

АНОТАЦІЯ

Веремчук С. Ф. Інтенсивна терапія гострого коронарного синдрому з підйомом сегмента ST при проведенні ендоваскулярної реканалізації міокарда.
– Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2021.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню і прогнозуванню ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST при проведенні ендоваскулярної реканалізації міокарда, вдосконаленню методик інтенсивної терапії і вивченню їх ефективності у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу і кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

У дослідження ввійшло 162 пацієнта з ішемічною хворобою серця (ІХС) (середній вік $66,7 \pm 6,8$ років), яким на базі рентген-ангіографічних відділень ДУ «Інститут серця МОЗ України», та Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, проводилося лікування даної патології з використанням рентгенендоваскулярної реканалізації коронарних артерій.

З огляду на велике різноманіття ускладнень і різноманітність клінічних форм ІХС, кожному методологічному аспекту, який досліджувався в даній роботі, присвячений окремий розділ, у якому описані як різні підходи до дослідження при окремих нозологічних формах ІХС, так і найбільш характерні для них ускладнення.

Для дослідження динаміки показників С-реактивного білку (СРБ) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) на доопераційному і ранньому післяопераційному етапах при виконанні рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом нами був відібраний 81 пацієнт: контрольна

група (КГ) – 18 пацієнтів; пацієнти зі стабільною стенокардією – 20 хворих; пацієнти з нестабільною стенокардією – 20 чоловік і пацієнти з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) 1-го типу – 23 обстежених.

Проведені дослідження показали, що рівень СРБ у пацієнтів з ГІМ 1-го типу був вище аналогічних значень, отриманих в контрольній групі в середньому на $85,59 \pm 3,9\%$ ($p=0,000011$). При порівняльній оцінці з групою пацієнтів зі стабільною стенокардією (СС), значення СРБ у пацієнтів КГ були менше, в середньому, на $77,54 \pm 2,7\%$ ($p=0,000015$). А показники, що були зафіксовані у пацієнтів з нестабільною стенокардією (НС), перевищували аналогічні значення пацієнтів КГ в середньому на $33,85 \pm 1,8\%$ ($p=0,000017$).

У пацієнтів з ГІМ 1-го типу, значення ІЛ-6 були вище відповідних значень, які фіксувалися в КГ в середньому на $74,9 \pm 2,4\%$ ($p = 0,0000112$), в порівнянні з групою СС – на $67,03 \pm 3,1\%$ ($p=0,000012$) і перевищували цей показник у пацієнтів з НС в середньому на $24,85 \pm 1,8\%$ ($p=0,0014$).

При статистичній обробці отриманих результатів у пацієнтів з ГІМ 1-го типу, нами була отримана пряма кореляційна залежність між значеннями СРБ та інтерлейкіна-6, яка спостерігалася в першу добу перебування пацієнтів в клініці ($r=0,9838$; $p=0,000025$).

Отримані дані дозволили зробити висновок про діагностичну цінність показників ІЛ-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу: рівень ІЛ-6, що знаходився в межах $39,75 \pm 2,1$ пг/мл був характерний для пацієнтів, у яких ГІМ 1-го типу супроводжувався кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

Відсоток померлих пацієнтів, у яких значення ІЛ-6 були $> 27,11$ пг/мл, протягом 3-х місячного періоду спостереження складав $57,1\%$, тоді, як показники летальності у хворих з рівнем ІЛ-6 $< 27,11$ пг/мл за аналогічний період становили $18,75\%$ випадків, що було на $38,35\%$ менше щодо групи з високими показниками ІЛ-6 ($p=0,00021$). Проведений одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю, показав, що найбільш значущими незалежними предикторами

при цьому були: рівень IL-6 (OR=17,58; 95% CI=6,47-47,48; $p=0,00012$), кардіогенний шок (КШ) (OR=16,85; 95% CI=6,51-43,49; $p=0,00011$), фракція викиду (OR=20,81; 95% CI=5,95- 2,21; $p=0,00014$), функціональний клас по NYHA (OR=25,51; 95% CI=8,27-79,12; $p=0,00013$).

