

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЩУКІНА ОЛЕНА СЕРГІЇВНА**

УДК 616.127-002.1-005-008.6-036-047.37-07-082

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНИХ  
ВИХОДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ  
БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST НА ГОСПІТАЛЬНОМУ ТА  
ПОСТГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПАХ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Олена ЩУКІНА

Науковий керівник – Ханюков Олексій Олександрович, доктор медичних  
наук, професор

Дніпро – 2023

## АНОТАЦІЯ

Щукіна О.С. Покращення ефективності прогнозування клінічних виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST на госпітальному та постгоспітальному етапах – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету.

Дисертацію присвячено покращенню ефективності прогнозування клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST (ГКСбезST), шляхом вивчення клінічних та додаткових методів дослідження, зокрема ішемізованого альбуміну (ІА), вільної ДНК (вДНК), кінцевих продуктів глікації (КПГ) та швидкості пульсової хвилі (PWV).

Для цього було залучено 121 пацієнта, які відповідали таким критеріям: 1) наявність з ГКС без елевації сегмента ST з типовим ангінозним епізодом, дестабілізацією стану не більше 72 годин, 2) відсутність хронічних захворювань в стадії загострення і декомпенсації, 3) відсутність хронічної застійної серцевої недостатності, 4) згода пацієнта на участь в дослідженні. Було виключено пацієнтів з анемією середнього і важкого ступеня та/або наявністю в анамнезі хронічної ниркової недостатності (4-5 стадій). На госпітальному етапі, окрім збору скарг та анамнестичних даних, об'єктивного огляду пацієнтів, стандартних лабораторно-інструментальних досліджень, було визначено додаткові біомаркери: ІА, вДНК, КПГ на 1й та бй день перебування у стаціонарі та PWV. У 51 хворому (42%), які були набрані суцільним методом, було проведено холтеровське моніторування ЕКГ у 1й та бй день. При виписці зі стаціонару пацієнтам були дані рекомендації стосовно модифікації способу життя та медикаментозного лікування. У подальшому за допомогою очних візитів,

телефонних візитів та моніторингу електронних карток пацієнтів проводився збір інформації стосовно клінічних виходів. Середній термін спостереження за пацієнтами склав 41,5 [29,4; 49,7] міс.

Всі дослідження проведені у відповідності з принципами біоетики та морально-етичних норм Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», з забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією Міжнародної конференції з гаронізації та дотримання стандартів належної клінічної практики, Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини, Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробовувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» №690 від 23.09.2009. Всі процедури, включаючи збір персональних даних проводились після отримання інформованої згоди пацієнта.

Середній вік пацієнтів склав 68 [59;77] р. Чоловіків (52%) та жінок (48%) була приблизно однакова кількість. Найпоширенішими супутніми захворюваннями та станами були артеріальна гіпертензія (103 пацієнтів, 85.5%), перенесений інфаркт міокарду (37 пацієнтів, 30,7%), хронічна серцева недостатність (59 пацієнтів, 49%), фібриляція передсердь (28 пацієнтів, 23.2%), цукровий діабет 2 тип (25 пацієнтів, 20,8%). Високий ризик за шкалою GRACE мали 55 пацієнтів (45,7%), середній – 36 пацієнтів (29,4%), низький – 30 пацієнтів (24,9%), а середній показник у групі склав 135 [110;158] балів. Середній систолічний артеріальний тиск у групі склав 140 [120;160] мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск – 80 [80;90] мм рт.ст. Середня частота серцевих скорочень 78 [70;86] уд./хв. На момент госпіталізації було зафіксовано такі ЕКГ-зміни: депресія сегмента ST у 86 пацієнтів (71.4%), інверсія зубця T – 61 пацієнтів (50,6%). Протягом госпіталізації було виконано лабораторні аналізи: глюкоза крові 5.3 [4.4;6.2] мМ/л, креатинін крові 97,3 [86.4;110,2] мМ/л,

загальний холестерин 4,7 [3,9;6,1] мМ/л, ліпопротеїди низької щільності 2.6 [1.9; 3.5] мМ/л, тригліцериди 1.3 [1.07; 1.7] мМ/л. 53 (44%) хворих на момент госпіталізації мали ШКФ<60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>.

