

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Веремчук Сергій Федорович

УДК 616.132.2-036.11-06:616.127-005.8-089.884-089.163/.168.1-039.72

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З
ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ПРОВЕДЕННІ
ЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ РЕКАНАЛІЗАЦІЇ МІОКАРДА**

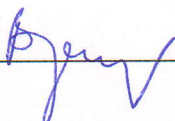
Спеціальність: 222 Медицина

(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата
медичних наук)

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

 С. Ф. Веремчук

Науковий керівник:

Лоскутов Олег Анатолійович,
доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2021

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 (IL-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 ІЛ-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 I (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) ($p=0,000013$).

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 прекодиціонування, 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 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 = $154 \text{ } \mu\text{mol/l}$); 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 I 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 методикі, 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 предикторов 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, самотійно 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 самотійно 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, самотійно 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).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ		16
ВСТУП		19
РОЗДІЛ 1	МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	34
	1.1 Сучасні уявлення про прекондиціонування, як метод кардіопротекції	34
	1.2 Прогностичне значення прозапальних цитокінів і білків гострої фази запалення в патогенезі гострого коронарного синдрому	39
	1.2.1 Роль С-реактивного білка у формуванні прогнозу клінічного перебігу гострого коронарного синдрому	40
	1.2.2 Роль прозапального інтерлейкіну-6, як прогностичного фактора ризику при ГКС	43
	1.3 Методи інтенсивної терапії гострого коронарного синдрому	45
	1.3.1 Екстракорпоральні методи гемодинамічної підтримки у лікуванні гострого коронарного синдрому, ускладненого кардіогенним шоком	47
	Висновки до розділу 1	
РОЗДІЛ 2	КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
	2.1 Загальноклінічна характеристика обстежених пацієнтів ..	54
	2.2 Методи дослідження функціонального стану серця і системної гемодинаміки	61
	2.2.1 Електрокардіографічне дослідження	61

	2.2.2	Методика проведення коронарної ангіографії та реканалізації коронарних артерій	62
	2.2.3	Методика проведення ехокардіографічного дослідження .	65
	2.2.4	Магнітно-резонансна томографія	67
	2.2.5	Методика проведення дистанційного ішемічного прекодиціонування	67
	2.2.6	Методика проведення вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної гемодинамічної підтримки	68
	2.2.7	Біохімічне дослідження крові, газового складу і кислотно-лужного стану	69
	2.2.8	Методика визначення рівня інтерлейкіну-6	70
	2.2.9	Методика визначення рівня СРБ	70
	2.2.10	Визначення вазоактивного інотропного показника	71
	2.3	Статистична обробка результатів дослідження	73
Висновки до розділу 2			74
РОЗДІЛ 3	РОЛЬ ІМУНО - ЗАПАЛЬНИХ ЧИННИКІВ В СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ		75
	3.1	Дослідження динаміки показників С-реактивного білку і інтерлейкіну-6 на доопераційному і ранньому післяопераційному етапах при виконанні рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом	76
	3.2	Дослідження динаміки показників С-реактивного білку і інтерлейкіну-6 в найближчому і віддаленому післяопераційному періодах і їх вплив на формування ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом після рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації ..	80

Висновки до розділу 3		85
РОЗДІЛ 4	ДИСТАНЦІЙНЕ ІШЕМІЧНЕ ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЧЕРЕЗШКІРНОЇ КОРОНАРНОЇ РЕКАНАЛІЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ	89
4.1	Клінічний перебіг раннього післяопераційного періоду при стентуванні вінцевих артерій у пацієнтів з важкими клінічними формами гострого коронарного синдрому ...	90
4.2	Вплив дистанційного ішемічного прекондиціонування на формування площі інфарктної зони у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні вінцевих артерій	96
4.3	Вплив дистанційного ішемічного прекондиціонування на динаміку Тропоніну I у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні вінцевих артерій	102
4.4	Вплив дистанційного ішемічного прекондиціонування на гемодинамічні параметри у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні вінцевих артерій	106
Висновки до розділу 4		114
РОЗДІЛ 5	ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ МЕМБРАННОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РЕНТГЕНЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ КОРОНАРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	117
5.1	Характеристика процедуральних показників і ускладнень у пацієнтів з використанням екстракорпоральної	

	мембранної оксигенації під час проведення рентгенендоваскулярної ангіопластики	117
5.2	Взаємозв'язок між часом серцево-легеневої реанімації і клінічними результатами у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу при ЧТКА на тлі ЕКМО ...	124
5.3	Предиктори успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної ревазуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця	128
Висновки до розділу 5		132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		134
ВИСНОВКИ		143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		147
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА		164
ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ		166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	—	артеріальна гіпертензія;
АКШ	—	аортокоронарне шунтування;
АЛТ	—	аланінамінотрансфераза;
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза;
АТ	—	артеріальний тиск;
АТд	—	діастолічний артеріальний тиск;
АТс	—	сistolічний артеріальний тиск;
АТср	—	середній артеріальний тиск;
ВАБК	—	внутрішньоаортальна балонна контрапульсація;
ВІП	—	вазоактивний інотропний поканик;
ГІМ	—	гострий інфаркт міокарда;
ГКС	—	гострий коронарний синдром;
ГСН	—	гостра серцева недостатність;
ЕКГ	—	електрокардіографія;
ЕКМО	—	екстаркорпоральна мембранна оксигенація;
Ехо-КГ	—	ехокардіографія;
ЄС	—	Європейське співтовариство;
ЗХ	—	загальний холестерин;
ІЗА	—	інфаркт-залежна артерія;
ІЗПСО	—	індекс загальнопериферійного судинного опору;
ІКП	—	індекс коронарної перфузії;
ІМ	—	інфаркт міокарда;
ІМТ	—	індекс маси тіла;
ІПК	—	ішемічне прекодиціонування;
ІУРлш	—	індекс ударної роботи лівого шлуночка;
ІХС	—	ішемічна хвороба серця;
КА	—	коронарна артерія;

КГ	—	контрольна група;
КДО	—	кінцево-діастолічний об'єм;
КЛС	—	кисотно-лужний стан;
КСО	—	кінцево-систолічний об'єм;
КФК	—	креатинфосфокіназа;
КШ	—	кардіогенний шок;
ЛП	—	ліве передсердя;
ЛШ	—	лівий шлуночок;
МВ-КФК	—	міокардіальна фракція креатинфосфокінази;
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія;
НС	—	нестабільна стенокардія;
ПКА	—	права коронарна артерія;
СІ	—	серцевий індекс;
СЛР	—	серцево-легенева реанімація;
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання;
СРБ	—	С-реактивний білок;
УІ	—	ударний індекс;
ФВ	—	фракція викиду;
ФК	—	функціональний клас;
ХОК	—	хвилинний об'єм крові;
ХСН	—	хронічна серцева недостатність;
ХПН	—	хронічна ниркова недостатність;
ЦВТ	—	центральний венозний тиск;
ЦД	—	цукровий діабет;
ЧКВ	—	черезшкірне коронарне втручання;
ЧСС	—	частота серцевих скорочень;
ЧТКА	—	черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіоплас- тика;

lncRNA H19	—	некодуєча РНК H19;
IL-6	—	інтерлейкін-6;
IL-10	—	інтерлейкін-10;
IL-18	—	інтерлейкін-18;
iNOS	—	індуцибельна синтаза оксиду азота;
NYHA	—	Нью-Йоркська кардіологічна асоціація;
TnI	—	тропонін I;
ΔS	—	ступінь укорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка в систолу;
α -ГБДГ	—	α -гідроксибутиратдегідрогеназа;
STEMI	—	інфаркт міокарда з підйом сегмента ST.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності у всьому світі, і на думку експертів вони будуть продовжувати домінувати в структурі глобальної летальності [1]. У 2016 році приблизно третина всіх смертей у світі була викликана ССЗ [2]. При цьому, ішемічна хвороба серця (ІХС) була основною причиною смерті, пов'язаної з ССЗ [3]. До того ж, згідно з даними Н.Wang і співавт., ІХС посідає перше місце в списку причин втрати років життя на протязі більше десяти років, що на думку авторів підкреслює зрушення глобального тягаря хвороб від інфекційних до хронічних захворювань [4].

На подібну тенденцію вказується і в звітах ВООЗ, де констатується, що в останні роки відзначено переважання хронічних захворювань як основного чинника загальної глобальної смертності [5]. До 2030 року дослідники прогнозують, що на неінфекційні захворювання буде припадати більше трьох чвертей смертей у всьому світі, а серцево-судинні захворювання будуть основною причиною смертності, перевершуючи інфекційні захворювання (включаючи ВІЛ/СНІД, туберкульоз та малярію), материнські і перинатальні стани, а також розлади харчування разом узяті [6].

Таким чином, ССЗ на сьогоднішній день є найбільшим джерелом глобальної смертності і будуть продовжувати домінувати в тенденціях загальної летальності в майбутньому.

На думку американських експертів, хвороби серця є основною причиною смерті серед чоловіків, жінок і людей більшості расових і етнічних груп в Сполучених Штатах [7]. Як вказується в роботах М. Heron, в США від ССЗ кожні 37 с. вмирає одна людина [7], а загально річна летальність у 2017 році склала 365 914 осіб [8]. Згідно з даними Американської Асоціації Серця (American Heart Association) протягом року близько 647 000 американців помирають від хвороб системи кровообігу [8,9]. На лікування даної патології в США щорічно

витрачається близько 219 мільярдів доларів (сюди входить вартість медичних послуг, ліків і втрати продуктивності через смерть) [9].

На Європейському континенті ІХС так само є переважаючою патологією. Так, наприклад, у Великобританії ця патологія діагностована у 3,5% людей [10]. Це можна порівняти з попередніми дослідженнями, які продемонстрували досить стабільну поширеність ІХС в інших європейських країнах - 3% в Англії і 4% в Шотландії, Північній Ірландії та Уельсі [10,11].

Незважаючи на зниження смертності від ССЗ в Європі, більше 4 мільйонів чоловік щорічно вмирають від цієї патології на континенті, що в середньому становить 45% всіх смертей в структурі загальної летальності, причому понад 1,4 мільйона чоловік вмирають передчасно, у віці до 75 років [11]. З 3,8 мільйона смертей у країнах Європейського Співтовариства (ЄС), 33% були викликані ССЗ (1,3 мільйона) і 54% смертей - у країнах, що не входять в ЄС (2,1 млн.) [12]. На частку ССЗ в Європі припадає 49% всіх смертей серед жінок і 40% всіх смертей серед чоловіків [12].

За даними Townsend N. і співавт., у Європі більше трьох п'ятих усіх випадків смерті від ССЗ відбувається у віці старше 75 років, а 1,4 мільйона чоловік у віці до 75 років і трохи менше 700 000 у віці до 65 років, щорічно вмирають від кардіальної і судинної патології [12].

У країнах ЄС, стандартизовані за віком показники смертності від ССЗ варіюють від 275,2/100 000 у чоловіків у Франції до 480,7/100 000 - в Фінляндії і серед жінок - 174,1/100 000 у жінок у Франції до 391,3/100 000 - в Греції [12].

У країнах, що не входять в ЄС, відзначається так само розкид діапазону поширеності ССЗ: в цих країнах серцево-судинна патологія відзначається у чоловіків від 255,0/100 000 в Ізраїлі, 1544,9/100 000 - в Україні [12].

Подібні нерівності між країнами були знайдені і в показниках передчасної смертності. Так в країнах ЄС, 21,4% смертей у віці до 75 років були пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (0,25 млн. летальних випадків), а в країнах, що не входять в ЄС, 35,8% смертей у віці до 75 років (1,3 мільйона смертей) були

пов'язані з серцево-судинною патологією [12]. Показники смертності від серцево-судинних захворювань у віці до 65 років демонстрували схожі закономірності [12].

В Україні загальна захворюваність на ІХС зростає у 2014 р. порівняно з 1996 р. у 2,1 рази, а первинна захворюваність - у 1,6 разів [13]. Згідно даним Теренда Н.О., прогнозується зростання показників поширеності ІХС на 63,5%, котрі можуть досягти у 2025 р. 34680,5 на 100 тис. населення [13].

Подобні факти приводяться і у роботі Татарин М.М. та співавт., в котрій автори вказують, що з 1991 року прослідковується стійка тенденція до зростання захворюваності на хвороби системи кровообігу – за цей період вона збільшилася удвічі, а їх поширеність – утричі [14]. У структурі захворюваності дорослого населення на ССЗ переважають гіпертонічна хвороба – 41%, ішемічна хвороба серця – 28%, цереброваскулярні хвороби – 16%, у структурі їх поширеності – 46%, 34% та 12% відповідно [14]. При цьому негативна динаміка притаманна кожній із цих нозологічних форм.

Коефіцієнт смертності населення України становить 15,3 ‰, що випереджає всі країни Європи (Болгарія (14,3 ‰), Білорусь (14,2 ‰), Російська Федерація (14,2 ‰), Латвія (13,3 ‰), Угорщина (13,0 ‰), Литва (12,6 ‰), Естонія (12,0 ‰), Румунія (12,0 ‰), Молдова (11,8 ‰), та ін.) [15]. Серед окремих хвороб найбільше зростання смертності зафіксовано від ІХС – на 27,0% [15].

Постійне зростання загальної смертності українського населення, зниження очікуваної тривалості життя викликає серйозну тривогу і свідчить про недостатню ефективність профілактичних та лікувальних заходів, що проводяться.

На сьогоднішній день сучасні принципи терапії пацієнтів з ІХС поєднують в собі своєчасне проведення реваскуляризації міокарда (стентування, аортокоронарне шунтування (АКШ)) і оптимальну медикаментозну терапію.

При цьому, в країнах Західної Європи і США число черезшкірних коронарних реваскуляризації, у пацієнтів з ІХС за останні десять років збільшилася на 28% і досягає 20% - 30% серед всіх пацієнтів, госпіталізованих в стаціонар з приводу ІХС та гострого коронарного синдрому (ГКС) [16].

Висока затребуваність даних рентгенангіографічних процедур визначається тим, що вони в даний час дозволяють з високим ступенем ефективності, в короткий проміжок часу, ефективно відновити коронарний кровотік з мінімальною травмотизацією для пацієнта.

У Сполучених Штатах щорічно проводиться понад 1 000 000 процедур катетеризації серця. [17] В Україні цей показник складає близько 21 000 інтервенційних процедур, при потребі – 200 000 на рік [16,18].

Завдяки значному прогресу в обладнанні, що використовується для катетеризації серця, підвищення кваліфікації операторів і використання нових методик, частота ускладнень при рентгенендоваскулярних втручаннях останнім часом значно знизилася [18], і згідно з даними TavaKol M. і співавт. складає від 3,9% до 10,4% [19].

Відповідно до сучасних досліджень, в механізмі формування ускладнень при проведенні рентгенангіографічних процедур значну роль відіграють системні імунозапальні чинники [20].

Як показано в дослідженні Касимової М.С. і співавт., рівень інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) у пацієнтів з ІХС мав тенденцію до збільшення в залежності від факторів ризику, що визначаються у пацієнтів. А його значення були найвищими в групі високого ризику, що вказувало на активацію продукції ІЛ-6, що на думку авторів статті, може бути предиктором перебігу і наслідків захворювання [21]. Продукція інтерлейкіна-18 (ІЛ-18) була збільшена в залежності від збільшення С-реактивного білка (СРБ). А максимальне значення ІЛ-18 спостерігалось в групі пацієнтів високого ризику з СРБ, що вказувало на плейотропність і синергізм з іншими прозапальними цитокінами [21].

В роботі Абдрахманова А.І. і співавт., вказується, що підвищена концентрація С-реактивного білка під час надходження до стаціонару може бути предиктором поганого прогнозу, а підвищені його базальні рівні можуть бути незалежними прогностичними ознаками короткочасних і довгострокових ризиків рецидивуючого інфаркту міокарда або смерті [22].

Дане положення базується на тому, що дестабілізація атеросклеротичної бляшки характеризується високою активністю хронічного запального процесу, що підтверджується, зокрема, збільшенням рівня СРБ [23]. Підвищення концентрації СРБ в крові більше 5 мг/л може ініціювати експресію Е-селектину і молекул міжклітинної адгезії в ендотеліоцитах, що активізує процеси атерогенезу і викликає прогресування атеросклерозу. Тому СРБ є не тільки значущим фактором запалення, але і маркером нестабільності атеросклеротичної бляшки, схильної до зростання або розриву [23].

Таким чином, вивчення рівня СРБ в світлі існуючих стандартів моделей оцінки ризику, може дозволити точніше передбачити ймовірність розвитку гострого коронарного синдрому і поліпшити прогноз при цьому стані.

Разом з тим, активація цитокинової ланки запалення відіграє важливу роль в дестабілізації атеросклеротичної бляшки, атеротромбозу, постішемичної регенерації і ремоделюванні міокарда. Однак, дослідження Шальнев В.І. і співавт., не відзначили позитивного зв'язку між рівнем інтерлейкіна-10 (ІЛ-10) в плазмі крові і клінічним перебігом захворювання [24]. Рівень ІЛ-10 підвищувався до 14 діб як у хворих з неускладненим, так і ускладненим перебігом ГКС. Статистичний аналіз з використанням логістичної регресії не виявив достовірного зв'язку між динамікою ІЛ-10 і подальшим клінічним перебігом захворювання [24]. Разом з тим, в роботі Мазуров В.І. і співавт., відзначається, що в перші 14 діб ГКС визначається значне підвищення вмісту інтерлейкіна-8 в плазмі крові. При цьому, як відзначають автори, більш високі значення вмісту інтерлейкіна-8 в гострому періоді захворювання відзначені у хворих з великим некротичним ураженням міокарда і в групі хворих з ускладненим перебігом ГКС [25].

При вивченні показників ІЛ-6, як прогностичного фактора ризику при розвитку у пацієнтів ГКС, Fanola С.Л. і співавт., продемонстрували, що пацієнти в найвищому квартилі ІЛ-6 мали більш високий ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій і серцево-судинної смерті або серцевої недостатності [26]. Після подальшого коригування на біомаркери (високочутливий С-реактивний білок, активність ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2, високочутливий

тропонін I і натрійуретичний пептид В-типу), ІІ-6 залишався в значній мірі пов'язаним з ризиком серйозних несприятливих серцево-судинних подій [26].

Ці дані підтверджують значимість подальшого вивчення ІІ-6 в якості потенційної терапевтичної мішені у пацієнтів з нестабільною ішемічною хворобою серця.

Таким чином в даний час актуальним є вивчення і виявлення прогностичної значимості імунозапальних медіаторів, особливо при нестабільній стенокардії, що супроводжується дестабілізацією атеросклеротичної бляшки.

У науковій літературі останніх років активно дискутується питання про роль дистанційного ішемічного прекодиціонування (ІПК) в профілактиці ішемічного-реперфузійних пошкоджень міокарда і його вплив на зменшення зони ішемії [27,28].

Так, з одного боку, недавні дослідження, які вивчають вплив дистанційного ІПК у пацієнтів, які перенесли операцію на серці, не виявили будь-якого позитивного впливу даної методики на клінічні наслідки, включаючи інфаркт міокарда та післяопераційний період [29].

З іншого боку, дослідження Ekeloef S. і співавт, продемонстрували, що дистанційне ІПК знизило ризик пошкодження міокарда та інфаркту після екстреної операції перелому стегна: інфаркт міокарда був зафіксований у 3% пацієнтів у групі дистанційного ІПК і у 7% пацієнта в контрольній групі [28]. Однак, як вказують автори, статистичних даних, отриманих в ході дослідження, було недостатньо, щоб зробити чіткі висновки про відмінності між групами для інших вторинних клінічних результатів [28].

На позитивну роль дистанційного ІПК вказує у своєму дослідженні і ряд інших авторів, які продемонстрували, що застосування даної методики дозволило знизити частоту післяопераційної фібриляції передсердь на 54%, а частоту гострого пошкодження нирок на 48% [29,30]. При цьому автори даних робіт відзначають, що вплив дистанційного ІПК на ці підсумкові показники повинні бути підтвержені в майбутніх дослідженнях [29,30].

На противагу вищезгаданим дослідженням, в системному огляді Cochrane Database не було знайдено доказів того, що дистанційне ППК позитивно впливає на клінічні наслідки (вимірювані як сукупна кінцева точка, включно зі смертністю від всіх причин, нефатальний інфаркт міокарда або будь-який новий інсульт, або обидва, оцінені через 30 днів після операції) [31]. Автори огляду констатують, що є докази середньої якості того, що дистанційне ППК не чинить лікувального впливу на частоту комбінованої кінцевої точки, оціненої через 30 днів після операції [31].

Таким чином, в даний час не існує єдиної точки зору на клінічні переваги/недоліки дистанційного ППК, що диктує необхідність проведення подальших досліджень цього питання.

В останні роки в клінічній практиці значно збільшилося використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), яка стала ефективною методикою в лікуванні пацієнтів з тяжкою серцевою і легеневою дисфункцією, резистентної до традиційної терапії [32,33].

На думку Shebani S.O. і співавт., накопичений досвід в області екстракорпоральних технологій дозволяє розглянути можливість використання ЕКМО як гемодинамічно стабільну платформу для полегшення складних хірургічних операцій або інтервенційних кардіологічних процедур [34].

Так в дослідженні Shaukat A. і співавт., були вивчені клінічні наслідки раннього і відстроченого післяопераційного періоду у пацієнтів, які перенесли складні черезшкірні коронарні втручання високого ризику з підтримкою вено-артеріальною ЕКМО [35]. Автори встановили, що ЕКМО була успішно відключена у всіх обстежених пацієнтів при відсутності випадків летальності [35].

В роботі Huang C.C. і співавт. були проаналізовані клінічні наслідки у 46 пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з підйомом сегмента ST (STEMI), яким була проведена черезшкірна коронарна ангіопластика [36]. В результаті було встановлено, що використання ЕКМО перед ангіографічними процедурами у пацієнтів високої групи ризику покращує як короткострокові, так і віддалені результати і є розумною і безпечною стратегією [36].

Однак, при всіх позитивних якостях, методика ЕКМО може супроводжуватися і цілим рядом серйозних ускладнень. Так за даними наукової літератури, найбільш частим ускладненням під час проведення ЕКМО є кровотеча, частота розвитку яких становить від 10% до 30% [37]. Частота реєстрації неврологічних ускладнень за даними різних авторів варіює від 4% до 41% [38]. Інтракраніальні крововиливи відбуваються приблизно в 10% -15% випадків [39]. У той же час, як показує Makdisi G. і співавт., в більшості випадків, дані ускладнення є наслідком стану, що викликав необхідність підключення до терапії ЕКМО, а не ускладненням самої методики [39].

Таким чином, узагальнення досвіду використання ЕКМО при кардіальній дисфункції, яка розвивається у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при проведенні рентгенендоваскулярної реваскуляризації міокарда є актуальною і нагальною проблемою.

Всі вищезазначені факти диктують необхідність подальшого вивчення і вдосконалення методик інтенсивного лікування та профілактики ускладнень, що виникають під час та після інтервенційних втручань, впровадження нових підходів у терапію та профілактику ускладнень, пов'язаних з інтервенційними процедурами у пацієнтів з ІХС, що й послужило підставою для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дослідження, що представлені в дисертаційній роботі здобувача, є частиною науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика, «Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ державної реєстрації: 0114U002223. 2014-2018 рр.). Автор є співвиконавцем цієї теми.

Мета і завдання дослідження.

Мета дослідження: підвищити ефективність і знизити відсоток ускладнень, що виникають при рентгенендоваскулярній реканалізації коронарних судин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, шляхом оптимізації методики інтенсивної терапії та показів до використання екстракорпоральної мембранної оксигенації.

Для досягнення поставленої мети послідовно розв'язувались такі **задачі дослідження:**

1. вивчити особливість цитокінового профілю та білків гострої фази запалення у пацієнтів з ГКС з підйомом сегмента ST на етапах рентгенендоваскулярної реканалізації коронарних судин і визначити їх прогностичне значення на формування ускладнень;
2. вивчити особливості клінічного перебігу інтраопераційного і раннього післяопераційного періоду при стентуванні вінцевих артерій у пацієнтів з тяжкими клінічними формами гострого коронарного синдрому;
3. на основі вивчення порівняння клінічних, біохімічних, гемодинамічних параметрів і морфо-структурних характеристик серця, оцінити вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на формування площі інфарктної зони, динаміку Тропоніну I та використання інотропних препаратів у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні вінцевих артерій;
4. оцінити ефективність екстракорпоральної мембранної оксигенації при проведенні рентгенендоваскулярної коронарної реваскуляризації і визначити предиктори успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця;
5. розробити і впровадити в клінічну практику спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому,

удосконалені покази, що до використання ЕКМО при проведенні рентгеноваскулярних коронарних реваскуляризацій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу на тлі кардіогенного шоку та впровадити використання методики дистанційного ішемічного прекондиціонування в групі пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому довівши її ефективність.

Об'єкт дослідження – гостра серцева недостатність і кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST.

Предмет дослідження – системна гемодинаміка і біохімічні значення у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST.

Методи дослідження. Методологія дослідження базувалась на системному підході:

– для оцінки загальносоматичного та клінічного стану пацієнтів використовувалися наступні методи: анамнез життя; анамнез хвороби; антропометричні дослідження, клінічний огляд; класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA); класифікація стабільної стенокардії Канадського серцево-судинного товариства.

– для оцінки функціонального стану серця та системної гемодинаміки визначалися: частота серцевих скорочень (ЧСС); артеріальний систолічний тиск (АТс); артеріальний діастолічний тиск (АТд); середній артеріальний тиск (АТср); центральний венозний тиск (ЦВТ); кінцевий діастолічний розмір ЛШ (КДР, мм); індекс кінцевого діастолічного розміру ЛШ (ІКДР, мм); кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (КДО, мм); індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (ІКДО ЛШ); кінцевий систолічний розмір ЛШ (КСР, мм); індекс кінцевого систолічного розміру ЛШ (ІКСР ЛШ); кінцевий систолічний об'єм ЛШ (КСО, мл); індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ (ІКСО ЛШ); ударний об'єм ЛШ (УО, мл); фракції викиду

ЛШ (ФВ, %); індекс загальнопериферійного судинного опору (ІЗПСО), індекс коронарної перфузії (ІКП).

Використовувалися інструментальні методи дослідження: електрокардіографія (ЕКГ); пульсоксиметрія; трансторакальна ехокардіографія (Ехо-КГ); коронаро-вентрикулографія (оцінка антеградного кровотоку цільової коронарної артерії за класифікацією ТІМІ 0-3, оцінка колатерального кровообігу інфаркт - залежної коронарної артерії, оцінка ступеня кальцинозу КА);

– для оцінки клінічного стану пацієнтів використовувалися лабораторні дослідження біохімічних показників сироватки крові: визначення аланінамінотрансферази (АЛТ); аспартатамінотрансферази (АСТ); креатинфосфокінази (КФК); міокардіальної фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК); Тропоніну І; α -гідроксибутиратдегідрогенази (α -ГБДГ); визначення газового і кислотно-лужного стану (КЛС) крові та рівня лактату; дослідження загального холестерину (ЗХ); тригліцеридів; ліпопротеїдів високої щільності; рівня гемоглобіну, гематокриту, електролітів (K^+ , Ca^{++} , Na^+); рівень інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) та визначення рівня С-реактивного білка (СРБ);

– для кількісної оцінки потреби в серцево-судинній підтримці у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, а також для прогнозування клінічного результату, в роботі розраховуються вазоактивний інотропний показник (ВІП);

– для узагальнення результатів проведеного дослідження та визначення його достовірності, використовувалися аналітико-статистичні та математичні методи обробки за допомогою програм Microsoft Excel 12,0 та «Statistica-6.1» (лец. № GGHGGJ7TUABC4RGRHKLK - 2015 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. У результаті проведених досліджень, вперше в Україні вивчені, узагальнені і систематизовані госпітальні ускладнення при проведенні черезшкірних рентгенендоваскулярних процедур у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу, та виявлені незалежні предиктори летальності.

В ході проведеної роботи вперше виявлена і описана релівантність визначення С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 в якості маркерів перебігу

гострого коронарного синдрому та їх діагностична цінність для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу.

На підставі проведених досліджень, вперше виявлена та описана залежність рівня С-реактивного білка та рівня інтерлейкіна-6 від тяжкості ішемії міокарда, що може бути прогностичною ознакою в оцінці ступеня ураження серцевого м'яза.

Вперше виявлена кореляційна залежність між значеннями СРБ та рівнем інтерлейкіна-6, яка спостерігалася у пацієнтів з ГІМ 1-го типу на протязі першої доби перебування в клініці, що має певну актуальність в процесі розвитку гострого коронарного синдрому.

На основі вивчення структури ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень були визначені найбільш значущі незалежні предиктори, асоційовані з 90-денною летальністю при виконанні рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу.

Принципово новими є підходи до вивчення ефективності використання ЕКМО при проведенні рентгенендоваскулярних ангіографічних процедур у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, ускладненим кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

Вперше виявлено та описано прогностично значимі фактори, що визначають необхідність використання ЕКМО при проведенні черезшкірної ендоваскулярної реканалізації КА у пацієнтів з ІХС, у яких коронарна ревазуляризація проводилася на тлі нестабільної гемодинаміки, або при наявності у них кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

В результаті проведених досліджень, були виявлені прогностичні фактори виживання у пацієнтів з кардіогенним шоком при використанні ЕКМО і предиктори успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної ревазуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень вдосконалені показання, що до використання ЕКМО при проведенні рентгенендоваскулярних коронарних ревазуляризацій у пацієнтів з гострим

коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу на тлі кардіогенного шоку, яка відрізняється від попередніх патогенетичним обґрунтуванням та глибоким аналізом ускладнень і факторів ризику.

В роботі вперше надано спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому, який передбачає проведення під час госпіталізації загальноприйнятого клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові для визначення відстроченої 3-місячної летальності.

В ході виконання дослідницької роботи в клінічну практику було впроваджено методику дистанційного ішемічного прекодиціонування і доведена її ефективність на групі пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому. У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу, яким використовувалася дана методика, фіксувалося зменшення площі інфарктної зони у середньому на $31,23 \pm 3,5\%$ ($p=0,002419$), для підтримки адекватної гемодинаміки після проведення стентування, використовувалися менші дози адреноміметичних препаратів і фіксувалася менша кількість випадків аритмій на 8,8%. 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 кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) при проведенні черезшкірної ангіографічної реваскуляризації до 43,5%.

На підставі вивчення ускладнень, що виникають при проведенні черезшкірних ендоваскулярних процедур з використанням ЕКМО у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу на тлі кардіогенного шоку, розроблені практичні рекомендації, що до використання даної

екстракорпоральної методики, що в свою чергу дало можливість успішно оперувати пацієнтів з ІХС високої групи ризику.

Дані, отримані в процесі виконання даної роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, впроваджені в практику клінічних заходів ДУ «Інститут серця МОЗ України», Центр невідкладної та інтервенційної кардіорадіології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, відділення анестезіології та інтенсивної терапії (кардіологічне) Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, в навчальний процес кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Результати дослідження відображені в деклараційному патенті на винахід.

Особистий внесок здобувача. Дисертант спільно з науковим керівником обрали напрямок дослідження, самостійно проведений патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури за темою дослідження. Автором визначена програма досліджень, самостійно проведені клінічні дослідження, здійснено аналіз і статистична обробка отриманих даних, сформульовані висновки дисертації. Йому належить головна роль у підготовці усіх наукових публікацій.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Дзюба Д.О., Дружина О.М., Ковтун Г.І., Лоскутов О.А., Маруняк С.Р., Поступальский О.М., Тодуров Б.М., Фуркало А.С., Хохлов А.В., спільно з якими проведені дослідження.

У наукових працях, які були опубліковані у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на наступних наукових форумах: Конгрес Анестезіологів України (14 - 16 вересня 2017 р.); Дев'ятий Британсько-Український Симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії (19-22 квітня 2017 р.); 29-й Щорічний конгрес Всесвітнього товариства Серцево-судинної та торакальної хірургії (Софія, Болгарія, 2019 р.).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 друкованих праць, у тому числі 3 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, у яких можуть бути опубліковані основні результати

кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата або доктора наук.

Результати роботи опубліковані у 3 міжнародних наукових виданнях, серед яких 1 журнальна стаття, що входить до наукометричної бази SCOPUS Q2.

Отримано 1 деклараційний патент України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів і методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 136 посилань (16 кирилицею, 120 латиницею). В якості ілюстрацій до роботи додаються 19 таблиць, 18 рисунків.

РОЗДІЛ 1

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні уявлення про прекондиціонування, як метод кардіопротекції

Більше 1,4 мільйона пацієнтів у всьому світі щорічно госпіталізуються з гострим коронарним синдромом; в однієї третини цих пацієнтів констатується STEMI [40]. При цьому, швидке відновлення коронарного кровотоку має вирішальне значення для порятунку ішемізованого міокарда [41]. Як було показано в ряді робіт, такі реперфузійні стратегії, як первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) і тромболізіс, знижують смертність і сприяють зменшенню зони інфаркту. Однак сама по собі реперфузія може привести до небажаних явищ [42].

Як продемонстрували свого часу Yellon D.M. і співавт., різка реперфузійна терапія може викликати порушення скоротливості міокарда (оглушення міокарда), шлуночкові аритмії і мікросудинну дисфункцію [43]. Результатом даного реперфузійного пошкодження може стати некроз кардіоміоцитів і розвиток постінфарктної серцевої недостатності [44]. І на сьогоднішній день, безперечним є той факт, що профілактика реперфузійного ушкодження та мінімізація викликаної «реперфузійним феноменом» постінфарктної серцевої недостатності, є невід'ємною частиною всієї стратегії інтенсивної терапії ІМ [44].

Свого часу Murry S.E. і співавт. провели експеримент на тваринах, який полягав в накладанні на лапи собак манжети для вимірювання тиску з подальшим проведенням чотирьох п'яти-хвилинних циклів інфляції манжети [45]. Результати їх дослідження дозволили припустити, що множинні ангінальні епізоди, які часто передують інфаркту міокарда, можуть мінімізувати клітинну загибель після коронарної оклюзії і, таким чином, дозволяють домогтися кращих результатів після

проведення реперфузійної терапії [45]. Дана процедура захисту міокарда від ішемії і реперфузійного пошкодження отримала назву «дистанційне ішемічне прекодиціонування» [45].

У подальших наукових дослідженнях Abete P. і співавт., продемонстрували, що ішемічне прекодиціонування (ІПК) серця являє собою найпотужніший ендогенний захисний механізм, і по суті є антиішемічною «вакцинацією» [46]. Іншими словами, ІПК є класичним прикладом гормонального ефекту легкого стресу (тобто коротких і множинних ішемічних епізодів), яке виконує роль захисту міокарда від більш тривалих ішемічних епізодів [46].

Питання про патофізіологічні механізми захисту серцевого м'яза після проведення ІПК досі залишається відкритими. У дослідженні Cheng C. і співавт., вивчалася експресія і роль довгої некодуєчої РНК (lncRNA) H19 в прекодиціонуванні міокарда *in vitro* і *in vivo* [47]. Результати цього дослідження показали, що експресія lncRNA H19 була значно підвищена в серцях мишей, яким проводилося прекодиціонування, а блокування H19 знижувало життєздатність клітин. Ці результати також продемонстрували, що lncRNA H19 бере участь у захисті міокарда за допомогою збільшення стабільності білка нуклеїноліна. І як констатують автори роботи, lncRNA H19 може становити потенційну терапевтичну мішень для лікування ушкодження міокарда, а її експресія може бути активована методикою ІПК [47].