Для дослідження клінічних і кардіопротекційних ефектів дистанційного ішемічного прекондиціонування (ІПК) при проведенні черезшкірної коронарної реваскуляризації (ЧКВ), нами було обстежено 58 пацієнтів з тяжкими формами клінічного перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС). Проведені дослідження у даних групах виявили, що методика ІПК дозволяла зменшити зону ГІМ 1-го типу на $31,23 \pm 3,5\%$, у порівнянні з групою контролю ($p=0,002419$). Група обстежених з дистанційним ІПК і КШ, також відрізнялася від КГ з КШ меншою площею інфаркта міокарда (ІМ): в ній були відсутні хворі з великою площею ураження (від 35% до 43%), а кількість обстежених із зоною ІМ від 30% до 35% була в 1,9 разів менше відносно КГ з КШ. Середні внутрішньогрупові значення площі інфарктної зони при проведенні дистанційного ІПК у пацієнтів з КШ були на $28,97 \pm 2,8\%$ менше аналогічних показників, які були зафіксовані в КГ ($p=0,000029$). Подібна динаміка спостерігалася і при вивченні рівнів тропоніну І (TnI):

- середні значення TnI в групі дистанційного ІПК були на $31,2 \pm 2,4\%$ менше відносно показників TnI, зафіксованого в КГ ($p=0,00386$);

- показники післяопераційного рівня TnI у пацієнтів КГ були зміщені в бік більших значень, а у обстежених групи дистанційного ІПК – у сторону менших: пацієнтів, у яких значення TnI були в межах від 0,44 нг/мл до 1 нг/мл в групі з дистанційним ІПК було на 71,43% більше ($p=0,000121$), а пацієнтів, у яких рівень TnI перевищував 4 нг/мл - на 66,7% менше ($p=0,000143$), в порівнянні з КГ;

- показники післяопераційного рівня TnI у пацієнтів КГ з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) були зміщені в бік більших значень, а у обстежених групи дистанційного ІПК – у сторону менших: в групі хворих з КШ, у яких використовувалася методика

дистанційного ІПК не було випадків підвищення рівня TnI більше 4 нг/мл, тоді як в КГ пацієнтів з КШ ці значення зустрічалися в 20% випадків, серед пацієнтів в КГ з КШ були відсутні хворі з рівнем TnI менше 2 нг/мл, в той час, як в групі пацієнтів з дистанційним ІПК таких хворих було 12,5%. Так само визначалася істотна міжгрупова різниця і серед пацієнтів, у яких TnI становив від 2 нг/мл до 3 нг/мл (56,25% випадків в групі з дистанційним ІПК з КШ і 6,7% – в КГ з КШ) ($p=0,00013$).

Для підтримки адекватної гемодинаміки після проведення стентування, в КГ пацієнтів використовувалися більші дозування адреноміметичних препаратів, в порівнянні з групою, де застосовувалося дистанційне ІПК.

До кінця першої доби перебування у відділенні інтенсивної терапії, порушення ритму у вигляді слабкості синусового вузла, шлуночкової екстрасистолії і т.д. у пацієнтів КГ спостерігалися в 32,1% випадків (9 осіб), що було на 8,8% більше, відносно всіх видів аритмій, які були зареєстровані в групі дистанційного ІПК ($p=0,01357$).

У пацієнтів в групі дистанційного прекондиціонування, випадків фатальних результатів від кардіальних причин спостерігалось на 11,4% менше, щодо подібних показників, отриманих в КГ ($p=0,00024$).

Для ретроспективного, одноцентрового аналізу ефективності екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), при проведенні рентгенендоваскулярної реваскуляризації міокарда нами було обстежено 23 пацієнта з ІХС, у яких коронарна реваскуляризація проводилася на тлі нестабільної гемодинаміки, або при наявності у них кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості). Віддалений період спостереження склав 12 місяців.

Результати проведеного дослідження у даної категорії хворих дозволили зробити наступні висновки:

- планове використання ЕКМО у пацієнтів високої групи ризику (ГКС, ГІМ 1-го типу) при черезшкірній реваскуляризації міокарда є позитивним прогностичним фактором виживання пацієнтів;

– тривалість серцево-легеневої реанімації (СЛР) була достовірною прогностичною ознакою клінічного результату ($r = 0,62$, $p = 0,004213$) і була на $73,87 \pm 4,6\%$ меншою в групі пацієнтів, що вижили;

– в групі померлих хворих тривалість інтенсивної терапії, з використанням великих доз адреноміметиків до підключення ЕКМО була на $42,5 \pm 4,2\%$ більшою у порівнянні з групою пацієнтів, що вижили ($p=0,00016$).