КПГ у 1й день дорівнював 0,154 [0,136; 0,172] мг/мл, а у 6й – 0,148 [0,129;0,174] мг/мл. ІА становив у 1й день 0,368 [0,198; 0,443] УО/мл, а у 6й день – 0,345 [0,152; 0,404] УО/мл. вДНК у 1й день склала 369 [268,8; 555] нг/мл, а у 6й - 326 [271,5; 562,5] нг/мл. Серед показників жорсткості судинної стінки можна виділити: систолічний артеріальний тиск на плечовій артерії 117 [108;135] мм рт.ст., систолічний артеріальний тиск у аорті 115 [98; 138] мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск 75 [66; 80] мм рт.ст., індекс аугментації плечової артерії, приведений до 75 уд/хв 24.7 [9.1; 43.7] %, індекс аугментації аорти, приведений до 75 уд/хв – -25.7 [-56.5; 12.1]% та PWV 8.95 [8.2; 10,1] м/с. 22 хворих (27.5%) мали PWV більшу за 10 м/с, а 58 пацієнтів (72.5 %) – меншу за 10 м/с. У частини пацієнтів з технічних причин не було виміряно PWV. Хворим були встановлені заключні діагнози: нестабільна стенокардія (29 пацієнтів), неQ-інфаркт міокарда (86 пацієнтів) або Q-інфаркт міокарда (5 пацієнтів).

З метою оцінки ішемії у пацієнтів з ГКСбеST було оцінено наявність депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу ЕКГ та оцінку динаміки ІА. Так у на початку госпіталізації депресія сегмента ST була виявлена у 9 пацієнтів (17,7 %), а на 6й день – у 5 пацієнтів (9,8 %). Підвищення рівня ІА, який було трактовано як наявність тривало існуючої ішемії, було зафіксовано у 34 пацієнтів (34/82).

Серед клінічних подій, які були зафіксовані у постгоспітальному періоді були епізоди стенокардії, яка вимагала звернення за медичною допомогою (55 пацієнтів), погіршення симптомів серцевої недостатності (16 пацієнтів), епізоди нестабільної стенокардії (16 пацієнтів), інфаркт міокарда (16 пацієнтів), de novo епізоди порушення серцевого ритму (12 пацієнтів), смерть (7 пацієнтів), гостре порушення мозкового кровообігу (1 пацієнт), симптоми периферичного атеросклерозу (1 пацієнт).

Було проведено оцінку прогнозування появи депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу на 6й день. Отримані результати показали, що площа під кривою  $AUC=0,791$  ДІ [0,59; 0,992]; чутливість 80%; специфічність 70%;  $p=0,005$ ; критерій Юдена = 0,154 мг/мл.

У пацієнтів з тривалою ішемією (оцінювалось за допомогою динаміки ІА) показник КППГ при госпіталізації був більш високим. Було проведено ROC-аналіз для значимості КППГ у прогнозуванні появи ішемії міокарда у пізньому госпітальному етапі. Отримані результати показали, що  $AUC=0,791$  ДІ [0,59; 0,992]; дорівнює 66.6%, чутливість 70%, специфічність 71.4% ( $p=0,009$ ). Критерій Юдена вказав, що оптимальною точкою відсічення є 0,154 мг/мл.

Тобто оптимальною точкою відсічення, як для прогнозування депресії сегмента ST у пізньому госпітальному етапі при холтеровському моніторингу, так і виявлення відстроченої ішемії, за допомогою динаміки ІА, є рівень КППГ, вищий 0,154 мг/мл (для обох параметрів  $p<0,05$ ).

Динаміка КППГ на госпітальному етапі, згідно результатів ROC-аналізу, є високочутливим методом для прогнозування епізодів порушення серцевого ритму у постгоспітальному етапі:  $AUC=0,716$  ДІ [0,574; 0,854]; чутливість – 91,7%; специфічність – 59%;  $p=0,003$ ; точка відсічення  $>0,001$ . Розрахунок ВШ продемонстрував, що наявність підвищення КППГ на госпітальному етапі підвищує ризик виникнення аритмій після виписки у 15,5 разів [2; 128,6].