У той же час, увагу дослідників стала залучати методика дистанційного ІПК. У клінічних дослідженнях Schmidt M.R. і співавт., було продемонстровано достовірне зменшення розміру інфарктної зони при різних клінічних сценаріях (включаючи гострий STEMI, планове ЧКВ і операцію АКШ), в групі пацієнтів, у яких використовувалася методика дистанційного ІПК [48].

Дослідження Ekeloef S. і співавт., продемонстрували, що дистанційне ІПК знижувало ризик пошкодження міокарда і зони інфаркту після екстреної операції з приводу перелому стегна: інфаркт міокарда був зафіксований у 3% пацієнтів у групі дистанційного ІПК і у 7% пацієнтів в контрольній групі [28]. Однак, як

вказують автори, статистичних даних було недостатньо, щоб зробити чіткі висновки про відмінності між групами для інших вторинних клінічних результатів [28].

На позитивну роль дистанційного ІПК вказує у своєму дослідженні Candilio L. і співавт., котрі продемонстрували, що застосування даної методики дозволило знизити частоту післяопераційної фібриляції передсердь на 54%, а частоту гострого пошкодження нирок на 48% [30]. При цьому автори дослідження відзначають, що вплив дистанційного ІПК на ці підсумкові показники повинні бути підтвержені в майбутніх дослідженнях [30].

Як вказується в роботі Ломіворотова В.В. і співавт., в основі феномена ІПК лежать дуже складні механізми: вплив короткочасного сублетального стимулу веде до індукованого ішемією викиду ендогенних медіаторів, таких як аденозин, брадикінін, опіоїди, вільні радикали, активації переважно мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів [49]. Це тягне за собою зниження мембранного потенціалу мітохондрії і, як наслідок, закриття потенціал-залежних кальцієвих каналів і запобігання виходу іонів кальцію, загальноновизнаних індукторів апоптозу [49]. Паралельно запускається процес активації специфічних протеїназ, що веде до геномного репрограмування і активація ядерного чинника транскрипції, в результаті чого відбувається синтез цитопротекторних білків теплового шоку і антиоксидантних протеїнів VC12, що згодом забезпечує стійкість клітин до летального при звичайних умовах впливу [49].

Дане положення знайшло підтвердження в дослідженні Venugopal V. і співавт., які показали, що дистанційне ІПК зменшувало абсолютне вивільнення тропоніну Т в сироватці крові обстежених пацієнтів на 42,4% в порівнянні з групою контролю. Як зазначають автори роботи, дистанційне ІПК, викликане короткочасною ішемією і реперфузією руки, зменшує пошкодження міокарда у пацієнтів, які перенесли АКШ, що відкриває можливість використання даної неінвазивної кардіопротективної техніки в клінічній практиці [50].

Разом з тим, в ряді інших робіт повідомлялося про відсутність достовірного позитивного ефекту від ІПК. Так, наприклад, в дослідженні Prasad A. і співавт., не

було отримано відмінностей в частоті міокардіального некрозу, пов'язаного з ЧКВ [51]. В обох досліджених групах (група контролю і група з дистанційним ІПК) не спостерігалось статистично підтверджених відмінностей в показниках смертності, повторного інфаркту міокарда та реваскуляризації ураженої ділянки через 1 рік після виконаної реканалізації [51].

У дослідженнях ефектів ІПК, Ху Х. і співавт., не отримали переконливих даних щодо впливу ІПК на рівень тропоніну у пацієнтів, яким проводилося ЧКВ [52]. Дані цієї роботи продемонстрували відсутність відмінностей між рівнем високочутливого Тропоніну І у пацієнтів контрольної групи і у пацієнтів з дистанційним ІПК.

У дослідженнях ефектів ІПК, Ху Х. і співавт., не отримали переконливих даних щодо впливу ІПК на рівень тропоніну у пацієнтів, яким проводилося ЧКВ [52]. Дані цієї роботи продемонстрували відсутність відмінностей між рівнем високочутливого Тропоніну І у пацієнтів контрольної групи і у пацієнтів з дистанційним ІПК [52].

У системному огляді Cochrane Database також не було знайдено доказів того, що дистанційне ІПК позитивно впливає на клінічні наслідки (вимірювані як сукупна кінцева точка, включно зі смертністю від усіх причин, нефатальний інфаркт міокарда або будь-який новий інсульт, або обидва, оцінені через 30 днів після операції) [31]. Автори огляду констатують, що є докази середньої якості того, що дистанційне ІПК не чинить лікувального впливу на частоту комбінованої кінцевої точки, оціненої через 30 днів після операції [31].

У той же час, в роботах Le Page S. і співавт., вказується, що пацієнти, яким до реваскуляризації міокарда внесли в протокол лікування ІПК, рівень кардіоспецифічних ферментів (Тропонін, МВ-КФК) був значно нижче, при цьому частота виникнення несприятливих серцево судинних подій і смертності також мали менший відсоток в групі з дистанційним ІПК [52].

Слід зазначити, що в 2 великих рандомізованих контрольованих дослідженнях у кардіохірургічних пацієнтів («RIPHeart» - дистанційне ішемічне

прекондиціонування в кардіохірургії і «ERICCA» - ефект дистанційного ішемічного прекодиціонування на клінічні результати у пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування), було показано, що дистанційне ППК не зменшувало частоту серйозних несприятливих кардіальних подій [29,54]. Однак, при цьому, автори дослідження ERICCA відзначають, що подібні результати можуть бути пов'язані з використанням пропофолу для седації пацієнтів групи дослідження, який на думку дослідників може зменшити або «скасувати» ефект кардіопротекції [54].

Позитивний вплив дистанційного ППК було знайдено і для зниження ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії. Як відомо, дане ускладнення нерідко виникає при проведенні рентген-контрастних ангіографічних процедур і пов'язано з підвищеною смертністю і захворюваністю. В результаті досліджень Pranata R. і співавт., було виявлено, що дистанційне ППК є ефективною процедурою для зниження ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії і на думку авторів, має розглядатися як терапевтична стратегія у пацієнтів з помірно-високим ризиком розвитку даного ускладнення [55].

В даний час, відсутні завершені великі рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють ефект дистанційного ППК при проведенні ЧКВ. В умовах планового ЧКВ кілька порівняно невеликих досліджень, таких як дослідження CRISP Stent (дистанційне ішемічне прекодиціонування серця при стентуванні коронарних артерій), показали, що дана методика може знизити частоту перипроцедурного інфаркту міокарда, ішемічних змін ЕКГ, зниження сукупної кінцевої смертності від усіх причин, нефатального ІМ, транзиторної ішемічної атаки і госпіталізації з приводу серцевої недостатності [56]. При цьому, інші дослідження, демонстрували негативні, або суперечливі дані [57].

Таким чином, на сьогоднішній день залишається невирішеним питання про позитивний ефект проведення дистанційного ППК і не існує єдиної точки зору на клінічні переваги / недоліки даної методики. У багатьох дослідженнях, концепція проведення ішемічного прекодиціонування в рутинній практиці все ще не

підтверджена і потребує більш точних даних для використання в клінічній практиці у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

1.2. Прогностичне значення прозапальних цитокінів і білків гострої фази запалення в патогенезі гострого коронарного синдрому

ГКС може стати причиною несприятливих серцево-судинних подій, найбільш серйозним з яких є раптова серцева смерть. В основі цього ускладнення головним чином лежить розрив атеросклеротичної бляшки і наступний тромбоз КА. Нестабільність атеросклеротичної бляшки становить патологічну основу ГКС [58]. Таким чином, виявлення нестабільних бляшок може допомогти в скринінгу пацієнтів з ГКС для своєчасного проведення оперативних втручань, які можуть зменшити або запобігти виникненню несприятливих серцево-судинних подій.

Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження і судинна ендоскопія - це два інвазивних методи дослідження, які можна використовувати для виявлення нестабільної бляшки [59]. Багатошарова комп'ютерна томографія, як неінвазивний метод, в даний час все частіше використовується в клінічній діагностиці ішемічної хвороби серця для вивчення стану коронарних артерій, а також для виявлення бляшок зі стабільним твердим і нестабільним м'яким покриттям [60]. Однак ці методи дослідження не тільки вимагають високоякісного обладнання, але і в даний час занадто дорогі для популяризації. Пошук неінвазивного методу, який можна було б використовувати для виявлення нестабільності бляшки, став широкою внутрішньою клінічною потребою. В цьому відношенні важливий інтерес представляє вивчення запальних медіаторів, таких, як СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, α -TNF тощо.

Ініціювання та прогресування субклінічного атеросклерозу до нестабільності і розриву бляшок при ГКС є складним процесом, обумовлений як накопиченням ліпопротеїнів в судині, так і запаленням [61]. Основні поняття того, що активне запалення відіграє основну роль у виникненні та прогресуванні атеросклерозу, сходять до основоположних спостережень Ross R. і співавт. [62]. Запалення завжди

присутнє протягом всього періоду ГКС, а ступінь його активності тісно пов'язана з нестабільністю покриття бляшки і за висновком авторів, саме вивчення запальних та прозапальних маркерів, може стати в даний час одним з діагностичних і прогностичних чинників клінічного перебігу ГКС [61,62].

1.2.1. Роль С-реактивного білка у формуванні прогнозу клінічного перебігу гострого коронарного синдрому

В роботі Абдрахманова А.І. і співавт., вказується, що підвищена концентрація СРБ під час надходження до стаціонару може бути предиктором поганого прогнозу, а підвищені його базальні рівні можуть бути незалежними прогностичними ознаками коротко- і довгострокових ризиків рецидивуючого інфаркту міокарда або смерті [22]. Дане положення базується на тому, що дестабілізація атеросклеротичної бляшки характеризується високою активністю хронічного запального процесу, що підтверджується, зокрема, збільшенням рівня С-реактивного білка [23]. Підвищення концентрації СРБ в крові більше 5 мг/л може ініціювати експресію Е-селектину і молекул міжклітинної адгезії в ендотеліоцитах, що активізує процеси атерогенезу і викликає прогресування атеросклерозу. Тому СРБ є не тільки значущим фактором запалення, але і маркером нестабільності атеросклеротичної бляшки, схильної до зростання або розриву [23].

Як показали дослідження Mani P. і співавт., рівні СРБ значно вище у пацієнтів з ГКС з нестабільною бляшкою і за статистичними даними, отриманими в дослідженні, такі пацієнти зазвичай мають поганий відстрочений прогноз [63].

Разом з тим, дослідження Rokharel Y. і співавт., які базувалися на даних обстеження 3410 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), отриманими в дослідженнях TRIUMPH (N = 1 301) і VIRGO (N = 2109), показали, що хоча підвищений рівень СРБ через 30 днів після ГІМ був пов'язаний з погіршенням стану здоров'я в нескоректованих аналізах, але не був значним після коригування на супутні захворювання [64]. Дані результати дали підстави авторам припустити, що

СРБ може бути маркером супутніх захворювань, пов'язаних з погіршенням стану здоров'я [64].

С-реактивний білок є запальним біомаркером, який незалежно пов'язаний із майбутніми серцево-судинними подіями при будь-яких рівнях холестерину ліпопротеїнів низької щільності [65]. А його значення, на думку Ridker P.M., є незалежним предиктором короткострокових і віддалених результатів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [66].

У кількох дослідженнях було висловлено припущення, що, подібно рівням холестерину ліпопротеїнів низької щільності, рівні СРБ можуть не тільки прогнозувати ризик небажаних явищ, але також можуть бути важливим маркером для вибору правильної терапії статинами серед населення в цілому і у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [67].

У той же час, викликає інтерес дослідження Лі У. і співавт., які вивчали зв'язок підвищених вихідних рівнів СРБ з ризиком загальної смертності, серцево-судинних захворювань і смертності від раку в загальній популяції [68]. На підставі аналізу 83 995 пацієнтів з 14 досліджень, було встановлено, що підвищені рівні СРБ можуть прогнозувати ризик не тільки серцево-судинної смертності в загальній популяції, але були так само пов'язані з летальними наслідками у пацієнтів з онкологічними захворюваннями і мали статистично недостовірний прогностичний успіх в гендерних популяціях [68].

З іншого боку, слід зазначити, що дослідження поліморфізмів в гені СРБ по Мендельову не показали підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця, незважаючи на наявність помітного підвищення рівня СРБ [64,69]. Це може свідчити про те, що СРБ сам по собі не є причинним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, але служить маркером запального серцево-судинного захворювання, коли воно посилюється в порівнянні з іншими супутніми захворюваннями, такими як ожиріння, стрес, вживання тютюну, діабет, поганий соціально-економічний статус і ішемічна хвороба серця. На думку авторів, це також може пояснити, чому в повністю скоригованих моделях не було залишкової,

незалежної зв'язку між СРБ та результатами стану здоров'я, якщо розглядати їх як для лінійних, так і для нелінійних асоціацій [64,69].

Незважаючи на застосування сучасної медикаментозної терапії і нових методик коронарної реваскуляризації, залишковий ризик ішемічних серцево-судинних подій після ГКС, залишається досить високим і визначення біомаркерів, пов'язаних з цим ризиком, може допомогти в побудові адекватної тактики інтенсивної терапії.

У дослідженні Ridker P.M. і співавт., було показано, що ефективність статинів у зниженні серцево-судинних подій частково корелює з рівнями СРБ під час лікування [70]. Поряд з цим, автори продемонстрували, що у тих пацієнтів, у яких рівень СРБ знижувався в порівнянні з вихідним рівнем в період лікування, мали більш сприятливий прогноз, в порівнянні з тими хворими, у яких рівні СРБ залишалися підвищеними і не були пов'язані з одночасними показниками тропоніну [70].

Незважаючи на ці спостереження, залишається неясним, чи дає зміна рівнів СРБ додаткову прогностичну інформацію. Так в дослідженнях Mani P. і співавт., початкове і подальше підвищення рівнів СРБ протягом 16-ти тижнів після ГКС були пов'язані з більш високим ризиком розвитку серйозних несприятливих серцевих подій, серцево-судинної смерті та смерті від всіх причин [63].

Таким чином, в даний час, багато авторів у своїх дослідженнях показали, що високий рівень СРБ є прогностичною ознакою розвитку несприятливих подій після ГКС [71]. Однак цілий ряд інших досліджень припускають, що рівень СРБ може бути маркером супутніх захворювань, а асоціації з серцевою патологією були статистично значущими після коригування на супутні захворювання пацієнтів. З цього випливає, що вивчення рівня С-реактивного білка в світлі існуючих стандартів моделей оцінки ризику, може дозволити точніше передбачити ймовірність розвитку гострого коронарного синдрому і поліпшити прогноз при цьому стані.

1.2.2. Роль прозапального інтерлейкіну-6, як прогностичного фактора ризику при ГКС

Одним з основних чинників запального каскаду вважається ІЛ-6 [72]. ІЛ-6 є цитокіном, який залучений в запалення судин, ініціювання та прогресування атеросклерозу, а також деградації фіброзної покришки, що сприяє нестабільності бляшок [73]. У той же час, ІЛ-6 вважається одним із маркерів місцевого запалення коронарних артерій і периферичного кровотоку і може бути виявлений при високих концентраціях в ліпідних комплексах атеросклеротичної бляшки [74].

ІЛ-6 являє собою подвійний функціональний цитокін і надає свою біологічну дію через два сигнальні шляхи: класичний сигнальний шлях через мембранозв'язаний рецептор ІЛ-6R, який відповідає за протизапальну дію і транс-сигнальний шлях через розчинний sІЛ-6R, який бере участь в прозапальних процесах [75]. ІЛ-6 є повсюдним і секретується усіма типами клітин, в тому числі фібробластами, ендотеліальними клітинами і кардіоміоцитами [76]. При цьому, як повідомляє Yuan S.M., некротична загибель клітин збігається з активацією ІЛ-6, опосередкованої NF- κ B і p38MAPK [75]. У дослідженнях інших авторів підкреслюється, що у щурів при міокардіальних ішемічно-реперфузійних пошкодженнях, індукується виділення ІЛ-6, який в свою чергу індукує кардіоміоцитарний апоптоз через індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) [77,78].

Як вказується в наукових роботах, ІЛ-6 бере участь в розвитку ішемічної хвороби серця і був значно виражений у пацієнтів з нестабільною стенокардією з несприятливими наслідками [75].

За даними De Gennaro L. і співавт., ІЛ-6 та інші цитокіни були значно збільшені у пацієнтів з ГКС [79]. Інші дослідження показали, що концентрація ІЛ-6 в плазмі у пацієнтів з ГКС була пов'язана з ризиком серйозних коронарних подій [80]. Проте, за даними інших досліджень, взаємозв'язок між ІЛ-6 і ГКС не є доведеним. Так, наприклад, дослідження Sarrafzadegan N. показало, що рівні ІЛ-6 у пацієнтів з нестабільною стенокардією були значно вище, ніж у пацієнтів з ГКС

(102,4±1,9 проти 224,6±3,6, $p = 0,007$) [81]. Отже, зв'язок між ІЛ-6 і ГКС потребує подальшого уточнення

Дослідження Cimmino G. і співавт. продемонстрували, що СРБ і ІЛ-6 можуть відображати інтенсивність запалення бляшок і передбачати їх розрив [82]. До того ж в роботі Elbadawya T.H. і співавт. показано, що більш високі концентрації ІЛ-6 пов'язані з погіршенням стану судин у осіб без клінічного атеросклерозу і ризиком можливого розвитку інфаркту міокарда [83].

Також було показано, що у пацієнтів з STEMI, ІЛ-6 активується в місці коронарної оклюзії [84]. Авторами інших робіт було висловлено припущення, що концентрація ІЛ-6 може бути корисна для виявлення тих пацієнтів з нестабільною коронарною хворобою, які можуть отримати більше користі з інвазивної стратегії [85].

Інтерес до ІЛ-6 в якості потенційної терапевтичної мішені підтверджується рандомізованими дослідженнями Vaschiega V.C. і співавт., які показали, що передача сигналів через рецептор ІЛ-6 безпосередньо пов'язана з розвитком ішемічної хвороби серця [86]. Більш того, дослідження Cleveland O. і співавт. продемонстрували, що блокада рецептора ІЛ-6 тоцілізумабом послаблює запалення і знижує перипроцедуральне підвищення рівня тропоніну у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST [87].

Разом з тим, активація цитокінової ланки запалення відіграє важливу роль в дестабілізації атеросклеротичної бляшки, атеротромбозу, постішемічної регенерації і ремоделюванні міокарда. Однак, дослідження Шальнев В.І. і співавт., не відзначили позитивного зв'язку між вмістом ІЛ-10 в плазмі крові і клінічним перебігом захворювання [24]. Рівень ІЛ-10 підвищувався до 14 діб як у хворих з неускладненим, так і ускладненим перебігом ГКС. Статистичний аналіз з використанням логістичної регресії не виявив достовірного зв'язку між динамікою ІЛ-10 і подальшим клінічним перебігом захворювання [24]. Разом з тим, в роботі Мазуров В.І. і співавт., відзначається, що в перші 14-ть діб ГКС визначається значне підвищення вмісту ІЛ-8 в плазмі крові [25]. При цьому, як відзначають автори, більш високі значення вмісту ІЛ-8 в гострому періоді захворювання

відзначені у хворих з великим некротичним ураженням міокарда і в групі хворих з ускладненим перебігом ГКС [25].

При вивченні показників ІЛ-6, як прогностичного фактора ризику при розвитку у пацієнтів ГКС, Fanola C.L. і співавт., продемонстрували, що пацієнти в найвищому квартилі ІЛ-6 мали більш високий ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій і серцево-судинної смерті або серцевої недостатності [26]. Після подальшого коригування на біомаркери (високочутливий С-реактивний білок, активність ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2, високочутливий тропонін І і натрійуретичний пептид В-типу), ІЛ-6 залишався в значній мірі пов'язаним з ризиком серйозних несприятливих серцево-судинних подій [26].

Ці дані підтверджують значимість подальшого вивчення ІЛ-6 в якості потенційної терапевтичної мішені у пацієнтів з нестабільною ішемічною хворобою серця.

Однак зв'язок ІЛ-6 з наслідками у пацієнтів після ГКС залишається в повному обсязі невизначеним. Цей взаємозв'язок залишається важливим через інтерес до ІЛ-6 і СРБ в якості потенційної терапевтичної мети.

Ще однією відкритою темою залишається питання про спільне визначення рівнів СРБ і ІЛ-6 для поліпшення оцінки прогнозу ГКС, в порівнянні з одиничним визначенням кожного показника окремо.

Таким чином в даний час актуальним є вивчення і виявлення прогностичної значимості імунозапальних медіаторів, особливо при нестабільній стенокардії, що супроводжується дестабілізацією атеросклеротичної бляшки.

1.3. Методи інтенсивної терапії гострого коронарного синдрому

Незважаючи на десятирічні зусилля, спрямовані на поліпшення результатів лікування ГІМ, рівень смертності при даній нозології, особливо у підгрупі пацієнтів з кардіогенний шоком (КШ), залишається високим. При цьому рівень смертності в даній когорті визначається в межах від 47,9% до 80% [88], а на кожному 10-хвилинну затримку ЧКВ, доводиться 3,3 додаткових випадки смерті на 100

пацієнтів [89]. Ці дані переконливо свідчать про те, що термінова реканалізація інфаркт-залежної КА (ІЗА), в даний час є ключовим методом лікування пацієнтів з ГКС і ГІМ.

На сьогоднішній день дані про тромболітичну терапії не змогли продемонструвати поліпшення виживаності у пацієнтів з ГІМ, ускладненим КШ [88,89,90]. А застосування тільки медикаментозної терапії у пацієнтів з КШ при ГІМ дає невтішні результати, при цьому рівень смертності в стаціонарі може перевищувати 80%, і як вказують Shaukat A. і співавт., в цих випадках механічні пристрої підтримки кровообігу можуть підвищити продуктивність міокарда і системну перфузію [35].

Гемодинамічна підтримка після STEMI є найбільш важливою для виживання і збереження серцевої функції [91]. Історично, це складалося з медикаментозної підтримки за допомогою інотропів, вазопресорів і механічної підтримки кровообігу за допомогою внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК) [92]. Однак, для лікування пацієнтів з STEMI в поєднанні з кардіогенним шоком, тільки швидкої реваскуляризації і використання перерахованих вище методів інтенсивної терапії може бути недостатньо.

Внутрішньоаортальна балонна контрапульсація до недавнього часу широко використовувалася для цих пацієнтів, але в даний час не є терапією вибору. Дане положення ґрунтується на останніх настановах, які були викладені в дослідженні SHOCK-2 [93].

У доповненні до цього, Кокрейновське дослідження констатувало, що методика внутрішньоаортальної балонної контрапульсації не показало доказів переваг виживання у пацієнтів з постінфарктним кардіогенним шок у пацієнтів, яким було виконано ЧКВ [94]. Виходячи з цих даних, вказують автори, використання внутрішньоаортальної балонної контрапульсації більше не є терапією вибору для лікування пацієнтів з інфаркт-пов'язаним кардіогенним шоком і «... Швидше, використання даної методики засноване на особистому досвіді, вирішенні лікаря і конкретних обставин окремих пацієнтів» [94].

Навпаки, пристрої ранньої механічної підтримки кровообігу, такі як ЕКМО, показали позитивні результати в поєднанні з ЧКВ [95].

1.3.1. Екстракорпоральні методи гемодинамічної підтримки у лікуванні гострого коронарного синдрому, ускладненого кардіогенним шоком

В останні роки в клінічній практиці значно збільшилося використання ЕКМО, яка стала ефективною методикою в лікуванні пацієнтів з тяжкою серцевою і легеневою дисфункцією, резистентної до традиційної терапії [32,33].

Використання ЕКМО під час ЧКВ у пацієнта з високим ризиком було вперше повідомлено в 1989 році Тауб J.O. і співавт. [96]. Як вказує Марк J.R. і співавт., реваскуляризація за допомогою ЧКВ у поєднанні з підтримкою ЕКМО безпечна і технічно здійсненна у пацієнтів з ІХС [97]. Загальноприйнято, що АКШ є процедурою вибору у пацієнтів з високим ризиком, оскільки може забезпечити більш повну реваскуляризацію і більший термін прохідності КА. Проте, у деяких пацієнтів з високим ризиком коморбідних патологій, операція АКШ може нести високий хірургічний ризик. У цих ситуаціях ЧКВ при підтримці ЕКМО може бути альтернативним лікуванням на противагу АКШ [97].

Як вказує в своїх роботах Оувенеел D.M. і співавт., ЕКМО є ефективним методом гемодинамічної підтримки у таких важких пацієнтів [98]. Більш того, ЕКМО може забезпечити гемодинамічну підтримку у пацієнтів не тільки з серцевою, але і з можливою супутньою дихальною недостатністю [99]. У цих випадках комбінується можливість забезпечення адекватного кровообігу за допомогою ламінарного кровотоку в аорті і одночасної оксигенації крові пацієнта через оксигенатор. При цьому, в ідеальних умовах може створюватися кровотік до 7 л/хв. [99].

Однак, на думку Лі X. і співавт., запуск ЕКМО до початку ЧКВ може затримати час початку реканалізаційної терапії від «дверей до балона». До того ж, використання ЕКМО пов'язано з підвищеним споживанням кисню міокардом і ризиком розвитку емболічних ускладнень і кровотеч [100].

Даних, доступних в науковій літературі, що висвітлюють результат і ускладнення використання ЕКМО при ЧКВ на тлі ІМ з елевацією сегмента ST, досить не багато, і на думку Lee W.C. і співавт., вони не мають достатньої статистичної потужності, хоча і показують багатообіцяючі результати [101]. Саме тому, в даний час, дуже важливим є дослідження результатів лікування таких пацієнтів.

В інтенсивній терапії кардіогенного шоку в деяких випадках використовуються системи для допоміжного кровообігу типу «Impella». Дана система встановлюється шляхом стандартної катетеризації доступом через стегнову артерію і являє собою аксіальний насос, що перекачує кров з лівого шлуночка в висхідний відділ аорти. Залежно від моделі може прокачувати від 2,5 до 4 л крові на хвилину [102].

У одноцентровому ретроспективному дослідженні, яке було проведено у 54 пацієнтів, з механічними пристроями підтримки кровообігу, виживаність протягом 6 місяців після проведеної процедури склала 87% [103]. При цьому, судинні ускладнення виникли у 13% пацієнтів. Таким чином за висновком авторів даної роботи, використання подібного типу пристроїв обмежено через проблеми з імплантацією (потрібна транссептальна пункція), а також ризик кровотеч і судинних ускладнень [103].

Amin A.P. і співавт., опублікували результати аналізу бази даних Premier Healthcare Database, в яку входило 48306 пацієнтів з 432 клінік, у яких в період з 2004 по 2016 рр. використовувалися пристрої механічної підтримки кровообігу - Impella або ВАБК [104]. За вивчений період, у кагорти пацієнтів з кардіогенним шоком, пристрої Impella було використано в 9,9% випадків. Частота використання Impella сильно варіювала між клініками - діапазон становив більше, ніж в 5 разів [104]. В значній мірі між клініками варіювала також смертність і частота несприятливих подій (кровотеч, інсультів, гострого ниркового пошкодження) при використанні цього пристрою. Як констатували автори, в клініках, які частіше використовують Impella, частота ускладнень і вартість лікування була вищою [104]. При проведенні аналізу з поправкою на клініку, рік і супутні фактори ризику

виявилося, що застосування пристрою Impella асоціювалося зі збільшенням ризику смерті (OR 1.24; 95% ДІ 1.13-1.36), кровотеч (OR 1.10; 95% ДІ 1.00-1.21) і інсульту (OR 1.34 (95%CI 1.18-1.53), а також була виявлена тенденція до збільшення ризику гострого ниркового пошкодження (OR 1.08; 95% ДІ 1.00-1.17) в порівнянні з ВАБК [104].

На думку Shebani S.O. і співавт., накопичений досвід в області екстракорпоральних технологій дозволяє розглянути можливість використання ЕКМО як гемодинамічно стабільну платформу для полегшення складних хірургічних операцій або інтервенційних кардіологічних процедур [34]. Причому, як показує Esper S.A. і співавт., підключення ЕКМО до початку проведення черезшкірного коронарного втручання асоціюється з більш кращими прогнозами [99].

У дослідженні Shaukat A. і співавт., були вивчені клінічні наслідки раннього і відстроченого післяопераційного періоду у пацієнтів, які перенесли складні черезшкірні коронарні втручання високого ризику з підтримкою вено-артеріальної ЕКМО [35]. Автори встановили, що ЕКМО була успішно відключена у всіх обстежених пацієнтів при відсутності випадків летальності [35].

В роботі Huang C.C. і співавт. були проаналізовані клінічні наслідки у 46 пацієнтів з STEMI, яким була проведена черезшкірна коронарна ангіопластика [36]. В результаті було встановлено, що використання ЕКМО перед ангіографічними процедурами у пацієнтів високої групи ризику покращує як короткострокові, так і віддалені результати і є розумною і безпечною стратегією [36].

Nichol G. і співавт. розглянули 84 дослідження у 1494 пацієнтів з кардіогенний шоком та/або зупинкою серця, інтенсивна терапія яких включала ЧКВ з підтримкою ЕКМО, і показали загальну виживаність на рівні 50% [105]. Аналогічний більш пізній аналіз Такаюама Н. і співавт., виявив 49% виживання при підтримці кровообігу з ЕКМО [106]. Дані факти дозволили авторам зробити висновок, що в нинішню епоху, приблизно половина пацієнтів, які потребують механічний пристрої для підтримки кровообігу, при розвитку у них рефрактерного до медикаментозної терапії кардіогенного шоку, можуть вижити [106].

Однак у науковій літературі, присвяченій цьому питанню, зустрічаються і суперечливі дані. Так Sajjad M. і співавт., представили досвід застосування ЕКМО у 19 дорослих пацієнтів з КШ на тлі ГІМ. При цьому, як відзначають автори, загальна 30-ти денна летальність склала 94,7%, а виживання до моменту виписки фіксувалося на рівні 5,26% [107]. Таким чином, автори вважають, що застосування вено-артеріальної ЕКМО у цієї групи пацієнтів не ефективно і призводить лише до збільшення термінів перебування у відділенні інтенсивної терапії та витрат на лікування [107].

Як вказують Ganyukov V.I. і співавт., оскільки на даний час не існує великих рандомізованих контрольованих досліджень з використанням ЕКМО для пацієнтів з кардіогенним шоком, думка європейських експертів щодо реваскуляризації з підтримкою ЕКМО не з'ясована [108].

У той же час, немає достатніх доказів щодо безпеки та ефективності ЕКМО під час ЧКВ у пацієнтів з високим ризиком можливих ускладнень, але без кардіогенного шоку. Таким чином, поточні рекомендації які розглядають ЕКМО при ЧКВ не мають достатньої доказової бази [109].

Вважається, що використання ЕКМО обмежено технічною складністю процедури і необхідністю залучення цілої перфузіологічної бригади і тому рідко використовується у відділеннях рентгенендоваскулярних методів лікування. Крім того, одним з основних обмежень ЕКМО є те, що лівий шлуночок ефективно не розвантажується, і це призводить до більш високої напруги його стінки. Теоретично це може мати негативні наслідки для захисту міокарда, які можуть бути зменшені за допомогою комбінації ЕКМО та Impella [108].

Однак, в останні роки, наприклад в США, спостерігається значне збільшення в використанні механічних пристроїв підтримки кровообігу з 1,3% серед усіх ЧКВ в 2004 році до 3,4% у 2012 році [110].

У дослідженнях Vakhtiaru F. і співавт., було продемонстровано, що від 50% до 75% хворих з рефрактерним кардіогенним шоком можуть бути врятовані за допомогою підключення ЕКМО, яка на думку авторів, в сучасних умовах, є

високоєфективною методикою підтримки адекватного серцевого викиду і корекції гемодинаміки [111].

Однак, у цій науковій літературі, рандомізованих досліджень, в яких вивчалася б ефективність ЕКМО в терапії КШ, поки представлено недостатньо.

Як зазначає Корнелюк Р.А. і співавт., при всіх позитивних якостях, методика ЕКМО може супроводжуватися і цілим рядом серйозних ускладнень [112]. На думку авторів, факторами, які найбільшою мірою формують госпітальну летальність, є - ішемія нижньої кінцівки, гостре ниркове пошкодження і неврологічні ускладнення [112].

За даними наукової літератури, найбільш частим ускладненням під час проведення ЕКМО є кровотеча, частота розвитку якої становить від 10% до 30% [37]. Частота реєстрації неврологічних ускладнень за даними різних авторів варіює від 4% до 41% [38]. Інтракраніальні крововиливи відбуваються приблизно в 10% - 15% випадків [39].

За даними мета-аналізу, проведеному Cheng R. і співавт., яке охоплювало 12 досліджень і 1866 пацієнтів, було встановлено, що частота ускладнень при проведенні ЕКМО у пацієнтів з КШ включала в себе: ішемію нижніх кінцівок - 16,9% (від 12,5% до 22,6%); ампутацію нижньої кінцівки - 4,7% (від 2,3% до 9,3%); неврологічні ускладнення - 13,3% (від 9,9% до 17,7%); гостре пошкодження нирок - 55,6% (від 35,5% до 74,0%); значима кровотеча з місця канюляції - 40,8% (від 26,8% до 56,6%); важка інфекція - 30,4% (від 19,5% до 44,0%) [113].

Високий відсоток ускладнень наводиться і в ретроспективному аналізі Бокерія Л.А. і співавт. які повідомляють, що 50 пацієнтів (78,1% випадків), яким було підключено ЕКМО – померли (52 під час проведення процедури ЕКМО і 12 – після деканюляції) [114]. Як відзначають автори роботи, ускладнення, які спостерігаються в ході лікування включали в себе: ниркову недостатність (21%), внутрішньочерепні крововиливи (11%), стійку гостру серцеву недостатність (ГСН) (23%), реторакотомію з приводу кровотечі (19%), сепсис (11%), синдром внутрішньосудинного згортання і тромбоутворення (14%) [114].

З одного боку, дані ускладнення обмежують використання ЕКМО в клініці. У той же час, з іншого боку, як вказує Makdisi G. і співавт., у більшості випадків, дані ускладнення є наслідком стану, що викликав необхідність підключення до терапії ЕКМО, а не ускладнення самої методики [39].

Однак наявність подібного роду ускладнень і висока вартість лікування в умовах відсутньої потужної доказової бази, спонукають клініцистів ретельно розглядати доцільність використання ЕКМО як методу кардіореспіраторної підтримки в кожному конкретному випадку.

Таким чином, узагальнення досвіду використання ЕКМО при кардіальній дисфункції, яка розвивається у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при проведенні рентгенендоваскулярної реваскуляризації міокарда і створення переконливої доказової бази, є в даний час актуальною і нагальною проблемою.

Висновки до розділу 1.