– предикторами успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця є: рівень лактату сироватки крові ($r = 0,8678$, $p = 0,000012$) (порогове значення = $3,55$ ммоль/л); рівень креатиніну ($r = 0,7329$, $p = 0,0000132$) (порогове значення = 154 мкмоль/л); значення вазоактивного інотропного показника ($r = 0,9153$, $p = 0,000004$) (порогове значення = $7,5$).

В ході виконання дослідницької роботи в клінічну практику було впроваджено методику дистанційного ішемічного прекондиціонування і доведена її ефективність на групі пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому. У пацієнтів в групі дистанційного ІПК випадків фатальних результатів від кардіальних причин спостерігалось на $11,4\%$ менше, щодо подібних показників, отриманих в контрольній групі ($p=0,00024$).

В результаті проведених досліджень, були вдосконалені показання до використання екстракорпоральної мембранної оксигенації. Результати використання запропонованої методики раннього підключення ЕКМО дозволили збільшити виживаність у пацієнтів з кардіогенний шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості), при проведенні черезшкірної ангіографічної реваскуляризації, до $43,5\%$.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, черезшкірна коронарна реваскуляризація, інтенсивна терапія, дистанційне ішемічне прекондиціонування, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, екстракорпоральна мембранна оксигенація.

ANNOTATION

Veremchuk S.F. Intensive therapy of acute coronary syndrome with ST segment elevation during endovascular myocardial recanalization. – Qualification work as a manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty «Anesthesiology and Intensive Therapy»). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Research is devoted to the study and prediction of complications in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation during percutaneous coronary intervention, improving techniques of intensive care and studying their effectiveness in patients with acute coronary syndrome and cardiogenic shock (CS true, hypodynamic option, III severity).

The study included 162 patients with coronary heart disease (CHD) (mean age 66.7 ± 6.8 years), who underwent diagnostic and treatment interventions were performed regarding this pathology on the basis of cath lab of the State Institution «Heart Institute Ministry of Health of Ukraine» and Clinical Hospital "Feofaniya".

Given the wide variety of complications and the diversity of clinical forms of coronary heart disease, each methodological aspect investigated in this paper is devoted to a separate section, which describes how different approaches to the study of particular nosological forms of coronary heart disease, and the most common complications.

To study the dynamics of indicators of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) at the preoperative and early postoperative stages when performing X-ray vascular coronary recanalization in patients with acute coronary syndrome we selected 81 patients: control group (CG) – 18 patients; patients with stable angina – 20 patients; patients with unstable angina – 20 people and patients with acute myocardial infarction (AMI) of first type – 23 examined.

During the studies it was found that in the group of patients with AMI of first type, the CRP level exceeded similar values recorded in the CG by an average of $85.59 \pm 3.9\%$ ($p=0,000011$), in the group of patients with stable angina (SA) – by $77.54 \pm 2,7\%$ ($p=0,000015$), in the group of patients with unstable angina (UA) – by an average of $33,85 \pm 1,8\%$ ($p=0,000017$).

In patients with AMI of first type, IL-6 values were higher than the corresponding values recorded in the CG by an average of $74.9 \pm 2.4\%$ ($p = 0,0000112$), compared with the SA group – by $67.03 \pm 3.1\%$ ($p=0,000012$) and exceeded this value in patients with UA on average by $24,85 \pm 1,8\%$ ($p=0,0014$).

During the work, a direct correlation between the CRP and IL-6 values observed in patients with AMI of first type was obtained during the 1st day of hospital stay ($r=0,9838$; $p=0,000025$).

The data obtained allowed us to conclude on the diagnostic value of IL-6 indicators for the clinical course of AIM of first type: IL-6, which was within 39.75 ± 2.1 pg/ml, was characteristic of patients in whom the clinical course of AIM of first type was complicated by cardiogenic shock (CS true, hypodynamic option, III severity).