У цій науковій роботі показник ІА використовувався, як проміжний маркер для оцінки ішемії на госпітальному етапі. Результати ROC-аналізу демонструють, що визначення ІА при госпіталізації може надавати інформацію стосовно ризику розвитку ІМ у постгоспітальному етапі ( $AUC=0,654$  ДІ [0,537; 0,79];  $p=0,018$ ; чутливість – 92,3%, специфічність – 57,8%). Рівень  $IA \geq 0,471$  УО/мл на початку госпіталізації підвищує шанс виникнення ІМ у постгоспітальному періоді у 3,7 разів [1,14; 11,72].

Динаміка вДНК на госпітальному етапі може використовуватись для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному етапі ( $AUC=0,677$  ДІ [0,499;

0,898]; чутливість – 87,5%, специфічність – 93,3%;  $p=0,037$ ; оптимальна точка відсічення  $>77$  нг/мл). Під час аналізу даних було виявлено такий аспект: усі випадки виникнення ІМ у постгоспітальному періоді відбулись у пацієнтів, у яких відбулось збільшення вДНК або зменшення менш, ніж на 35%.

Також було оцінено можливість прогнозування у постгоспітальному періоді комбінованого клінічного виходу, який включав у себе інфаркт міокарда, епізод стенокардії, який вимагав звернення за медичною допомогою, порушення ритму та епізод СН, який вимагав звернення за медичною допомогою. Було виявлено, що динаміка вДНК може використовуватись для прогнозування розвитку цього комбінованого клінічного виходу:  $AUC=0,677$  ДІ [0,499; 0,898]; чутливість – 40,7%, специфічність – 93,3%;  $p=0,037$ ; критерій Юдена  $>59$  нг/мл.

PWV продемонструвала прогностичні можливості на госпітальному етапі для цитолізу, який оцінювався за рівнем вДНК, та ішемії, яка оцінювалась як Так у пацієнтів з підвищеною PWV була більша активність цитолізу як на момент госпіталізації ( $p=0,022$ ) так і на 6й день ( $p=0,039$ ).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше було проведено проспективне дослідження, яке включало вивчення декількох додаткових маркерів: КПП, вДНК, ІА та PWV. Одним з аспектів новизни цієї наукової роботи є саме одночасне вивчення вищезгаданих біомаркерів у пацієнтів з ГКСбеST з подальшим збором інформації про клінічні виходи у постгоспітальному етапі, тому що більшість досліджень проводяться з вивчення тільки одного маркера. Покращено можливості прогнозування у пацієнтів з ГКСбеST як на госпітальному етапі (рівні ішемії, цитолізу), так і після виписки зі стаціонару. Використовуючи показник  $PWV \geq 10$  м/с можна окреслити групу пацієнтів з більш вираженим цитолізом та тривалою ішемією на госпітальному етапі. Рівень  $КПП \geq 0,154$  мг/мл надає інформацію про високий ризик як тривалої загальної ішемії, так і наявності депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу на 6й день. Показано можливість прогнозувати розвиток інфаркту міокарда за

допомогою рівня ІА при госпіталізації та динаміки вДНК, порушення серцевого ритму – динаміки КППГ, комбінованої клінічної події – динаміка вДНК.

**Теоретична та практична цінність роботи.** Такі маркери, як вДНК та ІА можуть використовуватись не тільки для прогнозування постгоспітальних подій, а й як проміжні маркери під час госпіталізації для оцінки активності цитолізу та ішемії відповідно. Це допоможе оптимізувати антиішемічну та антитромботичну терапію у пацієнтів з ГКСбеST. Визначення PWV на амбулаторному етапі та/або рівня КППГ у 1й день після поступлення до стаціонару нададуть інформацію щодо ризику ішемії та цитолізу протягом госпіталізації. Визначення рівня ІА у 1й день, динаміки вДНК та КППГ протягом стаціонарного періоду допоможуть спрогнозувати неблагоприятні клінічні події у постгоспітальному періоді.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, перебіг, прогноз, кінцеві продукти глікації, вільна ДНК, ішемізований альбумін, швидкість поширення пульсової хвилі, жорсткість артерій, маркери, клінічні виходи.