Виходячи з аналізу сучасної літератури, присвяченої проблематиці прогнозування клінічного перебігу, методиці прекодиціонування та інтенсивної терапії гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST, викладеного в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

– на сьогоднішній день залишається невирішеним питання про позитивний ефект проведення дистанційного ІПК і не існує єдиної точки зору на клінічні переваги/недоліки даної методики. У багатьох дослідженнях, концепція проведення ішемічного прекодиціонування в рутинній практиці все ще не підтверджена і потребує більш точних даних для використання в клінічній практиці у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

– в даний час, багато авторів у своїх дослідженнях показали, що високий рівень СРБ є прогностичною ознакою розвитку несприятливих подій після ГКС. Однак цілий ряд інших досліджень припускають, що рівень СРБ може бути маркером супутніх захворювань, а асоціації з серцевою патологією були статистично значущими після коригування на супутні захворювання пацієнтів. З

цього впливає, що вивчення рівня С-реактивного білка в світлі існуючих стандартів моделей оцінки ризику може дозволити точніше передбачити ймовірність розвитку гострого коронарного синдрому і поліпшити прогноз при цьому стані.

– в даний час актуальним є вивчення і виявлення прогностичної значимості імунозапальних медіаторів, особливо при нестабільній стенокардії, що супроводжується дестабілізацією атеросклеротичної бляшки.

– узагальнення досвіду використання ЕКМО при кардіальній дисфункції, яка розвивається у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при проведенні рентгенендоваскулярної ревазуляризації міокарда і створення переконливої доказової бази, є в даний час актуальною і нагальною проблемою.

Всі вищезазначені факти диктують необхідність подальшого вивчення і вдосконалення методик профілактики, прогнозування та інтенсивного лікування ускладнень, що виникають у пацієнтів з ГКС, в тому числі і при проведенні рентгенендоваскулярних методів реканалізації.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених пацієнтів

У дослідження ввійшло 162 пацієнта з ІХС, яким на базах ДУ «Інститут серця МОЗ України» та Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, проводились діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури, в тому числі рентгеноендоваскулярну коронарну ангіопластику, інтенсивну терапію ГКС та кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості (IV клас за Killip, рубрика I50.1 за МКХ-10)).

Серед всієї когорти пацієнтів у дослідження ввійшло 118 чоловіків та 44 жінок, з середнім віком $66,7 \pm 6,8$ років та з середньою вагою $88,05 \pm 19,4$ кг (табл. 2.1).

Усі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому у клініках для даної категорії хворих, який був схвалений Комітетами з етики ДУ «Інститут серця МОЗ України», та Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС. На участь у дослідженні пацієнти давали усну та письмову згоду.

90 пацієнтів (55,6%) мали в анамнезі ІМ. Клінічна характеристика пацієнтів представлена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика обстеженої групи пацієнтів (N = 162).

Клінічні дані	Кількість пацієнтів / показники	%
Вік (років)	$66,7 \pm 6,8$ (від 60 до 74)	–
Вага (кг)	$88,05 \pm 19,4$ (від 69 до 108 кг)	–
ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$27,75 \pm 2,5$	–
Стать (чол./ жін.)	118/44	72,8/27,2

Продовж. табл.2.1.

Клінічні дані	Кількість пацієнтів/показники	%
Тривалість захворювання:		
– до 1 року	37	22,8
– від 1 до 2 років	45	27,8
– від 3-х до 4-х років	54	33,3
– понад 5 років	26	16,05
ТГ (ммоль/л)	1,73±1,3	–
ІМ у анамнезі	90	55,6
АГ I-III ступені	114	70,4
Куріння	94	58,02
ЦД 2 типу	30	18,5
Недостатність кровообігу по NYHA:		
– II ФК	28	17,3
– III ФК	35	21,6
– IV ФК	69	42,6
КШ	30	18,5
Прогресуюча стенокардія	134	82,7
Порушення ритму	34	20,99

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тригліцериди; ІМ – інфаркт міокарда; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет II типу; КШ – кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості); ФК – функціональний клас.

У 42 (25,9%) хворих була діагностована постінфарктна аневризма лівого шлуночка (ЛШ).

Для оцінки ступеню серцевої недостатності у пацієнтів, нами використовувалась класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA).

У 104 обстежених хворих (64,2%) була виявлена недостатність кровообігу III - IV функціонального класу (ФК) за NYHA. А у 30 (18,5%) пацієнтів – кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) (табл.2.1).

При аналізі ЕКГ у пацієнтів, які були включені в дану роботу, нами були виявлені порушення ритму у вигляді: шлуночкової екстрасистолії у 12 (7,4%) пацієнтів; фібриляції передсердь – у 22 (13,6%) хворих (табл.2.1).

Гіпертрофія міокарда ЛШ виявлена у 49 (30,2%) хворих.

При рентгенологічній оцінці стану малого кола кровообігу, у 51 (31,5%) пацієнтів були відзначені ознаки пневмосклерозу, а у 99 (61,1%) пацієнтів – ознаки застою у малому колі кровообігу.

При діагностики ГКС, обов'язково враховувалися зміни в показниках кардіоспецифічних ферментів: зростання МВ-КФК більш ніж у три рази відносно референтних значень, зростання ТnI (тропоніну I) більше, ніж 0,15 нг/мл.

Стенокардія напруги діагностувалась у пацієнтів, у яких вперше виникла стенокардія, та при прогресуванні функціонального класу стенокардії протягом попередніх місяців (з рівнем тропоніну I менше ніж 0,15 нг/мл).

При діагностиці ГІМ 1-го типу (рубрика I21.0–I21.3 за МКХ-10) враховувалися: клінічні дані (інтенсивний ангінозний напад, що не купірувався більше ніж за 30 хв.); дані ЕКГ (наявність патологічного зубця Q, підвищення сегмента ST мінімум на 2 мм від ізолінії або його депресія більш ніж на 2 мм, інверсія зубця T); показниках клінічного аналізу крові: підвищення рівня ферментів у сироватці крові (Тропонін I, МВ - КФК, АСТ, ЛДГ)); дані УЗД серця (виявлення зон акінезії). Зразки крові для визначення рівня ферментів бралися при поступленні, через 6, 12 і 24 години після інтервенційної процедури. Середній час надходження хворих до відділення від початку симптомів розвитку ГІМ 1-го типу складав $115,4 \pm 37,4$ хв.

Площа ІМ визначалася у відсотковому відношенні від площі всього міокарда при проведенні пацієнтам МРТ сканування з третьої по шосту добу після проведеної рентгеноендоваскулярної коронарної реканалізації [115]. При цьому,

площа ураження міокарда лівого шлуночка у обстежених пацієнтів при підрахунку QRS-індексу становила у середньому $20,4 \pm 1,2\%$.

Критеріями виключення із дослідження були: прогресуюча ниркова недостатність, дисфункція печінки, гостра та хронічна інфекція, хірургічні втручання та травми протягом 3 місяців, запалення, анемія, захворювання периферичних судин, підозри на системні тромботичні захворювання та вагітність, діабет та рак, дисфункція щитоподібної залози та аутоімунні захворювання.

З огляду на велике різноманіття ускладнень і різноманітність клінічних форм ІХС, кожному методологічному аспекту, який досліджується 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. Нижче представлена характеристика пацієнтів, які були набрані відповідно до завдань розділів.

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, куди увійшли пацієнти з ознаками атеросклерозу, без клінічних проявів стенокардії, які проходили планове поліклінічне обстеження в ДУ «Інститут серця МОЗ України»; пацієнти зі стабільною стенокардією – 20 хворих; пацієнти з нестабільною стенокардією – 20 чоловік і пацієнти з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) 1-го типу – 23 обстежених.

Для дослідження клінічних і кардіопротекційних ефектів дистанційного ішемічного прекодиціонування при проведенні ЧКВ, нами було обстежено 58 пацієнтів (табл. 2.2) з важкими формами клінічного перебігу ГКС: наявність затяжного (понад 20 - 30 хв.) ангінозного нападу, який супроводжувався коливаннями артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), гіпосистолією, життєвоzagрожуючими аритміями, з наявністю гемодинамічних розладів, ознаками набряку легень, наявністю тканинної гіперфузії. При цьому,

в групу хворих, у яких була використана методика дистанційного ІПК увійшло 30 пацієнтів (табл.2.2). В контрольну групу увійшли 28 пацієнтів з ГКС, яким проводилося медикаментозне та інтервенційне лікування за традиційними протоколами (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Загальна характеристика пацієнтів для дослідження клінічних і кардіопротекційних ефектів дистанційного ішемічного прекодиціонування (N=58).

Характеристика	Група	
	КГ (n=28)	Група дистанційного ІПК (n=30)
Вік (років)	65,7±5,4	68,1±6,9
Стать (ч/ж)	19/9	23/7
ІМТ (кг/м ²)	24,3±4,8	26,3±3,5
АГ (n (%))	11 (39,3%)	14 (46,7%)*
Діабет (n (%))	6 (21,4%)	7 (23,3%)
Куріння (n (%))	11 (39,3%)	12 (40,0%)
ХСН ІІБ (n (%))	19 (67,86%)	21 (70,0%)
ІМ у анамнезі (n (%))	10 (35,7%)	11 (36,7%)
Попередні напади стенокардії (n (%))	8 (28,6%)	10 (33,3%)
ЗХ (ммоль/л)	4,3±0,5	5,4±0,6
ТГ (ммоль/л)	1,7±0,2	1,6±0,4
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,7±0,3	3,3±0,4
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,1±0,2	1,2±0,3
Середня тривалість ангінозного статусу до реканалізації (хв.)	138,1±11,52	129,7±15,41

Примітки: * – $p = 0,00123$ - у порівнянні з контрольною групою; КГ – контрольна група; ІПК – ішемічне прекодиціонування; ІМТ – індекс маси тіла; АГ – артеріальна гіпертензія; ХСН – хронічна серцева недостатність; ІМ – інфаркт

міокарда; ЗХ – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

При цьому, критерії включення пацієнтів у даний розділ дослідження були наступні:

1. Пацієнти ≥ 60 років;
2. Наявність STEMI, який визначався по:
 - клінічним характеристикам (біль в грудях, або біль в епігастрії, тривалістю понад 30 хв.),
 - та/або при наявності інтенсивного ангінозного нападу, що не купірувався більше ніж за 30 хв.,
 - та/або по даним ЕКГ дослідження (наявність патологічного зубця Q, та/або елевація сегмента ST хоча б у двох суміжних відведеннях $\geq 0,2$ мВ від ізолінії у чоловіків або $\geq 0,15$ мВ у жінок, або його депресія більш ніж на 2 мм, та/або інверсія зубця T, та/або реєстрація блокади лівої ніжки пучка Гіса, що виникла повторно),
 - та/або при підвищенні рівня ферментів у сироватці крові (Тропонін I $> 0,15$ нг/мл, МВ-КФК, АСТ, ЛДГ),
 - даних УЗД серця (виявлення зон акінезії),
3. Час від початку розвитку клінічних симптомів до надходження пацієнта в стаціонар ≤ 150 хв.
4. Наявність інформованої згоди пацієнта.

Для ретроспективного, одноцентрового аналізу ефективності 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) (табл. 2.3).

Віддалений період спостереження склав 12 місяців. Інформація про стан пацієнтів за цей період була отримана або при повторних консультаціях, або за телефонним опитуванням. Первинною кінцевою точкою при цьому вважався

летальний результат від кардіальної патології. Вторинною кінцевою точкою - розвиток ГСН, що вимагає інтенсивної терапії, або повторний ІМ.

Таблиця 2.3.

Характеристика пацієнтів, яким проводилася черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика з використанням ЕКМО (N= 23).

Характеристика		Показник
Стать (ж/ч)		4/19
Середня вага (кг)		88,05±22,1
Середній вік (р.)		66,1±10,4
Супутня патологія	АГ	22 (95,7%)
	ЦД	4 (17,4%)
	Куріння	11 (47,8%)
	ІМ у анамнезі	15 (65,2%)
	Стентування в анамнезі	3 (13,04%)
	АКШ в анамнезі	1 (4,3%)
	ХНН в анамнезі	8 (34,8%)
	ЦВ патологія в анамнезі	7 (30,4%)

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет II типу; ІМ – інфаркт міокарда; АКШ – аортокоронарне шунтування; ХНН – хронічна ниркова недостатність; ЦВ – церебро-васкулярна.

Всі включені в дану роботу дослідження проводилися відповідно до Гельсінської Декларації 1964 року, переглянутої у 2013 році [116].

Усі обстежені пацієнти отримували стандартну терапію, відповідно до рекомендацій по лікуванню стабільних і гострих форм ІХС, яка включала в себе комбінацію β-блокаторів, антагоністів кальцієвих каналів, нітратів та ін. При наявності хронічної серцевої недостатності (ХСН), терапія включала в себе інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту. При наявності порушень ритму, пацієнтам призначалася відповідна антиаритмічна терапія. Усі пацієнти отримували статини.

У якості антиагрегантної терапії призначалася комбінація ацетилсаліцилової кислоти з похідними тієнопіридину або клопідогрелю.

2.2. Методи дослідження функціонального стану серця і системної гемодинаміки

Методи оцінки функціонального стану системної гемодинаміки і функціонального стану серця були засновані на оцінці таких загальноприйнятих показників, як пульс, артеріальний тиск, ЦВТ і т.д.) і дослідженні початкових і кінцевих показників при проведенні тестових/діагностичних проб і маніпуляцій.

2.2.1. Електрокардіографічне дослідження

Електрокардіографія (ЕКГ) виконувалася всім пацієнтам за стандартизованим протоколом з реєстрацією показників в 12-ти відведеннях апаратами 6-NEC (Німеччина) і Personal 120 (Італія). Дане дослідження проводили в момент надходження пацієнта в клініку, а наступні показники ЕКГ знімали перед і після процедури ангіографічного дослідження.

У деяких випадках, коли виникала необхідність вивчення можливих зворотних змін в морфології міокарда, ЕКГ-дослідження проводилося з нітрогліцериновою пробою. Для цього спочатку проводили первинний запис ЕКГ, а потім давали пацієнту 0,5 мг таблетованого нітрогліцерину і реєстрували ЕКГ повторно через 1, 3 і 5 хвилин. Якщо на ЕКГ визначалися позитивні зубці Т, проба вважалася позитивною, якщо негативна амплітуда зубця Т зменшувалася - сумнівна, а у випадках, коли кінцева частина шлуночкового комплексу не змінювалася, проба вважалася негативною.

Поза планом ЕКГ проводили у випадках якщо у пацієнта були присутні клінічні ознаки стенокардитичного нападу, нестабільної стенокардії або ГІМ 1-го типу.

При наявності у пацієнта ГІМ 1-го типу, методом вибору було 24-годинне ЕКГ-дослідження з використанням кардіомоніторів «Intellsvue MP50» фірми

«Phillips» (Нідерланди). При цьому враховувався характер ритму, наявність зон ішемії й ушкоджень.

Після ЧКВ ЕКГ-дослідження виконувалось всім хворим протягом доби методом постійного моніторинга на моніторних системах «Intellsvue MP50» фірми «Phillips» (Нідерланди). Для розшифровки даних цілодобового ЕКГ-моніторингу використовувалися методики сумарного часу глибини зміщення інтервалу ST і сумарного часу інверсії зубця T. Для оцінки порушення ритму використовували градацію Лауна.

2.2.2. Методика проведення коронарної ангіографії та реканалізації коронарних артерій

Процедура діагностичної коронароангіографії проводилася у всіх пацієнтів за стандартною методикою в умовах рентген-операційної з використанням ангіографічної установки фірми «Siemens» (Німеччина).

З метою проведення діагностичної коронарографії в основному використовувався правий радіальний доступ. Якщо у пацієнта пульс на правій променевої артерії був слабшим, ніж на лівій, проводилася канюляція лівої променевої артерії.

Безпосередньо перед процедурою всім пацієнтам внутрішньовенно болюсно вводили 10 000 ОД гепарину. Потім через інтродюсер, поміщений в периферичну артерію, через яку здійснюється судинний доступ, і через провідник вводиться коронарний діагностичний катетер. Зазвичай нами використовувався 0,035-дюймовий провідник з 3-міліметровим J-кінцем. Для звивистих судин використовувався гідрофільний провідник.

Під рентгенівським контролем наконечник провідника просувався до висхідної аорти і в корінь аорти. Утримуючи його на місці, коронарний діагностичний катетер просувався по ходу провідника. Після того, як катетер досягав синуса Вальсави в аорті, провідник витягувався. Щоб переконатися, що в коронарному катетері немає повітря або згустку, перед введенням контрастної

речовини, до катетера підключається шприц для аспірації не менше 5 мл крові (це приблизний обсяг просвіту катетера). В якості контрастної речовини нами використовувався «Ультравіст».

Рентгено-контрастна відеозйомка лівої коронарної артерії проводилася в 4-5 стандартних проекціях, а правої коронарної артерії - в 2-3. При необхідності (наприклад, для уточнення довжини і ступеня ураження) використовувалися додаткові проекції.

Після проведення процедури коронарографії, катетер та інтродюсер видалялися, а на місце пункції накладалася тиснуча пов'язка на 10-12 годин.

При наявності у пацієнта ГКС (нестабільна стенокардія напруги або ГІМ 1-го типу), або ознак ішемії під час поступлення (негативна динаміка на ЕКГ, типовий стенокардитичний ангінозний біль і т.д.) хворому проводилася коронарографія в екстреному порядку.

Процедура рентген-ендоваскулярної реканалізації коронарних артерій (стентування) виконувалася відповідно до стандартних методик. При виконанні даної операції, для вибору стента використовувався комп'ютерний обрахунок протяжності ділянки ураження КА (програма Scientific QCA (Quantative Coronary Analysis), комп'ютор Siemens Syngo X workplace), та діаметри стенотичного ураження і неуразеної ділянки КА.

Доступ до основної і бічних гілкам КА здійснювався з використанням стандартних коронарних провідників діаметром 0,014 дюйма (трансрадіальний доступ з коронарними напрямними катетерами 6-7 Fr). При необхідності виконувалася попередня дилатація основної гілки за допомогою стандартного балона Рюджіна (Ryujiin balloon).

Стандартний коронарний стент просувався в головну гілку КА, щоб покрити всі основні ураження. Тим часом монорельсовий балон (ангіографічески відповідний діаметру судини з боковим відгалуженням, зазвичай 1,5-2,5 мм) просувався в посудину з боковим відгалуженням і виконувалася попередня дилатація бічного відгалуження. Балон з боковим відгалуженням роздмухували до відповідного тиску (6-10 атм), а потім стент з основним відгалуженням раскривався

відповідним тиском, так що балон з боковим відгалуженням і стент з основним відгалуженням стикнулися (техніка "kissed"). Балон стента і балон з боковим відгалуженням спускали одночасно. Положення балона стента з основною гілкою зберігалось, в той час як балон з бічною гілкою віддалявся. Провідник для бічної гілки залишався на місці і віддалявся після оптимізації стента в основній гілці.

Балон стента основної гілки повністю розширювався до високого тиску, щоб оптимізувати розташування стента і виправити будь-яку можливу деформацію стента, а потім направитель бічної гілки витягувався.

Для визначення домінуючого типу кровопостачання міокарда ЛШ, ми використовували методику Shlesinger M.J.. Для визначення тяжкості атеросклерозу коронарних артерій, використовувалася класифікація Петросяна Ю.С. та Іоселіані Д.Г. [117]. Також нами була використана класифікація Ambrose J. і співавт. [118] для визначення типу цільового стенозу A/B1-2/C.

Критерієм багатосудинного ураження КА була наявність стенозу $> 70\%$ в більш ніж однієї великої КА (ПМШГ, ОГ, ПКА) або гілки (ДГ, ГТК, ЗМШГ, ЗЛГ).

Магістральний антеградний кровотік цільової коронарної артерії оцінювався за класифікацією TIMI 0-3 [119]:

TIMI 0 – антеградний кровотік через розширену ділянку судини відсутній;

TIMI I – визначається пропульсивний антеградний кровотік з контрастуванням короткого сегмента судини дистальніше дилатації, при цьому дистальне русло повністю не заповнюється. Присутня значна затримка контрасту після надходження в постдилатаційному сегменті;

TIMI II – наявність антеградного кровотоку із заповненням сегментів КА дистальніше ділянки дилатації, при цьому відзначається уповільнене (балотування контрасту) або нечітке заповнення (пристінкове контрастування) контрастною речовиною дистального русла;

TIMI III – визначається чітке, повне антеградне заповнення всіх постдилатаційних сегментів КА і всіх гілок II порядку. Не відзначаються симптоми балотування і затримки контрасту. Швидкість спорожнення русла розширеної артерії від контрастної речовини така ж, як і в неуражених КА.

Градація ефективності результатів ЧКВ визначалася по Degertekin M. і співавт. [120]:

1. Оптимальний результат - залишковий стеноз менше 20% в групі стентування і менше 30% в групі балонної ангіопластики, антеградний кровотік ТІМІ 3, відсутність загрозливої дисекції С-Е типу, оклюзії великої (понад 1,5 мм) бічної гілки, дистальної емболізації артерії;

2. Субоптимальний (задовільний) результат - залишковий стеноз 30 - 50% з антеградним кровотоком ТІМІ 3 і відсутністю дисекції С-Е;

3. Незадовільний результат - залишковий стеноз > 50%, загрожуюча дисекція С-Е, магістральний кровотік ТІМІ 0-1.

Критерієм рестеноза було зменшення просвіту сегмента КА, на якому проводилася маніпуляція, більш ніж на 50% від її початкового діаметра.

Перед проведенням процедури ангіографічного дослідження всім пацієнтам проводилися заходи, метою яких була нормалізація загального стану, профілактика всіляких ускладнень процедури ЧКВ. У перелік процедур для стабілізації загального стану входило: аналгезія, седація, стабілізація гемодинаміки, корекція аритмій серця.

2.2.3. Методика проведення ехокардіографічного дослідження

Двомірне трансторакальне ехокардіографічне дослідження (Ехо-КГ) виконувалося на ультразвуковому апараті «Aplio XG SSA-770A» компанії «Toshiba» (Японія). Ехо-КГ проводилася з парастернального і апікального доступів в положенні хворого на спині і лівому боці. Також використовувалися трансторакальні датчики з частотою 3,5 і 5,0 МГц для одновимірного режиму, доплерівського режиму і режиму кольорового картування.

В ході виконання роботи нами, в динаміці, визначалися наступні показники:

- кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР, мм);
- індекс кінцево-діастолічного розміру ЛШ (ІКДР, мм), який розраховували за наступною формулою:

$$\text{ІКДР ЛШ} = \text{КДР ЛШ} / S_{\text{тіла}} \text{ (см/м}^2\text{)} \quad (2.1),$$

де: ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру, ЛШ – лівий шлуночок, КДР – кінцево-діастолічний розмір, $S_{\text{тіла}}$ – площа поверхні тіла пацієнта.

- кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО, мм);
- індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (ІКДО ЛШ), який розраховували за наступною формулою:

$$\text{ІКДО ЛШ} = \text{КДО ЛШ} / S_{\text{тіла}} \text{ (мл/м}^2\text{)} \quad (2.2),$$

де: ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму, ЛШ – лівий шлуночок, КДО – кінцево-діастолічний об'єм, $S_{\text{тіла}}$ – площа поверхні тіла пацієнта.

- кінцево-систоличний розмір ЛШ (КСР, мм);
- індекс кінцево-систоличного розміру ЛШ (ІКСР ЛШ), який розраховували за наступною формулою:

$$\text{ІКСР ЛШ} = \text{КСР ЛШ} / S_{\text{тіла}} \text{ (мм/м}^2\text{)} \dots\dots\dots(2.3),$$

де: ІКСР – індекс кінцево-систоличного розміру, ЛШ – лівий шлуночок, КСР – кінцево-систоличний розмір, $S_{\text{тіла}}$ – площа поверхні тіла пацієнта.

- кінцево-систоличний об'єм ЛШ (КСО, мл);
- індекс кінцево-систоличного об'єму ЛШ (ІКСО ЛШ), який розраховували за наступною формулою:

$$\text{ІКСО ЛШ} = \text{КСО ЛШ} / S_{\text{тіла}} \text{ (мл/м}^2\text{)} \quad (2.4),$$

де: ІКСО – індекс кінцево-систоличного об'єму, ЛШ – лівий шлуночок, КСО – кінцево-систоличний об'єм, $S_{\text{тіла}}$ – площа поверхні тіла пацієнта.

Площу поверхні тіла розраховували за формулою DuBois:

$$S_{\text{тіла}} = 0,0071841 \times \text{вага}^{0,425} \times \text{зріст}^{0,725} \quad (2.5).$$

Різниця між показниками КДО і КСО становила ударний об'єм ЛШ (УО, мл).

Для визначення обсягів і фракції викиду ЛШ використовували модифікований алгоритм Симпсона (метод дисків) [121]. У процесі оцінювання систолічної функції ЛШ проводилося М-модальне дослідження кінцевих систолічних і діастолічних розмірів порожнини ЛШ по його короткій осі. Для цього обчислювалися величини фракції викиду (ФВ,%) лівого шлуночка, ударного індексу (УІ, мл/м²), а також серцевий індекс (СІ, л/хв/м²).

Фракція викиду визначалася по формулі Тейхольця [121]:

$$\text{ФВ} = \text{УО} : \text{КДО} \times 100\% \quad (2.6),$$

де: ФВ – фракція викиду, УО – ударний об'єм, КДО – кінцево-діастолічний об'єм.

Наявність у пацієнта ФВ < 40%, УІ – < 40 мл/м², СІ – < 2,2 л/хв/м², було показником зниженої скорочувальної здатності ЛШ.

Показники трансмітрального діастолічного потоку дозволяли оцінити діастолічну функцію ЛШ. Для цього проводилося визначення максимальної швидкості в період пізнього діастолічного наповнення ЛШ (м/с) і швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (м/с).

2.2.4. Магнітно-резонансна томографія

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) виконувалася з використанням апарату «Ingenia 1.5T» (Philips) з 20-канальною (dStream) котушкою. Протокол дослідження залишався незмінним протягом усього дослідження і складався з інверсії-відновлення з коротким T1 (STIR), послідовність інверсії-відновлення з довгим T1 з посиленням контрасту і без нього, в осьовій або корональній площинах за допомогою 5-мм зрізів [115]. Дифузно-зважені зображення із спектральним насиченням і картами видимого коефіцієнта дифузії, отриманими із значень b 0 і 1000 мм²/с, були виконані в осьових 6-мм зрізах. Зображення зчитували на робочій станції «Centricity RA1000 PACS» (GE Healthcare).

2.2.5. Методика проведення дистанційного ішемічного прекодиціонування

Пацієнтам, яким проводилося дистанційне ішемічне прекодиціонування, стандартна манжета для вимірювання артеріального тиску накладалася на нижню кінцівку в області верхньої третини стегна. Потім виконувалася інфляція манжети до 200 мм рт ст. на 5 хвилин. Після цього здійснювали дефляцію манжети до 0 мм рт ст. на 5 хвилин. Цей цикл повторюється в цілому чотири рази [122].

Область стегна для проведення дистанційного ІПК була обрана тому, що в переважній більшості випадків для проведення рентгенендоваскулярної коронарної ангіопластики використовувався доступ через *a. radialis*. Методика ІПК, яка проводилася на нижній кінцівці не заважала проведенню рентгенінтервенційних процедур і не збільшувала час інтервенційного втручання. До переваг даної області відносилось ще й те, що процедуру дистанційного ІПК можна було проводити і під час рентгенендоваскулярної операції.

З метою захисту міокарда від ушкоджень, викликаних можливою реперфузійною травмою серцевого м'язу, дистанційне ІПК починали до початку рентгенендоваскулярної реканалізації оклюзованої коронарної артерії [122]

2.2.6. Методика проведення вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної гемодинамічної підтримки

У цьому дослідженні для проведення ЕКМО була використана система «Maquet PLS» (GETINGE AB, Швеція). Ця система складалася з екстракорпорального контролера життєвого циклу (що включає резервну батарею і одноразовий обхідний контур), інтегрованого оксигенатора (з покритим гепарином мембранами) і центробіжного насоса.

Черезшкірна канюляція проводилася з використанням модифікованої методики Сельдингера під контролем рентгеноскопічних орієнтирів з контрастуванням судин і ультразвуковою візуалізацією. Після отримання ретроградного доступу до загальної стегнової артерії, проводилася процедура дилатації і встановлювалася артеріальна канюля для ЕКМО. Венозну канюлю встановлювали аналогічним способом. Кінчик артеріальної канюлі розташовувався в загальній клубовій артерії, а кінчик венозної канюлі розташовували в місці з'єднання правого передсердя і верхньої порожнистої вени. Залежно від біометричних даних пацієнтів використовували артеріальні канюлі діаметром від 15 до 21 Fr, венозні - від 22 до 26 Fr. Навколо місця установки канюль накладався кісетний шов і канюлі закріплювалися в місці введення [123].

Антикоагулянтна терапія протягом проведення ЕКМО включала в себе болюсне введення нефракціонованого гепарину в дозі 5000 ОД і підтримку активованого часу згортання від 180 до 220 секунд з безперервною внутрішньовенною інфузією нефракціонованого гепарину в дозі 100 ОД/кг/добу.

Початкова швидкість потоку ЕКМО становила 2,2 л/хв/м², яка згодом регулювалася для підтримки середнього артеріального тиску на рівні 65 мм рт ст. Під час проведення процедури ЕКМО продуктивність насоса збільшувалася або зменшувалася у міру необхідності (середній артеріальний тиск підтримувався на рівні 71,15±5,8 мм рт ст.). Витрата і подача киснево-повітряної суміші коригувалися за допомогою вимірювань газів крові в залежності від розрахункових величин доставки/споживання кисню для кожного пацієнта індивідуально [123].

Відключення від ЕКМО розглядалося, коли пацієнт був гемодинамічно стабільний при швидкісному потоці ЕКМО менше 1 л/хв/м² протягом 4 годин і мав адекватні показники газового і кислотно-основного складу крові.

2.2.7. Біохімічне дослідження крові, газового складу і кислотно-лужного стану

Біохімічне дослідження крові проводилося за загальноприйнятою методикою з оцінкою біомаркерів некрозу міокарда в динаміці на апараті для біохімічного дослідження «Mindray BS-380». В ході роботи нами досліджувалися наступні біохімічні показники сироватки крові: рівень трансаміназ (АСТ, АЛТ), рівень ЛДГ і α -ГБДГ, загального білка, рівень глюкози, сечовини, загального холестерину, тригліцеридів, креатиніну, білірубіну, калію, натрію і лактату.

Також нами проводилося визначення міокардіальних маркерів (МВ-КВК і Тропоніну І) з використанням парамагнітних частинок шляхом хемілюмінесцентного імунного аналізу на автоматичному біохімічному аналізаторі «Beckman Coulter AU480» (США). У той же час виконувалася кількісна оцінка концентрацій перерахованих вище ферментів в крові з використанням систем імунного аналізу Access Myoglobin, Access СК-МВ, AccuTni.

Динаміка даних кардіоспецифічних ферментів у сироватки крові досліджувалася на протязі 72 годин після проведення операції (забір проводився через 6, 12, 24, 48 та 72 годин) на хемолюмінесцентному аналізаторі-фотометрі «Immulite 1000» («Bayer Diagnostics (Siemens)», Німеччина).

Газовий склад артеріальної і змішаної венозної крові, кислотно-лужний стан і визначення рівня гемоглобіну, гематокриту, електролітів (K^+ , Ca^{++} , Na^+) та лактату проводили відразу після забору крові, використовуючи аналізатор газів крові «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Данія).

2.2.8. Методика визначення рівня інтерлейкіна-6

Рівень інтерлейкіну-6 визначався шляхом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням спеціальних наборів реактивів. Метод полягав у використанні двох моноклональних антитіл, які мають різну етіотропну специфічність до цитокінів. Процес підрахунку концентрації проходив в три етапи. На першому етапі відбувається зв'язування антитіл, що містяться на внутрішній поверхні лунок, з ІЛ-6 калібрувальних та досліджуваних проб. На другому етапі відбувається взаємодія між біотином та іммобілізованим інтерлейкіном. Кількість інтерлейкіну в пробі прямо пропорційно збільшується з кількістю пов'язаного біотину. На третьому етапі, в пробірці зі зразками, додавалася авідинпероксидаза. Забарвлення досліджуваного зразка прямо пропорційно змінювався з кількістю пов'язаних мічених антитіл. Розрахунок концентрації інтерлейкіну-6 в зразках проводився після вимірів оптичної щільності розчинів в пробірках. Референсні значення рівня ІЛ-6 складала $< 5,9$ пг/мл.

2.2.9. Методика визначення рівня СРБ

Визначення рівня СРБ проводили за стандартизованим методом з вивільненням імуносорбентів «Alpha Diagnostic International» (San Antonio, TX).

Для визначення плазмової концентрації СРБ до початку стентування у обстежених пацієнтів збирали три мілілітри венозної крові, і протягом 30 хв. всі

зразки крові центрифугували при $+4^{\circ}\text{C}$ і 3000 об/хв. протягом 10 хв. Сироватку відокремлювали і зберігали при -70°C для проведення досліджень. Всі аналізи СРБ були розділені на 3 партії, щоб уникнути помилок в партіях і вимірах. Рівні СРБ сироватки були виміряні за допомогою імуного турбідиметричного методу (Beckman) з використанням аналізатора RIA [124].

Для визначення значного збільшення даних маркерів протягом першої години (через 0, 10 та 60 хвилин) після коронарного стентування використовувався варіаційний аналіз.

2.2.10. Визначення вазоактивного інотропного показника

Для кількісної оцінки потреби в серцево-судинній підтримці у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, а також для прогнозування клінічного результату, ми використовували вазоактивний інотропний показник (ВІП) [125]. Даний показник розраховували за такими формулами:

$$\text{Інотропний показник (ІП)} = \text{доза допаміна (мкг/кг/хв.)} + \text{доза добутаміна (мкг/кг/хв.)} + 100 \times \text{доза адреналіна (мкг/кг/хв.)} \quad (2.7);$$

$$\text{Вазоактивний інотропний показник (ВІП)} = \text{ІП} + 10 \times \text{доза мілринона (мкг/кг/хв.)} + 10000 \times \text{доза вазопресину (ОД/кг/хв.)} + 100 \times \text{доза норепінефрина (мкг/кг/хв.)} \quad (2.8).$$

Резюмуючи клінічні групи обстеження й методики дослідження, що були використані для виконання мети даної роботи, дизайн проведеного дослідження, можна поетапно представити в такий спосіб:

I етап – дослідження динаміки показників С-реактивного білку (СРБ) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6).

На даному етапі для дослідження були сформовані такі групи:

- контрольна група – 18 пацієнтів, куди увійшли пацієнти з ознаками атеросклерозу, без клінічних проявів стенокардії, які проходили планове поліклінічне обстеження;

- пацієнти зі стабільною стенокардією – 20 хворих;
- пацієнти з нестабільною стенокардією – 20 чоловік;
- пацієнти з гострим інфарктом міокарда 1-го типу – 23 обстежених.

Групи відрізнялися формою ІХС за класифікацією МКХ-10.

Були досліджені показателі СРБ і інтерлейкіну-6.

Періоди дослідження включали – до ЧКВ, через 10 хв. после імплантації стента, через 1 годину після виконання рентгенендоваскулярної процедури, на першу, п'яту і десятю добу після операції.

Для вивчення впливу рівня ІЛ-6 на віддалені клінічні результати, проводився аналіз відстроченої 3-х місячної виживаємості між двома групами пацієнтів: групою пацієнтів з ГІМ 1-го типу, у яких вихідний рівень ІЛ-6 був $> 27,11$ пг/мл і пацієнтами, у яких вихідний рівень ІЛ-6 був $< 27,11$ пг/мл. Кінцевою точкою при цьому був летальний результат.