The percentage of dead patients with IL-6 values > 27.11 pg / ml during the 3-month follow-up was 57.1%, whereas the mortality rates in patients with IL-6 < 27.11 pg / ml in the same period accounted for 18.75% of cases, which was by 38.35% less for the group with high IL-6 rates ($p=0,00021$). A one-dimensional logistic regression analysis of indicators associated with 90-day mortality showed that the most significant independent predictors were: IL-6 level (OR = 17.58; 95% CI = 6.47-47.48; $p = 0,00012$), cardiogenic shock (CS) (OR = 16,85; 95% CI = 6,51-43,49; $p = 0,00011$), ejection fraction (OR = 20,81; 95% CI = 5 , 95- 2.21; $p = 0.00014$), NYHA functional class (OR = 25.51; 95% CI = 8.27-79.12; $p = 0.00013$).

To investigate the clinical and cardioprotective effects of remote ischemic preconditioning (IPC) in percutaneous coronary intervention (PCI), we examined 58 patients with severe clinical course of acute coronary syndrome (ACS). Studies in

these groups revealed that the RIP technique allowed to reduce the AIM of first type area by $31.23 \pm 3.5\%$, compared with the control group ($p=0,002419$).

A group with remote IPC and CS, also differed from the CG with CS with a smaller area of myocardial infarction (MI): it didn't have patients with a large area of lesion (from 35 to 43%), and the number of patients examined with a zone of MI from 30 to 35% was 1.9 times less relative to CG with CS. The mean intragroup values of the infarct area when conducting a remote IPC in patients with CS were $28.97 \pm 2.8\%$ less than those recorded in the CG ($p=0,000029$). Similar dynamics were observed in the study of levels of troponin I (TnI):

- the mean TnI values in remote IPC group were by $31.2 \pm 2.4\%$ less than the TnI values recorded in the CG ($p=0,00386$);

- postoperative TnI rates in CG patients were shifted toward larger values, and in the remote IPC groups – towards smaller ones: patients whose TnI values were in the range of 0.44 ng/ml to 1 ng/ml in the group with remote IPC was by 71.43% higher ($p=0,000121$) and in patients with a TnI level greater than 4 ng/ml were by 66.7% lower compared to CG ($p=0,000143$);

- postoperative TnI indices in patients CG with cardiogenic shock (CS true, hypodynamic option, III severity) were shifted toward larger values, and in the remote IPC groups – to smaller ones: in the group of patients with CS who used the technique of remote IPC there were no cases of increase of TnI level more than 4 ng/ml, whereas in CG patients with CS these values were found in 20% of cases, among patients in CG with CS there were no patients with TnI level less than 2 ng/ml, while in the group of patients with remote IPC such patients were 12,5%. A significant intergroup difference was also found in patients in whom TnI ranged from 2 ng/ml to 3 ng/ml (56.25% of cases in the remote IPC group with CS and 6.7% in the CG with CS) ($p=0,000013$).

To maintain adequate hemodynamics after remote PCI, higher dosages of inotropic drugs were used in the CG of patients compared to the group using IPC. By the end of the first day of stay in the intensive care unit, rhythm disturbance such as weakness of the sinus node, ventricular extrasystole, etc.

were observed in 32.1% of cases (9 people) of CG patients, which was by 8.8% more than in all types of arrhythmias that were registered in the IPC group ($p=0,01357$).

In patients in the remote preconditioning group, deaths from cardiac causes were by 11.4% lower than in CG ($p=0,00024$).

For a retrospective, single-center analysis of the effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), during X-ray endovascular myocardial revascularization, we examined 23 patients with coronary artery disease, in whom coronary revascularization was performed against unstable hemodynamics, or in the presence of cardiogenic shock (CS true, hypodynamic option, III severity). The remote observation period was 12 months.

The results of the study, in this category of patients, allowed us to draw the following conclusions:

- the planned use of ECMO in patients at high risk (ACS, AIM of first type) in percutaneous myocardial revascularization is a positive prognostic factor for patient survival;

- duration of cardiopulmonary resuscitation (CPR) was a reliable prognostic sign of clinical outcome ($r = 0.62$, $p = 0.004213$) and was by $73.87 \pm 4.6\%$ less in the group of surviving patients;

- in the group of deceased patients, the duration of intensive care, using large doses of adrenomimetics to connect ECMO was by $42.5 \pm 4.2\%$ higher compared with the group of surviving patients ($p=0,00016$).