## ANNOTATION

Shchukina O.S. Improving the effectiveness of predicting clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation at the hospital and post-hospital stages - Qualifying research paper with manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation work was completed at the Department of Internal Medicine 3 of the Dnipro State Medical University.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of predicting the clinical course of acute coronary syndrome without ST segment elevation, by studying clinical and additional research methods, in particular, ischemic modified albumin (IA), cell-free DNA (cfDNA), advanced glycation end products (AGES) and pulse wave velocity (PWV).

121 patients who met the following criteria were recruited: 1) presence of ACS without ST segment elevation with a typical anginal episode, destabilization of the condition for less than 72 hours, 2) absence of chronic diseases in the stage of exacerbation and decompensation, 3) absence of chronic congestive heart failure deficiencies, 4) the patient's consent to participate in the study. Patients with moderate and severe anemia and/or a history of chronic renal failure (4-5 stages) were excluded. At the hospital stage, in addition to collecting complaints and anamnestic data, objective examination of patients, standard laboratory and instrumental studies, additional biomarkers were determined: IA, cfDNA, AGES on the 1st and 6th day of hospital stay. Also PWV was measured during hospitalisation. 51 patients (42%) underwent Holter ECG monitoring on the 1st and 6th days. Upon discharge from the hospital, the patients were given recommendations regarding lifestyle modification and drug treatment. In the future, with the help of face-to-face visits, telephone visits and monitoring of patients' electronic cards, information on clinical outcomes was collected. The average period of observation of patients was 41.5 [29.4; 49.7] monthes.



All studies were conducted in accordance with the principles of bioethics and moral and ethical norms of the Declaration of Helsinki "Ethical Principles of Medical Research Involving Humans", "General Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)", with the provision of the rights and freedoms of patients provided for by the Declaration of Helsinki of the International conference on standardization and compliance with standards of proper clinical practice, the Convention of the Council of Europe on the protection of rights and dignity in connection with the use of the achievements of biology and medicine, the Law of the Ministry of the Health of Ukraine "On approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and a standard provision on Commission on Ethics" No. 690 dated 09/23/2009. All procedures, including the collection of personal data, were carried out after obtaining the patient's informed consent.

The average age of the patients was 68 [59;77] years. There were approximately the same number of men (52%) and women (48%). The most common accompanying diseases and conditions were hypertension (103 patients, 85.5%), previous myocardial infarction (37 patients, 30,7%), chronic heart failure (59 patients, 49%), atrial fibrillation (28 patients, 23.2%). ), type 2 diabetes (25 patients, 20,8%). 55 patients had a high risk according to the GRACE scale (45.7%), average – 36 patients (29.4%), low - 30 patients (24.9%), and the average score in the group was 135 [110;158] points. The average systolic blood pressure in the group was 140 [120; 160] mm Hg, diastolic blood pressure was 80 [80; 90] mm Hg. The average heart rate is 78 [70;86] bpm. At the time of hospitalization, the following ECG changes were recorded: depression of the ST segment in 86 patients (71.4%), T wave inversion – 61 patients (50,6%). During hospitalization, laboratory tests were performed: blood glucose 5.3 [4.4;6.2] mM/L, blood creatinine 97.3 [86.4;110,2] mM/L, total cholesterol 4.7 [3.9;6.1] mM/L, low-density lipoproteins 2.6 [1.9; 3.5] mM/l, triglycerides 1.3 [1.07; 1.7] mM/l. 53 (44%) patients at the time of hospitalization had GFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