На донному етапі також був проведений одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю.

II етап – дослідження клінічних і кардіопротекційних ефектів дистанційного ішемічного прекодиціонування при проведенні ЧКВ.

Дослідження проводилися у 58 пацієнтів з важкими формами клінічного перебігу ГКС. На даному етапі для дослідження були сформовані такі групи:

- методика дистанційного ІПК – 30 пацієнтів;
- контрольна група – 28 пацієнтів з ГКС, яким проводилося медикаментозне та інтервенційне лікування за традиційними протоколами.

Аналізувалася клінічна картина перебігу ГКС, ЕКГ, систолічна і діастолічна функції ЛШ, біохімічних показників, рівень Тропоніну I та МВ-КФК, дозування адреноміметичних препаратів, площа інфарктної зони (за допомогою методики контрастної магнітно-резонансної томографії), гемодинамічні параметри.

На донному етапі також був проведений аналіз кумулятивного виживання в групах обстеження за даними 6-ти - місячного проспективного спостереження.

III етап – аналіз ефективності ЕКМО, при проведенні рентгенендоваскулярної реваскуляризації міокарда.

На данному етапі був проведений ретроспективний, одноцентровий огляд вибіркового черезшкірного транслюмінального коронарного ангіопластик (ЧТКА) при проведенні рентгенендоваскулярної реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС. Період вибірки склав з березня 2014 року по липень 2018 року.

Дослідження проводилися у 23 пацієнтів з ІХС, яким була виконана черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика, з використанням ЕКМО як методу корекції контрактильної кардіальної дисфункції.

- I група – пацієнти що вижили;
- II група – пацієнти що померли від різних причин, безпосередньо в стаціонарі, або через 30 днів після виписки.

Аналізувалася клінічна характеристика пацієнтів, супутня патологія, процедурні показники, систолічна і діастолічна функції ЛШ, біохімічних показників, рівень Тропоніну I та МВ-КФК, дозування адреноміметичних препаратів, час серцево-легеневої реанімації, ускладнення при проведенні ЕКМО, летальність впродовж 30 днів після ЧТКА

2.3. Статистична обробка результатів дослідження

Аналіз даних дослідження проводився на персональному комп'ютері РС, після чого розраховувалися наступні статистичні показники [126]:

- M- середня арифметична для кожного варіаційного ряду;
- δ - середньоквадратичне відхилення;
- m- стандартна похибка середнього арифметичного;
- t- аргумент (Ст'юдента) або нормоване відхилення по загальноприйнятим рівнянням.

За допомогою методу кореляційно-регресивного аналізу нами визначались залежності між різними параметрами. Вірогідність зв'язку якісних показників визначалася за критерієм χ^2 (Пірсона) [126].

Кореляційний аналіз отриманих даних проводився у програмі «Statistica-6.1» (ліц. № GGHGGJ7TUABC4RGRHKLG - 2015 р.).

Статистичні залежності між показниками, що досліджувалися, оцінювали за допомогою коефіцієнтів Спірмана (r).

Достовірність кореляційних зв'язків оцінювали при ймовірності $p < 0,05$, визначаючи її ступінь за наступними критеріями:

$r \leq 0,25$ – слабка кореляція;

$0,25 \leq r \leq 0,75$ – помірна кореляція;

$r \geq 0,75$ – сильна кореляція.

Використаний комплекс методів математичної обробки матеріалу досліджень, програми та пакети прикладних програм, які були використані в роботі, дозволили вивчити структуру клінічної бази даних, спланувати подальше вивчення проблеми, побудувати статистичні моделі і достовірно проаналізувати отриманий матеріал.

Висновки до розділу 2

Використовуваний в роботі матеріал дозволив сформулювати групи обстеження адекватно меті та завданням дослідження, а обрані методи дослідження дозволяють вирішити сформульовані завдання на сучасному науково-практичному рівні. Статистичні методики є валідними для даного дослідження.

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ ІМУНО - ЗАПАЛЬНИХ ЧИННИКІВ В СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

Дані сучасних наукових досліджень свідчать про те, що активація запального каскаду може перевищувати ризик ускладнень, безросередньо пов'язаних з ЧКВ, яке може висьупати тригером їх виникнення [127, 128].

При цьому, імплантація стента викликає активацію лейкоцитарно-тромбоцитарної ланки, яке фіксується не тільки в корму руслі, але визначається і на системному рівні. Як показано в дослідженнях Jones D.A. та співавт., у пацієнтів з високим рівнем активованих прозопальних факторів, спостерігався більший ризик розвитку рестенозів в місці імплантації стента і кардіальних ускладнень, навіть при успішній реканалізації [128]. Однак, на теперішній час, немає повного опису динаміки запальних факторів після після проведення процедури ЧКВ [129].

СРБ – білок гострої фази запалення, що утворюється гепатоцитами. В той же час, синтез СРБ у гепатоцитах індукується ІЛ-6, підвищений рівень якого вважається потужним незалежним маркером підвищеної смертності при ГКС [130]. Крім того, у пацієнтів з підвищеним рівнем ІЛ-6 частіше спостерігається симптоматична застійна серцева недостатність, більші кінцево-діастолічні та кінцево-систолічні діаметри лівого шлуночка, збільшення розмірів лівого передсердя та гірший результат лікування нестабільної стенокардії [87].

Виходячи з цього, визначення ранніх маркерів активації запального процесу після ангіографічних процедур, дозволить виявити ранні можливі тригери стент-індукованого запального каскаду, що може визначити можливі терапевтичні напрямки, що і стало метою даного етапу дослідження.

3.1. Дослідження динаміки показників С-реактивного білку і інтерлейкіну-6 на доопераційному і ранньому післяопераційному етапах при виконанні рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

Як видно з табл. 3.1, між групами дослідження не було виявлено достовірної різниці за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ) та рівнем ліпопротеїдів високої щільності ($p > 0,1$).

Таблиця 3.1.

Загальна характеристика груп дослідження (N=81).

Показник	Група			
	КГ (n=18)	СС (n=20)	НС (n=20)	ГІМ (n=23)
Вік (років)	65,9±6,3	66,4±4,6	68,3±6,9	69,0±7,4
Стать (ч/ж)	12/6	12/8	15/5	18/5
ІМТ (кг/м ²)	22,3±4,3	24,6±2,1	25,1±2,7	24,8±3,2
АГ (n (%))	6 (33,3%)	9 (45,0%)*	11 (55,0%)*	13 (56,5%)*
Діабет (n (%))	1 (5,6%)	3 (15,0%)*	4 (20%)*	7 (30,4%)*
ЗХ (ммоль/л)	4,5±0,7	6,1±0,5	6,3±1,2*	6,5±1,3*
ТГ (ммоль/л)	1,6±0,3	1,7±0,4	2,2±0,6*	2,3±0,8*
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,8±0,2	3,2±0,5	3,3±0,8*	3,5±0,7*
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,0±0,2	1,1±0,3	1,0±0,4	1,10±0,3

Примітки: * – $p < 0,001$ - в порівнянні з контрольною групою; КГ – контрольна група; СС – стабільна стенокардія; НС – нестабільна стенокардія; ГІМ – гострий інфаркт міокарда 1-го типу; ІМТ – індекс маси тіла; АГ – артеріальна гіпертензія; ЗХ – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

При цьому, в групі з нестабільною стенокардією (НС) і в групі з ГІМ 1-го типу, в порівнянні з контрольною групою (КГ), пацієнтів з артеріальною

гіпертензією і хворих на цукровий діабет II типу було в середньому на 22,45% ($p = 0,0013$) і на 19,6% ($p = 0,0014$) більше відповідно (табл. 3.1).

Рівень ліпопротеїдів низької щільності у пацієнтів, які увійшли до групи з НС і в групу з ГІМ 1-го типу був вище в середньому на $17,65 \pm 1,4\%$ ($p = 0,0024$) щодо подібних показників, отриманих в КГ (табл.1). Подібна тенденція спостерігалася і при аналізі показників ЗХ і тригліцеридів, рівень яких перевищував значення в КГ відповідно на $29,7 \pm 1,2\%$ ($p = 0,00011$) і на $28,9 \pm 1,1\%$ ($p = 0,00013$) (табл. 3.1).

При аналізі показників СРБ і ІЛ-6 було виявлено, що у пацієнтів, які увійшли до групи зі стабільною стенокардією, отримані значення не мали статистично достовірних відмінностей з аналогічними показниками, які були зафіксовані у пацієнтів контрольної групи (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Рівні СРБ та ІЛ-6 у групах обстеження.

Група	СРБ (мг/л)	ІЛ-6 (пг/мл)
КГ (n=18)	$1,29 \pm 1,04$	$8,16 \pm 6,41$
СС (n=20)	$2,01 \pm 1,48$	$10,72 \pm 8,13$
НС (n=20)	$5,92 \pm 1,52^{1,2}$	$24,43 \pm 8,71^{1,2}$
ГІМ (n=23)	$8,95 \pm 2,13^{1,2,3}$	$32,51 \pm 9,34^{1,2,3}$

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ - в порівнянні с контрольною групою; ² – $p < 0,05$ в порівнянні з пацієнтами зі стабільною стенокардією; ³ – $p < 0,05$ в порівнянні з пацієнтами з нестабільною стенокардією; КГ – контрольна група; СС – стабільна стенокардія; НС – нестабільна стенокардія; ГІМ – гострий інфаркт міокарда 1-го типу.

У порівнянні з пацієнтами контрольної групи, рівень СРБ у хворих групи нестабільної стенокардії був вище в середньому на $78,21 \pm 4,2\%$ ($p = 0,000013$), а щодо пацієнтів групи зі стабільною стенокардією, дані значення були більше на $66,05 \pm 5,3\%$ ($p = 0,000013$) (табл. 3.2).

Показники СРБ в групі пацієнтів з ГІМ 1-го типу перевищували аналогічні значення, які були зафіксовані в групі добровольців без ІХС (КГ) в середньому на $85,59 \pm 3,9\%$ ($p = 0,000011$), в групі пацієнтів зі стабільною стенокардією – на $77,54 \pm 2,7\%$ ($p = 0,000015$), в групі обстежених з нестабільною стенокардією – в середньому на $33,85 \pm 1,8\%$ ($p=0,000017$) (табл. 3.2).

Подібні співвідношення спостерігалися нами і при аналізі рівня ІЛ-6 в обстежених групах. Так даний показник в групі хворих з нестабільною стенокардією був вище аналогічних значень, отриманих в групі контролю в середньому на $66,96 \pm 2,7\%$ ($p = 0,000012$) і перевищував подібні значення, зафіксовані у пацієнтів зі стабільною стенокардією в середньому на $56,12 \pm 3,1\%$ ($p=0,000016$) (табл. 3.2).

У пацієнтів, які увійшли до групи ГІМ 1-го типу, отримані значення ІЛ-6 були вище відповідних значень, які фіксувалися в контрольній групі в середньому на $74,9 \pm 2,4\%$ ($p = 0,000011$), в порівнянні з групою пацієнтів, які мали стабільну стенокардію (були збільшені на $67,03 \pm 3,1\%$, $p=0,000012$) і перевищували рівень ІЛ-6 у пацієнтів з нестабільною стенокардією в середньому на $24,85 \pm 1,8\%$ ($p=0,0014$) (табл. 3.2).

При порівняльному аналізі динаміки СРБ і ІЛ-6 в обстежених групах, було виявлено, що через 10 хв. після імплантації стента, в групі пацієнтів з НС спостерігалось зниження рівня СРБ на $8,3 \pm 0,4\%$ щодо вихідного рівня ($p=0,7832$) (табл. 3.3).

Через 1 годину після виконання рентгенендоваскулярної процедури, показники СРБ зростали на $10,8 \pm 1,57\%$ ($p=0,6831$) щодо попередніх значень і були на $2,6 \pm 0,3\%$ більше в порівнянні з вихідним рівнем ($p=0,8692$) (табл. 3.3).

У пацієнтів з ГІМ 1-го типу, через 10 хв. після імплантації стента, показники СРБ становили $6,82 \pm 0,84$ мг/л, що на $3,9 \pm 0,42\%$ було менше, в порівнянні з вихідним рівнем ($p=0,9235$) (табл. 3.3).

Через 1 годину після коронарної ангіопластики, значення СРБ в даній групі обстежених підвищувалися на $15,1 \pm 1,2\%$ ($p=0,5875$) і були вище щодо вихідного рівня на $15,5 \pm 1,4\%$ ($p=0,5691$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Динаміка СРБ и ІЛ-6 в обстежених групах протягом першої години після стентування КА.

Група	СРБ (мг/л)			ІЛ-6 (пг/мл)		
	До ЧКВ	ч/з 10 хв.	ч/з 1 годину	До ЧКВ	ч/з 10 хв.	ч/з 1 годину
НС (n=20)	4,8±0,32	4,4±0,91	4,93±1,34	15,72±0,44	19,3±1,26 ¹	22,13±3,52 ¹
ГІМ (n=23)	7,1±0,43	6,82±0,84	8,03±1,02	23,17±0,38	24,1±1,37	37,24±4,61 ¹

Примітки: ¹ – $p < 0,001$ в порівнянні з попередніми показниками; НС – нестабільна стенокардія; ГІМ – гострий інфаркт міокарда 1-го типу; СРБ – С-реактивний білок; ІЛ-6 – інтерлейкін- 6; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Таким чином, у динаміці рівня СРБ, на протязі першої години після стентування, в групах пацієнтів з НС і ГІМ 1-го типу, не виявлялось статистично достовірних відмінностей ($p > 0,5$).

На відміну від динаміки СРБ, зміни значень ІЛ-6 в періоді обстеження носили статистично достовірний характер. Так у пацієнтів з НС, через 10 хв. після стентування, рівень ІЛ-6 підвищувався на $18,5 \pm 1,7\%$ ($p = 0,0134$), а через 1 годину після ЧКВ, його показники перевищували вихідний рівень на $28,97 \pm 1,7\%$ ($p = 0,00129$) (табл. 3.3).

У пацієнтів, з ГІМ 1-го типу, зміни показників ІЛ-6 носили ще більш виражений характер: через 1 годину після коронарної реваскуляризації значення ІЛ-6 зростали на $37,8 \pm 2,4\%$ ($p = 0,00133$) (табл. 3.3).

3.2. Дослідження динаміки показників С-реактивного білку і інтерлейкіну-6 в найближчому і віддаленому післяопераційному періодах і їх вплив на формування ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом після рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації

Динаміка СРБ і ІЛ-6 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу на протязі перших 10 діб, представлена на рис. 3.1.

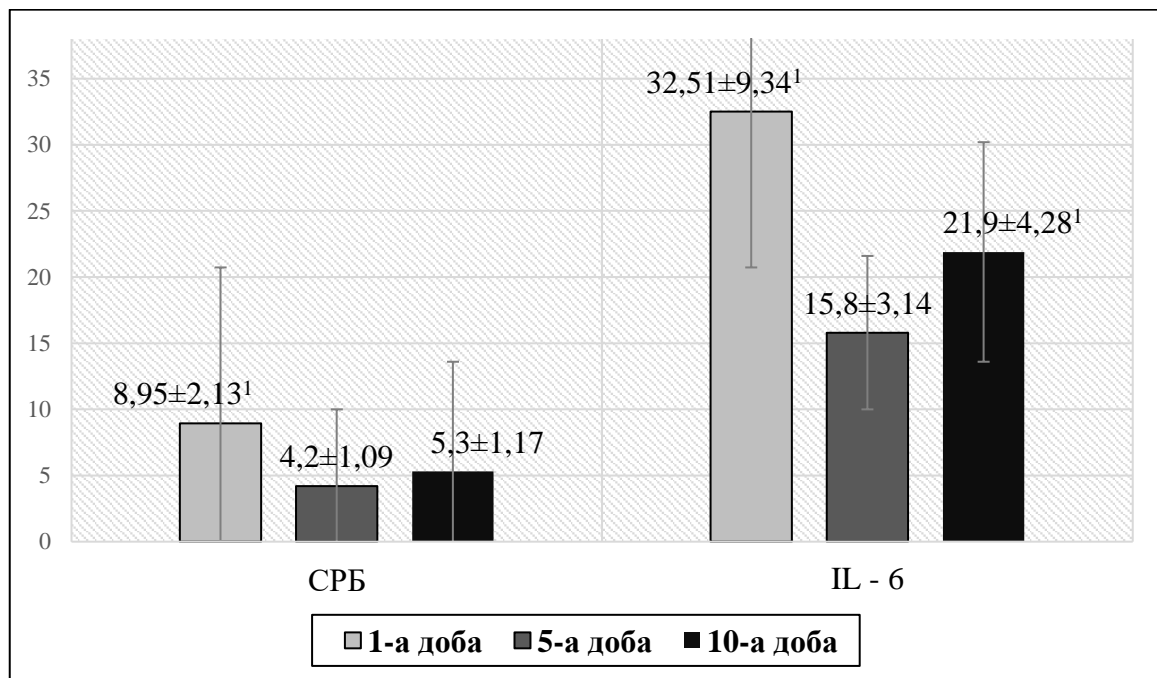


Рис. 3.1. Динаміка СРБ и ІЛ-6 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу. (Примітки: ¹ – $p = 0,00132$ в порівнянні з відповідними внутрішньогруповими значеннями; СРБ – С-реактивний білок; ІЛ-6 – інтерлейкін- 6).

При аналізі змін показників СРБ у пацієнтів, що поступили в стаціонар на рентгенендоваскулярну реканалізацію інфаркт-залежної артерії, було визначено, що на 5-ту добу після ІМ і проведеного стентування, рівень даного білка знижувався на $53,1 \pm 9,8\%$ ($p = 0,00014$). До 10-ї доби його показники були рівні $5,3 \pm 1,17$ і не мали достовірних статистичних відмінностей з попередніми значеннями ($p=0,2471$) (рис. 3.1).

Щодо показників ІЛ-6 у пацієнтів даної групи було визначено, що рівень даного інтерлейкіну до 5-тої доби після ІМ і проведеної ендovasкулярної реканалізації, знижувався в середньому на $51,4 \pm 5,2\%$ ($p = 0,00013$). На 10-ту добу рівень ІЛ-6 у пацієнтів даної групи підвищувався в середньому на $27,85 \pm 2,3\%$ ($p = 0,00142$) від попередніх значень і становив $67,4 \pm 4,8\%$ від рівня, зафіксованого у 1-у добу (рис. 3.1).

Кореляційна залежність між рівнем СРБ і показниками ІЛ-6 відображена на рис. 3.2.

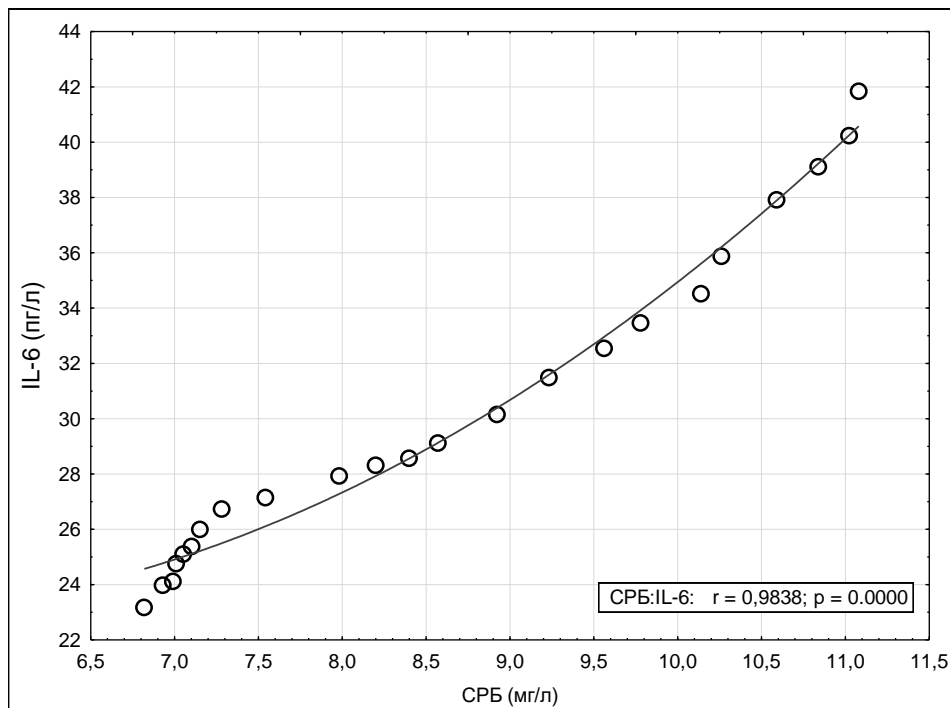


Рис. 3.2. Кореляційна залежність між рівнем СРБ і показниками ІЛ-6.

(Примітки: СРБ – С-реактивний білок; ІЛ-6 – інтерлейкін- 6).

Як видно з наведеної діаграми, коефіцієнт кореляції (r) між двома вищеописаними ознаками становив $0,9838$, що представляло пряму кореляційну залежність між значеннями СРБ і ІЛ-6, які спостерігалися у пацієнтів з ГІМ 1-го типу у 1-у добу перебування в стаціонарі. При цьому ймовірність помилки (p), дорівнювала $0,000025$, що говорило про статистичну достовірність даної кореляції (рис. 3.2).

При аналізі внутрішньогрупової динаміки рівня ІЛ-6 у обстежених з ГІМ 1-го типу нами були отримана залежність між пацієнтами у яких перебіг захворювання був ускладнений кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) та пацієнтами, у яких інфаркт міокарда не ускладнювався гемодинамічними порушеннями (табл. 3.4).

Як видно з наведеної табл. 3.4, на 1-у добу спостереження, у пацієнтів з КШ (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) показники ІЛ-6 були в середньому на $36,8 \pm 1,68\%$ вище, в порівнянні з аналогічними значеннями, отриманими в групі пацієнтів з ГІМ 1-го типу без гемодинамічних порушень ($p=0,0127$) (табл. 3.4). До п'ятої доби перебування в стаціонарі, рівень ІЛ-6 у даній категорії пацієнтів знижувався в середньому на $56,2 \pm 4,3\%$ та перевищував подібні показники, які були зафіксовані в групі порівняння на $20,74 \pm 2,21\%$ ($p=0,00143$).

Таблиця 3.4.

Динаміка рівня ІЛ-6 в залежності від клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з ГІМ 1-го типу (N=23).

Період спостереження	Значення ІЛ-6 (пг/мл)	
	Неускладнений перебіг ГІМ (n=16)	КШ (n=7)
1-а доба	$25,14 \pm 1,97$	$39,75 \pm 2,1^*$
5-а доба	$13,8 \pm 1,14$	$17,41 \pm 1,53^*$
10-а доба	$19,45 \pm 1,83$	$24,26 \pm 1,92^*$

Примітки: * – $p < 0,05$; ГІМ – гострий інфаркт міокарда 1-го типу; КШ – кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

У пацієнтів, у яких перебіг ГІМ 1-го типу був ускладнений КШ, на 10-ту добу спостерігалось збільшення значень ІЛ-6 щодо попередніх показників в середньому на $28,2 \pm 1,8\%$. А по відношенню до значень рівня даного інтерлейкіну, який спостерігався у пацієнтів з неускладненим перебігом, його показники були вище на $19,83 \pm 2,04\%$ ($p=0,00127$) (табл. 3.4).

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про діагностичну цінність показників ІЛ-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу: значення ІЛ-6, що знаходилися в межах $39,75 \pm 2,1$ пг/мл були характерними для пацієнтів, у яких клінічний перебіг ГІМ 1-го типу ускладнювався кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

Для підтвердження положення про вплив рівня ІЛ-6 на віддалені клінічні результати, ми провели аналіз відстроченої 3-х місячної виживаємості між двома групами пацієнтів: групою пацієнтів з ГІМ 1-го типу, у яких вихідний рівень ІЛ-6 був $> 27,11$ пг/мл і пацієнтами, у яких вихідний рівень ІЛ-6 був $< 27,11$ пг/мл. Кінцевою точкою при цьому був летальний результат (рис. 3.3).

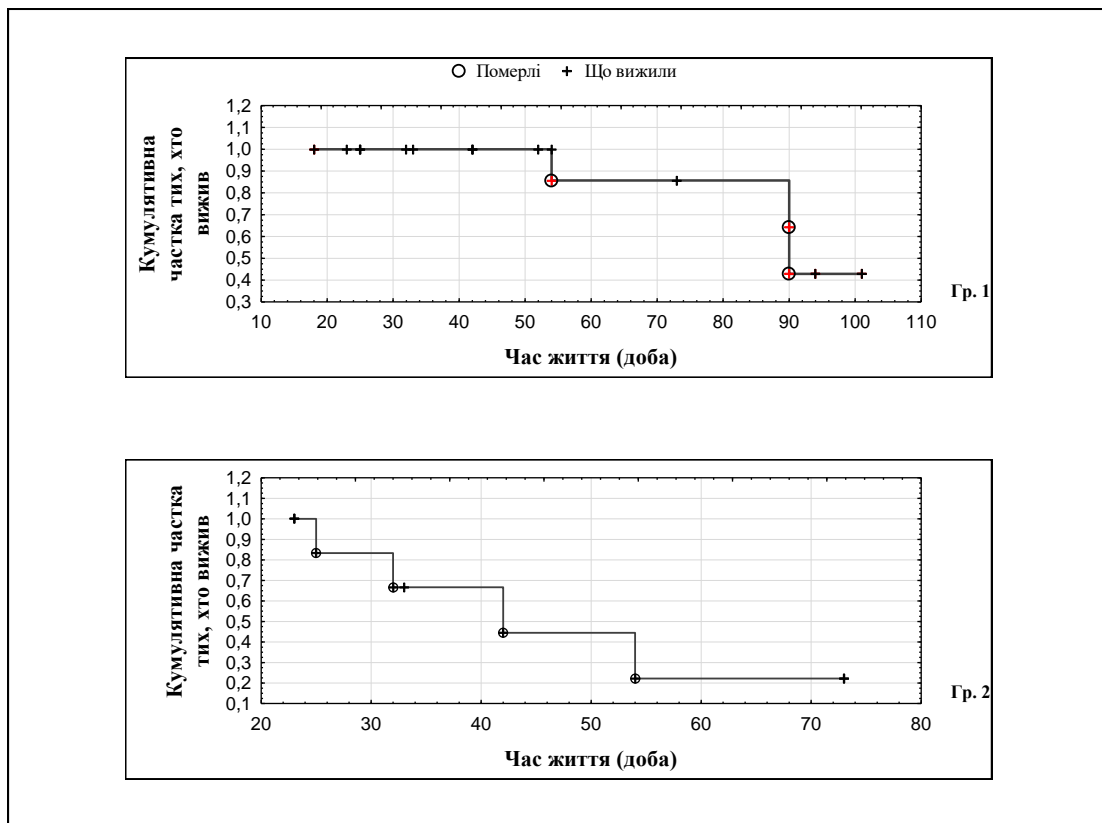


Рис. 3.3. Графік оцінки виживаємості в групах обстеження за даними 3-місячного проспективного спостереження.

(Примітки: Гр.1 – пацієнти з ГІМ 1-го типу і початковим рівнем ІЛ-6 $> 27,11$ пг/мл; Гр.2 – пацієнти з ГІМ 1-го типу і початковим рівнем ІЛ-6 $< 27,11$ пг/мл).

Як видно з представленого аналізу виживаємості (рис. 3.3), криві Каплан - Мейєра йшли паралельно до 25 доби після виписки зі стаціонару. Далі криві розходилися. Показник померлих пацієнтів, у яких значення ІЛ-6 були $> 27,11$ пг/мл протягом 3-х місячного періоду спостереження, склав 57,1% випадків (4 пацієнта з 7 обстежених), тоді, як показник летальності у хворих з рівнем ІЛ-6 $< 27,11$ пг/мл за аналогічний період складав 18,75% випадків (3 пацієнта з 16 обстежених), що було на 38,35% менше, щодо групи обстежених з високими показниками ІЛ-6 (рис. 3.3) ($p=0,00021$). При цьому між групами не було ніяких відмінностей щодо віку, статі, серцево-судинних факторів ризику, попереднього ІМ. Однак, у порівнянні з пацієнтами, у яких рівень ІЛ-6 був $< 27,11$ пг/мл, група хворих з ІЛ-6 $> 27,11$ пг/мл, мала значно більшу кількість випадків кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) і більш високий клас серцевої недостатності за Killip (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю.

Показник	Відношення шансів (OR)	Довірчий інтервал (95%CI)	Достовірність (p - value)
Вік (роки) (≥ 70 / < 70)	2,34	0,98 – 5,56	0,0561
Чол. / Жін.	3,56	1,48 – 8,559	0,0049
З / без АГ	0,61	0,23 – 1,51	0,287
З / без Цукрового діабету	1,52	0,63 – 3,64	0,329
З / без Куріння	1,08	0,47 – 2,530	0,869
З / без Гіперхолестеринемії	0,721	0,31 – 1,68	0,429
ІЛ-6 ($\geq 27,11$ / $< 27,11$) (пг/мл)	17,58	6,47 – 47,48	0,00012
СРБ (мг/л)	1,04	1,01 – 1,042	0,049
З / без КШ	16,85	6,51 – 43,49	0,00011
ФВ (%) (< 40 / ≥ 40)	20,81	5,95 – 72,21	0,00014
ФК ХСН (\geq NYHA 3)	25,51	8,27 – 79,12	0,00013

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; СРБ – С-реактивний білок; КШ – кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості); ФВ – фракція викиду; ФК – функціональний клас; ХСН – хронічна серцева недостатність.

Проведений одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю, показав, що найбільш значущими незалежними предикторами фатальних наслідків були: рівень ІЛ-6 (OR=17,58; 95% CI=6,47-47,48; p=0,00012), кардіогенний шок (OR=16,85; 95% CI=6,51-43,49; p=0,00011), фракція викиду (OR=20,81; 95% CI=5,95-72,21; p=0,00014), функціональний клас по NYHA (OR=25,51; 95% CI=8,27-79,12; p=0,00013) (табл. 3.5).

Таким чином, в групі обстежених пацієнтів, прогноз виявився статистично сприятливішим у пацієнтів з більш низьким рівнем ІЛ-6 (<27,11 пг/мл). Ця закономірність була наслідком прозапальної активності і маніфестації системно-запальних процесів, які є предикторами розвитку більшості ускладнень.

До того ж, дане дослідження показало, що кожен з 4 перерахованих вище чинників (ІЛ-6 \geq 27,11 пг/мл, КШ, ФВ <40%, ФК по NYHA \geq 3) достовірно впливав на післяопераційний клінічний перебіг захворювання і визначав несприятливий результат після ГІМ 1-го типу і проведеної коронарної реканалізації.

Висновки до розділу 3.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

– У групі пацієнтів з ГІМ 1-го типу рівень СРБ перевищував аналогічні значення, зафіксовані в КГ в середньому на $85,59 \pm 3,9\%$, в групі пацієнтів з СС – на $77,54 \pm 2,7\%$, в групі обстежених з НС – в середньому на $33,85 \pm 1,8\%$;

– У пацієнтів з ГІМ 1-го типу, значення ІЛ-6 були вище відповідних значень, які фіксувалися в КГ в середньому на $74,9 \pm 2,4\%$, в порівнянні з групою СС – на

67,03±3,1% і перевищували цей показник у пацієнтів з НС в середньому на 24,85±1,8%;

– Динаміка рівня СРБ у пацієнтів з НС або з ГІМ 1-го типу, протягом першої години після проведеної рентгенендоваскулярної коронарної ангіопластики, не виявляла статистично достовірних змін ($p > 0,5$);

– Зміни значень ІЛ-6 протягом першої години після коронарної реваскуляризації мали статистично достовірний характер ($p < 0,05$): у пацієнтів з НС через 10 хв. після імплантації стента рівень ІЛ-6 зростав на 18,5±1,7% ($p = 0,0134$), а через 1 годину після ЧКВ його значення перевищували вихідний рівень на 28,97±1,7% ($p = 0,00129$). У пацієнтів, з ГІМ 1-го типу через 1 годину після коронарної реваскуляризації значення ІЛ-6 зростали на 37,8±2,4% ($p = 0,00132$);

– В ході роботи була отримана пряма кореляційна залежність між значеннями СРБ і ІЛ-6, які спостерігалися у пацієнтів з ГІМ 1-го типу в 1-у добу перебування в стаціонарі ($r = 0,9838$; $p = 0,000025$);

– Сироваткові рівні СРБ та ІЛ-6 можуть використовуватися для визначення стійкості бляшки та мають певну релевантність в процесі розвитку ГКС, що вказує на значну цінність даних показників в оцінці прогнозу ГКС;

– Отримані дані дозволяють зробити висновок про діагностичну цінність показників ІЛ-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу: рівень ІЛ-6, що знаходиться в межах 39,75±2,1 пг/мл був характерний для пацієнтів, у яких клінічний перебіг ГІМ 1-го типу ускладнювався 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;

– Проведений одновимірний логістичний регресійний аналіз показників, асоційованих з 90-денною летальністю, показав, що найбільш значущими незалежними предикторами при цьому були: рівень ІЛ-6 (OR=17,58; 95% CI=6,47-

47,48; $p=0,00012$), кардіогенний шок ($OR=16,85$; 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% $CI=8,27-79,12$; $p=0,00013$).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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»).

2. 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»).

3. 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»)

4. 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»).

5. 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).

РОЗДІЛ 4

ДИСТАНЦІЙНЕ ІШЕМІЧНЕ ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЧЕРЕЗШКІРНОЇ КОРОНАРНОЇ РЕКАНАЛІЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

Незважаючи на досягнення в інтервенційному лікуванні коронарних оклюзій, ускладнення, що виникають при проведенні первинного черезшкірного рентгенендоваскулярного втручання у пацієнтів з ГКС залишаються суттєвими [131]. Багато в чому це пов'язано з реперфузійним пошкодженням серцевого м'яза, яке виникає після відновлення адекватного кровотоку по інфаркт-залежній артерії [131].

В даний час відомо два найбільш ефективних способи захисту міокарда від ішемічного пошкодження – рання реперфузія та ІПК [44].

Як свого часу показали в експерименті Murry С.Е. і співавт., розмір інфаркту міокарда може бути значно зменшений при проведенні поодиноких, або повторюваних епізодів нелетальної ішемії міокарда з подальшою реперфузією оклюзованої коронарної артерії [45].

Це ендогенне кардіозахисне явище і отримало назву «попереднього ішемічного кондиціонування» [54].

Однак, пацієнти з ГІМ 1-го типу вимагають такої стратегії лікування, яка може бути реалізована під час реперфузії міокарда. У зв'язку з цим, було вивчено спосіб зменшення розміру інфаркту міокарда в умовах безпосереднього проведення черезшкірної коронарної ангіопластики шляхом переривчастої реперфузії міокарда з короткочасними епізодами повторної коронарної оклюзії [46]. Ця методика отримала назву «ішемічного посткондиціонування» [46].

Однак, як перша, так і друга методики передбачають інвазивний вплив безпосередньо на коронарне русло, яке в деяких клінічних умовах може бути непрактичним і становити певну небезпеку для пацієнта.

Альтернативною, більш прийнятною стратегією є застосування дистанційного ішемічного попереднього кондиціонування (дистанційне ІПК), яка

була вперше запропонована Przyklenk K. і співавт. у 1993 році [132]. В результаті проведених досліджень автори показали, що індукування короткочасних епізодів ішемії і реперфузії на ділянці віддаленій від вінцевих судин, здатне зменшити наступний розмір інфаркту міокарда, що виникає в результаті оклюзії коронарної артерії [132].

