersson S.E. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation*. 2016. Vol. 23 (6). P. 438-446. doi: 10.1111/micc.12290.

70. Горева Л.А. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: эффективность и безопасность зофеноприла и периндоприла, включая влияние на состояние оксидативного стресса и эндотелиальную функцию: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.05 "Кардиология". Москва, 2012. 104 с.

71. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной

диагностики, профилактики и лечения: дис. д. мед. н.: спец. 14.01.05 "Кардиология". Томск, 2014. 316 с.

72. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / J.C. Kelder, M.J. Cramer, W.M. Verweij, D.E. Grobbee et al. *J Card Fail.* 2011. Vol. 17. P. 729–734.

73. Slightly elevated B-type natriuretic peptide levels in a non-heart failure range indicate a worse left ventricular diastolic function in individuals with, as compared with individuals without, type 2 diabetes: the Hoorn Study / K. Van den Hurk, M. Alsema, O. Kamp et al. *Eur J Heart Fail.* 2010. Vol. 12 (9). P. 958-65.

74. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. *European Heart Journal.* 2016. Vol. 37 (27). P. 2129-2200.

75. Беловол А.Н. Князькова И.И. Патологическая роль вазопрессина при сердечной недостаточности. *Серц. недостатність.* 2010. № 3. С. 46-57.

76. Rivier C., Vale W. Interaction of corticotropin releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology.* 1983. Vol. 113. P. 939–942.

77. Драненко Н.Ю. Возможность медикаментозной коррекции уровня эндогенного вазопрессина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Український терапевтичний журнал.* 2008. № 4 (20). С. 4–7.

78. Березин А.Е. Вазопресин - антагонисты рецепторов вазопрессина - в лечении сердечной недостаточности. *Український медичний часопис.* 2008. № 4 (66). С. 42–47.

79. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart / J. Gutkowska, M. Jankowski, C. Lambert et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997. Vol. 94. P. 11704–11709.

80. Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors / T. Zenteno Savin, I. Sada Ovalle, G. Ceballos et al. *Eur J Pharmacol.* 2000. Vol. 410. P. 15–23.
81. Nickel C.H., Bingisser R., Morgenthaler N.G. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med.* 2012. Vol. 10. P. 7–14.
82. Morgenthaler N.G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail.* 2010. Vol. 16(1). P. 37–44
83. Жукова А.В., Арабидзе Г.Г. Прогностическое значение копептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *CardioСоматика.* 2018. № 9 (1). С. 26–31.
84. C-Terminal Provasopressin (Copeptin a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study / S.Q. Khan, O.S. Dhillon, R.J. O'Brien et al. *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 2103-2110.
85. Кремнева Л.В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2017. №11 (151). С. 93–97.
86. Berezin A.E. Biological markers of cardiovascular diseases. Part 4. Diagnostic and prognostic value of biological markers at risk stratification among patients with heart failure. *LAMBERT Academic Publishing GmbH,* 2015. P. 329.
87. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes / S.N. Rajpathak, M.J. Gunter, J. Wylie-Rosett et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009. Vol. 25. P. 3–12.
88. A novel cardiac bio-marker ST2: A review / M.M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo et al. *Molecules.* 2013. Vol. 18. P. 15314-15328.
89. The cardiovascular markers copeptin and high-sensitive C-reactive protein decrease following specific therapy for primary aldosteronism / H. Remde, A. Dietz, R. Emeny et al. *J Hypertens.* 2016. Vol. 34. P. 2066-2073.

90. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure / S.F. Nagueh, R. Bhatt, R.P. Vivo et al. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011. Vol. 4 (3). P. 220-227. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963496.

91. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) / A. Gimelli, P. Lancellotti, L.P. Badano et al. *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35. P. 3417 – 3425.

92. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J-U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky, T.H. Marwick et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015. Vol. 16. P.1–11.

93. Перебіг захворювання у хворих із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / О.М. Пархоменко, О.С. Гур'єва, Ю.В. Корнацький та ін. *Український медичний часопис*. 2012. № 1 (89). С.118-123.

94. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community / J.P. Hellermann, S.J. Jacobsen, G.S. Reeder et al. *Am. Heart J*. 2003. Vol. 145. P. 742-748.

95. For the Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients / S.D. Solomon, N. Anavekar, H. Skali et al. *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 3738-3744.

96. Echocardiographic assessment of the impact of cardiovascular risk factors on left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction / Vijay Kumar Verma, Ramakant Rawat, Vidya Sagar, Granth Kumar. *IJRMS*. 2014. Vol 2 (3). P. 1101-1106.

97. Голикова А., Сергиенко И., Ларина М. Особенности сократительной функции миокарда в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным

диабетом пожилого и старческого возраста. *Клиническая геронтология*. 2007. № 9. С. 5.

98. Панова Е.И. Корректируемые и некорректируемые факторы неблагоприятного течения и отдаленных исходов инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2009. № 5 (23). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10078>

99. Admission glucose and left ventricular systolic function in non-diabetic patients with acute myocardial infarction / J. Gierach, M. Gierach, I. Świątkiewicz, Woźnicki M. et al. *Heart Vessels*. 2016. Vol. 31 (3). P. 298-307. doi: 10.1007/s00380-014-0610-8.

100. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients / C. Bauters, P.V. Ennezat, O. Tricot et al. *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28. P. 546–552.

101. Lobna F. Eltony, Salah A. Argoon, Ahmad B. Elden. Impact of Admission Hyperglycemia on Postmyocardial Infarction Left Ventricular Remodelling. *JMSCR*. 2014. Vol. 2 (7). P. 1758-1773.

102. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI / C.J. Jensen, H.C. Eberle, K. Nassenstein, T. Schlosser et al. *Clin Res Cardiol*. 2011. Vol. 100 (8). P. 649-59. doi: 10.1007/s00392-011-0290-7.

103. Малов Ю.С., Марин А.И. Особенности электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2015. №2 (50). С. 11-15.

104. Acute myocardial infarction: high risk ventricular tachyarrhythmias and admission glucose level in patients with and without diabetes mellitus / R. Sanjuan, M. L. Blasco, H. Martinez-Maicas, N. Carbonell et al. *Curr Diabetes Rev*. 2011. Vol. 7 (2). P. 126-34.