AGES on the 1st day was equal to 0,154 [0,136; 0,172] mg/ml, and in the 6th – 0,148 [0,129; 0,174] mg/ml. IA was on the 1st day 0,368 [0,198; 0,443] UO/ml, and on the 6th day – 0,345 [0,152; 0,404] UO/ml. cfDNA on the 1st day was 369 [268.8; 555] ng/ml, and in the 6th - 326 [271.5; 562.5] ng/ml. Among the indicators of vascular wall stiffness, the following can be distinguished: systolic arterial pressure on the brachial artery 117 [108; 135] mm Hg, systolic arterial pressure in the aorta 115 [98; 138] mm Hg, diastolic blood pressure 75 [66; 80] mm Hg, brachial artery augmentation index standartised to 75 bpm 24.7 [9.1; 43.7] %, index of augmentation of the aorta, standartised to 75 bpm – -25.7 [-56.5; 12.1]% and PWV 8.95 [8.2; 10,1] m/s. 22 patients (27.5%) had PWV greater than 10 m/s, and 58 patients (72.5%) – less than 10 m/s. PWV was not measured in some patients for technical reasons. The final diagnoses of patients were established: unstable angina (29 patients), non-Q-myocardial infarction (86 patients) BIII Q-myocardial infarction (5 patients).

ST- segment depression was assessed during Holter ECG monitoring and the dynamics of IA was evaluated. Thus, at the beginning of hospitalization, depression of the ST segment was detected in 9 patients. (17.7 %), and on the 6th day - in 5 patients. (9.8%). An increase in the level of IA, which was interpreted as the presence of long-standing ischemia, was recorded in 34 patients. (34/82).

Among the clinical events that were recorded in the post-hospital period were episodes of angina that required medical attention (55 patients), worsening of symptoms of heart failure (16 patients), episodes of unstable angina (16 patients), myocardial infarction (16 patients), new episodes of heart rhythm disturbance (12 patients), death (7 patients), acute cerebrovascular accident (1 patient), symptoms of peripheral atherosclerosis (1 patient).

ST segment depression was carried out with Holter monitoring on the 6th day. The obtained results showed that the area under the curve AUC =0,791 CI [0,59; 0,992]; sensitivity 80%; specificity 70%; p=0,005; Youden's criterion = 0,154 mg/ml.

In patients with long-term ischemia (assessed by the dynamics of IA), the AGES index during hospitalization was higher. ROC analysis was performed for the

significance of AGES in predicting the appearance of myocardial ischemia in the late hospital stage. The obtained results showed that AUC =0,791 CI [0,59; 0,992]; is 66.6%, sensitivity 70%, specificity 71.4% (p=0,009). Youden's criterion indicated that the optimal cut-off point is 0,154 mg/ml.

That is, the optimal cut-off point, both for predicting depression of the ST segment in the late hospital stage with Holter monitoring, and for detecting delayed ischemia using the dynamics of IA, is a AGES level higher than 0,154 mg/ml (for both parameters p<0,05).

The dynamics of AGES at the hospital stage, according to the results of the ROC analysis, is a highly sensitive method for predicting episodes of heart rhythm disturbances in the post-hospital stage: AUC=0,716 CI [0,574; 0,854]; sensitivity – 91.7%; specificity – 59%; p=0,003; cutoff point >-0,001. The calculation of the BIII showed that the presence of an increase in AGES at the hospital stage increases the risk of arrhythmias after discharge by 15.5 times [2; 128.6].

In this scientific work, the IA indicator was used as an intermediate marker for the assessment of ischemia at the hospital stage. The results of the ROC analysis demonstrate that the determination of IA during hospitalization can provide information about the risk of developing MI in the post-hospital stage (AUC=0,654 CI [0,537, 0,79]; p=0,018; sensitivity – 92.3%, specificity – 57.8 %). The level of IA $\geq$ 0,471 IU/ml at the beginning of hospitalization increases the chance of MI in the post-hospital period by 3.7 times [1.14; 11.72].

The dynamics of cfDNA in the hospital stage can be used to predict the development of MI in the post-hospital stage (AUC=0,677 CI [0,499, 0,898]; sensitivity – 87.5%, specificity – 93.3%; p=0,037; optimal cut-off point >-77 ng /ml). During the analysis of the data, the following aspect was revealed: all cases of MI in the post-hospital period occurred in patients who had an increase in cfDNA OR a decrease of less than 35%.