Крім того, не так давно з'явилася ідея застосування дистанційного попереджувального ішемічного стимулу перед проведенням реканалізації, але до початку реперфузії. Концепція, так званого «дистанційного ішемічного прекодиціонування», пропонує можливість застосування цієї кардіозахисної стратегії для пацієнтів з ГІМ [133].

При цьому, незважаючи на те, що дистанційне ІПК є дієвою методикою кардіопротекції, слід визнати, що воно являє собою експериментальний феномен, який до цього часу не знайшов широкого клінічного застосування.

У даному розділі представлені результати дослідження, присвячені вивченню клінічних ефектів дистанційного ІПК у пацієнтів з важкими формами клінічного перебігу ГКС при проведенні черезшкірної коронарної реканалізації інфаркт-залежної артерії.

Методика проведення дистанційного ІПК, критерії включення пацієнтів в дослідження і об'єктивні методи дослідження описані у Розділі 2 «Матеріали і методи дослідження».

4.1. Клінічний перебіг раннього післяопераційного періоду при стентуванні вінцевих артерій у пацієнтів з важкими клінічними формами гострого коронарного синдрому

Дослідження проводилися у 58 пацієнтів з важкими формами клінічного перебігу ГКС: наявність затяжного, понад 20 - 30 хв., ангінозного нападу, який супроводжувався коливаннями артеріального тиску (АТ) і ЧСС, гіпосистолії, життєвозагрожуючих аритмій, гемодинамічно обумовлені розлади свідомості і дихання, ознаки набряку легень, наявність тканинної гіперфузії.

Обстежені пацієнти були поділені на дві групи. Першу групу склали хворі, у яких була використана методика дистанційного ІПК (30 пацієнтів). У другу групу (28 пацієнтів) (КГ) увійшли пацієнти з ГКС, яким проводилося медикаментозне і інтервенційне лікування за традиційними протоколами, прийнятими у ДУ «Інститут серця МОЗ України» та Клінічній лікарні «Феофанія» ДУС.

Як видно з табл. 4.1, між групами дослідження не було виявлено достовірної різниці між віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), рівнем ліпопротеїдів и т.д. ($p>0,1$). Групи були статистично порівняні.

Таблиця 4.1.

Загальна характеристика груп дослідження (N=58).

Показник	Група	
	КГ (n=28)	Група дистанційного ІПК (n=30)
Вік (років)	65,7±5,4	68,1±6,9
Стать (ч/ж)	19/9	23/7
ІМТ (кг/м ²)	24,3±4,8	26,3±3,5
АГ (n (%))	11 (39,3%)	14 (46,7%)*
Діабет (n (%))	6 (21,4%)	7 (23,3%)
Куріння (n (%))	11 (39,3%)	12 (40,0%)
ХСН ІБ (n (%))	19 (67,86%)	21 (70,0%)
ІМ у анамнезі (n (%))	10 (35,7%)	11 (36,7%)
Попередні напади стенокардії (n (%))	8 (28,6%)	10 (33,3%)
ЗХ (ммоль/л)	4,3±0,5	5,4±0,6
ТГ (ммоль/л)	1,7±0,2	1,6±0,4
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,7±0,3	3,3±0,4
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,1±0,2	1,2±0,3
Середня тривалість ангінозного статусу до реканалізації (хв.)	138,1±11,52	129,7±15,41

Продовження табл. 4.1.

Показник	Група	
	КГ (n=28)	Група дистанційного ІПК (n=30)
Середній час від початку дистанц. ІПК до реканалізації (хв.)	—	13,3±1,4
Перипроцедурні ліки (n (%)):		
- Аспірин	28 (100%)	30 (100%)
- Бета-блокатори	26 (92,9%)	27 (90,0%)
- Нітрати	12 (42,9%)	10 (33,3%)*
- Інгібітори АПФ	6 (21,4%)	5 (16,7%)*
- Статини	20 (71,4%)	22 (73,3%)
- Клопідогрель	25 (89,3%)	28 (93,3%)
- НФГ	2 (7,14%)	1 (3,3%)*
- НМГ	1 (3,6%)	1 (3,3%)
Артерії, які стентували (n (%)):		
- Ліва огинаюча	12 (42,9%)	14 (46,7%)
- Ліва передня низхідна	16 (57,1%)	16 (53,3%)
Кількість стентів	1,7±0,3	1,6±0,2

Примітки: * – $p < 0,001$ - у порівнянні з контрольною групою; КГ – контрольна група; ІПК – ішемічне прекодиціонування; ГКС – гострий коронарний синдром; ІМТ – індекс маси тіла; АГ – артеріальна гіпертензія; ХСН – хронічна серцева недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ЗХ – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Незначна різниця в групах відзначалася за наявністю пацієнтів, що мали в анамнезі артеріальну гіпертензію (АГ) і в доопераційному прийомі інгібіторів АПФ (табл. 4.1).

Пацієнтам обох груп було виконано стентування лівої огинаючої і лівої передньої низхідної коронарної артерії. При цьому кількість стентів на одного пацієнта становила в середньому в контрольній групі і в групі з дистанційним ІПК $1,7 \pm 0,3$ і $1,6 \pm 0,2$ відповідно (табл. 4.1).

Звертає на себе увагу той факт, що незважаючи на раннє звернення за медичною допомогою (середня тривалість ангінозного статусу до реканалізації в КГ і групі ІПК становила $138,1 \pm 11,52$ і $129,7 \pm 15,41$ відповідно) (табл. 4.1), кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості), як ускладнення ГКС, був зафіксований у 31 пацієнта з ІМ (53,4% випадків). При цьому кількість даного ускладнення рівномірно розподілялася серед двох обстежуваних груп: 15 осіб (53,6% випадків) в КГ і 16 пацієнтів (56,7% випадків) з другої групи (ІПК) ($p=0,3824$). У даних пацієнтів визначалося зниження систолічного артеріального тиску <90 мм рт. ст. і наявність тканинної гіперперфузії, що відповідало стану кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

При аналізі вікової структури обстежених, слід зазначити, що КШ визначався в основному у пацієнтів у віці від 68,2 до 71,1 років (в середньому $69,7 \pm 1,35$ років). У даній категорії пацієнтів частка чоловіків (25 пацієнтів) була більше, ніж жінок (6 осіб) у 4,2 рази (табл.4.1).

У структурі супутньої патології у пацієнтів з КШ превалювала артеріальна гіпертензія (23 особи, 74,2% випадків від усієї кількості пацієнтів з КШ), на другому місці виявлялася ХСН ІІБ стадії за класифікацією Стражеско - Василенко (18 осіб, 58,1% випадків від усієї кількості пацієнтів з КШ), на третьому – цукровий діабет II типу (10 осіб, 32,3% випадків).

Як видно з наведених вище даних, поєднана коморбідна патологія була присутня у більшості пацієнтів з КШ (51 випадок виявлення (87,9%) від загальної кількості обстежених). Інфаркт міокарда у анамнезі визначався у 16 пацієнтів (51,6% випадків).

При ЕКГ дослідженні на шести-канальному кардіографі, у 29,03% пацієнтів реєструвався патологічний зубець Q (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Зміни на шести-канальній ЕКГ у пацієнтів з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) (n=31).

Зміни на ЕКГ	К-ть випадків (n (%))
Зубець Q на ЕКГ	9 (29,03%)
Стійка елевація сегмента ST	19 (61,3%)
Блокада правої ніжки пучка Гіса	4 (12,9%)
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	7 (22,6%)
Фібриляція передсердь	8 (25,8%)
Шлуночкові порушення ритму	9 (29,03%)
АВ-блокада II і більше ступеня	5 (16,1%)

Примітка: АВ-блокада – атріо-вентрикулярна блокада.

Стійка елевація сегмента ST визначалася у 19 осіб (61,3% випадків), блокада лівої ніжки пучка Гіса – у 7 пацієнтів (22,6% випадків), блокада правої ніжки пучка Гіса – у 4 обстежених (12,9% випадків) (табл. 4.2).

Порушення ритму у вигляді фібриляції передсердь відзначалися у 25,8% випадків (8 пацієнтів), шлуночкові аритмії були присутні у 9 осіб (29,03% випадків), порушення атріовентрикулярного проведення спостерігалися у 5 осіб (16,1% випадків) (табл. 4.2).

За локалізацією інфаркту міокарда було визначено, що ІМ переважно передньої стінки лівого шлуночка визначався у 16 осіб (51,6% випадків), переважно задньої стінки лівого шлуночка – у 22,58% (7 пацієнтів), циркулярний інфаркт міокарда (передній, бічний, задній) – у 8 осіб (25,8% випадків).

У всіх пацієнтів, які увійшли до групи з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості), відзначалося значне зниження контрактильної здатності міокарда у вигляді зменшення показників ФВ ЛШ до $27,83 \pm 0,54\%$, СІ до $2,36 \pm 0,21$ л/хв/м² і рестриктивний тип діастолічної дисфункції (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Систолічна і діастолічна функції ЛШ у пацієнтів з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) (N=31).

ЕХО – кардіографічний показник	Значення
ФВ ЛШ (%)	27,83±0,54
СІ (л/хв/м ²)	2,36±0,21
УО (мл)	65,34±0,17
Період ізоволюметричного розслаблення ЛШ (мсек)	57,2±1,18
Жорсткість міокарда (мм рт. ст./мл)	0,41±0,03
Максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е) (см/с)	77,3±2,11
Максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А) (см/с)	45,5±2,36
Співвідношення швидкісних характеристик діастолічного наповнення ЛШ (Е/А) (ум.од)	1,8±0,07

Примітки: СІ – серцевий індекс; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; УО – ударний об'єм; ЛШ – лівий шлуночок.

Звертало на себе увагу збільшення показників кінцево-діастолічного (КДО ЛШ) і кінцево-систолічного об'ємів (КСО ЛШ) лівого шлуночка до 184,7±12,2 і 113,5±14,1 відповідно.

Подібні збільшення розмірів ЛШ визначали мітральну регургітацію у 32,3% пацієнтів (10 осіб) від I до IV ступеня: мітральна регургітація від площі лівого передсердя (ЛП) становила від 25% до 43% (у середньому 36,4±7,8%) і була зумовлена аннулоектазією і збільшенням глибини коаптації стулок мітрального клапана.

При дослідженні біохімічних показників крові у пацієнтів, у яких перебіг ГКС ускладнювався кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості), нами було виявлено зміни, характерні для даного

патологічного процесу: збільшення рівня тропоніну I (TnI) до $3,46 \pm 0,05$ нг/мл, наявність декомпенсованого метаболічного ацидозу ($pH = 7,24 \pm 0,02$), дефіцит основ (BE), який становив $-9,4 \pm 1,6$ ммоль/л, зниження рівня насичення змішаної венозної крові киснем до $43,5 \pm 3,2\%$.

Для підтримки адекватної гемодинаміки, нами використовувалися різні дозування адреноміметичних препаратів: добутамін ($10,5 \pm 1,2$ мкг/кг/хв.), добутамін ($11,3 \pm 0,9$ мкг/кг/хв.) у поєднанні з норадреналіном ($0,14 \pm 0,02$ мкг/кг/хв.), або поєднання добутаміну ($9,5 \pm 0,7$ мкг/кг/хв.) з адреналіном ($0,11 \pm 0,03$ мкг/кг/хв.).

Таким чином, у результаті проведеного аналізу було визначено, що:

- КШ визначався у основному у пацієнтів у віці від 68,2 до 71,1 року (у середньому $69,7 \pm 1,35$ років). У даній категорії пацієнтів частка чоловіків була більше, ніж жінок у 4,2 рази;

- у структурі супутньої патології у пацієнтів з КШ превалювала артеріальна гіпертензія (74,2% випадків), ХСН ІІБ стадії за класифікацією Стражеско - Василенко (58,1% випадків) і цукровий діабет II типу (32,3% випадків).

4.2. Вплив дистанційного ішемічного прекодиціонування на формування площі інфарктної зони у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні вінцевих артерій

Для виявлення ступеня ішемічного ураження міокарда нами було проведено післяопераційне визначення розміру інфарктної зони за допомогою методики контрастної магнітно-резонансної томографії (МРТ). Даний показник виражався у відсотках від маси лівого шлуночка.

При аналізі результатів проведеного МРТ-дослідження, було виявлено, що площа інфарктної зони у КГ пацієнтів розподілялася таким чином: у 7,1% пацієнтів вона займала площу від 4% до 9% від маси міокарда ЛШ, у 39,3% випадках вона визначалася у межах від 10% до 12% від маси міокарда ЛШ і у 53,6% обстежених вона перебувала у межах від 14% до 43% відносно маси міокарда ЛШ (рис.4.1).

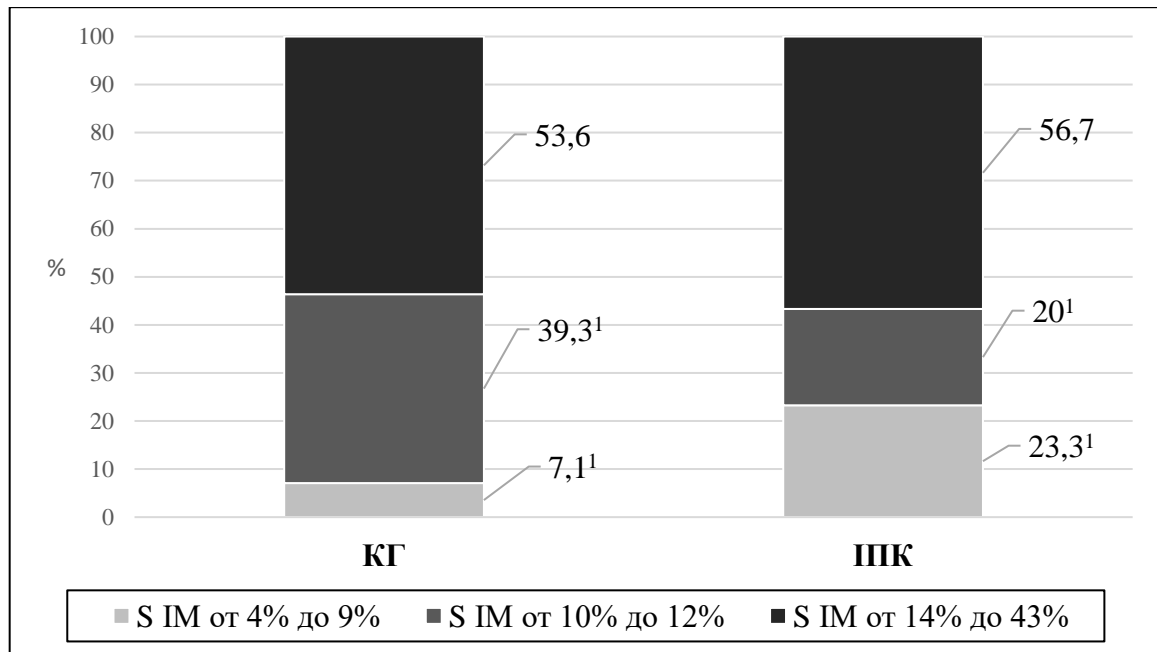


Рис.4.1. Розподіл зони ішемічного ураження по групах обстежених пацієнтів.

(Примітки: ¹ – $p < 0,01$ при порівнянні КГ и ІПК; S – площа; ІМ – інфаркт міокарда; КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним прекоондиціонуванням).

У групі пацієнтів, у яких проводилося дистанційне прекоондиціонування міокарда, площа ішемічного ушкодження розподілялася таким чином: у 23,3% пацієнтів вона займала площу від 4% до 9% від маси міокарда ЛШ, у 20% випадках вона визначалася у межах від 10% до 12 % від маси міокарда ЛШ і у 56,7% обстежених вона перебувала у межах від 14% до 43% від маси міокарда ЛШ (рис.4.1).

Як видно з рис. 4.1, кількість пацієнтів, у яких зона ІМ займала від 14% до 43% була порівняна у обох групах і статистично не відрізнялася ($p = 0,8564$). Пацієнтів, у яких зона ішемічного ураження знаходилася у межах від 10% до 12% була більше у КГ на 19,3% у порівнянні з пацієнтами групи дистанційного ІПК. У той же час, у групі хворих з дистанційним ІПК кількість пацієнтів з малою площею ІМ (від 4% до 9%) була у 3,3 рази більше відносно обстежених пацієнтів у КГ (рис.4.1). Таким чином, у групі дистанційного ІПК була присутня більша кількість

пацієнтів з меншою зоною інфарктного ураження, у порівнянні з пацієнтами, що увійшли у КГ.

При цьому мінімальне значення площі ІМ у КГ пацієнтів становило 4,2%, максимально ІМ займав площу 42,9%, а середнє значення зони ішемічного ураження для всієї КГ знаходилося у межах $26,9 \pm 4,2\%$ (рис. 4.2).

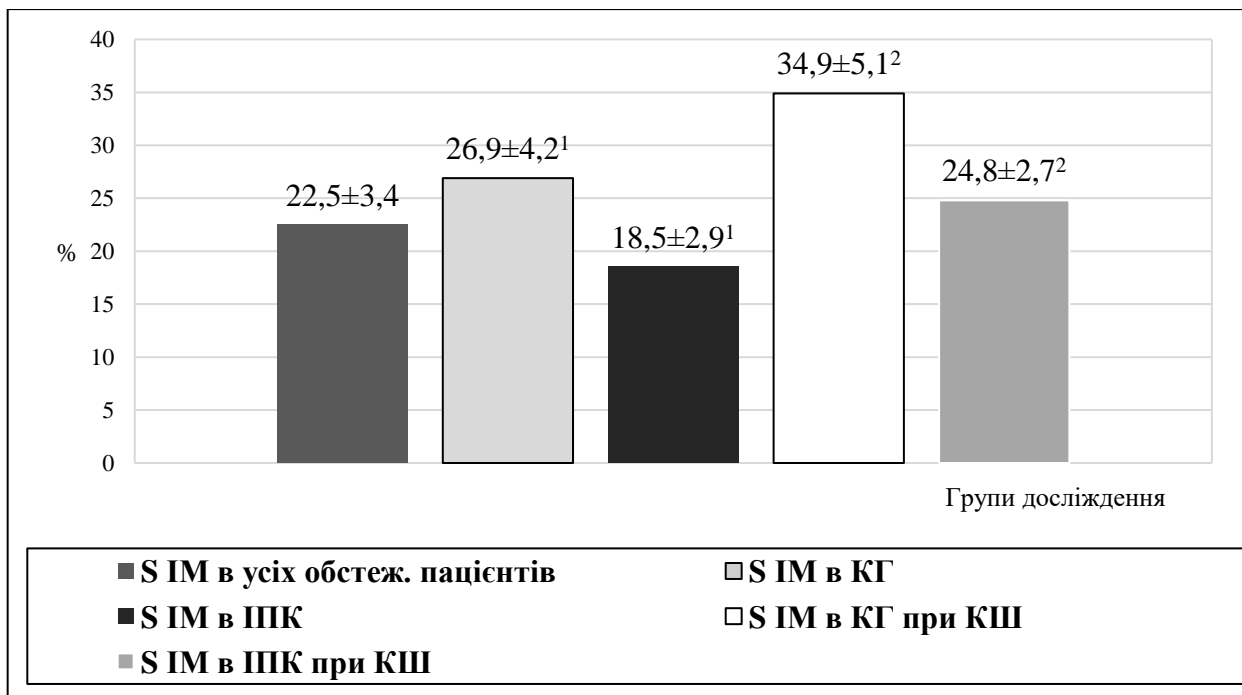


Рис. 4.2. Площа інфаркту міокарда, за даними постопераційного МРТ-дослідження у обстежених пацієнтів.

(Примітки: ¹ – $p = 0,002419$ при порівнянні КГ і ІПК; ² - $p = 0,000029$ при порівнянні КГ з КШ і ІПК з КШ; S - площа; ІМ - інфаркт міокарда; КГ - контрольна група; ІПК - група з дистанційним ішемічним прекодиціонуванням; КШ - кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості)).

У групі пацієнтів з дистанційним ІПК, мінімальні показники площі ІМ становили 4,4%, максимальні – 40,2%, середнє значення для всієї групи даних пацієнтів становило $18,5 \pm 2,9\%$ (рис. 4.2).

Як видно з рис. 4.2, середні внутрішньогрупові значення площі інфарктної зони при проведенні дистанційного ІПК були на $31,23 \pm 3,5\%$ менше аналогічних показників, які були зафіксовані у КГ ($p=0,002419$).

Залежність між досліджуваними змінними відображена на матричному графіку (рис. 4.3).

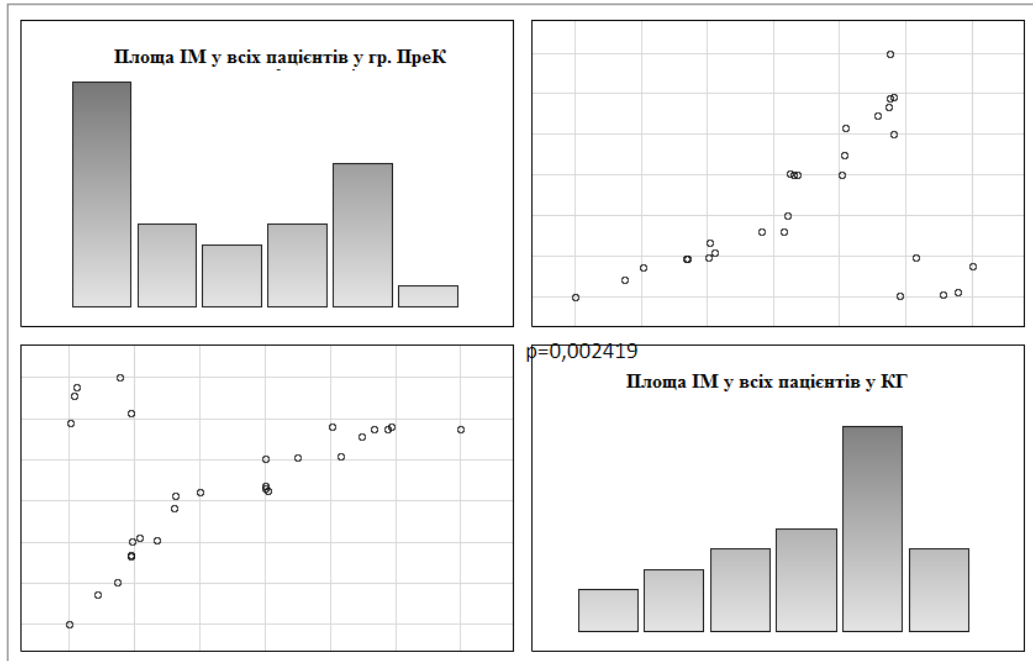


Рис. 4.3. Матричний графік площі інфаркту міокарда, за даними постопераційного МРТ-дослідження у пацієнтів контрольної групи і у групі з дистанційним ІПК. (Примітки: КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічним прекодиціонуванням).

Як було зазначено вище, у 15 пацієнтів КГ визначалися клінічні симптоми кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості). При післяопераційному контрастному МРТ-дослідженні даних пацієнтів було виявлено, що площа інфарктної зони у КГ пацієнтів з КШ розподілялася таким чином: у 6,7% пацієнтів вона займала площу від 25% до 30% від маси міокарда ЛШ, у 46,7% випадках вона визначалася у межах від 30% до 35% від маси міокарда ЛШ і у такої ж кількості обстежених (46,7% випадків) вона перебувала у межах від 35% до 43% відносно маси міокарда ЛШ (рис.4.4).

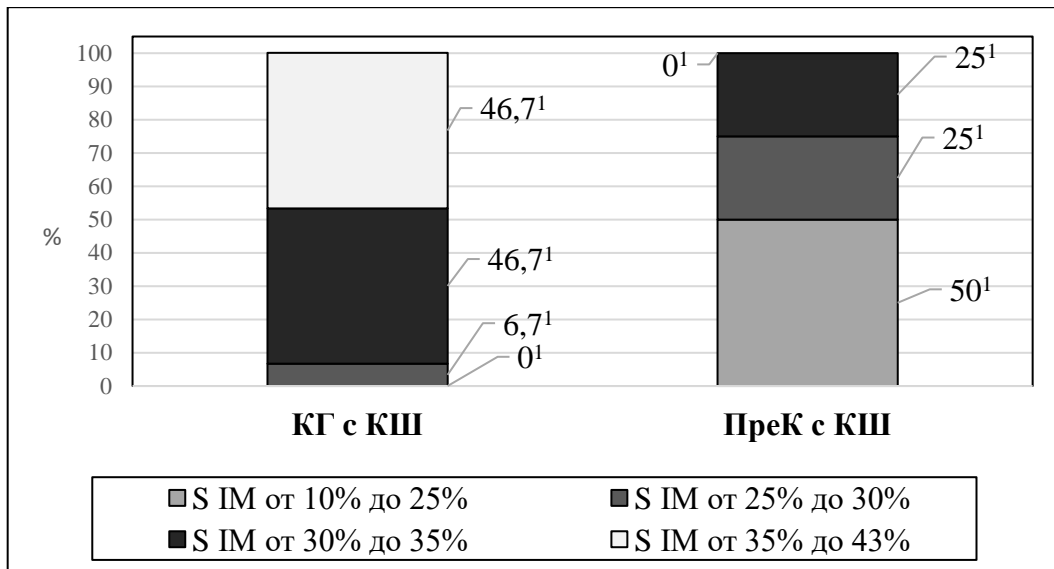


Рис.4.4. Розподіл зони ішемічного ураження по групах обстежених пацієнтів з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості). (Примітки: ¹ – $p < 0,01$ при порівнянні КГ і ПК; S - площа; ІМ - інфаркт міокарда; КГ - контрольна група; ПК- група з дистанційним ішемічним прекоондиціонуванням; КШ - кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості)).

У даній групі були відсутні пацієнти з інфарктною зоною від 10% до 25% відносно маси міокарда ЛШ (рис.4.4). У групі пацієнтів, у яких проводилося дистанційне прекоондиціонування міокарда, площа ішемічного ушкодження розподілялася таким чином: у 50% пацієнтів вона займала площу від 10% до 25% від маси міокарда ЛШ, у 25% випадках вона визначалася у межах від 25% до 30% від маси міокарда ЛШ, у 25% обстежених вона перебувала у межах від 30% до 35% від маси міокарда ЛШ. У даній групі були відсутні пацієнти з інфарктною зоною від 35% до 43% відносно маси міокарда ЛШ (рис.4.4).

Як видно з рис. 4.4, у КГ пацієнтів з КШ були відсутні хворі з площею ішемічного ураження менше 25%, тоді як у групі хворих з КШ, у яких проводилося дистанційне ПК частка таких пацієнтів становила 50% випадків. Група обстежених з дистанційним ПК і КШ відрізнялася від КГ з КШ меншою площею ІМ: у ній були відсутні хворі з великою площею ураження (від 35% до 43%), а кількість обстежених із зоною ІМ від 30% до 35% була у 1,9 разів менше відносно

КГ з КШ (рис.4.4). Таким чином, у групі дистанційного ІПК у пацієнтів з КШ, була присутня більша кількість хворих з меншою зоною інфарктного ураження, у порівнянні з пацієнтами, що увійшли у КГ з КШ. При цьому мінімальне значення площі ІМ у пацієнтів у КГ з КШ становило 25,89%, максимально ІМ займав площу 42,9%, а середнє значення для всієї групи знаходилося у межах $34,9 \pm 5,1\%$ (рис. 4.2).

У групі пацієнтів з КШ, у яких виконувалося дистанційне ІПК, мінімальні показники площі ІМ становили 10,83%, максимальні – 33,5%, середнє значення для всієї групи даних пацієнтів становило $24,8 \pm 2,7\%$ (рис. 4.2).

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 у КГ ($p=0,000029$) (рис. 4.5).

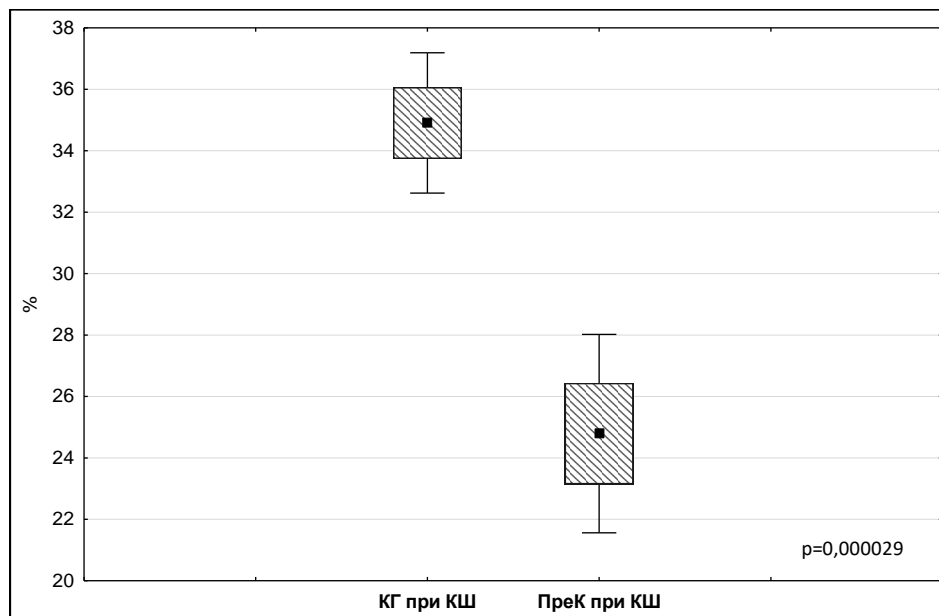


Рис. 4.5. Діаграма розмаху площі інфаркту міокарда, за даними постопераційного МРТ-дослідження у пацієнтів з кардіогенним шоком у контрольній групі і у групі дистанційного прекондиціонування.

(Примітки: КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічним прекондиціонуванням; КШ – кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості)).

4.3. Вплив дистанційного ішемічного прекодицювання на динаміку Тропоніну І у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні в'інцевих артерій

Вторинною досліджуваною точкою був рівень кардіоспецифічного ферменту TnI, який був об'єктивним лабораторним відображенням ступеня пошкодження серцевого м'яза.

В результаті проведеного дослідження було визначено, що в КГ пацієнтів мінімальне значення TnI становило 0,44 нг/мл, максимальне значення даного ферменту дорівнювало 4,5 нг/мл, середнє – $2,82 \pm 0,23$ нг/мл (рис. 4.6).

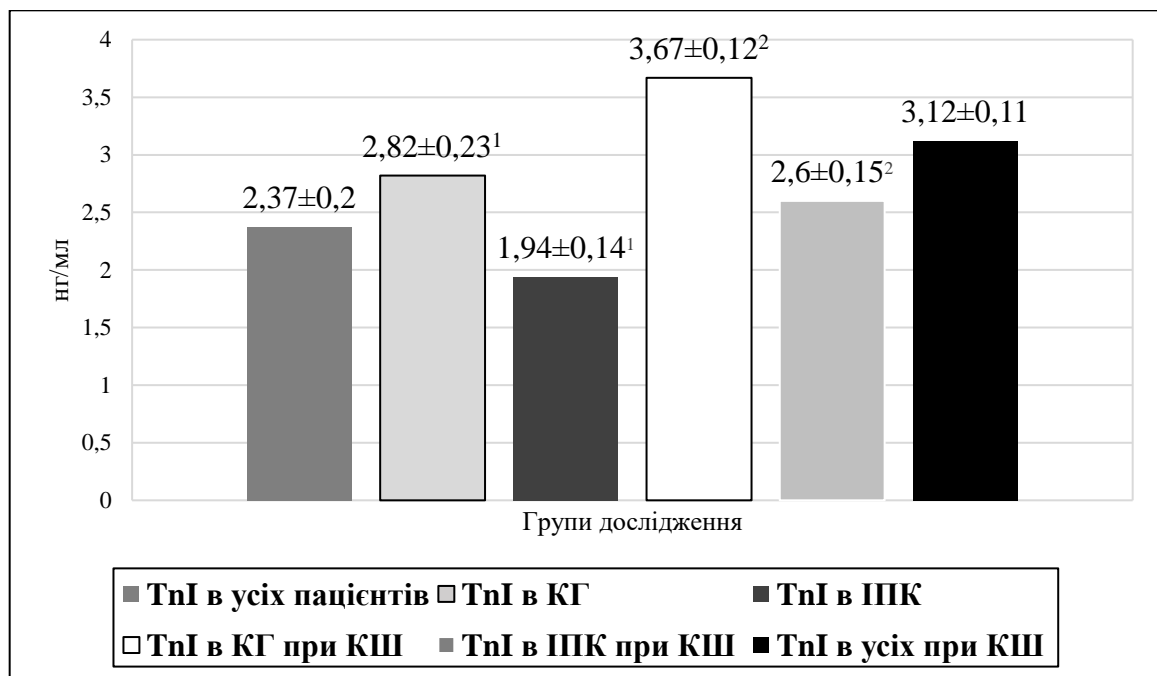


Рис. 4.6. Післяопераційний рівень TnI у обстежених пацієнтів.

(Примітки: ¹ – $p=0,00386$ при порівнянні КГ і ІПК; ² – $p=0,000027$ при порівнянні

КГ з КШ і ІПК з КШ; КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічним прекодицюванням; TnI – Тропонін І; КШ – кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості)).

У групі пацієнтів, у яких проводилося дистанційне ІПК мінімальний і максимальний рівень TnI статистично не відрізнялися від аналогічних значень, котрі були отримані в КГ ($p>0,1$). Однак середні його значення становили $1,94 \pm 0,14$

нг/мл, що на $31,2 \pm 2,4\%$ було менше, щодо показників TnI, зафіксованих в КГ ($p=0,00386$) (рис. 4.6). При цьому слід зазначити, що в КГ 11 осіб (39,3% випадків) мали рівень TnI в межах від 3 нг/мл до 4 нг/мл. Значення TnI понад 4 нг/мл було зафіксовано у 3 пацієнтів (10,7% випадків), від 0,44 нг/мл до 1 нг/мл – у 2 осіб (7,1% випадків).

У групі пацієнтів, у яких проводилося дистанційне ІПК рівень TnI від 0,46 нг/мл до 1 нг/мл визначався у 7 осіб (23,3% випадку), значення TnI, котрі були у межах від 1 нг/мл до 2 нг/мл – у 9 осіб (30% випадків), від 2 нг/мл до 3 нг/мл – у 7 пацієнтів (23,3% випадків), а значення TnI, що перевищували 4 нг/мл визначалися тільки у 1 людини (3,3% випадків).

Таким чином, показники післяопераційного рівня TnI у пацієнтів КГ були зміщені в бік більших значень, а у обстежених групи дистанційного ІПК – у бік менших (рис. 4.7).