105. Koracevic G.P., Petrovic S., Damjanovic M.R., Stanojlovic T. Association of stress hyperglycemia and atrial fibrillation in myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr.* 2008. Vol. 120 (13-14). P. 409-413.

106. Prognostic implications of stress hyperglycemia in acute ST elevation myocardial infarction. Prospective observational study / R. Sanjuán., J. Núñez, M.L. Blasco, G. Miñana et al. *Rev Esp Cardiol.* 2011. Vol. 64 (3). P. 201-207.

107. Oliver M.F. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2002. Vol. 112(4). P. 305-311.

108. ST segment resolution in patients with tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention versus tenecteplase alone: Insights from the Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis ALone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI) trial / So D.Y., Ha A.C., Davies R.F., Froeschl M. et al. *Can J Cardiol.* 2010. Vol. 26(1). P. 7-12.

109. FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: Data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) / N. Danchin, P. Coste, J Ferrieres, P. G. Steg et al. *Circulation.* 2008. Vol. 118 (3). P. 268–276.

110. Relationship between admission glucose level and st-segment resolution in stemi patients / Ozgur Kirbas, Ozge Kurmus, Sina Ali, Mehmet Bilge. *J Clin Anal Med.* 2017. Vol. 8 (suppl 4). P. 321-324.

111. Pharma-economical assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure / L. Noe et al. *Clin Ther.* 1999. Vol. 21. P. 854–856.

112. Торасемид в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии / О.А. Кисляк и др. *Лечебное дело.* 2012. № 4. С. 52–56.

113. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme et al. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 709–717. DOI:10.1056/NEJM199909023411001

114. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. / Davies J.I., Band M., Morris A., Struthers A.D. *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. P. 1687-1694. DOI: 10.1007/s00125-004-1510-8

115. Карпов Ю. Применение эплеренона в кардиологии. Некоторые аспекты патофизиологии постинфарктного периода. *Новости кардиологии*. 2012. № 2. С. 18–22.

116. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона). *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2017. №11 С. 776-779.

117. Eplerenone, a selective aldo-sterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad et al. *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1309–1321.

118. Hypo- and Hyperglycemia Predict Outcome in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Data From EPHEBUS / C. Ukena, D. Dobre, F. Mahfoud, I. Kindermann. *Journal of cardiac failure*. 2012. Vol. 18(6). P. 439-45. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.03.002

119. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines / P. O’Gara, F. Kushner, D. Ascheim et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 362–425.

120. Кожухов С.Н., Пархоменко А.Н. Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности. *Український кардіологічний журнал*. 2015. №1. С. 105-111.

121. Скворцов А.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему. *РМЖ*. 2017. №4. С. 257-264.

122. Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization / Ayako Takara, Hiroshi Ogawa, Yasuhiro Endoh. *Cardiovascular Diabetology*. 2010. Vol 9 (1). doi: 10.1186/1475-2840-9-1
123. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M.A. Pfeffer, J.J. McMurray, E.J. Velazquez et al. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349 (20). P. 1893–1906. DOI:10.1056/NEJMoa032292
124. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes / M. Juhani Juntila, Petra Barthel, Robert J. Myerburg. *Heart Rhythm*. 2010. Vol 7(10). P. 1396-1403. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.031.
125. Effect of antihypertensive drug-associated diabetes on cardiovascular risk / A. Karagiannis, K. Tziomalos, E.D. Pagourelas, T.D. Gossios et al. *Hellenic J. Cardiol.* 2010. Vol. 51(3). P. 195–199.
126. Effect of  $\beta$  Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction [online] / Jin Joo Park, Sun Hwa Kim, Si Hyuck Kang et al. *Journal of the American Heart*. 2018. Vol.7(5). doi.org/10.1161/JAHA.117.007567.
127. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus / S. Bangalore, S. Parkar, E. Grossman et al. *Am J Cardiol.* 2007. Vol.100. P. 1254–62. doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.057.
128. The Effectiveness of  $\beta$ -Blockers After Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes / Charlotte G. McDonald, Sumit R. Majumdar, Jeffrey L. Mahon, Jeffrey A. Johnson. *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28(9). P. 2113-2117 doi.org/10.2337/diacare.28.9.2113.
129. Outcomes of "diabetes-friendly" vs "diabetes-unfriendly"  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction / A.R. Zullo, M. Hersey, Y. Lee et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018. Vol. 20(12). P. 2724-2732. doi: 10.1111 / dom.13451.

130. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010. № 5(44). С. 81-101.

131. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) / C. Torp-Pedersen, M. Metra, A. Charlesworth, P. Spark et al. *Heart*. 2007. Vol. 93(8). P. 968–73.

132. Oral Glucose Tolerance Test: A Reliable Tool for Early Detection of Glucose Abnormalities in Patients With Acute Myocardial Infarction in Clinical Practice / M. Wallander et al. *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 1. P. 36–39.

133. Admission hyperglycemia and acute myocardial infarction: outcomes and potential therapies for diabetics and nondiabetics / A.K. Chakrabarti, P. Singh, L. Gopalakrishnan, V. Kumar et al. *Cardiol Res Pract*. 2012. P. 6. doi:10.1155/2012/704314

134. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, P.J. Grant, S.D. Anker, C. Berne et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P. 3035–3087. doi:10.1093/eurheartj/eh108.

135. Denise E Bonds. DIGAMI 1: 20 years later. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2014. Vol. 2 (8). P. 603-604.

136. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2012. Vol. 76 (3). P. 563-571

137. DIGAMI 2 Investigators Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity / K. Malmberg, L. Rydén, H. Wedel, K. Birkeland et al. *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26 (7). P. 650-661.

138. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-

controlled randomized clinical trials / A.Hernandez et al. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011. № 11. P. 115–128.

139. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017. № 20 (1S). С.1-112.

140. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Овсянникова А.К. Проблемы сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом при остром коронарном синдроме. *Медицинский совет*. 2016. Т. 4 (4). С. 102-110.

141. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20 (3). С. 110-119.

142. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST : наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17>.

143. Report of a WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006. URL: [https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/)

144. Lang R.M. Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28(1). P. 1–39.

145. Russell P. Hemostatic and Inflammatory Markers as Risk Factors for Coronary Disease in the Elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol*. 2002. Vol. 11. P. 86–91.

146. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.

147. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. *J. Am. Soc. Echocardiography*. 2009. Vol. 22 (2). P. 107–133.

148. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск, 2005. 200 с.

149. Согласованное заключение экспертов Ishne-Hrs 2017 по амбулаторному мониторингованию ЭКГ и наружному мониторингованию деятельности сердца/телеметрии / J.S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz, P. Aziz et al. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018. №1. С. 16-64.

150. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва, 2006. С. 312.

151. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Кардиальное ремоделирование в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью на фоне гипергликемии. *Патология*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 45–52. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166236>

152. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Взаимосвязь изменений структурно-функциональных параметров сердца с вариабельностью гликемического профиля у больных острой сердечной недостаточностью при Q инфаркте миокарда на фоне гипергликемии. *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (шістнадцяті данилевські читання): збірка тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю*. Харків, 2-3 березня, 2017. С. 98-99.

153. Капшитарь Н.И. Зміни фракції викиду лівого шлуночка у гострому періоді Q інфаркта міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії у хворих без цукрового діабету. *XXII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених: зб. тез по матеріалам конгресу*. Тернопіль, 23-25 квітня, 2018. С. 11-12.

154. Капшитарь Н.И. Особенности вариабельности сердечного ритма у больных в остром периоде Q инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью на фоне стрессовой гипергликемии. *Креативні*

напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб: зб. тез Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 12-13 квітня, 2018. С. 15-16.

155. Капшитарь Н.И. Структурно-функциональные особенности сердца в остром периоде Q инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50 річчя заснування ЗДМУ)*: зб. тез Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 17-18 травня, 2018. С. 190.

156. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Особенности вариабельности сердечного ритма у больных в остром периоде Q инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью и гипергликемией при поступлении в стационар. *Український кардіологічний журнал*. Т. 25, Додаток 1. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 26-28 вересня, 2018. С. 98-99.

157. Капшитарь Н.И. Особенности клинических проявлений острой сердечной недостаточности у больных Q инфарктом миокарда на фоне различных нарушений углеводного обмена. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез за матеріалами XII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених. Запоріжжя, 26 жовтня, 2018. С. 40-41.

158. Капшитар Н.І. Особливості добового моніторингу артеріального тиску у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 13 – 17 травня, 2019. С. 56-57.

159. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие / М.Н. Корнеева, Е.А. Поддубская, Б.У. Марданов, Е.Н. Дудинская. Под ред. М.Н. Мамедова. Москва: ФГБУ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2017. 108 с.

160. Syvolap V., Kapshytar N. Copeptin and NTproBNP in patients with acute Q - myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia on admission. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. № 9 (5). P. 602-616. URL: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3246859>

161. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. *ScienceRise: Medical Science*. 2019. №3(30). С. 16-22. URL: <http://dx.doi.org/10.15587/2519-4798.2019.169661>

162. Капшитар Н.І. Рівень інсулінорезистентності у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією при шпиталізації. *Український кардіологічний журнал*. Т. 26, Додаток 1. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 25–27 вересня, 2019. С. 98.

163. Капшитар Н.І. Сиволап В.Д, Динаміка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією при шпиталізації. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини: зб. тез за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції*. Запоріжжя, 21-22 березня, 2019.

164. Капшитар Н.І. Динаміка рівнів копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ ускладнений гострою серцевою недостатністю в залежності від стану глікемії. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*. Запоріжжя, 15 листопада, 2019. С. 48-49.

165. Капшитарь Н.И., Сыволап В.Д. Предикторы развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета в



анамнезе. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, №3 (108). С. 315-319. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130809>

166. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 2 (113). С. 160–164. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161319>

167. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5 (116). С. 568–575. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179403>

168. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування. *Сучасні медичні технології*. 2019. № 3 (42). С. 56-63. URL: [http://dx.doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.11](http://dx.doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.11)

169. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Предиктори систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю. *Український кардіологічний журнал*. Т. 26, Додаток 1. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 25–27 вересня, 2019. С. 103-104.

170. Пат. на корисну модель 126659 Україна, МПК (2018.01) А61В 5/00 Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі / Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т; заявл. 19.02.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 12.

171. Influence of admission blood glucose and hemoglobin A1c on outcome of acute myocardial infarction / Zaghla Hanan E., Elbadry Mahmoud A., Ashour Alaa M., Abdelfatah Mohamed M. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2014. Vol. 26 (1). P. 21-26.

172. Prognostic Implications of Stress Hyperglycemia in Acute ST Elevation Myocardial Infarction. Prospective Observational Study Revista / Rafael Sanjuán,

Julio Núñez, M. Luisa Blasco et al. *Española de Cardiología*. 2011. Vol. 64 (3). P. 201-207

173. Kosiborod M., McGuire D. K. Glycated hemoglobin as a prognostic risk marker in nondiabetic patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 666-668.

174. Stress hyperglycemia in acute ST-segment elevation myocardial infarction is a marker of left ventricular remodeling. / D. Djordjevic-Radojkovic, G. Koracevic, D. Stanojevic, M. Damjanovic et al. *Acute Card Care*. 2013. Vol. 15(2). P. 38-43.

175. Hyperglycemia and risk of ventricular tachycardia among patients hospitalized with acute myocardial infarction / Hoang V. Tran, Joel M. Gore, Chad E. Darling et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17 (1). P. 136. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0779-8>

176. The correlation among QTc interval, hyperglycaemia and the impaired autonomic activity / A. Fiorentini, A. Perciaccante, R. Valente et al. *Auton Neurosci*. 2010. Vol. 154 (1-2). P. 94-98.

177. Jian-wei Zhang, Yu-jie Zhou. Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. Vol. 16. P. 75. doi: 10.1186/s12872-016-0245-z

178. Особенности течения артериальной гипертензии и ОКС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С.А. Кабдулданов, М.М. Омарова, В.В. Самуйлова и др. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017. № 3. С. 41-44.

