

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 β -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, 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 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 β -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 β -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.*

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. (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. (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. (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. (Дисертантом виконано відбір хворих, огляд літератури, статистичний аналіз отриманих даних, підготовку статті додруку).

5. Сыволап В.Д., Капшитар Н.И. 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. (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. *(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. *(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 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.

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. Сиволап 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 (Дисертантом виконано відбір хворих, інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

13. Сиволап В.Д., Капшитарь Н.И. Предикторы систолической дисфункции левого желудочка у больных на Q-инфаркт миокарда, усложненный острой сердечной недостаточностью. *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).*