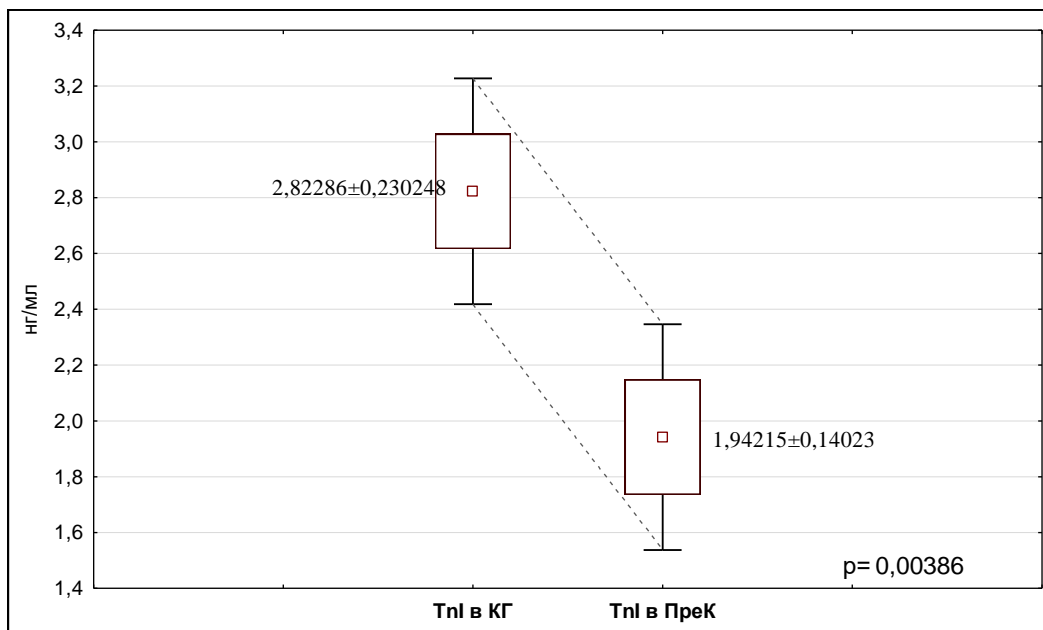


Рис. 4.7. Діаграма розмаху рівня TnI у пацієнтів контрольної групи і в групі дистанційного прекоондиціонування.

(Примітки: КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічним прекоондиціонуванням; TnI – Тропонін I).

При цьому, пацієнтів, у яких значення TnI знаходилися в межах від 0,44 нг/мл до 1 нг/мл в групі з дистанційним ІПК було на 71,43% більше (7 осіб в групі

дистанційного ІПК проти 2 осіб в КГ) ($p=0,000121$), а пацієнтів, у яких рівень TnI перевищував 4 нг/мл – на 66,7% менше, в порівнянні з аналогічними значеннями, які спостерігалися в КГ ($p=0,000143$). У КГ пацієнтів з КШ мінімальне значення TnI становило 2,72 нг/мл, максимальне значення даного ферменту дорівнювало 4,5 нг/мл, середнє – $3,67 \pm 0,12$ нг/мл (рис. 4.6).

У групі пацієнтів з КШ, у яких проводилося дистанційне ІПК мінімальний рівень TnI становив 1,14 нг/мл, що на 58,1% було менше щодо аналогічних значень, які були отримані у обстежених в КГ з КШ ($p=0,0001241$). Максимальний рівень TnI в цій групі пацієнтів так само був менше, в порівнянні з аналогічними показниками, які фіксувалися в КГ з КШ на 29,2% ($p=0,000157$), а середні значення TnI – на $21,8 \pm 1,4\%$, щодо показників обстежених пацієнтів в КГ з КШ ($p=0,000027$) (рис. 4.6). При цьому слід зазначити, що 11 пацієнтів в КГ з КШ (73,3% випадку) мали рівень TnI в межах від 3 нг/мл до 4 нг/мл (рис.4.8).

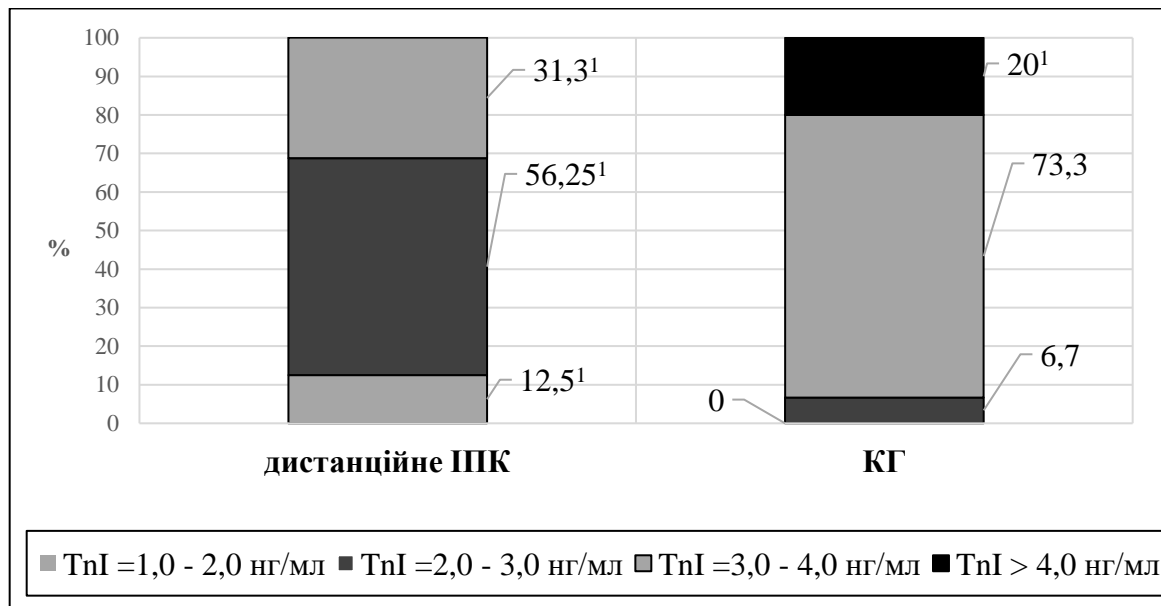


Рис.4.8. Розподіл значень тропоніну І по групах обстежених пацієнтів з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

(Примітки: ¹ – $p < 0,01$ при порівнянні КГ і ІПК; КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічним прекодиціонуванням).

Значення TnI понад 4 нг/мл було зафіксовано у 3 пацієнтів (20% випадків). Примітно те, що в даній групі обстежених були відсутні пацієнти з рівнем TnI менше 2 нг/мл.

У групі пацієнтів, у яких проводилося дистанційне ІПК рівень TnI від 1 нг/мл до 2 нг/мл визначався у 2 осіб (12,5% випадків), значення TnI, які були у межах від 2 нг/мл до 3 нг/мл – у 9 осіб (56,25% випадків), від 3 нг/мл до 4 нг/мл – у 5 пацієнтів (31,3% випадків), а значення TnI, що перевищували 4 нг/мл не визначались у жодного обстеженого в даній групі (0% випадків).

Таким чином, показники післяопераційного рівня TnI у пацієнтів КГ з КШ були зміщені в бік більших значень, а у обстежених групи дистанційного ІПК – у бік менших (рис. 4.9).

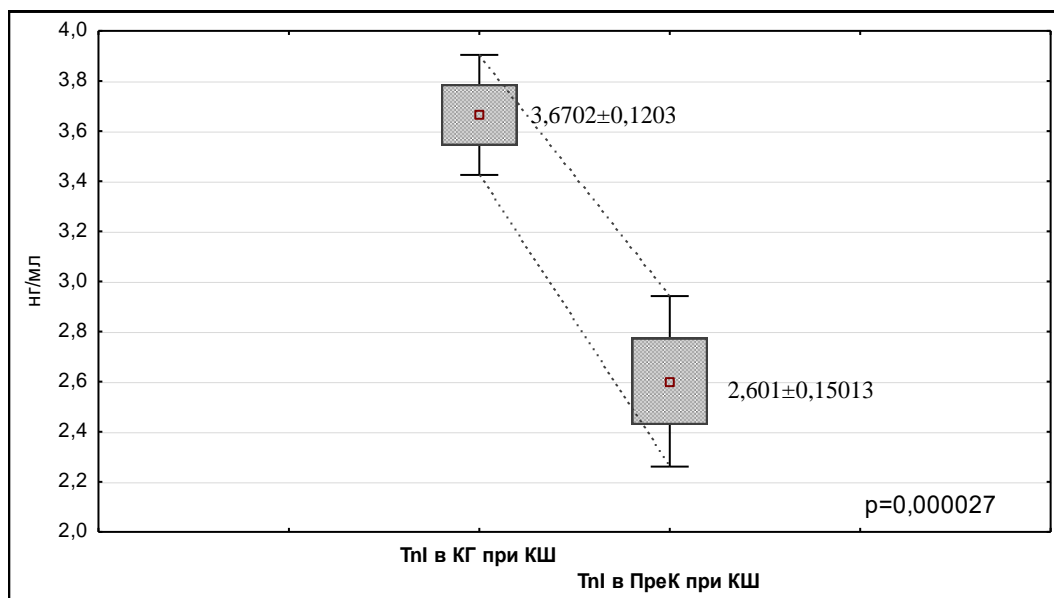


Рис. 4.9. Діаграма розмаху рівня TnI у пацієнтів з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) в контрольній групі і в групі з дистанційним ІПК.

(Примітка: КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічнимпрекондиціонуванням; TnI – Тропонін I).

При цьому, в обох групах спостерігалася статистична різниця серед пацієнтів, у яких рівень TnI становив від 3 нг/мл до 4 нг/мл (31,3% випадків в групі з дистанційним ІПК з КШ і 73,3% – в КГ з КШ) (p=0,0000126) (рис. 4.8).

При цьому, 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% ($p=0,000127$) (рис. 4.8). 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) ($p=0,0000138$). До того ж, 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 (рис. 4.8).

4.4. Вплив дистанційного ішемічного прекондиціонування на гемодинамічні параметри у пацієнтів з важкими формами гострого коронарного синдрому при стентуванні вінцевих артерій

Після основного етапу черезшкірного ендovasкулярного втручання і відновлення адекватного коронарного кровотоку по інфаркт-залежній артерії, для підтримки адекватної гемодинаміки, нами використовувалися різні дозування адреноміметичних препаратів (табл.4.4).

Таблиця 4.4.

Використання адреноміметичної підтримки в досліджуваних групах (N=58).

Препарат	КГ	Група дистанційного ІПК
Добутамін (мкг/кг/хв.)	8,4±2,8	6,3±1,7
Норадреналін (мкг/кг/хв.)	0,08±0,02	0,05±0,01*
Адреналін (мкг/кг/хв.)	0,05±0,02	0,03±0,01*

Примітки: * – $p < 0,001$ у порівнянні з контрольною групою; КГ – контрольна група; ІПК – ішемічне прекондиціонування.

Як видно з наведеної таблиці 4.4, добутамін у всіх пацієнтів використовувався у великих і середніх дозах. При цьому, статистичної різниці

між двома досліджуваними групами у використанні даного препарату не спостерігалось ($p=0,8654$) (табл.4.4).

Тоді, як відносно норадреналіну, який використовувався для корекції гемодинамічних розладів, викликаних попередньою ішемією, групи обстеження мали достовірні статистичні відмінності: у пацієнтів КГ, його дозування були в середньому на $37,5\pm 2,4\%$ більше, в порівнянні з групою дистанційного ІПК (табл.4.4). Була отримана статистично достовірна різниця його застосування у постперфузійному періоді ($p=0,01943$) (рис. 4.10).

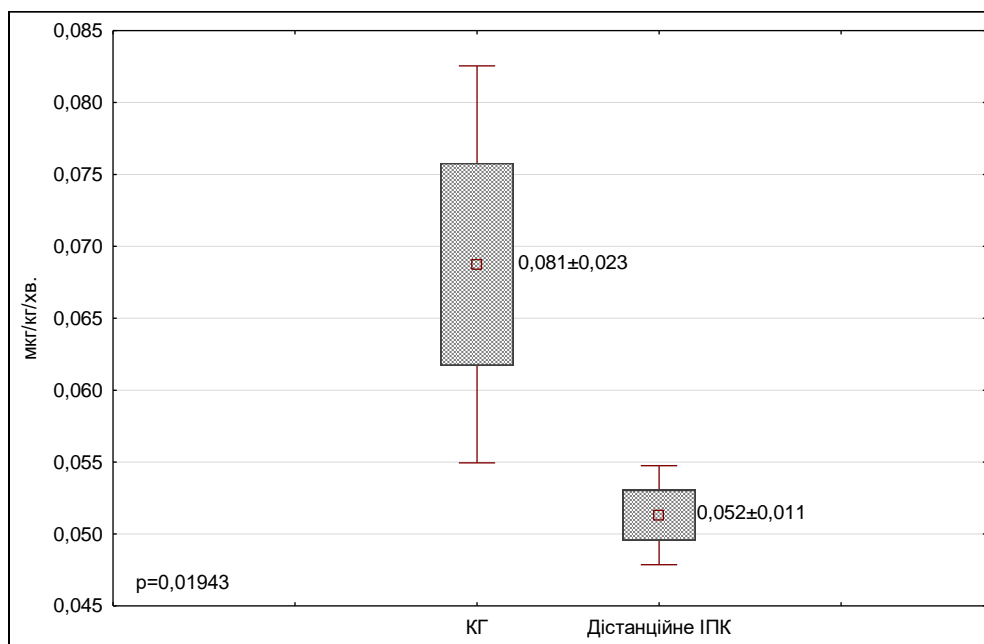


Рис. 4.10. Діаграма розмаху по використанню норадреналіну після коронарної реканалізації у групах дослідження.

(Примітка: КГ – контрольна група; ІПК – група з дистанційним ішемічнимпрекондиціонуванням).

Така ж тенденція спостерігалася і щодо дозувань адреналіну. У групі дистанційного ІПК він використовувався у середніх дозах $0,03\pm 0,01$ мкг/кг/хв., що було на $40,0\pm 3,2\%$ менше, щодо аналогічних значень, які були зафіксовані у КГ ($p=0,000126$) (табл.4.4).

До кінця першої післяопераційної доби всі пацієнти перебували на малих дозах адреноміметичної підтримки добутаміном у середній дозі $4,3 \pm 1,1$ мкг/кг/хв. і не мали достовірних відмінностей ($p=0,8742$).

При цьому, у ранньому післяопераційному періоді тривалість інотропної підтримки у КГ склала $17,9 \pm 1,48$ годин, що було на $21,1 \pm 1,3\%$ більше, у порівнянні з аналогічними показниками, отриманими у групі дистанційного ІПК ($14,12 \pm 1,23$ годин) ($p=0,00013$).

Таким чином, дані спостереження дозволяють зробити висновок, що для підтримки адекватної гемодинаміки після проведення стентування, у КГ пацієнтів використовувалися більші дозування адреноміметичних препаратів, у порівнянні з групою, де застосовувалося дистанційне ІПК (рис. 4.10, табл. 4.4).

Гемодинамічний профіль досліджуваних груп представлений у табл. 4.5.

Як впливає з результатів проведеного дослідження, достовірних міжгрупових відмінностей ЧСС у післяопераційному періоді не спостерігалось ($p=0,89451$) (табл. 4.5).

Гемодинаміка підтримувалася адреноміметиками (табл. 4.4), показники АТ у обох групах були статистично порівняні (табл. 4.5).

Достовірні відмінності спостерігалися у показниках, що відображали контрактильні властивості міокарда. Так у групі пацієнтів з дистанційним ІПК післяопераційні значення індексу ІУРлш були вище у середньому на $9,9 \pm 0,5\%$ щодо аналогічних показників у КГ ($p=0,0468$) (табл. 4.5).

Середні значення ударного індексу у КГ після проведеної коронарної реканалізації знаходилися у межах $22,3 \pm 1,31$ мл/м², що було на $9,7 \pm 0,3\%$ менше у порівнянні з подібними значеннями, які визначалися у пацієнтів з дистанційним ІПК ($p=0,0423$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Показники післяопераційної системної гемодинаміки у досліджуваних групах пацієнтів (N=58).

Показники	КГ		Група дистанційного ІПК	
	Початково	Після стентування	Початково	Після стентування
ЧСС (уд. в хв.)	88,25±7,59	67,13±7,22	91,27±8,39	72,12±6,15
АТс (мм рт ст.)	81,12±5,71	103,15±6,83	79,18±5,63	109,3±5,12
АТд (мм рт ст.)	63,11±5,16	70,42±2,15	59,14±4,25	77,18±3,58
АТср (мм рт ст.)	69,1±3,15	81,33±2,14	65,82±4,01	87,9±3,21
ЦВТ (мм рт ст.)	12,07±1,77	10,15±1,23	13,01±1,18	9,2±1,13*
ІУРЛШ (г × м/м ²)	21,2±1,15	22,07±1,12	20,9±1,17	24,5±1,19*
УІ (мл/м ²)	20,5±1,40	22,3±1,31	20,1±1,92	24,7±1,35*
ФВ (%)	28,37±0,54	42,3±1,17	27,29±0,47	49,2±1,25*
СІ (л/хв./м ²)	2,57±0,12	3,01±0,14	2,15±0,11	3,42±0,12*
ΔS (%)	28,5±1,62	34,4±1,23	27,4±1,23	37,7±1,52
ІЗПСО (дин×с×см ⁻⁵ ×м ²)	3105,8±106,7	2112,5±119,8	2926,4±156,7	2176,3±119,2

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою; КГ – контрольна група; ІПК – ішемічне прекодиціонування; ЧСС – частота серцевих скорочень; АТ – артеріальний тиск; ЦВТ – центральний венозний тиск; ІУРЛШ – індекс ударної роботи лівого шлуночка; УІ – ударний індекс; ФВ – фракція викиду; СІ – серцевий індекс; ΔS – коефіцієнт скоротливості; ІЗПСО – індекс загального периферійного судинного опору.

Подібна тенденція спостерігалася і при оцінці ФВ: у пацієнтів, які увійшли до групи дистанційного ІПК, середні значення даного показника перевищували аналогічні значення КГ у середньому на $14,2 \pm 1,1\%$ ($p=0,0315$) (табл. 4.5).

Післяопераційні показники СІ так само були вище у групі дистанційного ІПК у середньому на $12,0 \pm 0,8\%$ ($p=0,0417$) (табл. 4.5).

Розподіл порушень ритму у досліджуваних групах після виконання етапу стентування представлено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Розподіл порушень ритму у досліджуваних групах (N=58).

Вид аритмії	КГ	Група дистанційного ІПК
Синусовий ритм	19 (67,9%)	23 (76,7%)*
Слабкість синусового вузла	2 (7,1%)	2 (6,7%)
A-V блокада II – III ст.	3 (10,7%)	2 (6,7%)*
Надшлуночкова екстрасистолія	1 (3,6%)	1 (3,3%)
Шлуночкова екстрасистолія	3 (10,7%)	2 (6,7%)*

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою; КГ – контрольна група; ІПК – ішемічне прекодиціонування; A-V блокада – атріо-вентрикулярна блокада.

Як видно з наведеної таблиці 4.6, у післяопераційному періоді зафіксовані порушення ритму спостерігалися у вигляді слабкості синусового вузла, A-V блокадах II - III ст., надшлуночкової і шлуночкової екстрасистоліях (табл. 4.6).

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 у 32,1% випадків (9 осіб), що було на 8,8% більше, відносно всіх видів аритмій, які були зареєстровані

у групі дистанційного ІПК (7 осіб) ($p=0,01357$) (табл. 4.6). У решти 19 пацієнтів (67,9% випадків) у КГ і у 23 обстежених у групі дистанційного ІПК (76,7% випадків) був зафіксований стійкий синусовий ритм (табл. 4.6).

А-V блокада II - III ст. і шлуночкова екстрасистоля зустрічалися на 4% частіше у КГ (табл. 4.6).

Розподіл кінцевих клінічних подій в обстежених групах представлені у вигляді кривих кумулятивного виживання Каплан-Мейера на рис. 4.11.

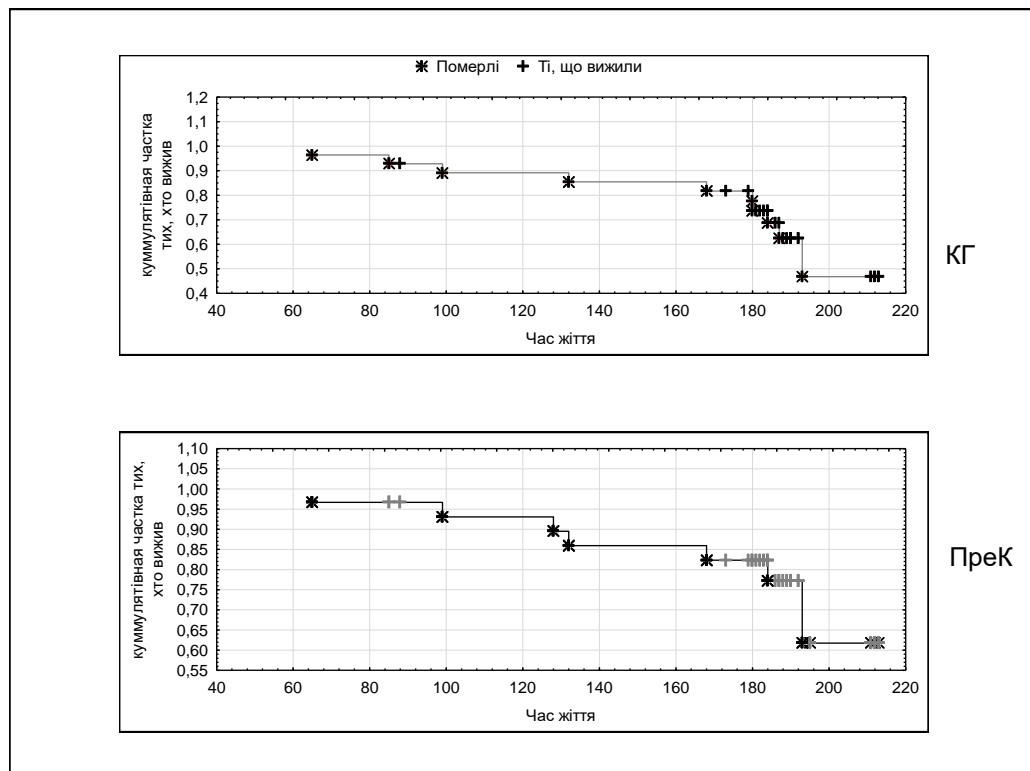


Рис. 4.11. Криві кумулятивного виживання в групах обстеження за даними 6-ти - місячного проспективного спостереження

(Примітки: КГ – крива кумулятивного виживання у відстроченому періоді у пацієнтів контрольної групи; ІПК– крива кумулятивного виживання у відстроченому періоді у пацієнтів з дистанційним прекондиціонуванням).

За даними 6-ти місячного проспективного спостереження, частота летальних випадків у пацієнтів КГ склала 35,7% (10 осіб), що було на 12,4% більше відносно аналогічних показників в групі пацієнтів з дистанційним ІПК (7

осіб) ($p=0,061142$). При цьому частота летальних випадків від усіх причин в КГ становила 21,4% випадків (6 осіб) від загального числа пацієнтів в групі і 60% від загальної кількості зафіксованих фатальних наслідків (рис. 4.11, 4.12).

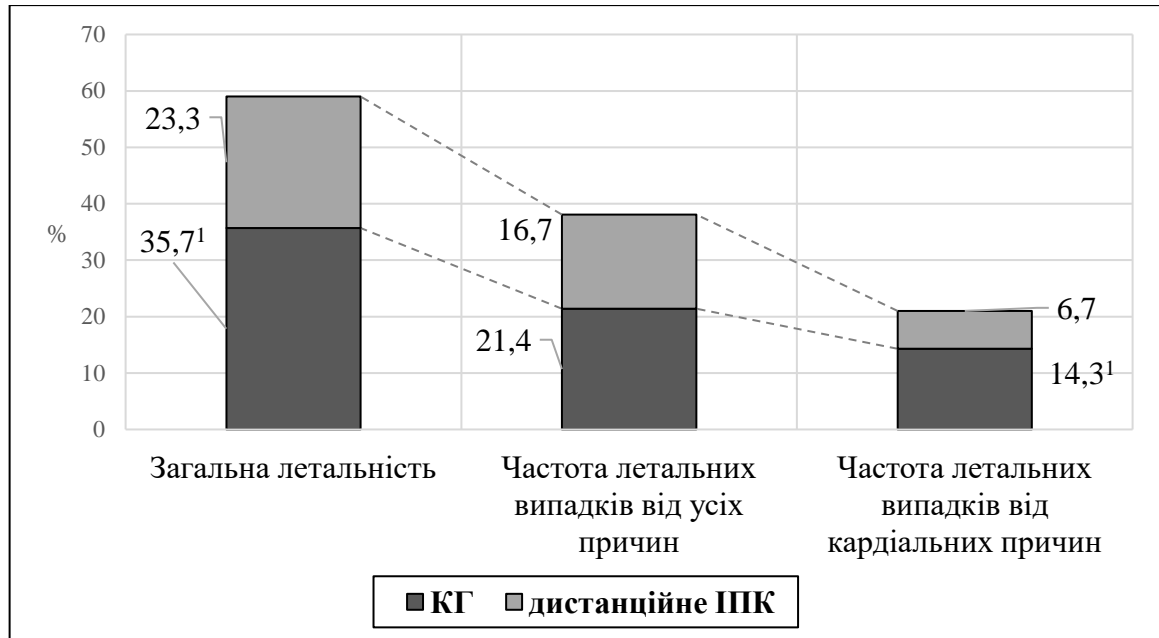


Рис. 4.12. Розподіл відсоткового співвідношення фатальних результатів у пацієнтів досліджуваних груп.

У групі обстежених з дистанційним ІПК, частота летальних випадків від усіх причин становила 16,7% випадків (5 осіб) від загального числа пацієнтів в групі і 71,4% від загальної кількості зафіксованих фатальних результатів. Дані показники не мали достовірних статистичних відмінностей ($p > 0,1$) (рис. 4.12).

У той же час, число пацієнтів, які загинули від кардіальних причин (повторний ІМ, ГСН, ХСН) протягом наступних 6-ти післяопераційних місяців становило в КГ 14,3% випадків (4 людини) від загального числа пацієнтів в групі і 40% – від кількості померлих пацієнтів.

У пацієнтів, яким проводилося дистанційне ІПК, частота летальних випадків від причин, пов'язаних з патологією серця було зафіксовано в 6,7% випадків (2 особи) від загального числа пацієнтів в групі і 28,6% – від кількості померлих пацієнтів (рис. 4.12).

Як видно з проведеного вище аналізу та рис.4.13, у пацієнтів в групі дистанційного ІПК, випадків фатальних результатів від кардіальних причин спостерігалось на 11,4% менше, щодо подібних показників, отриманих в КГ.

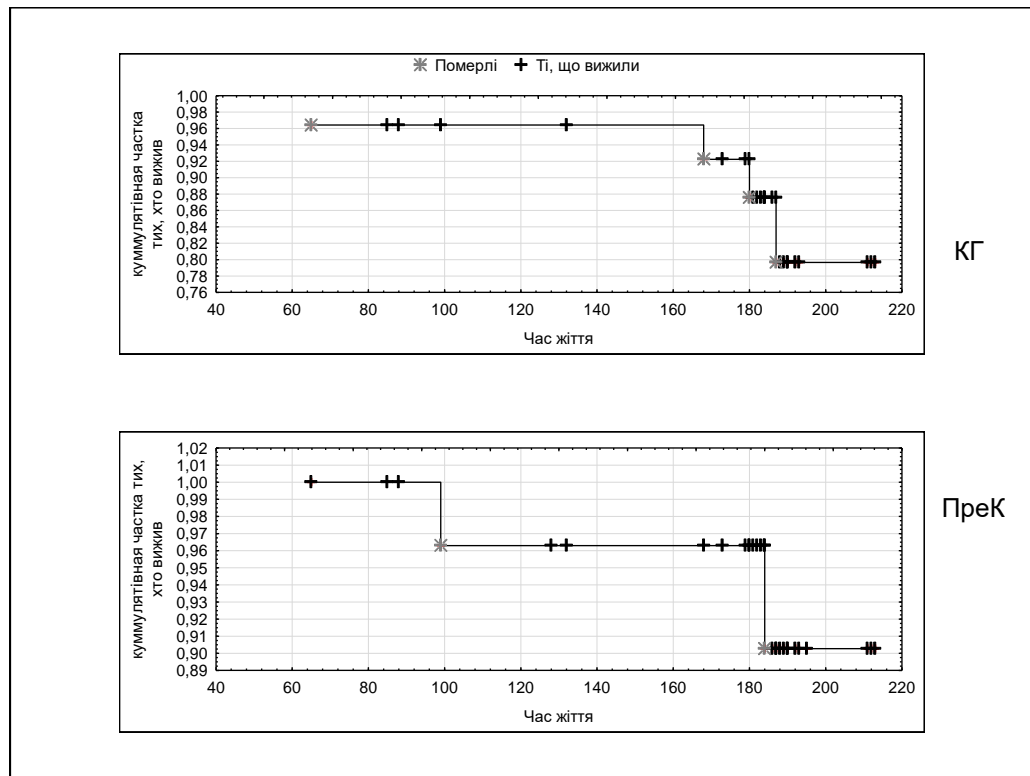


Рис. 4.13. Криві кумулятивного виживання в групах обстеження за даними 6-ти - місячного проспективного спостереження серед пацієнтів, причиною смерті яких були кардіальні фактори.

(Примітки: КГ – крива кумулятивного виживання у відстроченому періоді у пацієнтів контрольної групи; ІПК– крива кумулятивного виживання у відстроченому періоді у пацієнтів з дистанційним ішемічним прекоондиціонуванням; $p=0,00024$).

Висновки до розділу 4.

Таким чином, у результаті проведеного аналізу було визначено, що:

– КШ визначався в основному у пацієнтів у віці від 68,2 до 71,1 року (у середньому $69,7 \pm 1,35$ років). У даній категорії пацієнтів частка чоловіків була більше, ніж жінок у 4,2 рази;

– в структурі супутньої патології у пацієнтів з КШ превалювала артеріальна гіпертензія (74,2% випадків), ХСН ІІБ стадії за класифікацією Стражеско-Василенко (58,1% випадків) і цукровий діабет ІІ типу (32,3% випадків);

– в групі обстежених, при проведенні їм дистанційного ІПК, визначалося в 3,3 рази більше пацієнтів з меншою зоною інфарктного ураження, в порівнянні з пацієнтами, що увійшли в КГ;

– середні внутрішньогрупові значення площі інфарктної зони при проведенні дистанційного ІПК були на $31,23 \pm 3,5\%$ менше аналогічних показників, які були зафіксовані в КГ;

– група обстежених з дистанційним ІПК і КШ відрізнялася від КГ з КШ меншою площею 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 меншою 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;

– середні значення TnI в групі дистанційного ІПК були на $31,2 \pm 2,4\%$ менше відносно показників TnI, зафіксованого в КГ;

– 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, а пацієнтів, у яких рівень TnI перевищував 4 нг/мл - на 66,7% менше, 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);

– 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;

– у пацієнтів в групі дистанційного прекондиціонування, випадків фатальних результатів від кардіальних причин спостерігалось на 11,4% менше, щодо подібних показників, отриманих в КГ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Веремчук С.Ф. Вплив дистанційного ішемічного прекондиціонування на динаміку вмісту Тропоніну I 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*

запропонованої методики, самостійно написав розділи «Вступ», Результати та їх обговорення», «Висновки»).

РОЗДІЛ 5

ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ МЕМБРАННОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РЕНТГЕНЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ КОРОНАРНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ШЕМИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

5.1. Характеристика процедуральних показників і ускладнень у пацієнтів з використанням екстракорпоральної мембранної оксигенації під час проведення рентгенендоваскулярної ангіопластики

В останні роки в клінічній практиці значно збільшилося використання ЕКМО, яка стало ефективною методикою в лікуванні дорослих і дітей з важкою серцевою і легеневою дисфункцією, резистентної до традиційної терапії [32,33]. Розширюються і показання до використання даної методики у відділеннях інтенсивної терапії, в якості мосту для трансплантації серця, а також для підтримки оксигенації при вираженій легеневій дисфункції [134,135].

У дослідженнях Shaukat A. і співавт. було показано, що у пацієнтів з ІХС і високим ризиком розвитку перипроцедуральних ускладнень при виконанні черезшкірної коронарної реваскуляризації, для забезпечення адекватної підтримки гемодинаміки все частіше використовується методика ЕКМО [35]. При цьому, як наголошується в роботі Khera R. і співавт., частота використання механічної підтримки кровообігу при черезшкірних коронарних інтервенціях в США зросла з 1,3% до 3,4% [136].

Однак, при всіх позитивних якостях, використання ЕКМО може супроводжуватися і цілим рядом серйозних ускладнень.

Виходячи з цього, в даному підрозділі ми узагальнили досвід використання вено-артеріальної ЕКМО при кардіальній дисфункції, яка розвивається у пацієнтів з ІХС при проведенні рентгенендоваскулярної реваскуляризації міокарда.

Ми провели ретроспективний, одноцентровий огляд вибірових черезшкірних транслюмінальних коронарних ангіопластик (ЧТКА) при проведенні рентгенендоваскулярної ревазуляризації міокарда у пацієнтів з ІХС. Період вибірки склав з березня 2014 року по липень 2018 року.

До групи дослідження увійшло 23 пацієнта з ІХС, яким на базі відділення ендovasкулярної хірургії та ангіографії ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м.Київ), була виконана черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика, з використанням ЕКМО як методу корекції контрактильної кардіальної дисфункції. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів представлена в розділі 2.

Після проведення ЧТКА, всі пацієнти у яких використовувалася екстракорпоральна підтримка кровообігу були розділені нами на 2 групи: ті, що вижили (І група) і померлі від різних причин, безпосередньо в стаціонарі, або через 30 днів після виписки (ІІ група).

Порівняльна клінічна характеристика вихідного стану пацієнтів, що вижили і померлих пацієнтів яким проводилася ЧТКА представлена в табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Порівняльна характеристика вихідного стану пацієнтів, що вижили і померлих пацієнтів яким проводилася ЧТКА з використанням ЕКМО (N= 23).

Показник	Значення	
	Гр І пацієнти, які вижили (n=10)	Гр ІІ померлі пацієнти (n=13)
Стать (ж/ч)	3/7	1/12*
Вага (кг)	60 – 118 (85,9±24,7)	73 – 110 (90,2±19,4)
Вік (р.)	62 – 78 (69±5,8)	47 – 78 (63,2±14,9)

Продовження табл. 5.1.

Показник		Значення	
		Гр I пацієнти, які вижили (n=10)	Гр II померлі пацієнти (n=13)
Супутня патологія	АГ	9 (90%)	13 (100%)
	ЦД	1 (10%)	3 (23,1%)*
	Куріння	5 (50%)	6 (46,2%)
	ІМ у анамнезі	8 (80%)	7 (53,8%)*
	Стентування в анамнезі	3 (30%)	0 (0%)*
	АКШ в анамнезі	1 (10%)	0 (0%)*
	ХНН в анамнезі	2 (20%)	6 (46,2%)*
	ЦВ патологія в анамнезі	4 (40%)	3 (23,1%)*
К-ть уражених КА	в середньому в групі	1 – 5 (3,3±1,4)	1 – 4 (2,6±1,3)
	≥3	9 (90%)	8 (61,5%)*
Вид інфаркт- залежної КА	СЛКА	4 (40%)	3 (23,1%)*
	МШГ ЛКА	5 (50%)	5 (38,5%)*
	ОГ ЛКА	0 (0%)	1 (7,7%)*
	ПКА	1 (10%)	4 (30,8%)*
Гемоглобін (г/л)		101 – 151 (117,5±16,8)	70 – 139 (107,3±20,5)
рН		7,21 – 7,55 (7,37±0,16)	7,12 – 7,56 (7,39±0,17)
рСО ₂		35,7 – 46,6 (41,01±5,31)	32,5 – 45 (38,8±6,2)
Лактат (ммоль/л)		1 – 1,9 (1,4±0,4)	2,2 – 9,4 (4,7±2,5)*

Продовження табл. 5.1.