179. Association of glucose and blood pressure variability on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a cross-sectional study / M. Ohara, Y. Kohata, H. Nagaike, M. Koshibu et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2019. Vol. 11. P. 29 <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0425-y>

180. Impaired glucose metabolism is associated with visit-to-visit blood pressure variability in participants without cardiovascular disease / N. Sasaki, R.

Ozono, S. Fujiwara et al. *Int J Hypertens*. 2018. Vol. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5126270>.

181. Association of Hyperglycemia with In-Hospital Mortality and Morbidity in Libyan Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndromes / S. Benamer, I. Eljazwi, R. Mohamed et al. *Oman Medical Journal*. 2015. Vol. 30 (5). P. 326–330.

182. Ермак А.С., Кравчун П.Г., Рындина Н.Г. Прогностическая ценность копептина и MRproADM в отношении рецидива острого инфаркта миокарда у больных с ожирением. *Журн. Медицина*. 2015. №2 (152). С. 26-29.

183. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction / D. Kelly, I.B. Squire, S. Q. Khan et al. *J Card Fail*. 2008. Vol. 14(9). P. 739–745. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.07.

184. Circulating levels of copeptin predict outcome in patients with pulmonary arterial hypertension / N.P. Nickel, R. Lichtinghagen, H. Golpon et al. *Respir Res*. 2013. Vol. 14(1). P. 130. doi: 10.1186/1465-9921-14-130.

185. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и с-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения / М.Х. Макоева, М.М. Федорова, А.Г. Автандилов и др. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. № 2. С. 23-26.

186. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus / E. Wolsk, B. Claggett, Marc A. Pfeffer et al. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(6). P. e004743. DOI: 10.1161/JAHA.116.004743

187. Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Олейников В.Э., Душина Е.В., Лукьянова М.В. и др. *Сибирский медицинский журнал*. 2018. Т. 33(4).С. 90-97. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97>

188. Оценка взаимосвязи мозгового натрийуретического пептида и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью / А.У. Костоева, А.И. Пшеницын, Е.А. Золозова, В.В. Чигинёва и др. 2010. Т. 16. № 3. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-311-315>

189. Mansour A.A., Wanoose H.L. Acute Phase Hyperglycemia among Patients Hospitalized with Acute Coronary Syndrome: Prevalence and Prognostic Significance. *Oman Med J.* 2011. Vol. 26 (2). P. 85–90. doi: 10.5001/omj.2011.22.

190. Быльева А. А. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с метаболическим синдромом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.05. Москва, 2012. 28 с.

191. Rachek L.I. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014. Vol. 121. P. 267–292.

192. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial / P.J. Barter, K.A. Rye, J.C. Tardif, D.D. Waters et al. *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 555–562.

193. С.Л. Гаркуша, Т.В. Викарий Новый подход коррекции дислипидемии, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Гігієна населених місць.* 2014. № 64. С. 331-336

194. Heart Failure Predictors in a Group of Patients with Myocardial Infarction / S. Myftiu, P. Bara, I. Sharka et al. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016. Vol. 4 (3). P. 435–438.

195. Relation of admission glucose levels, short- and long-term (20-year) mortality after acute myocardial infarction / J.W. Deckers, R.T. Van Domburg, M. Akkerhuis et al. *Am J Cardiol.* 2013. Vol. 112 (9). P. 1306-1310. DOI:1306–1310. 10.1016/j.amjcard.2013.06.007.

196. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation

Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) / R.G. O'Malley, M.P. Bonaca, B.M. Scirica et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 63. P. 1644-1653.

197. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction International / Benoit Lattuca, Vuthy Sy, Lee S. Nguyen et al. *Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 274. P. 337–341.

198. Predictors of In-Hospital Mortality in Korean Patients with Acute Myocardial Infarction / Hae Young Yang, Min Joo Ahn, Myung Ho Jeong et al. *Chonnam Med J*. 2019. Vol. 55 (1). P. 40-46. <https://doi.org/10.4068/cmj.2019.55.1.40>.

199. Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients / R. Gard, A. Grover, S. McGurk, J.D. Rawn. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013. Vol. 145. P. 1083-1087.

200. An exploratory panel of biomarkers for risk prediction in pulmonary hypertension: emerging role of CT-proET-1 / J. Silva Marques, S.R. Martins, C. Calisto et al. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2013. Vol. 32. P. 1214–1221. doi: 10.1016/j.healun.2013.06.020.

201. Levels of copeptin among elderly patients in relation to systolic heart failure and heart failure with normal ejection fraction / A. Holmström, R. Sigurjonsdottir, M.L. X. Fu, D. Gustafsson et al. *European Geriatric Medicine*. 2013. Vol. 4 (3). P. 139-144. Doi : 10.1016/j.eurger.2013.02.007.

202. Impact of hyperglycemia in patients with STsegment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial / D. Planer, B. Witzenbichler, G. Guagliumi et al. *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 167(6). P. 2572 – 2579. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054.

203. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry) / C.K. Naber, R.H. Mehta, C. Jünger et al. *Am J Cardiol*. 2009. Vol. 103 (5). P. 583-587. [doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.005](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.005)

204. OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction / J.J. Goldberger, R.O. Bonow, M. Cuffe, Liu Y Rosenberg et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 66 (13). P. 1431–1441.

205. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease / C. Andersson, D. Shilane, A.S. Go, T.I. Chang et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Vol. 64 (3). P. 247-252.

206. REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease / S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania, K. Crowley et al. *JAMA*. 2012. Vol. 308 (13). P. 1340–1349.

207. Comparison of early versus delayed oral beta blockers in acute coronary syndromes and effect on outcomes / R. Bugiardini, E. Cenko, B. Ricci, Z. Vasiljevic et al. *Am J Cardiol*. 2016. Vol. 117 (5). P. 760 – 767.

208. Type of Beta-blocker Use Among Patients with Versus without Diabetes after Myocardial Infarction / S.V. Arnold, J.A. Spertus, K.J. Lipska, D.E. Lanfear et al. *Am Heart J*. 2014. Vol. 168 (3). P. 273–279. doi: 10.1016/j.ahj.2014.04.018

209. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*. 2013. Vol. 73. P. 1451–1462. doi: 10.1007/s40265-013-0098-z.

210. Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER) / M. Asakura, H. Yamamoto, K. Asai et al. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2015. Vol. 29(2). P. 179-85. doi: 10.1007/s10557-014-6565-2.

211. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128. P. 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807

212. TCTAP A-093 Effects of Statin Intensity on Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients / Doyeon Hwang, Hyun Kuk Kim, Joo Myung Lee, Ki

Hong Choi et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71(16). P. 553. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.167.

213. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. Cannon, E. Braunwald, C. McCabe et al. *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354. P. 778.

214. Сусеков А.В., Горнякова Н.Б., Бойцов С.А. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА. *Болезни сердца и сосудов*. 2010. № 2. С. 26-36.

215. Использование аторвастатина и розувастатина в клинической практике у пациентов высокого риска / Ю.В. Ковалева, Ф.Н. Чавдар, Н.В. Рыжкова, А.П. Маслов и др. *Медицина в Кузбассе*. 2014. № 3 (спецвыпуск). С.47-50.

216. Gong B., Li Z., Yat Wong P. C. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015. Vol. 29. P. 1415–1425.

217. Wang X.-C., Zhu D.-M., Shan Y.-X. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015. Vol. 15. P. 429–437.

## ДОДАТОК А1

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КНП СОР «Сумський  
обласний клінічний кардіологічний диспансер»  
І.М. Марцовенко  
керівник установи, в якій проведено впровадження  
13 \_\_\_\_\_ 2020 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб оптимізації лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при госпіталізації»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволоп В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволоп, Н. І. Капшитар. Короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. Запорізький медичний журнал. 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 568-575. DOI 10.14739/2310-1210.2019.5.179403  
(шаза, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено в лікувальний процес відділення інтенсивної терапії КНП СОР «Сумський обласний клінічний кардіологічний диспансер»
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 10. 2019 року по 12. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	82%	80%

8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> - немає.

«16» 12 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач відділенням інтенсивної терапії

О.В. Горбачов



## ДОДАТОК А2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в апамнезі»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволян В.Д., Кашнигар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 126659; 25.06.18. Бюл. № 12; МПК А61В 5/00 (2018.01); «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в апамнезі»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в навчальний процес кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 02. 2019 року по 06. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 35
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, вказаними у джерелі інформації ( п.3 ); результати дослідження впроваджено в лекційні матеріали, практичні заняття, самостійну роботу студентів
8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> немає.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології  
 та ендокринології ДЗ  
 «Запорізька медична академія  
 післядипломної освіти» МОЗ України,  
 к. мед. н., доцент

С.М. Подсевакіна

## ДОДАТОК АЗ



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Оцінка зміп ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
- Джерело інформації: В. Д. Сиволап, Н. І. Капшитар. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. ScienceRise: Medical Science – 2019. - №3(30). – С. 16-22. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.169661  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2019 р. в Комуніальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради
- Строки впровадження<sup>2</sup> з 07. 2019 року по 11. 2019 року.
- Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 29
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Проведена оцінка змін ліпідного профілю та ефективності гіполіпідемічної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі різних видів гіперліпемії у гострому періоді захворювання та впродовж 3х місяців лікування, що дозволило покращити діагностику та фармакологічну корекцію порушень ліпідного обміну у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від виду гіперліпемії.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Підвищення ефективності лікування	87 %	84%

- Зуваження, додатки<sup>3</sup> - немає

«04» 11 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідуючий відділенням кардіології

Гура Ю.В.

## ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Івченко Д.В.

керівник установи, в якій  
проведено впровадження)

«13» 09 2019р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволоп В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 126659; 25.06.18, Бюд. № 12; МПК А61В 5/00 (2018.01); «Спосіб прогнозування ризику стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(пазва, рік видавця методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в КНП "Міська лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги" Запорізької міської ради
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 03 2019 року по 09 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 25
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3):  
Скорочення часу отримання інформації, що до наявності у хворого стресової гіперглікемії

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення:		
- Строків діагностики	90%	85%

8. Зауваження, додати<sup>2</sup> немає

«10» 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:

Зап. відділення інтенсивної терапії та невідомої  
кардіології для лікування хворих на інфаркт міокарда  
на 50 ліжок, крім того вузькопрофільна палата  
інтенсивної терапії 6 ліжок

Помаревич О.В.

## ДОДАТОК А5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Визначення копептину, NTproBNP та фракції викиду лівого шлуночка в якості предикторів розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда»

(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>

3. Джерело інформації: В. Д. Сиволап, Н. І. Капшитар. Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда. Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 160–164 DOI:10.14759/2310-1210.2019.2.161319 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2019 р. в КНП "Міська лікарня екстреної і швидкої медичної допомоги" Запорізької міської ради

5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 05. 2019 року по 10. 2019 року.

6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 30

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, вислідними у джерелі інформації ( п.3 ): проведена оцінка ризиків копептину, NTproBNP та фракції викиду лівого шлуночка дозволяє покращити прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Зменшення: Розвитку ускладнень	87%	84%

8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> немає.

«16» 10 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення інтенсивної терапії та невідкладної кардіології для лікування хворих на інфаркт міокарда на 50 ліжок, крім того пузькопрофільна палата інтенсивної терапії – 6 ліжок

Попович О.В.

## ДОДАТОК А6



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволан В.Д., Капштан І.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 126659; 25.06.18, Бюл. № 12; МПК А6. В 5/00 (2018.01); «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі» (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в Комунальна установа «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 03 2019 року по 09 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 25
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3):  
Скорочення часу отримання інформації, що до наявності у хворого стресової гіперглікемії

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: Строків діагностики	90%	85%

8. зауваження, додатки<sup>2</sup> немає

«18» 09 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Зав. відділення інтенсивної терапії

Баранов О.М.

## ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Вішня І.Г.

Серія: «Затвердження» № 162/1-1/18  
2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну»  
(назва проєкції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволап, Н. І. Капшитар. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. ScienceRise: Medical Science – 2019. - №3(30). – С. 16-22. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.169661  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патен-у тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в Комп'ютерне некомерційне підприємство «Міська лікарня №8» Запорізької міської ради
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 07. 2019 року по 11. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 29
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Проведена оцінка змін ліпідного профілю та ефективності гіполіпідемічної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі різних видів гіперглікемії у гострому періоді захворювання та впродовж 3х місяців лікування, що дозволило покращити діагностику та фармакологічну корекцію порушень ліпідного обміну у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від виду гіперглікемії.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка провела впровадження <sup>2</sup>
Підвищення ефективності лікування	87%	84%

8. Зауваження, додати<sup>2</sup> - немає

«11» 11 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням кардіології

Добровольська Н.П.

## ДОДАТОК А8



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволоп В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволоп, Н. І. Капшитар. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. ScienceRise: Medical Science – 2019. - №3(30). – С. 16-22. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.169661  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, важливі дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 07. 2019 року по 11. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 29
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Проведена оцінка змін ліпідного профілю та ефективності гіполіпемічної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі різних видів гіперлікемії у гострому періоді захворювання та виродковж 3х місяців лікування, що дозволило покращити діагностику та фармакологічну корекцію порушень ліпідного обміну у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від виду гіперлікемії.

Показники <sup>1</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Підвищення ефективності лікування	87 %	84%

8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> - немає

«    »                      20    р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням кардіології

Франкевичене Т.В.

## ДОДАТОК А9



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволоп В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволоп, Н. І. Капшитар. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. ScienceRise: Medical Science – 2019. - №3(30). – С. 16-22. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.169661  
(пазва, рік видавця методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № паяснту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в Кошуньянське пекомерційне підприємство «Міська лікарня №9» Запорізької міської ради
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 07. 2019 року по 11. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 29
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Проведена оцінка зміп ліпідного профілю та ефективності гіполіпідемічної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі різних видів гіперлікемії у гострому періоді захворювання та впродовж 3х місяців лікування, що дозволило покращити діагностику та фармакологічну корекцію порушень ліпідного обміну у хворих на Q-інфаркт міокарда в залежності від виду гіперлікемії.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Підвищення ефективності лікування	87 %	82%

8. Зауваження, додатки<sup>3</sup> - немає:

«18» 11 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням кардіології, к. мед. н.

Ратушняк Н.П.



## ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «КЛІНІМД» ДМР  
 В.Г. Корпусіко

«26» 12 2019р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Спосіб оптимізації лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволов В.Д., Капшитар П.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
- Джерело інформації: В. Д. Сиволов, П. І. Капшитар. Короткотривалі та віддалені результати лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. Запорізький медичний журнал. 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 568-575. DOI 10.14739/2310-1210.2019.5.179403  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2019р. в КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської Ради, кардіологічне відділення для хворих на інфаркт міокарда №2
- Строки впровадження<sup>2</sup> з жовтень 2019 року по грудень 2019 року.
- Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 20
- Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	82%	80%

- Зуваження, додатки<sup>3</sup> - немає.

«23» 12 2019р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кардіологічним відділенням  
 для хворих на інфаркт міокарда №2

МЦ

Щукіна Л.О.

## ДОДАТОК А11



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Визначення концепту, NTproBNP та фракції висилу лівого шлуночка в якості предикторів розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволап, Н. І. Капшитар. Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда. Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 160–164 DOI:10.14739/2310-1210.2019.2.161319  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № номеру томо)
4. Впроваджено за 2019 р. в навчальний процес кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 05. 2019 року по 10. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 35
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): результати дослідження впроваджено з лекційні матеріали, практичні заняття, самостійну роботу студентів
8. Зауваження, дошки<sup>2</sup> немає.

«29» 10 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології  
та ендокринології ДЗ  
«Запорізька медична академія  
послядипломної освіти» МОЗ України,  
к. мед. н., доцент

С.І. Подесвахіла

## ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з наукової роботи  
 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
 д.мед.п., професор Гудар'ян О.О.  
 «11» 11 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Визначення концептуну, NTproBNP та фракції викиду лівого шлуночка якості предикторів розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда»  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволай В.Д., Капшитар Н.І.  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ІПБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволай, Н. І. Капшитар. Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда. Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 160–164 DOI:10.14739/2310-1210.2019.2.161319  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 05. 2019 року по 10. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 35
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): результати дослідження впроваджено в лекційні матеріали, практичні заняття, самостійну роботу студентів
8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> - немає.

«04» 11 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини 3, професор, д.мед.п.



Ханошков О.О.

## ДОДАТОК А13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Комунального підприємства

Полтавський обласний

клінічний медичний

кардіоваскулярний центр

Полтавської обласної ради

Вакуленко К.С.

20 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб оптимізації лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при інтенифікації»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволоп В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: В. Д. Сиволоп, Н. І. Капшитар. Короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. Запорізький медичний журнал. 2019. – Т. 21, No 5(116). – С. 568–575. DOI 10.14739/2310-1210.2019.5.179403  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
3. Впроваджено за 2019 р. в інфарктному відділенні №1 Комунального підприємства Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради 36039, Україна, Полтавська область, м.Полтава, вул.Макаренка, 1А.
4. Строки впровадження<sup>2</sup> з 10. 2019 року по 12. 2019 року.
5. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 20
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, які проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	82%	80%

7. Зауваження, долатки<sup>2</sup> - немає.

«27» 12 2019 р.

Відповідає за впровадження:

В.О. завідувач відділення

## ДОДАТОК А14

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор СумДУ



В. Д. Карпуша

2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Визначення копептину, NTproBNP та фракції викиду лівого шлуночка в якості предикторів розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда.
2. Установа розробник: Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035.
3. Джерело інформації: Сиволан В.Д., Капшитар Н.І. «Предиктори розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда» // Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т.21, № 2 (113) – С. 160-164 DOI:10.14739/2310-1210.2019.2.2161319.
4. Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти Сумського державного університету, протокол № 5 від 11 листопада 2019 року.
5. Строки впровадження: 05.2019 – 10.2019.
6. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття, самостійна робота студентів.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів.
8. Зауваження, додатки \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішньої медицини  
післядипломної освіти Медичного інституту  
Сумського державного університету  
д.мед.н., професор

Л.Н. Пристула

## ДОДАТОК А15



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
 Запорізького державного медичного  
 університету, д.мед.н., професор  
 Туманський В.О.