- predictors of successful disconnection from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after coronary revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiac arrest are: serum lactate level ($r = 0.8678$, $p = 0.000012$) (threshold value = 3.55 mmol/l); creatinine level ($r = 0.7329$, $p = 0.0000132$) (threshold value = 154 μ mol/l); values of a vasoactive inotropic indicator ($r = 0.9153$, $p = 0.000004$) (threshold value = 7.5).

During the course of the research work, the method of remote ischemic preconditioning was introduced into clinical practice and its effectiveness was

proved in the group of patients with severe forms of acute coronary syndrome and cardiogenic shock (CS true, hypodynamic option, III severity). Fatal outcomes from cardiac causes in patients in the group of IPC were observed by 11.4% less, relative to similar indicators obtained in the control group ($p=0,00024$).

As a result of the studies, indications for the use of extracorporeal membrane oxygenation were improved. The results of the use of the proposed method of early ECMO connection, increased the survival of patients with cardiogenic shock (CS true, hypodynamic option, III severity), with percutaneous coronary intervention up to 43.5%.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary revascularization, intensive care, remote ischemic preconditioning, C-reactive protein, interleukin-6, extracorporeal membrane oxygenation.

Список опублікованих праць за темою дисертації.

1. Веремчук С.Ф. Вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на динаміку вмісту Тропоніну І у пацієнтів з тяжкими формами гострого коронарного синдрому під час стентування вінцевих артерій / С.Ф. Веремчук, Д.О. Дзюба, О.А. Лоскутов // Серце і судини. – 2018. – № 4. – С. 68-73. *(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці, самостійно написав розділи «Вступ», Результати та їх обговорення», «Висновки»).*
2. Динаміка рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної реваскуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом / С.Ф. Веремчук, А.С. Фуркало, Д.О. Дзюба, А.В. Хохлов, О.А. Лоскутов // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т.3, №6(15). – С. 88-94. *(Здобувач особисто визначив мету дослідження, провів забір біохімічних проб, виконав статистичну обробку отриманих результатів, самостійно написав розділи «Вступ», «Результати та їх обговорення»).*

3. Рівні сироваткового С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, як предикторів тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому / С.Ф. Веремчук, С.Р. Маруняк, Д.О. Дзюба, О.А. Лоскутов // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Т.18, випуск 3 (63). – С. 39-43. *(Здобувач особисто проводив лікування обстежених хворих, виконав статистичну обробку отриманих результатів, самостійно написав розділи «Матеріал і методи дослідження», «Результати та їх обговорення», «Висновки»).*

4. Extracorporeal membrane oxygenation during percutaneous coronary intervention in patients with Coronary Heart Disease / Loskutov O., Druzhina O.M., Dziuba D.O., Marunyak S.R., Loskutov D.O., Veremchuk S.F., Kovtun H.I., Todorov B.M.// ExtraCorporeal Technology. 2020. – Vol.52 (3). – P. 196-202. (SCOPUS Q2) *(Здобувачем особисто проведено статистичне опрацювання отриманих даних, самостійно написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).*

5. Веремчук С.Ф. Динаміка лабораторних показників цитокінів у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні рентгенендоваскулярної реканалізації симптомзв'язаної коронарної артерії / С.Ф. Веремчук, Г.І. Ковтун, О.А. Лоскутов // Біль, знеболення та інтенсивна терапія – 2017. – №3 (80). – С.75 - 76. *(Здобувачем особисто поставлена мета дослідження, збір клінічного матеріалу, їм самостійно написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).*

6. Веремчук С.Ф. Динаміка лабораторних показників цитокінів у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні рентгенендоваскулярної реканалізації симптомзв'язаної коронарної артерії / С.Ф. Веремчук, О.А. Лоскутов, Г.І. Ковтун // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2017. – №1/1. – С. 23. *(Здобувач особисто проводив збір клінічного матеріалу, його обробку, статистичну обробку отриманих даних, самостійно написав розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).*

7. Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому / О.А. Лоскутов, С.Ф. Веремчук, Д.О. Дзюба, О.М. Дружина, А.В. Хохлов, С.Р. Маруняк // Деклараційний патент на винахід. № UA 121355, № заявки а 2018 12395, 12.05.2020, бюл. №9. *(Здобувачем особисто запропонована ідея патенту на корисну модель, оформлена формула винаходу і практичне застосування).*