Показник		Значення	
		Гр I пацієнти, які вижили (n=10)	Гр II померлі пацієнти (n=13)
Креатинін (мкмоль/л)	в середньому в групі	88 – 480 (202,7±114,6)	105 – 480 (275,7±170,5)
	≤ 200	3 (30%)	9 (69,2%)*
МВ-КФК (Од/л)	в середньому в групі	52 – 754 (316,4±264,4)	20 – 1200 (540,8±392,2)
	> 170	3 (30%)	11 (84,6%)*
Тропонін (нг/мл)	в середньому в групі	0,016 – 45 (10,5±3,1)	0,009 – 50 (17,6±2,9)
	> 0,16	8 (80%)	12 (92,3%)*
ФВ (%)	в середньому в групі	17 – 62 (38,1±20,9)	10 – 64 (39,3±24,2)
	< 40%	5 (50%)	6 (46,2%)

Примітка: *– $p < 0,05$; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет II типу; ІМ – інфаркт міокарда; АКШ – аортокоронарне шунтування; ХНН – хронічна ниркова недостатність; ЦВ – церебро-васкулярна; КА – коронарна артерія; СЛКА – стовбур лівої коронарної артерії; МШГ ЛКА – міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії; ОГ ЛКА – огинаюча гілка лівої коронарної артерії; ПКА – права коронарна артерія; ЧТКА – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика; МВ-КФК – креатинфосфокіназа-МВ; ФВ – фракція викиду; ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Як видно з наведеної табл. 5.1, в групі померлих переважали особи чоловічої статі, яких було на 21,8% більше, в порівнянні з особами жіночої статі щодо загального числа смертей. Примітним був факт меншої кількості уражених

артерій в даній групі обстежених (більше 3 уражених КА - в 61,5% випадках, проти аналогічного показника в групі тих, що вижили, який становив 90% випадків) (табл. 2, $p = 0,00245$). Даний факт дозволяє зробити висновок про те, що кількість уражених КА не був фактором ризику летального результату для обстеженої категорії пацієнтів ($r = 0,009$; $p = 0,8746$). При цьому показники ТІМІ потоку до ЧТКА так само не мали достовірних міжгрупових відмінностей ($p=0,9231$).

При порівняльному аналізі супутньої патології у пацієнтів обох груп, було виявлено що цукровий діабет частіше зустрічався у пацієнтів II групи (23,1% випадків, проти 10% випадків в I групі) (табл. 5.1). Дані одновимірного логістичного регресійного аналізу показників, асоційованих з летальністю, показали, що цукровий діабет II типу був незалежним предиктором фатальних наслідків ($OR = 17,58$; $95\% CI = 6,47-47,48$; $p = 0,00125$). Примітно, що наявність ІМ в анамнезі у II групі пацієнтів спостерігалася рідше, в порівнянні з пацієнтами I групи (53,8% проти 80%, табл. 5.1, $p = 0,00243$). При цьому у пацієнтів I групи достовірно частіше в анамнезі реєструвалися кардіальні хірургічні втручання (стентування КА - 30% випадків, АКШ - в 10% випадків) (табл. 5.1).

При аналізі супутньої патології було виявлено, що наявність хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка зустрічалася в 2,31 рази частіше у пацієнтів II групи (табл. 5.1), була незалежним предиктором летальності ($OR = 20,81$; $95\% CI = 5$, $95-72,21$; $p = 0,00014$) в обстежених групах пацієнтів. До даних предикторів відносилася так само і ішемія міокарда, яка розвивалася в басейні правої коронарної артерії (ПКА) ($OR = 25,51$; $95\% CI = 8,27-79,12$; $p = 0,00013$). Дане ураження зустрічалася на 20,8% частіше у померлих пацієнтів, щодо подібного типу ішемії в I групі (табл. 5.1). У II групі пацієнтів ішемічне ураження міокарда мало більш виражений характер, про що свідчать показники МВ-КФК і TnI (табл. 5.1).

При аналізі стану обстежених пацієнтів під час проведення ЧТКА було виявлено, що процедура тромбоекстракції на 18,5% виконувалася частіше у пацієнтів II групи (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Процедуральних показники у тих, що вижили і померлих пацієнтів, яким проводилося ЧТКА з використанням ЕКМО (N= 23).

Показник	Значення	
	пацієнти, які вижили (n=10)	померлі пацієнти (n=13)
Тромбоекстракція	2 (20%)	5 (38,5%)*
Феномен «no reflow»	1 (10%)	3 (23,1%)*
Зупинка серця до ЕКМО	1 (10%)	9 (69,2%)*
Тривалість СЛР (хв.)	1 чол. (10%) – 40'	13 чол.(100%) – 35' – 80' (56,2±19,4')
Адреналін (мкг/кг/хв.)	1 чол. (10%) – (0,08-0,25)	12 чол. (92,3%)* (0,12-0,47)
Норадреналін (мкг/кг/хв.)	6 чол. (60%) – (0,04 – 0,07)	13 чол. (100%)* – (0,16 – 0,5)
Добутамін (мкг/кг/хв.)	9 чол. (90%) – (0,06– 0,08)	13 чол. (100%) – (12 –15)
ТІМІ потік після ЧТКА	2 – 3 (2,4±0,37)	1 – 2 (1,5±0,48)*

Примітка: *– $p < 0,05$; ЧТКА – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика; ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація; СЛР – серцево-легенева реанімація;

У даній групі феномен «no reflow» також реєструвався в більшому відсотку випадків (23,1% у II групі, проти 10% в I групі) (табл.5.2). Перераховані вище обставини зумовили і менший процедуральний успіх у обстежених II групи

(ТІМІ потік після ЧТКА в I групі становив $2,4 \pm 0,37$, проти $1,5 \pm 0,48$ у II групі) ($p=0,00138$) (табл.5.2). Факт більш часті зупинки серця в операційній (10% у пацієнтів I групи в порівнянні з 69,2% у пацієнтів II групи) ($p = 0,000154$) (табл.5.2) і більш високі дози адреноміметиків, які використовувалися для підтримки скоротливої здатності міокарда (табл.5.2) обумовлений більш важкою ішемією міокарда (за даними кардіоспецифічних ферментів (табл.5.2) у пацієнтів II групи і більш низьким процедурним успіхом реканалізації КА.

Зареєстровані показники при проведенні ЕКМО у тих, що вижили і померлих пацієнтів після ЧТКА, представлені в табл 5.3.

Таблиця 5.3.

Показники та ускладнення при проведенні ЕКМО у тих, що вижили і померлих пацієнтів (N= 23).

Показник		Значення	
		пацієнти, які вижили (n=10)	померлі пацієнти (n=13)
Вид ЕКМО		в/а – 10 (100%)	в/а – 13 (100%)
Підключення ЕКМО до ЧТКА		9 (90%)	0 (0%)*
Підключення ЕКМО під час ЧТКА		1 (10%)	13 (100%)*
Тривалість ЕКМО (год.)		2,3 – 83,4 (17,8±8,2)	13,5 – 128,2 (73,6±23,7)*
Ускладнення ЕКМО	Ішемія нижніх кінцівок	2 (20%)	4 (30,8%)*
	Кровотеча	1 (10%)	3 (23,1%)*
	Гемоліз	0 (0%)	1 (7,7%)*
Летальність на ЕКМО		0 (0%)	10 (76,9%)*
Летальність впродовж 30 днів після ЧТКА		0 (0%)	3 (23,1%)*

Примітка: *– $p<0,05$; в/а – вено-артеріальна; ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація; ЧТКА – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика.

При аналізі даних показників було виявлено, що підключення ЕКМО до виникнення кардіологічних подій достовірно частіше використовувалося в групі тих, що вижили пацієнтів (90% випадків у пацієнтів I групи та 0% випадків - у II групі) ($p=0,0000001$, табл 5.3).

Дана обставина спричиняла і більш тривалий час проведення ЕКМО ($17,8\pm 8,2$ годин у пацієнтів I групи, проти $73,6\pm 23,7$ годин у II групі обстежених (табл 5.3) ($p=0,00023$). Що в свою чергу відбилося і на ускладненнях, які достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів II групи (табл 5.3). Так, ішемія нижніх кінцівок, яка була обумовлена тривалим перебуванням канюлі в області феморальної артерії, спостерігалася на 18,8% частіше у пацієнтів II групи ($p=0,0014$), кровотечі - на 13,1% ($p=0,0012$), гемоліз на 7,7% (табл 5.3).

Таким чином, проведені дослідження і аналіз отриманих даних цього підрозділу, дозволяють зробити наступні висновки:

- цукровий діабет II типу, ниркова недостатність, ураження правої коронарної артерії є незалежними предикторами летальності при проведенні рентгенендоваскулярної реканалізації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця;
- кількість уражених коронарних артерій не була фактором ризику летального результату для обстеженої категорії пацієнтів;
- планове використання ЕКМО у пацієнтів високої групи ризику (гемодинамічно нестабільні пацієнти з гострим коронарним синдром, або гострим інфарктом міокарда 1-го типу) при транскутанній реваскуляризації міокарда є позитивним прогностичним фактором виживання пацієнтів.

5.2. Взаємозв'язок між часом серцево-легеневої реанімації і клінічними результатами у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу при ЧТКА на тлі ЕКМО

В даному підрозділі ми досліджували залежність між тривалістю проведення серцево-легеневої реанімації (СЛР) і клінічними результатами у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу при проведенні ЧТКА, яким в

ході проведення реанімаційних заходів використовувалася вено-артеріальна ЕКМО.

В ході дослідження були сформовані дві групи пацієнтів: пацієнти, що вижили (І група) і померлі від різних причин, безпосередньо в стаціонарі, або через 30 днів після виписки (ІІ група) (табл. 5.1).

Порівняльний клінічний аналіз отриманих даних в обстежених групах пацієнтів представлений в табл. 5.4.

Таблиця 5.4.

Порівняльна характеристика досліджуваних показників в обстежених групах пацієнтів.

Показник		Гр I пацієнти, що вижили (n=10)	Гр II померлі пацієнти (n=13)
Спонтанне відновлення серцевої активності до підключення ЕКМО		10 (100%)	5 (50%)*
Тривалість СЛР (хв.)		11,25±7,08	43,06±38,72*
Тривалість ІТ до підключення ЕКМО (хв.)		43,33±11,95	75,32±16,02*
Підключення ШВЛ		10 (100%)	13 (100%)
Ритм під час зупинки серця	Асистолія	0	1 (7,7%)*
	Шлуночкова тахікардія чи фібриляція	7 (70%)	7 (53,8%)*
	Електрична активність з гіпосистолією	3 (30%)	5 (38,5%)

Примітка: * – $p < 0,05$; ЧТКА – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика; ІТ - інтенсивна терапія; ЕКМО - екстракорпоральна мембранна оксигенація; СЛР - серцево-легенева реанімація; ШВЛ - штучна вентиляція легенів; ВАБК - внутрішньоаортальна балонна контрпульсація.

Як видно з табл. 5.4, спонтанне відновлення серцевої діяльності до підключення ЕКМО реєструвалося у всіх обстежених в групі тих, що вижили пацієнтів, в той час як в групі згодом померлих пацієнтів відновлення роботи серця було зафіксовано лише у 38,5% хворих (5 осіб), що було в 2 рази рідше, в порівнянні з аналогічними показниками GrI ($p=0,0000114$).

Примітно те, що тривалість СЛР була на $73,87\pm 4,6\%$ меншою в першій групі пацієнтів ($11,25\pm 7,08$ хв. проти $43,06\pm 38,72$ хв. у другій групі) ($p=0,000147$), що було достовірною прогностичною ознакою клінічного результату ($r=0,62$, $p=0,004213$) (рис.5.1).

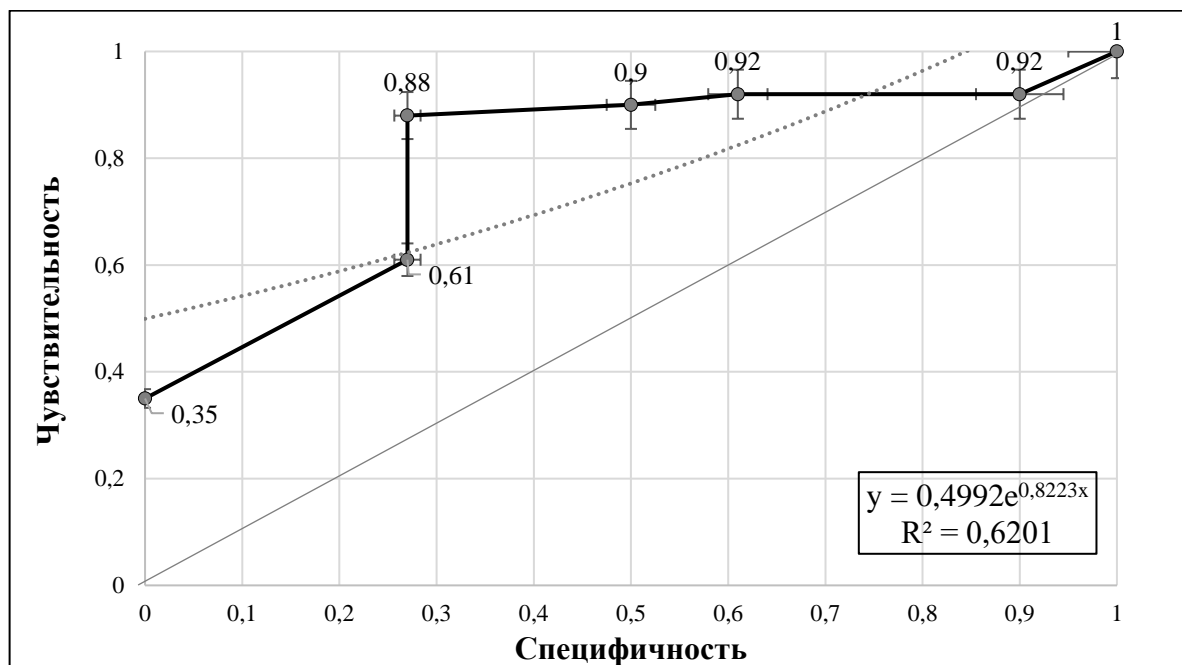


Рис. 5.1. ROC-крива для тривалості СЛР для прогнозування 30-денної летальності.

(Примітки: СЛР - серцево-легенева реанімація; на 12,5 хвилині: чутливість = 88,2%, специфічність = 75,0%).

Аналіз ROC-кривої був проведений для визначення оптимального порогового значення часу СЛР і прогнозування внутрішньолікарняної смертності у пацієнтів з ГІМ 1-го типу і кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості), терапія яких включала ЧКВ з

використанням ЕКМО. Площа під кривою становила 0,83 (95% довірчий інтервал [ДІ], 0,67-0,99; $p=0,004$), і найбільша точність в диференціації результату смертності була отримана при відсіканні 12,5 хв. (чутливість 88,2% і специфічність 75%) (рис. 5.1).

При цьому ми не спостерігали ніяких істотних відмінностей в демографічних, лабораторних та процедурних результатах між групою СЛР $\leq 12,5$ хв. ($N = 10$) і групою СЛР $> 12,5$ хв. ($N = 13$). Тривалість інтенсивної терапії, при якій використовувалися великі дози адреноміметиків до підключення ЕКМО також сильно відрзнялася між двома групами дослідження. У групі тих, що вижили пацієнтів вона становила $43,33 \pm 11,95$ хв., тоді, як в групі померлих пацієнтів даний показник дорівнював $75,32 \pm 16,02$ хв., що було на $42,5 \pm 4,2\%$ більше у порівнянні з першою групою ($p=0,0000115$) (табл.5.4).

Під час зупинки серця в обох групах дослідження був зареєстрований один випадок асистолії (ГрII, 4,35% випадків (1 людина)). Шлуночкова тахікардія або фібриляція частіше зустрічалися в першій групі пацієнтів і становили 70% випадків, що було на 23,8% більше, в порівнянні з подібними порушеннями ритму, зафіксованими в ГрII ($p=0,0000137$) (табл.5.4). Тоді, як електрична активність з гіпосистолією, яка реєструвалася в обстежених групах не мала достовірних відмінностей по частоті виявлення ($p=0,16271$) (табл.5.4).

Таким чином, при дослідженні взаємозв'язку між часом серцево-легеневої реанімації і клінічними результатами у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу при ЧТКА на тлі ЕКМО, можна зробити висновок, що:

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

- в групі померлих хворих тривалість інтенсивної терапії, з використанням великих доз адреноміметиків до підключення ЕКМО була на $42,5 \pm 4,2\%$ більшою в порівнянні з групою пацієнтів, що вижили.

5.3. Предиктори успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця.

В даному розділі ми проводили виявлення лабораторних показників і показників системної гемодинаміки, які могли б виступати в якості предикторів клінічного результату у пацієнтів, яким під час проведення ЧТКА на тлі ГІМ 1-го типу була використана ЕКМО. В ході вирішення поставленого завдання ми оцінили вихідні характеристики, лабораторні (креатинін, лактат, загальний білірубін) та ангіографічні дані, гемодинаміку, тривалість ЕКМО і вазоактивний інотропний показник (ВІП) на початку, через 24 і 48 годин після початку ЕКМО.

В ході проведеного дослідження були сформовані дві групи пацієнтів: пацієнти з успішним відключенням від системи ЕКМО, які вижили в післяопераційному періоді (І група) і пацієнти, які померли в ході проведення ЕКМО в ранньому або у відстроченому періоді після використання даної процедури (ІІ група) (табл. 5.1).

Порівняльна гемодинамічна і біохімічна характеристика обстежених пацієнтів в період проведення ЕКМО, представлена в табл. 5.5.

Таблиця 5.5.

Гемодинамічні і біохімічні характеристики обстежених пацієнтів в період проведення ЕКМО.

Показник	Гр I (n=10)	Гр II (n=13)
<i>24 години після підключення ЕКМО</i>		
ХОК (л/хв.)	2,1±0,7	2,3±0,5
Лактат (ммоль/л)	2,3±0,5	4,7±0,8*
Креатинін (мкмоль/л)	94,6±12,7	139,6±15,3*
Загальний білірубін (мкмоль/л)	106,7±26,5	131,4±22,4
ВІП	2,4±0,9	9,7±2,2*

Продовження табл. 5.5.

Показник	Гр I (n=10)	Гр II (n=13)
<i>48 годин після підключення ЕКМО</i>		
ХОК (л/хв.)	2,0±0,6	2,3±0,2
Лактат (ммоль/л)	1,5±0,4	3,7±0,6*
Креатинін (мкмоль/л)	97,6±12,2	166±23,5*
Загальний білірубін (мкмоль/л)	89,3±35,8	116,8±31,6
ВІП	1,12±0,1	9,0±3,1*

Примітка: * – $p < 0,05$; ХОК – хвилиний об'єм кровообігу; ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація; ВІП – вазоактивний інотропний показник.

Як видно з даних представлених в табл. 5.5, через 24 години після підключення ЕКМО рівень лактату сироватки крові достовірно відрізнявся між двома групами дослідження: в першій групі пацієнтів даний показник становив $2,3 \pm 0,5$ ммоль/л, у другій групі - він фіксувався на рівні $4,7 \pm 0,8$ ммоль/л, що було на $204,3 \pm 12,2\%$ більше ($p = 0,00056$) в порівнянні з Гр I (табл.5.5). Примітно те, що через 24 години після підключення ЕКМО між показниками хвилиного об'єму крові (ХОК) в обох досліджуваних групах не було достовірних відмінностей. Так в першій групі пацієнтів ХОК становив $2,1 \pm 0,78$ л/хв., у другій групі цей показник фіксувався на рівні $2,3 \pm 0,52$ л/хв. і не мав достовірних статистичних відмінностей, в порівнянні з Гр I ($p = 0,9713$) (табл.5.5). Слід також відзначити значну різницю в показниках ВІП. У групі тих, що вижили пацієнтів він становив $2,4 \pm 0,9$, а в групі пацієнтів, які згодом померли він був на 304% більше і становив $9,7 \pm 2,2$ ($p = 0,000055$) (табл.5.5).

При цьому, показники рівня лактату в групі тих, що вижили пацієнтів мали статистично достовірні відмінності і становили $2,3 \pm 0,5$ ммоль/л, що було на $51,1 \pm 4,2\%$ менше, в порівнянні з пацієнтами другої групи ($p = 0,9731$) (табл.5.5). Показники рівня креатиніну так само мали міжгрупові відмінності: в групі тих,

що вижили пацієнтів (ГрІ) він становив $94,6 \pm 12,7$ мкмоль/л, а в групі померлих - $139,6 \pm 15,3$ мкмоль/л, що було в середньому на $147,6 \pm 24,3\%$ більше, щодо відповідних значень у пацієнтів першої групи ($p=0,00121$) (табл.5.5). Загальний білірубін в групі пацієнтів, що вижили склав $106,7 \pm 26,5$ мкмоль/л, в групі померлих - $131,4 \pm 22,4$ мкмоль/л і хоча був в середньому менше на $18,8 \pm 7,4\%$, але не мав статистично достовірної міжгрупової різниці ($p=0,09$) (табл.5.5).

Через 48 годин після підключення ЕКМО між двома групами дослідження зберігалися значні відмінності в досліджуваних показниках. Так, рівень лактату через 48 годин в першій групі пацієнтів становив $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л. У другій групі цей показник дорівнював $3,7 \pm 0,6$ ммоль/л, що було на $146,6\%$ більше в порівнянні з першою групою ($p=0,00074$) (табл.5.5). Також нами були відзначені істотні відмінності в показниках креатиніну. У групі пацієнтів, що вижили його рівень склав $97,6 \pm 12,2$ мкмоль/л, а в групі померлих пацієнтів $166 \pm 23,5$ мкмоль/л, що в середньому було на $170,1 \pm 18,4\%$ більше відповідних значень, які були зафіксовані в групі пацієнтів, що вижили ($p=0,00021$) (табл.5.5). Подібна тенденція відзначалася й при аналізі показників ВП, які в групі тих, що вижили пацієнтів становили $0,2 \pm 0,1$, що було в середньому на $87,6 \pm 13,4\%$ менше, відносно подібних значень у пацієнтів другої групи ($p=0,000013$) (табл.5.5).

Для визначення клінічних параметрів, котрі передбачають успішне відключення пацієнтів від ЕКМО, нами було проведено логістичний аналіз досліджуваних показників (рис. 5.2).

Згідно ROC-кривої, площа під кривою для рівня лактату сироватки через 24 години становила 0,845 (найкраще відсікання $3,55$ ммоль/л; чутливість $85,6\%$; специфічність $71,4\%$) (рис. 5.2).

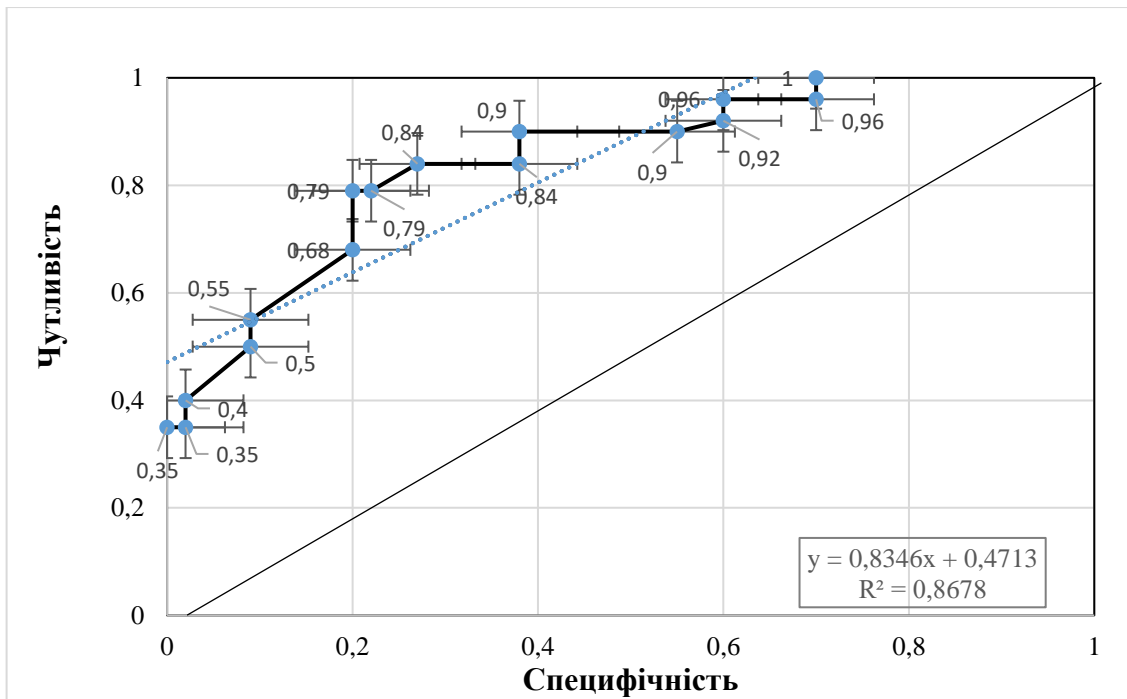


Рис. 5.2. ROC-крива для рівня лактату сироватки крові у пацієнтів через 24 години після підключення ЕКМО.

(Примітки: порогове значення рівня лактату = 3,55 ммоль/л; чутливість 85,6%, специфічність 71,4%).

Таким чином, при вивченні предикторів успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця, нами були виявлені наступні фактори які могли б виступати в якості предикторів клінічного результату у пацієнтів:

- рівень лактату сироватки крові ($r=0,8678$, $p= 0,000012$) (порогове значення = 3,55 ммоль/л);
- рівень креатиніна ($r=0,7329$, $p= 0,0000132$) (порогове значення = 154 мкмоль/л);
- значення вазоактивного інотропного показника ($r=0,9153$, $p= 0,000004$) (порогове значення = 7,5).

Висновки до розділу 5.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

– цукровий діабет II типу, ниркова недостатність, ураження правої коронарної артерії є незалежними предикторами летальності при проведенні рентгенендоваскулярної реканалізації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця;

– кількість уражених коронарних артерій не була фактором ризику летального результату для обстеженої категорії пацієнтів;

– планове використання ЕКМО у пацієнтів високої групи ризику (гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда) при транскутанній реваскуляризації міокарда є позитивним прогностичним фактором виживання пацієнтів;

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

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

– 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 креатиніна ($r=0,7329$, $p=0,0000132$) (порогове значення = 154 мкмоль/л); значення вазоактивного інотропного показника ($r=0,9153$, $p=0,000004$) (порогове значення = 7,5).

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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, самотійно написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В Україні загальна захворюваність на ІХС зросла у 2014 р. порівняно з 1996 р. у 2,1 рази, а первинна захворюваність - у 1,6 разів [13]. Згідно даним наукової літератури, загальноукраїнські показники поширеності прогнозовано зростуть з 22034,1 на 100 тис. населення у 2014 р. до 34680,5 на 100 тис. населення у 2025 р. (+63,5%) [13].

Постійне зростання загальної смертності українського населення, переважно за рахунок ІХС, зниження очікуваної тривалості життя викликає серйозну тривогу і свідчить про недостатню ефективність профілактичних та лікувальних заходів, що проводяться.

На сьогоднішній день сучасні принципи терапії пацієнтів з ІХС поєднують в собі своєчасне проведення реваскуляризації міокарда (стентування, аортокоронарне шунтування (АКШ)) і оптимальну медикаментозну терапію. При цьому слід зазначити, що незважаючи на впровадження нових технологій та удосконалення методик проведення рентгенендоваскулярних втручань, відсоток ускладнень при ангіографічних реваскуляризаціях міокарда у пацієнтів з ГКС продовжує залишатися значним [19]. Як відзначають автори численних досліджень, на кінцеві результати лікування подібного контингенту пацієнтів впливає безліч факторів [89,113,122].

Так, в даний час в науковій літературі ведеться дискусія щодо прогностичної значимості імунозапальних медіаторів і білків гострої фази запалення, особливо у пацієнтів з нестабільною стенокардією. Однак прогностичне значення даних чинників при проведенні ангіографічної реваскуляризації міокарда, залишається спірним положенням. Для дослідження даного питання, ми провели дослідження динаміки показників С-реактивного білку і інтерлейкіну-6 в найближчому і віддаленому післяопераційному періодах і визначили їх вплив на формування ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом після рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації.

Для цього нами було проведено обстеження у 81 пацієнта: у 18 пацієнтів контрольної групи, куди увійшли пацієнти з ознаками атеросклерозу, без клінічних проявів стенокардії, які проходили планове поліклінічне обстеження в ДУ «Інститут серця МОЗ України», у 20 пацієнтів зі стабільною стенокардією, у 20 пацієнтів з нестабільною стенокардією і у 23 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу.

В результаті було встановлено, що через 1 годину після коронарної ангіопластики, значення СРБ у пацієнтів з нестабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда 1-го типу, зростали на $15,1 \pm 1,2\%$ ($p=0,5875$) і перевищували вихідний рівень на $15,5 \pm 1,4\%$ ($p=0,5691$). Таким чином, динаміка рівня СРБ, протягом першої післяопераційної години в групах пацієнтів з НС і ГІМ 1-го типу не виявляла статистично достовірних змін ($p>0,5$).

На відміну від динаміки СРБ, зміни значень ІЛ-6 в період обстеження носили статистично достовірний характер. Так у пацієнтів з НС, через 10 хв. після постановки стента, рівень ІЛ-6 зростав на $18,5 \pm 1,7\%$ ($p = 0,0134$), а через 1 годину після ЧКВ, його значення перевищували вихідний рівень на $28,97 \pm 1,7\%$ ($p=0,00129$).

У пацієнтів, з ГІМ 1-го типу, зміни показників ІЛ-6 носили ще більш виражений характер: через 1 годину після коронарної ревазуляризації значення ІЛ-6 зростали на $37,8 \pm 2,4\%$ ($p=0,00133$).

При аналізі змін показників СРБ у пацієнтів, що поступили в стаціонар на рентгеноендоваскулярну реканалізацію інфаркт-залежної артерії, було визначено, що на 5-ту добу після ІМ і проведеного стентування, рівень даного білка знижувався на $53,1 \pm 9,8\%$ ($p = 0,00014$). До 10-ї доби його показники були рівні $5,3 \pm 1,17$ і не мали достовірних статистичних відмінностей з попередніми значеннями ($p=0,2471$).

Щодо показників ІЛ-6 у пацієнтів даної групи було визначено, що рівень даного інтерлейкіну до 5-тої доби після ІМ і проведеної ендovasкулярної реканалізації, знижувався в середньому на $51,4 \pm 5,2\%$ ($p = 0,00013$). На 10-ту добу

рівень ІЛ-6 у пацієнтів даної групи підвищувався в середньому на $27,85 \pm 2,3\%$ ($p = 0,00142$) від попередніх значень і становив $67,4 \pm 4,8\%$ від рівня, зафіксованого в 1-у добу.

При аналізі внутрішньогрупової динаміки рівня ІЛ-6 у обстежених з ГІМ 1-го типу нами були отримана залежність між пацієнтами у яких перебіг захворювання був ускладнений кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) та пацієнтами, у яких інфаркт міокарда не ускладнювався гемодинамічними порушеннями

Таким чином, отримані дані дозволили зробити висновок про діагностичну цінність показників ІЛ-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу: значення ІЛ-6, що знаходилися в межах $39,75 \pm 2,1$ пг/мл були характерними для пацієнтів, у яких клінічний перебіг ГІМ 1-го типу ускладнювався кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості). К тому же, 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 ІЛ-6 ($OR=17,58$; $95\% CI=6,47-47,48$; $p=0,00012$), кардіогенний шок ($OR=16,85$; $95\% CI=6,51-43,49$; $p=0,00011$), фракція викиду ($OR=20,81$; $95\% CI=5,95- 2,21$; $p=0,00014$), функціональний клас по NYHA ($OR=25,51$; $95\% CI=8,27-79,12$; $p= 0,00013$).

В даний час, активно дискутується питання про роль дистанційного ішемічного прекодиціонування (ІПК) в профілактиці ішемічно-реперфузійних пошкоджень міокарда і його вплив на зменшення зони ішемії [27,28]. Так, з одного боку, недавні дослідження, які вивчають вплив дистанційного ІПК у пацієнтів, які перенесли операцію на серці, не виявили будь-якого позитивного впливу даної методики на клінічні наслідки, включаючи інфаркт міокарда та

післяопераційний період [29]. З іншого боку, дослідження Ekeloef S. і співавт, продемонстрували, що дистанційне ІПК знизило ризик пошкодження міокарда та інфаркту після екстреної операції перелому стегна: інфаркт міокарда був зафіксований у 3% пацієнтів у групі дистанційного ІПК і у 7% пацієнта в контрольній групі [28]. Однак, як вказують автори, статистичних даних, отриманих в ході дослідження, було недостатньо, щоб зробити чіткі висновки про відмінності між групами для інших вторинних клінічних результатів [28].

Для дослідження кардіопротекційних ефектів дистанційного ІПК при проведенні ЧКВ, нами було обстежено 58 пацієнтів з важкими формами клінічного перебігу ГКС (наявність затяжного, понад 20 - 30 хв., ангінозного нападу, який супроводжувався коливаннями артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС), гіпосистолією, життєвозагрожуючими аритміями, з наявністю гемодинамічних розладів, ознаками набряку легень, наявністю тканинної гіперперфузії). При цьому, в групу хворих, у яких була використана методика дистанційного ІПК увійшло 30 пацієнтів. До контрольної групи увійшли 28 пацієнтів, яким проводилося медикаментозне та інтервенційне лікування за традиційними протоколами.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що група обстежених пацієнтів, у яких використовувалась методика дистанційного ІПК відрізнялася від контрольної групи (КГ) меншою площею ІМ: у ній були відсутні хворі з великою площею ураження (від 35% до 43%), а кількість обстежених із зоною ІМ від 30% до 35% була у 1,9 разів менше відносно КГ. Таким чином, у групі дистанційного ІПК, була присутня більша кількість хворих з меншою зоною інфарктного ураження, у порівнянні з пацієнтами, що увійшли у КГ. При цьому мінімальне значення площі ІМ у пацієнтів у КГ становило 25,89%, максимально ІМ займав площу 42,9%, а середнє значення для всієї групи знаходилося у межах $34,9 \pm 5,1\%$.

У групі пацієнтів з КШ, у яких виконувалося дистанційне ІПК, мінімальні показники площі ІМ становили 10,83%, максимальні – 33,5%, середнє значення

для всієї групи даних пацієнтів становило $24,8 \pm 2,7\%$. 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 у КГ ($p=0,000029$).

Вторинною досліджуваною точкою при вивченні ефективності дистанційного ІПК був рівень кардіоспецифічного ферменту TnI, який був об'єктивним лабораторним відображенням ступеня пошкодження серцевого м'яза.