11 20 19 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оцінка вмісту коцептину та NTproBNP у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю в залежності від виду гіперглікемії»  
 (назва пролозіції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволоп В.Д., Капшитар І.І.  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: Syvolap Victor, Kapshytar Nataliya. Coreptin and NTproBNP in patients with acute Q - myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia on admission. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(5):602-616. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3246859>  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. в початковий процес кафедри внутрішніх хвороб І
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 06. 2019 року по 11. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 22
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ):  
 результати дослідження впроваджено в наукову роботу кафедри
8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> псмас

« 11 » 11 20 19 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри внутрішніх хвороб І  
 Запорізького державного медичного  
 університету, д. мед. н., професор

Сиволоп В.Д.

## ДОДАТОК А16

ЗАТВЕРДЖУЮ

Центральний проректор  
з науково-педагогічної роботи  
член-кореспондент ІАМН України  
проф. М.Р. Ежгоцький

М.П. «12» 01 2020р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.  
(установа-розробник, її контактний адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 126659: 25.06.18, Бюл. № 12: МПК А61В 5/00 (2018.01); «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 02. 2019 року по 06. 2019 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>3</sup> \_\_32
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): результати дослідження впроваджено в лекційні матеріали, практичні заняття, самостійну роботу студентів
8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> немає.

«12» 01 2020р.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
д. мед. н. професор




Радченко О.М.

## ДОДАТОК А17



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного медичного  
університету, д.мед.н., професор  
Візір В.А.

« 15 » 01 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Сиволап В.Д., Калшитар Н.І.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 126659; 25.06.18. Бюл. № 12; МПК А61В 5/00 (2018.01): «Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018р. в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб 1
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 09. 2018 року по 12. 2018 року.
6. Загальна кількість спостережень<sup>2</sup> 35
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ):  
результати дослідження впроваджено в лекційні матеріали, практичні заняття, самостійну роботу студентів
8. Зауваження, додатки<sup>2</sup>: немає.

« 14 » 01 2019 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1  
Запорізького державного медичного  
університету, д. мед. н., професор

Сиволап В.Д.



**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Капшитарь Н.И., Сыволап В.Д. Предикторы развития стрессовой гипергликемии у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, без сахарного диабета вanamнезе. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, №3 (108). С. 315-319. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130809> (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовку статті додруку).

2. Сыволап В.Д., Капшитар Н.И. Предикторы розвитку гострої серцевої недостатності у хворих у гострому періоді Q-інфаркту міокарда. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 2(113). С. 160–164. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161319> (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті додруку).

3. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Кардиальное ремоделирование в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью на фоне гипергликемии. *Патология*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 45–52. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166236> (Дисертантом виконано відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті додруку).

4. Сыволап В.Д., Капшитар Н.И. Порівняльна оцінка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі порушень вуглеводного обміну. *ScienceRise: MedicalScience*. 2019. №3(30). С. 16-22. URL: <http://dx.doi.org/10.15587/2519-4798.2019.169661> (Дисертантом виконано відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті додруку).

5. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 5(116). С. 568–575. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179403> (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

6. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. Предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування. *Сучасні медичні технології*. 2019. № 3(42). С. 56-63. URL: [http://dx.doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.11](http://dx.doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.11) (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку).

7. Syvolap V., Kapshytar N. Coreptin and NTproBNP in patients with acute Q - myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia on admission. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. № 9(5). P. 602-616. URL: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3246859> (Дисертант виконав відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовку статті до друку).

8. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Взаимосвязь изменений структурно-функциональных параметров сердца с вариабельностью гликемического профиля у больных острой сердечной недостаточностью при Q-инфаркте миокарда на фоне гипергликемии. *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (шістнадцяті данилевські читання: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків, 2-3 березня, 2017. С. 98-99. (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

9. Капшитар Н.І. Зміни фракції викиду лівого шлуночка у гострому періоді Q-інфаркта міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії у хворих без цукрового діабету. *XXII Міжнародний медичний*

конгрес студентів і молодих вчених: зб. тез по матеріалам конгресу. Тернопіль, 23-25 квітня, 2018. С. 11-12.

10. Капшитарь Н.И. Особенности variability сердечного ритма у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью на фоне стрессовой гипергликемии. *Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб*: зб. тез Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 12-13 квітня, 2018. С. 15-16.

11. Капшитарь Н.И. Структурно-функциональные особенности сердца в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью, в зависимости от вида нарушения углеводного обмена. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50 річчя заснування ЗДМУ)*: зб. тез Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 17-18 травня, 2018. С. 190.

12. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Особенности variability сердечного ритма у больных в остром периоде Q-инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью и гипергликемией при поступлении в стационар. *Український кардіологічний журнал*. Т. 25, Додаток 1. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 26-28 вересня, 2018. С. 98-99. (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

13. Сыволап В.Д., Капшитарь Н.И. Предиктори систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю. *Український кардіологічний журнал*. Т. 26, Додаток 1. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. Київ, 25–27 вересня, 2019. С. 103-104 (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

14. Капшитар Н.И. Особенности клинических проявлений острой сердечной недостаточности у больных Q-инфарктом миокарда на фоне различных нарушений углеводного обмена. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез за матеріалами XII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених. Запоріжжя, 26 жовтня, 2018. С. 40-41.

15. Капшитар Н.І. Особливості добового моніторингу артеріального тиску у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 13 – 17 травня, 2019. С. 56-57.

16. Капшитар Н.І. Сиволап В.Д, Динаміка змін ліпідного профілю у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю та гіперглікемією при шпиталізації. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини*:зб. тез за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 21-22 березня, 2019. С. 25-26 (Дисертантом виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

17. Капшитар Н.І. Динаміка рівнів копептину та NTproBNP у хворих на Q-ІМ ускладнений гострою серцевою недостатністю в залежності від стану глікемії. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Запоріжжя, 15 листопада, 2019. С. 48-49.

18. Пат. на корисну модель 126659 Україна, МПК (2018.01) А61В 5/00 Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі / Сиволап В.Д., Капшитар Н.І.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т; заявл. 19.02.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 12. (Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція "Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб" (12-13 квітня 2018 р., м. Запоріжжя).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50 річчя заснування ЗДМУ, 17-18 травня 2018 р., Запоріжжя).
3. XII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини» (26 жовтня 2018 р, м. Запоріжжя).
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (13 – 17 травня 2019 р. м. Запоріжжя).
5. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини» (15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя).
6. XX Національний конгрес кардіологів України (25–27 вересня 2019 р., м. Київ).

## ДОДАТОК Г

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
 УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ  
 ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ  
 (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)



ПОТВОРЖЕНО  
 Віце-президент  
 НАМН України

В.М. Коваленко

20.09 2019 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник Міністра  
 охорони здоров'я України

М.І. Качурець

20.09 2019 р.

## ПЕРЕЛІК

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження  
 досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(Випуск 5)

Київ – 2019

4. 2+,С.
5. Немає.
6. Немає.
7. Викладені основні лабораторні та коагулологічні показники для діагностики ендотеліальної дисфункції, предиктори розвитку тромботичних ускладнень та методи їх корекції у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з еритроцитозом.
8. Розширяють уявлення сімейних лікарів, терапевтів щодо особливостей перебігу артеріальної гіпертензії в поєднанні із супутнім еритроцитозом, а також принципів профілактики та корекції ендотеліальної дисфункції, що часто виникає при цьому коморбідному стані.
9. Лікар кардіолог.
10. Артеріальна гіпертензія в поєднанні з супутнім еритроцитозом.
11. Немає.
12. Ускладнення не спостерігалися.
13. Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.
14. Немає.
15. Костюкевич О.М. (0505810841), e-mail: oksakost@gmail.com, Кравченко А.М., Міщенко О.Ю., Беньковська Л.К.

**Ресстр. № 130/5/18**

1. **СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РІВНЯ СТРЕСОВОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ У ХВОРИХ НА Q ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В АНАМНЕЗІ.**
2. НДР «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», 0114U001392, 2014-2019 рр.
3. Кардіологія.
4. 2++,В.
5. Патент України на корисну модель № 126659. МПК А61В 5/00 (2018.01). Спосіб прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі / Сиволап В.Д., Капшитар Н.І., заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u201801582; заявл. 19.02.2018; опубл. 25.06.2018. Бюл. № 12.
6. Немає.
7. Хворому виконують ехокардіоскопію з виміром рівня фракції викиду лівого шлуночка, і, якщо вона нижче 41%, за допомогою рівняння множинної лінійної регресії  $Y=0,21X_1+1,4X_2+3,01X_3$ , де Y – рівень глікемії, X1 – індекс маси тіла, X2 – чоловіча стать, X3 – наявність порушень ритму в анамнезі, розраховують приблизний рівень стресової гіперглікемії.
8. Скорочується час отримання інформації, що до наявності у хворого стресової гіперглікемії, що дає можливість раніше почати медикаментозну корекцію, запобігти появі ускладнень та зменшити час перебування хворого у стаціонарі.
9. Апарат для ультразвукової діагностики.
10. Прогнозування рівня стресової гіперглікемії у хворих на Q інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю без цукрового діабету в анамнезі.
11. Немає.
12. Немає.

13. Запорізький державний медичний університет. 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел. (0612) 224-64-69, кафедра внутрішніх хвороб 1, тел. (061) 223-61-75.
14. Немає.
15. Сиволап В.Д., Капшитар Н.І. (0504865323).

**Ресстр. № 131/5/18**

1. **СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ПРИ СУПУТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КВЕРЦЕТИНУ.**
2. НДР «Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих на ІХС з артеріальною гіпертензією з метою профілактики прогресування серцевої недостатності», 0114U004272, 2014-2019 рр.
3. Кардіологія.
4. 2++,С.
5. Патент України на корисну модель № 117052. МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування хворих на інфаркт міокарда при супутній артеріальній гіпертензії з використанням кверцетину / Руманех В.В., Крупновицька І.Г., Федоров С.В. – № u201700406; заявл. 16.01.2017; опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11.
6. Немає.
7. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда на тлі артеріальної гіпертензії включає в себе базисну терапію та додаткове призначення кверцетину в два етапи. На першому із яких упродовж перших п'яти діб кверцетин призначають у вигляді довенних інфузій за схемою: у першу добу – в дозі 0,5 г препарату, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду відразу після госпіталізації. Через 2 години після ревазуляризації та через 12 годин, протягом другої та третьої діб - у дозі 0,5 г двічі на добу з інтервалом 12 годин, на четверту та п'яту добу – у дозі 0,25 г у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на добу. Далі з шостої доби призначають пероральне використання кверцетину у вигляді таблетованої форми в дозі 40 мг тричі на добу за 30 хвилин до вживання їжі впродовж одного місяця.
8. Зменшення кількості ліжко-днів, зменшення кількості ускладнень, покращення структурно-функціональних показників серцево-судинної системи.
9. Препарат кверцетин для довенних інфузій та у таблетованій формі, ізотонічний розчин натрію хлориду, система для довенних інфузій.
10. Хворі на гострий інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії.
11. Індивідуальна непереносимість кверцетину і препаратів вітаміну Р.
12. Алергічні реакції.
13. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра клінічної фармакології та фармакотерапії.
14. Немає.
15. Крупновицька І.Г. (0672810981), Руманех В.В.

**Ресстр. № 132/5/18**

1. **СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ДИНАМІКИ ГЛОБАЛЬНОГО ПОЗДОВЖНЬОГО СТРЕЙНУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПІСЛЯ ПРОТЕЗУВАННЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦІЄНТІВ З ВАЖКИМ АОРТАЛЬНИМ СТЕНОЗОМ.**
2. НДР «Оцінка ризику рецидивуючого перебігу та розробка шляхів профілактики пароксизмальних тахіаритмій при тривалому спостереженні», 0114U002466, 2014-2018 рр.
3. Кардіологія.