У групі пацієнтів з КШ, у яких проводилося дистанційне ІПК мінімальний рівень TnI становив $1,14$ нг/мл, що на $58,1\%$ було менше щодо аналогічних значень, які були отримані у обстежених в КГ з КШ ($p=0,0001241$). Максимальний рівень TnI в цій групі пацієнтів так само був менше, в порівнянні з аналогічними показниками, які фіксувалися в КГ з КШ на $29,2\%$ ($p=0,000157$), а середні значення TnI – на $21,8 \pm 1,4\%$, щодо показників обстежених пацієнтів в КГ з КШ ($p=0,000027$). Таким чином, показники післяопераційного рівня TnI у пацієнтів КГ з КШ були зміщені в бік більших значень, а у обстежених групи дистанційного ІПК – у бік менших

До того ж, достовірні відмінності спостерігалися у показниках, що відображали контрактильні властивості міокарда. Так у групі пацієнтів з дистанційним ІПК післяопераційні значення ІУРлш були вище у середньому на $9,9 \pm 0,5\%$ щодо аналогічних показників у КГ ($p=0,0468$). Середні значення ударного індексу у КГ після проведеної коронарної реканалізації знаходилися у межах $22,3 \pm 1,31$ мл/м², що було на $9,7 \pm 0,3\%$ менше у порівнянні з подібними значеннями, які визначалися у пацієнтів з дистанційним ІПК ($p=0,0423$). Подібна тенденція спостерігалася і при оцінці ФВ.

Цікаві були дані відстроченої летальності. Так за даними 6-ти місячного проспективного спостереження, частота летальних випадків у пацієнтів КГ склала $35,7\%$ (10 осіб), що було на $12,4\%$ більше відносно аналогічних

показників в групі пацієнтів з дистанційним ІПК (7 осіб) ($p=0,061142$). Проведений аналіз продемонстрував, що у пацієнтів в групі дистанційного ІПК, випадків фатальних результатів від кардіальних причин спостерігалось на 11,4% менше, щодо подібних показників, отриманих в КГ ($p=0,00024$).

В останні роки в клінічній практиці значно збільшилося використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), яка стала ефективною методикою в лікуванні пацієнтів з тяжкою серцевою і легеневою дисфункцією, резистентної до традиційної терапії [32,33]. На думку Shebani S.O. і співавт., накопичений досвід в області екстракорпоральних технологій дозволяє розглянути можливість використання ЕКМО як гемодинамічно стабільну платформу для полегшення складних хірургічних операцій або інтервенційних кардіологічних процедур [34]. Однак, при всіх позитивних якостях, методика ЕКМО може супроводжуватися і цілим рядом серйозних ускладнень [37,38,39]. І в даний час, узагальнення досвіду використання ЕКМО при кардіальній дисфункції, яка розвивається у пацієнтів з ІХС при проведенні рентгеноендоваскулярної реваскуляризації міокарда є актуальною і нагальною проблемою.

Для дослідження даного питання, нами був проведений ретроспективний, одноцентровий аналіз ефективності ЕКМО, при проведенні рентгеноендоваскулярної реваскуляризації міокарда у 23 пацієнтів 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).

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що планове використання ЕКМО у пацієнтів високої групи ризику (гемодинамічно нестабільні пацієнти з гострим коронарним синдром, або гострим інфарктом міокарда 1-го типу) при транскутанній реваскуляризації міокарда є позитивним прогностичним фактором виживання пацієнтів.

При дослідженні взаємозв'язку між часом серцево-легеневої реанімації і клінічними результатами у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу при ЧТКА на тлі ЕКМО, можна зробити висновок, що:

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

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

При вивченні предикторів успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної ревазуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця, нами були виявлені наступні фактори які могли б виступати в якості предикторів клінічного результату у пацієнтів: 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= $7,5$).

Таким чином, в ході проведеної роботи вперше виявлена і описана релівантність визначення С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 в якості маркерів перебігу гострого коронарного синдрому та їх діагностична цінність для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу.

На підставі проведених досліджень, вперше виявлена та описана залежність рівня С-реактивного білка та рівня інтерлейкіна-6 від тяжкості ішемії міокарда, що може бути прогностичною ознакою в оцінці ступеня ураження серцевого м'яза.

Вперше виявлена кореляційна залежність між значеннями СРБ та рівнем інтерлейкіна-6, яка спостерігалася у пацієнтів з ГІМ 1-го типу на протязі першої доби перебування в клініці, що має певну актуальність в процесі розвитку гострого коронарного синдрому.

На основі вивчення структури ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень були визначені найбільш значущі незалежні предиктори, асоційовані з 90-денною летальністю при виконанні рентгенендоваскулярної коронарної реканалізації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу.

Вперше виявлено та описано прогностично значимі фактори, що визначають необхідність використання ЕКМО при проведенні черезшкірної ендovasкулярної реканалізації КА у пацієнтів 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).

В результаті проведених досліджень, були виявлені прогностичні фактори виживання у пацієнтів з кардіогенним шоком при використанні ЕКМО і предиктори успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда, ускладненого зупинкою серця.

В роботі вперше надано спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому, який передбачає проведення під час госпіталізації загальноприйнятого клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові для визначення відстроченої 3-місячної летальності.

У результаті проведених досліджень вдосконалені показання, що до використання ЕКМО при проведенні рентгенендоваскулярних коронарних реваскуляризацій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу на тлі кардіогенного шоку, яка відрізняється від попередніх патогенетичним обґрунтуванням та глибоким аналізом ускладнень і факторів ризику.

Результати використання запропонованої методики раннього підключення ЕКМО дозволили збільшити виживаність у пацієнтів з кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) при проведенні черезшкірної ангіографічної реваскуляризації до 43,5%.

На підставі вивчення ускладнень, що виникають при проведенні черезшкірних ендоваскулярних процедур з використанням ЕКМО у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та ГІМ 1-го типу на тлі кардіогеного шоку, розроблені практичні рекомендації, що до використання данної екстракорпоральної методики, що в свою чергу дало можливість успішно оперувати пацієнтів з ІХС високої групи ризику.

Дані, отримані в процесі роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, впроваджені в практичну діяльність клінічних заходів ДУ «Інститут серця МОЗ України», Центр невідкладної та інтервенційної кардіорадіології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, відділення анестезіології та інтенсивної кардіології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, в навчальний процес кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення важливої наукової задачі сучасної інтенсивної терапії, а саме – підвищення ефективності і зниження відсотка ускладнень, що виникають при рентгеноваскулярної реканалізації коронарних судин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, шляхом оптимізації методики інтенсивної терапії та показів до використання екстракорпоральної мембранної оксигенації, що дозволило поліпшити ефективність черезшкірної рентгеноваскулярної реканалізації міокарда і знизити відсоток ускладнень у даної категорії пацієнтів

1. Отримані дані дозволяють зробити висновок про діагностичну цінність показників IL-6 для характеристики клінічного перебігу ГІМ 1-го типу: рівень IL-6, що знаходиться в межах $39,75 \pm 2,1$ пг/мл був характерний для пацієнтів, у яких клінічний перебіг ГІМ 1-го типу ускладнювався кардіогенним шоком (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості). Сироваткові рівні СРБ та IL-6 можуть використовуватися для визначення стійкості бляшки та мають певну релевантність в процесі розвитку ГКС, що вказує на значну цінність даних показників в оцінці прогнозу ГКС.

2. Кардіогенний шок (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості) визначався в основному у пацієнтів у віці від 68,2 до 71,1 року (у середньому $69,7 \pm 1,35$ років). У даній категорії пацієнтів частка чоловіків була більше, ніж жінок у 4,2 рази, в структурі супутньої патології у пацієнтів з кардіогенним шоком превалювала артеріальна гіпертензія (74,2% випадків), ХСН ІІБ стадії за класифікацією Стражеско-Василенко (58,1% випадків) і цукровий діабет II типу (32,3% випадків).

3. Середні значення Тропоніну I в групі дистанційного ПІК були на $31,2 \pm 2,4\%$ менше відносно аналогічних показників, зафіксованих в групі контролю, а середні внутрішньогрупові значення площі інфарктної зони при

проведенні дистанційного ІПК були на $31,23 \pm 3,5\%$ менше аналогічних показників, які були зафіксовані в КГ.

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

У пацієнтів в групі дистанційного прекодиціонування, випадків фатальних результатів від кардіальних причин спостерігалось на $11,4\%$ менше, щодо подібних показників, отриманих в КГ.

4. Планове використання ЕКМО у пацієнтів високої групи ризику (гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда) при транскутанній реваскуляризації міокарда є позитивним прогностичним фактором виживання пацієнтів. Предикторами успішного відключення від вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації після коронарної реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда 1-го типу, ускладненого зупинкою серця є: рівень лактату сироватки крові ($r=0,8678$, $p=0,000012$) (порогове значення = $3,55$ ммоль/л); рівень креатиніна ($r=0,7329$, $p=0,0000132$) (порогове значення = 154 мкмоль/л); значення вазоактивного інотропного показника ($r=0,9153$, $p=0,000004$) (порогове значення = $7,5$).

5. Впровадження в клінічну практику розроблених підходів до оцінки прогностичних маркерів ускладнень та, кардіопротекції у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, дозволило зменшити площу інфарктної зони у середньому на $31,23 \pm 3,5\%$, а кількість випадків фатальних результатів від кардіальних причин – на $11,4\%$. 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 $43,5\%$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Побудова прогнозу клінічного перебігу ГІМ 1-го типу при проведенні ЧКВ.

У пацієнтів з ГІМ 1-го типу, яким проводиться ЧКВ, рівень ІЛ-6, що знаходиться в межах $39,75 \pm 2,1$ пг/мл служить предиктором виникнення кардіогенного шоку (істинний КШ, гіподинамічний варіант, III ступінь тяжкості).

Додатково для визначення 3-х місячної летальності визначають рівень у сироватці крові інтерлейкіну-6, згідно з яким:

– при рівні інтерлейкіну-6 = 15 пг/мл, 3-х місячна летальність досягає 11,34 %;

– при рівні інтерлейкіну-6 = 20 пг/мл, 3-х місячна летальність досягає 18,75%;

– при рівні інтерлейкіну-6 = 27,11 пг/мл, 3-х місячна летальність досягає 57,1 %;

– при рівні інтерлейкіну-6 = 30 пг/мл, 3-х місячна летальність досягає 59,14 %;

– при рівні інтерлейкіну-6 = 35 пг/мл, 3-х місячна летальність досягає 62,27 %;

– при рівні інтерлейкіну-6 = 40 пг/мл, 3-х місячна летальність досягає 64,5 %.

2. Методика проведення дистанційного ішемічного прекондиціонування.

Дистанційне ІПК доцільно починати до початку рентгенендоваскулярної реканалізації оклюзованої коронарної артерії.

Методика дистанційного ІПК, яка проводиться на нижній кінцівці не заважає проведенню інтервенційних процедур і не збільшує час доставки

пацієнта в рентген-операційну. До переваг даної області відноситься ще й те, що процедуру дистанційного ППК можна було проводити і під час рентгеноваскулярної операції, або в разі потреби завершувати її після проведення інтервенційної процедури.

3. Методика проведення вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної гемодинамічної підтримки.

Планове використання ЕКМО у пацієнтів високої групи ризику (гемодинамічно нестабільні пацієнти з гострим коронарним синдром, або гострим інфарктом міокарда 1-го типу) при транскутанній реваскуляризації міокарда доцільно використовувати до початку процедури при наявності сукупності наступних факторів ризику:

МВ-КФК = $540,8 \pm 392,2$ Од/л;

Лактат = $4,7 \pm 2,5$ ммоль/л (порогове значення = $3,55$ ммоль/л);

Тропонін > $0,16$ нг/мл;

Адреналін = $0,12 - 0,47$ мкг/кг/хв.;

Норадреналін = $0,16 - 0,5$ мкг/кг/хв.;

Порогове значення вазоактивного інотропного показника = $7,5$;

ТІМІ потік після ЧТКА = $1,5 \pm 0,48$, або наявність феномену «no reflow».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol.131, №4. – P. 29-322.
2. GBD 2016 Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / M. Naghavi, A.A. Abajobir, C. Abbafati, [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol.390, № 10100. – P. 1151-1210.
3. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 / Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – Vol.70, №1. – P. 1-25.
4. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H.Wang, M.Naghavi, C.Allen, [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol.388, №10053. – P. 1459-1544.
5. WHO Mortality Database / https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
6. Beaglehole R. Global public health: A scorecard / R. Beaglehole, R. Bonita // *Lancet*. –2008.– Vol.372, №9654.– P. 1988-1996.
7. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2017 / M. Heron // *National VitalStatistics Reports*.– 2019. – Vol. 68, № 6. – P. 1-77.
8. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso, [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol.139,№10. – P. 56-528.
9. Schlatter R.P. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in Brazil, a retrospective cohort study / R.P. Schlatter, V.N. Hirakata, C.A. Polanczyk // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017. – Vol.17. – P. 180.

10. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC) / W.Hinton, A.McGovern, R.Coyle, [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol.8, №8. – e020282.

11. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015 / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough, [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol.36, №40. – P. 2696 -2705.

12. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar, [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol.37, №42. – P. 3232-3245.

13. Теренда Н.О. Основні тенденції та прогнози оцінки загальної та первинної захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / Н.О. Теренда // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2016. – № 3 (69). – С. 31 - 35.

14. Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема (Бібліографічний показник) / [Под ред. М.М.Татарина] – м.Івано-Франківськ, 2016 р. – 52 с.

15. Теренда Н.О. Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема / Н.О. Теренда // *Вісник наукових досліджень*. – 2015. – №4. – С. 11-13.

16. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // *Український кардіологічний журнал*. – 2014. – №3 – С. 45-52.

17. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol.133, №4. – P. 38-360.

18. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / [В.М. Коваленко, В.М. Корнацький]. – К.: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України», 2013. – 239 с.

19. Tavakol M. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review / M. Tavakol, S. Ashraf, S.J. Brener // *Glob. J. Health Sci.* – 2012. – Vol.4, №1. – P. 65 - 93.

20. Inflammation in Acute Coronary Syndromes: Mechanisms and Clinical Implications / D.J. Angiolillo, L.M. Biasucci, G. Liuzzo, [et al] // *Rev Esp Cardiol* – 2004. – Vol.57, Issue 5. – P. 433-446.

21. Касимова М.С. Зависимость иммуновоспалительных реакций от уровня риска высокочувствительного С-реактивного белка у больных нестабильной стенокардией / М.С. Касимова, А.А. Исмаилова // *International Scientific Review № 2(33) / International Scientific Review of the Problems and Prospects of Modern Science and Education: XXXI International Scientific and Practical Conference (Boston, USA - 25 February, 2017).* – с. 96 - 99.

22. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме. Содержание в плазме крови и прогностическое значение / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким, [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2019. – Том 12, вып. 1. – С. 79 - 85.

23. Kashtalap V.V. Clinical and prognostic significance of molecular genetic markers of formation and progression of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction with ST: dis segment elevation / V.V. Kashtalap – Kemerovo, 2015. – 257 p.

24. Шальнев В.И. Регуляторные нарушения ИЛ-10 при остром коронарном синдроме / В.И. Шальнев, В.И. Мазуров // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2010. – Т.2, №4. – С.65 - 69.

25. Мазуров В.И. Значение хемокинового звена в течении острого коронарного синдрома / В.И. Мазуров, В.И.Шальнев // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2010. – Т.2, №4. – С.25 - 29.

26. Interleukin-6 and the Risk of Adverse Outcomes in Patients After an Acute Coronary Syndrome: Observations From the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) Trial / C.L. Fanola, D.A. Morrow, C.P. Cannon, [et al] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol.6, №10. – P. 1 - 18.

27. Влияние дистанционного ишемического прекондиционирования на течение переоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана / А.Е. Баутин, М.М. Галагудза, С.В. Даценко, [и др.] // *Клиническая анестезиология.* – 2014. – № 3 – С. 11 - 17.

28. The effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in emergency hip fracture surgery (PIXIE trial): phase II randomised clinical trial / S. Ekeloef, M. Homilius, M. Stilling, [et al] // *BMJ.* – 2019. – Vol.367. – P. 16395.

29. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery / P. Meybohm, B. Bein, O. Brosteanu, [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol.373, №15. – P. 1397-1407.

30. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial / L. Candilio, A. Malik, C. Ariti, [et al] // *Heart.* – 2015. – Vol.101, №3. – P. 185 - 192.

31. Remote ischaemic preconditioning for coronary artery bypass grafting (with or without valve surgery) / C. Benstoem, C. Stoppe, O.J. Liakopoulos, [et al] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011719.pub3/full>

32. Role of extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: an overview / S. Anand, D. Jayakumar, W.S. Aronow, [et al.] // *Hosp Pract (1995).* – 2016. – Vol.44, №2. – P. 76-85.

33. MacLaren G. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era / G. MacLaren, A. Combes, R.H. Bartlett // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol.38, №2. – P. 210-220.

34. Radiofrequency ablation on veno-arterial extracorporeal life support in treatment of very sick infants with incessant tachycardia / S.O. Shebani, G.A. Ng, P. Stafford, [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol.17, №4. – P. 622 - 627.

35. Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Complex High-Risk Elective Percutaneous Coronary Interventions: A Single-Center Experience and Review of the Literature / A. Shaukat, K. Hryniewicz-Czeneszew, B. Sun, [et al.] // *J Invasive Cardiol*. – 2018. – Vol.30, №12. – P. 456 - 460.

36. Implementation of extracorporeal membrane oxygenation before primary percutaneous coronary intervention may improve the survival of patients with ST-segment elevation myocardial infarction and refractory cardiogenic shock / C.C. Huang, J.C. Hsu, Y.W. Wu, [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2018. – Vol.269. – P. 45 -50.

37. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation / C. Aubron, J. DePuydt, F. Belon, [et al.] // *Ann Intensive Care*. – 2016. – Vol.6. – P. 97.

38. Predictors of neurological outcomes after successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation / J.A. Ryu, Y.H. Cho, K. Sung, [et al.] // *BMC Anesthesiol*. – 2015. – Vol.15. – P. 26.

39. Makdisi G. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology / G. Makdisi, I-wen Wang // *J Thorac Dis*. – 2015. – Vol.7, №7. – E166 - E176.

40. Outcomes of acute myocardial infarction in Canada / J.V. Tu, P.C. Austin, W.A. Filate, [et al.] // *Can. J. Cardiol*. – 2003. – Vol.19, №8. – P. 893-901.

41. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / GUSTO Investigators // *N. Engl. J. Med*. –1993. – Vol.329, №10. – P. 673-682.

42. Heusch G. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge / G. Heusch, B.J. Gersh // *Eur. Heart J*. – 2017. – Vol.38, №11. – P. 774-784.

43. Yellon D.M. Myocardial reperfusion injury / D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *N. Engl. J Med.* – 2007. – Vol.357, №11. – P. 1121-1135.
44. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning / M.R. Schmidt, M. Smerup, I.E. Konstantinov, [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol.292, №4. – P. H1883-H1890.
45. Murry C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium/C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* – 1986. – Vol.74, №5. – P. 1124-1136.
46. Ischemic preconditioning in the younger and aged heart / P. Abete, G. Testa, F. Cacciatore, [et al.] // *Aging Dis.* – 2011. – Vol.2, №2. – P. 138-148.
47. LncRNA H19 is involved in myocardial ischemic preconditioning via increasing the stability of nucleolin protein / C. Chen, M. Liu, Y. Tang, [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2020. – Vol.1. – P. 1-10.
48. Schmidt M.R. Novel adjunctive treatments of myocardial infarction / M.R. Schmidt, K. Pryds, H.E. Botker // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol.6, №6. – P. 434-443.
49. Применение дистанционного ишемического preconditionирования у кардиохирургических больных / В.В. Ломиворотов, Д.Н. Пономарев, В.А. Шмырев, [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2011. – Т.VII, №3. – С. 63 - 69.
50. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial / V. Venugopal, D.J. Hausenloy, A. Ludman, [et al.] // *Heart.* – 2009. – Vol.95, №19. – P. 1567 - 1571.
51. Remote ischemic preconditioning immediately before percutaneous coronary intervention does not impact myocardial necrosis, inflammatory response, and circulating endothelial progenitor cell counts: a single center randomized sham controlled trial / A. Prasad, M. Gossel, J. Hoyt, [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2013. – Vol.81, №6. – P. 930-936.

52. Effect of remote ischemic preconditioning in the elderly patients with coronary artery disease with diabetes mellitus undergoing elective drug-eluting stent implantation / X. Xu, Y. Zhou, S. Luo, [et al.] // *Angiology*. – 2014. – Vol.65, №8. – P. 660-666.

53. Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / S. Le Page, T. Bejan-Angoulvant, D. Angoulvant, [et al.] // *Basic Res Cardiol*. – 2015. – Vol.110, №2 – P. 3-17.

54. ERICCA Trial Investigators. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery / D.J. Hausenloy, L. Candilio, R. Evans, [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2015. – Vol.373, №15. – P. 1408 -1417.

55. Remote ischemic preconditioning reduces the incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography/intervention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Pranata R., Tondas A.E., Vania R., [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2020. – <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ccd.28709>.

56. Cardiac remote ischemic preconditioning in coronary stenting (CRISP Stent) study: a prospective, randomized control trial / S.P. Hoole, P.M. Heck, L. Sharples, [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol.119, №6. – P. 820-827.

57. The European and Chinese cardiac and renal remote ischemic preconditioning study (EURO-CRIPS CardioGroup I): a randomized controlled trial / C. Moretti, E. Cerrato, E. Cavallero, [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2018. – Vol.257. – P. 1-6.

58. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes / J. Plutzky // *Am. J. Cardiol*. – 2001. – Vol.88, №8A. – P. 10 - 15.

59. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk, [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol.108, №14. – P. 1664-1672.

60. Andrews Jack P.M. New methods to image unstable atherosclerotic plaques / Jack P.M. Andrews, Z.A. Fayad, M.R. Dweck // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 272. – P. 118 - 128.

61. Nordestgaard B.G. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology / B.G. Nordestgaard // *Circ. Res.* – 2016. – Vol.118, №4. – P. 547 - 563.

62. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J.* – 1999. – Vol.340, №2. – P. 115-126.

63. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial / P. Mani, R. Puri, G.G. Schwartz, [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2019. – Vol.4, №4. – P. 314 - 320.

64. High-sensitivity C-reactive protein levels and health status outcomes after myocardial infarction / Y. Pokharel, P.P. Sharma, M. Qintar, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 266. – P. 16 - 23.

65. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease / A.K. Shrivastava, H.V. Singh, A. Raizadac, [et al.] // *The Egyptian Heart Journal*. – 2015. – Vol. 67, Issue 2. – P. 89 - 97.

66. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P.M. Ridker // *Circ. Res.* – 2016. – Vol.118, №1. – P. 145 - 156.

67. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F. Fonseca, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.359, №21. – P. 2195-207.

68. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis / Y. Li, X. Zhong, G. Cheng, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 259. – P. 75-82.

69. Association between C-reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data / F. Wensley, P. Gao, S. Burgess, [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – d548.

70. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol.377, №12. – P. 1119-1131.

71. C-reactive Protein is a Predictor of Mortality in ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction / S.S. Milano, O.V. de Moura Júnior, A.A.S. Bordin, [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Sciences*. – 2019. – Vol.32, №2. – P. 118-124.

72. Tanaka T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2014. – Vol.6, № 10. – a016295.

73. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis / B. Schieffer, T. Selle, A. Hilfiker, [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol.110, №22. – P. 3493-500.

74. Reiss A.B. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? / A.B. Reiss, N.M. Siegart, J. De Leon // *Clinical Lipidology*. – 2017. – Vol.12, №1. – P. 14-23.

75. Yuan S.M. Interleukin-6 and cardiac operations / S.M. Yuan // *Eur. Cytokine Netw.* – 2018. – Vol.29, №1. – P. 1-15.

76. Time-dependent changes of plasma inflammatory biomarkers in type A aortic dissection patients without optimal medical management / J. Gu, J. Hu, Hongwei Zhang, [et al.] // *J. Cardiothorac Surg.* – 2015. – Vol.10. – P. 1 - 7.

77. Interleukin-6 induces apoptosis of cardiomyocytes via inducible nitric oxide synthase action in rat myocardial reperfusion injury / H. Yaoita, M. Kawaguchi, K. Maehara, [et al.] // *Jpn. Circ. J.* – 1997. – Vol.61. – P. 34.

78. The Dual Role of Inducible Nitric Oxide Synthase in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Friend or Foe? / Y. Xin, G. Liang, N. Liang, [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – Vol.2018. – P. 1-7.

79. Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome and left ventricular dysfunction / L. de Gennaro, N.D. Brunetti., D. Montrone, [et al.] // *Inflammation.* – 2012. – Vol.35, №1. – 363-70.

80. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease / D. Su, Z. Li, X. Li, [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol.2013. – P. 1 - 7.

81. Interleukin-6 and E-selectin in acute coronary syndromes and stable angina pectoris. A comparative study / N. Sarrafzadegan, M. Sadeghi, F. Ghaffarpasand, [et al.] // *Herz.* – 2012. – Vol.37, №8. – P. 926-930.

82. Immune-Inflammatory Activation in Acute Coronary Syndromes: A Look into the Heart of Unstable Coronary Plaque / G. Cimmino, F.S. Loffredo, A. Morello, [et al.] // *Curr Cardiol Rev.* – 2017. – Vol.13, №2. – P. 110-117.

83. Elbadawya T.H. The relation between interleukin-6 and different categories of acute coronary syndrome / T.H. Elbadawya, A.A. Aziz Mahrousb, H.H. E. Samnody // *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care.* – 2015. – Vol.2, Issue 2. – P. 7-15.

84. Identification and predictive value of interleukin-6+ interleukin-10+ and interleukin-6- interleukin-10+ cytokine patterns in ST-elevation acute myocardial infarction / E. Ammirati, C.V. Cannistraci, N.A. Cristell, [et al.] // *Circ Res.* – 2012. – Vol.111, №10. – P. 1336-1348.

85. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy / E. Lindmark, E. Diderholm, L. Wallentin, [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol.286, №17. – P. 2107-2113.

86. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study / B.C. Bacchiega, A.B.

Bacchiega, M.J. Gomez Usnayo, [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol.6, №3. – e005038.

87. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial / O. Kleveland, G. Kunszt, M. Bratlie, [et al.] // Eur Heart J. – 2016. – Vol.37, №30. – P. 2406-2413.

88. Prevention of Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction / M. Vanhaverbeke, K. Bogaerts, P.R. Sinnaeve, [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol.139, №1. – P. 137-139.

89. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial / K.H. Scholz, S.K.G. Maier, L.S. Maier, [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol.39, №13. – P. 1065 - 1074.

90. Impact of an aggressive invasive catheterization and revascularization strategy on mortality in patients with cardiogenic shock in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. An observational study / P.B. Berger, Jr. D.R. Holmes, A.L. Stebbins, [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol.96, №1. – P. 122-127.

91. Short-term and long-term prognostic outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock undergoing early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention / S.Y. Chung, M.S. Tong, J.J. Sheu, [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol.223. – P. 412-417.

92. Trends in the use of mechanical circulatory support devices in patients presenting with STsegment elevation myocardial infarction / S. Agarwal, K. Sud, J.M. Martin, [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2015. – Vol.8, №13. – P. 1772-1774.

93. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39, №2. – P. 119-177.

94. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock / S. Unverzagt, M.T. Macheimer, A. Solms, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – №7. – CD007398.

95. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock / J.J. Sheu, T.H. Tsai, F.Y. Lee, [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol.38, №9. – P. 1810-1817.

96. Extracorporeal membrane oxygenation for percutaneous coronary angioplasty in high risk patients / J.O. Taub, B.D. L'Hommedieu, S.C. Raithel, [et al.] // *ASAIO Trans.* – 1989. – Vol.35, №3. – 664-666.

97. Emergency extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-supported percutaneous coronary interventions in the fibrillating heart / M.J. Ricciardi, M. Moscucci, B.P. Knight, [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 1999. – Vol.48, №4. – P. 402-405.

98. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis / D.M. Ouweneel, J.V. Schotborgh, J. Limpens, [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol.42, №12. – P. 1922-1934.

99. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock / S.A. Esper, C. Bermudez, E.J. [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol.86 (Suppl 1). – S45-S50.

100. Non-invasive Measurements of Energy Expenditure and Respiratory Quotient by Respiratory Mass Spectrometry in Children on Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Pilot Study / X. Li, X. Yu, A. Cheypesh, [et al.] // *Artif .Organs.* – 2015. – Vol.39, №9. – P. 815-819.

101. Associations with 30-day survival following extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction and profound cardiogenic shock / W.C. Lee, C.Y. Fang, H.C. Chen, [et al.] // Heart Lung. – 2016. – Vol.45, №6. – P. 532-537.

102. Anusionwu O. The Duration of Impella 2.5 Circulatory Support and Length of Hospital Stay of Patients Undergoing High-risk Percutaneous Coronary Interventions / Anusionwu O., Fischman D., Cheriya P. // Cardiol. Res. – 2012. – Vol.3, №4. – P. 154 - 157.

103. Percutaneous left ventricular assist device with TandemHeart for high-risk percutaneous coronary intervention: the Mayo Clinic experience / O.O. Alli, I.M. Singh, D.R. Jr. Holmes, [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2012. – Vol.80, №5. – P. 728-734.

104. The Evolving Landscape of Impella Use in the United States Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Mechanical Circulatory Support / A.P. Amin, J.A. Spertus, J.P.Curtis, [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol.141, №4. – P. 273-284.

105. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states / G. Nichol, R. Karmy-Jones, C. Salerno, [et al.] // Resuscitation. – 2006. – Vol.70, №3. – P. 381-394.

106. Clinical outcome of mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock in the current era / H. Takayama, L. Truby, M. Koekort, [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2013. – Vol.32, №1. – P. 106-111.

107. Extracorporeal membrane oxygenation in adults: experience from the Middle East / M. Sajjad, A. Osman, S. Mohsen, [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2013. – Vol.21, №5. – P. 521-527.

108. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Complex Percutaneous Coronary Interventions in Patients without Cardiogenic Shock / [V.I. Ganyukov, R.S. Tarasov, D.L. Shukevich] – INTECH: Extracorporeal Membrane Oxygenation: Advances in Therapy, 2016. – C. 127-149.

109. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group / F. Arslan, L. Bongartz, J.M. Ten Berg, [et al.] // *Neth Heart J.* – 2018. – Vol.26, №9. – P. 417-421.

110. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention / C.S. Rihal, S.S. Naidu, M.M. Givertz, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol.65, №19. – e7-e26.

111. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients / F. Bakhtiary, H. Keller, S. Dogan [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 135, № 2. – P. 382-388.

112. Корнелюк Р.А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в интенсивной терапии критических состояний / Р.А. Корнелюк, Д.Л. Шукевич // *Медицина в Кузбассе.* – 2016. – Т.15, № 4. – С. 3 - 9.

113. Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta Analysis of 1,866 Adult Patients / R. Cheng, R. Hachamovitch, M. Kittleson, [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2014. – Vol.97, №2. – P. 610-616.

114. Бокерия Л.А. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у взрослых в кардиохирургической клинике при развитии сердечной или дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде / Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов, М.В. Махалин // *Клиническая и экспериментальная хирургия.* – 2017. – Том 5, №1(15). – С. 45 - 54.

115. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update / C.M. Kramer, J. Barkhausen, C. Bucciarelli-Ducci, [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2020. – Vol.22. – P. 17.

116. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
117. Петросян, Ю.С. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца / Ю.С. Петросян, Д.Г. Иоселиани // Кардиология. 1976. - №12. - С. 41-46.
118. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris / J.A. Ambrose, S.L. Winters, A. Stern, [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol.5, №3. – P. 609-616.
119. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial / F.H. Sheehan, E. Braunwald, P. Canner, [et al] // Circulation. – 1987. – Vol.75, №4. – P. 817-829.
120. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up / M. Degertekin, P.W. Serruys, D.P. Foley, [et al] // Circulation. – 2002. – Vol.106, №13. – P. 1610-1613.
121. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А.В. Струтынский. – Москва: «МЕДпресс – информ», 2009. – 208 с.
122. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / D.J. Hausenloy, R.K. Kharbanda, U.K. Møller, [et al] // Lancet. – 2019. – Vol.394, №10207. – P. 1415-1424.
123. Relationship between Clinical Outcomes and Cardiopulmonary Resuscitation Time in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated by Extracorporeal Membrane Oxygenation-Assisted Primary Percutaneous Coronary Intervention / S. Cho, W. Lee, S.-H. Lim, [et al] // Korean Circ. J. – 2018. – Vol.48, №8. – P. 705-715.
124. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome / X.H. Wang, S.Q. Liu, Y.L. Wang, [et al] // Genet Mol Res. – 2014. – Vol.13, №2. – P. 4260-4266.

125. Vasoactive-Inotropic Score (VIS) is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) and Virtual PICU System Registries / M.G. Gaies, H.E. Jeffries, R.A. Niebler, [et al] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol.15, №6. – P. 529-537.

126. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.

127. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen, H. Deng, H. Cui, [et al] // *Oncotarget.* – 2018. – Vol.9, №6. – P. 7204 - 7218.

128. Intracoronary nitrite suppresses the inflammatory response following primary percutaneous coronary intervention / D.A. Jones, R.S. Khambata, M. Andiapen [et al] // *Heart.* – 2017. – Vol.103, №7. – P. 508-516.

129. Sakr S.A. The inflammatory response to percutaneous coronary intervention is related to the technique of stenting and not the type of stent / S.A. Sakr, M.M. Ramadan, A.El-Gamal // *The Egyptian Heart Journal.* – 2016. – Vol.68. – P. 37 - 43.

130. The high-sensitivity C-reactive protein level one month after bare-metal coronary stenting may predict late adverse events / J.A. Fournier, C. Delgado-Pecellín, A. Cayuela, [et al] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2008. – Vol.61, №3. – P. 313-316.

131. Kandan S.R. Management of percutaneous coronary intervention complications / S.R. Kandan, T.W. Johnson // *Heart.* – 2019. – Vol.105, №1. – P. 75-86.

132. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize, [et al] // *Circulation.* 1993. – Vol.87, №3. – P. 893-899.

133. Remote ischaemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke / W. Zhao, J. Zhang, M.G. Sadowsky, [et al] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol.7. – CD012503.

134. Rozé H. Extracorporeal membrane oxygenation in adults for severe acute respiratory failure / H. Rozé, B. Repousseau, A. Ouattara // *Ann Fr Anesth Reanim.* – 2014. – Vol.33, №7-8. – P. 492-494.

135. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review / K. Shekar, D.V. Mullany, B. Thomson, [et al.] // *Crit Care.* – 2014. – Vol.18, №3. – P. 219.

136. Use of mechanical circulatory support in percutaneous coronary intervention in the United States / R. Khera, P. Cram, M. Vaughan-Sarrazin, [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol.117, №1. – P. 10 - 16.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

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 ревазуляризації 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).*

ДОДАТОК Б
Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Конгрес Анестезіологів України (14 - 16 вересня 2017 р.);

Форма участі: усна доповідь, публікація тез.

2. Дев'ятий Британсько-Український Симпозіум з анестезіології та інтенсивної терапії (19-22 квітня 2017 р.)

Форма участі: усна доповідь, публікація тез.

3. 29-й Щорічний конгрес Всесвітнього товариства Серцево-судинної та торакальної хірургії (Софія, Болгарія, 2019 р.)

Форма участі: усна доповідь, публікація тез.