The posthospital predictors of a composite clinical outcome including myocardial infarction, an episode of angina requiring medical attention, arrhythmia,

and an episode of heart failure requiring medical attention were also evaluated. It was found that cfDNA dynamics can be used to predict the development of this combined clinical outcome: AUC=0,677 CI [0,499; 0,898]; sensitivity – 40,7%, specificity – 93.3%; p=0,037; Youden's criterion >59 ng/ml.

PWV demonstrated prognostic potential during the hospital phase for cytolysis, as assessed by cfDNA levels, and ischemia, as assessed by level of IA. Patients with increased PWV had greater cytolysis activity both at the time of hospitalization (p=0,022) and at day 6 (p=0,039).

**Scientific novelty of the obtained results.** It was a prospective study was conducted, which included the study of several additional markers: AGES, cfDNA, IA and PWV. One of the novel aspects of this scientific work is the simultaneous study of the above-mentioned biomarkers in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation with the subsequent collection of information about clinical outcomes in the post-hospital stage, because most studies are conducted on the study of only one marker. The prognostic possibilities in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation both at the hospital stage (levels of ischemia, cytolysis) and after discharge from the hospital have been improved. Using the PWV indicator above 10 m/s, it is possible to delineate a group of patients with more pronounced cytolysis and prolonged ischemia at the hospital stage. AGES level > 0,154 mg/ml provides information about a high risk of both long-term general ischemia and the presence of ST segment depression on Holter monitoring on the 6th day. The possibility of predicting the development of a myocardial infarction using the level of IA during hospitalization and the dynamics of cfDNA, heart rhythm disorders - the dynamics of AGES, and the combined clinical event - the dynamics of cfDNA is shown.

**Theoretical and practical value of work.** Markers such as cfDNA and IA can be used not only to predict post-hospital events, but also as intermediate markers during hospitalization to assess the activity of cytolysis and ischemia, respectively. This will help to optimize anti-ischemic and anti-thrombotic therapy in patients with acute

coronary syndrome without ST-segment elevation. Determination of ambulatory PWV and/or AGES level on day 1 after hospital admission will provide information on the risk of ischemia and cytolysis during hospitalization. Determination of the level of IA on the 1st day, the dynamics of cfDNA and AGES during the inpatient period will help to predict adverse clinical events in the post-hospital period.

**Key words:** acute coronary syndrome without ST segment elevation, myocardial infarction, unstable angina, course, prognosis, advanced glycation end products, cell-free DNA, ischemic modified albumin, pulse wave velocity, arterial stiffness, markers, clinical outcomes.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Щукіна О. С. Зміна профілю пацієнта з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST за 2015-2020 роки / Олена Щукіна. // Медичні перспективи. – 2021. – №26. – С. 94–98. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
2. Щукіна О. С. Features of the clinical course of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the indicator of the pulse wave velocity / Олена Щукіна. // Art of Medicine. – 2022. – №1. – С. 109–114. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
3. Щукіна О. С. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST / Олена Щукіна. // Вісник проблем біології та медицини. – 2022. – №1. – С. 177–181. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
4. Ханюков О. О. Прогнозування віддалених клінічних виходів за допомогою додаткових біохімічних маркерів у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – №2. – С. 307-314. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:*

1. Коваль О. А. Значення нового маркера ураження міокарда – ішемізованого альбуміну для прогнозу перебігу та клінічних виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. – 2018. – С. 105. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
2. Коваль О. А. Стратифікація ризику пацієнтів з острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и уровень ишемизированного альбумина / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – 2019. – С. 100, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
3. Щукіна О. С. Стенова доповідь "Динаміка показників жорсткості судинної стінки у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST" / Олена С. Щукіна. // НПК Актуальні питання професійних захворювань в Україні 17-18 вересня, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стенової доповіді).*
4. Щукіна О. С. Стенова доповідь "Рівні ішемізованого альбуміну у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST" / Олена С. Щукіна. // НПК «Актуальні питання внутрішньої медицини» 15-16 травня 2019 року, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних,*

*статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*

5. Продукти окисної модифікації біомолекул за ішемії міокарда / А. І. Шевцова, О. А. Коваль, О. С. Щукіна, В. А. Ткаченко. // Матеріали V міжнародної конференції "Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології", 1-2 жовтня 2020, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
6. Клінічні виходи у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST в залежності від динаміки кінцевих продуктів глікації. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України. – 2020, – №27. – С. 64–65. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
7. Швидкість пульсової хвилі у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST. // Матеріали НПК Актуальні питання внутрішньої медицини, 20-21 травня 2020 року, м. Дніпро. – 2020, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
8. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST залежно від віку, статі та рівня тропоніну I / О.А. Коваль, О.С. Щукіна, А.І. Шевцова, В.А. Ткаченко // Український кардіологічний журнал Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України, 21-24 вересня 2021 р., м. Київ – 2021. – Додаток 1/2021. – С. 95-96. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел,*



*планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

9. Рівень ішемії та протромботичної відповіді є пов'язаними з жорсткістю судин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST/ О.А. Коваль, О.С. Щукіна, А.І. Шевцова, В.А. Ткаченко // Український кардіологічний журнал Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України, 20-23 вересня 2021 р., м. Київ – 2021. – Додаток 1/2021. – С. 9-10, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
- 10.Щукіна О. С. Стендова доповідь Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
- 11.Ханюков О. О. Гострий коронарний синдром без елевації ST та фібриляція передсердь: особливості ішемії та цитолізу / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Матеріали XIII НПК Всеукраїнської асоціації аритмологів з міжнародною участю. – 2023. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

*Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

1. Патент на корисну модель №128708 дата публікації відомості про видачу патента 10.10.2018, бюлетеня № 19.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
ANNOTATION.....	8
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	14
ЗМІСТ .....	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ СУЧАСНИХ ДАНИХ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST.....	28
1.1 Огляд існуючих біомаркерів для прогнозування у пацієнтів з ГКСбеST .	28
1.2 КПГ, ІА, вДНК та RWV: визначення, метаболізм та сфери застосування, згідно опублікованих даних КПГ .....	29
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1 Дизайн дослідження.....	42
2.2 Загальна характеристика пацієнтів .....	44
2.3 Матеріали та методи .....	52
РОЗДІЛ 3 КПГ ТА ЇХ ДИНАМІКА У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST .....	56
3.1 КПГ у пацієнтів з ГКСбеST .....	56
3.2. Прогностичні можливості КПГ у пацієнтів з ГКСбеST.....	65
РОЗДІЛ 4 ШЕМІЗОВАНИЙ АЛЬБУМІН ТА ГКСбеST.....	76
4.1. ІА у пацієнтів з ГКСбеST .....	76
4.2. Прогнозування клінічних виходів у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST за допомогою ІА .....	84

РОЗДІЛ 5 РІВНІ ВІЛЬНОЇ ДНК У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИХОДІВ .....	90
5.1. Рівні вДНК у пацієнтів з ГКСбеST .....	90
5.2. Використання вДНК у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST, для прогнозування клінічних виходів .....	97
РОЗДІЛ 6 ПОКАЗНИКИ RWV У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	104
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	114
ВИСНОВКИ.....	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	122
ДОДАТКИ.....	140

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AUC - area under ROC curve (площа під ROC-кривою)

ESC - European Society of Cardiology

FDA – US Food and Drug Administration (Управління з продовольства та медикаментів США)

GRACE - The Global Registry of Acute Coronary Events

Me – медіана

MDRD - the Modification of Diet in Renal Disease  
(інфаркт міокарда без елевації сегмента ST)

PWV – швидкість пульсової хвилі

Q1 – 25<sup>й</sup> квантиль

Q3 – 75<sup>й</sup> квантиль

ROC - receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

вДНК – вільна ДНК

ВШ – відношення шансів

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ГКСбеST – гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST

ГКСзST - гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST

ГСН – гостра серцева недостатність

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ЖА – жорсткість артерій

ІА – ішемічномодифікований альбумін

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця  
КАГ - коронароангіографія  
КПГ – кінцеві продукти глікації  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності  
ЛШ – лівий шлуночок  
мтДНК – мітохондріальна ДНК  
НДР – науково-дослідна робота  
НЗ – не застовується (у випадках, коли з технічних вимог статистичного параметра він не може бути розрахованим)  
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск  
ПКС – постінфарктний кардіосклероз  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
СН – серцева недостатність  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
ФВ – фракція викиду  
ФП – фібриляція передсердь  
ФР – фактор ризику  
ХС – загальний холестерин  
ЦД – цукровий діабет 2 типу  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Питання розвитку, перебігу та прогнозу у пацієнтів з ССЗ є, майбуть, найактуальнішою у теперішній час. ССЗ є основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі [1].

Н

а

п

п Центр громадського здоров'я України оприлюднив данні, що найпоширенішою причиною смерті в Україні є саме серцево-судинні захворювання (64,3%), які є у 4,5 рази більшим, ніж новоутворення (14,1%). Серцево-судинні захворювання — головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році [2, 3].

t Lippi G та співавтори наголошують, що ішемічна хвороба серця залишається основною причиною захворюваності та смертності в третьому тисячолітті та щороку спричиняє приблизно 7,5 мільйонів смертей у всьому світі [4].

e У структурі смертності від ССЗ лідуючу позицію займає саме ішемічна хвороба серця (ІХС). У епідеміологічному дослідженні продемонстрували, що ССЗ є основною причиною смерті у всіх середніх висхідних груп ST-сегменту в населенні, часом збонадіно сіл міста. Серцево-судинні захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 населення [5]. Через 6 місяців вірогідність смерті від серцево-судинних причин у цих хворих досягає смертності хворих з гострим інфарктом міокарда: 12% і 13% відповідно, і навіть удвічі перевищує її через 4 роки (Коваленко В.М., 2017). Це обумовлено старшим віком та наявністю коморбідностей.

Існує думка, що діагноз NSTEMI складніший, ніж STEMI, і тому його поширеність важче оцінити [6, 7].

Діагностика гострого інфаркту міокарда значною мірою підтримується лабораторними ресурсами, де вимірювання біомаркерів ураження міокарда неминуче для діагностики, моніторингу та навіть прогнозування пацієнтів з ішемією міокарда, особливо у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому ST

Відповідно до останніх рекомендацій, кардіоспецифічний тропонін I і T — біохімічні золоті стандарти діагностики ГІМ, особливо при застосуванні високочутливих аналізів [9, 10].

Для прогнозування перебігу ГКС використовуються різноманітні шкали та маркери. Наприклад, шкала GRACE, TIMI, CRUSADE використовуються у рутинній практиці. А такі маркери, як високочутливий С-реактивний протеїн, середньорегіональний про-адренomedулін, копептин у останніх рекомендаціях по веденню пацієнтів з ГКСбеST не рекомендовані для рутинної практики [11].

КАГ через ряд причин не може бути застосована у всіх пацієнтів з ГКСбеST, а такі методики, як МРТ в спеціальних режимах, IVUS, КТ з підрахунком кількості кальцію не є широко поширеним, тому існує потреба у пошуку більш простих та доступних патернів для стратифікації пацієнтів.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця у поєднанні з коморбідними станами» (№ держреєстрації 0117U004729) кафедри внутрішньої медицини 3 ДДМУ.

**Мета роботи:** Покращення ефективності прогнозування перебігу ГКС без елевації сегмента ST, шляхом використання клінічних та додаткових методів дослідження: визначення кінцевих продуктів глікації, ішемізованого альбуміну, вільної ДНК та швидкості пульсової хвилі.

**Задачі дослідження:**

1. Виявити особливості клінічного перебігу ГКС без елевації сегмента ST в залежності від результатів стандартних методів обстеження та визначення

додаткових показників: кінцевих продуктів глікації, ішемізованого альбуміну, вільної ДНК та швидкості пульсової хвилі.

2. Вивчити можливості прогнозування госпітальних та постгоспітальних подій у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST за допомогою кінцевих продуктів глікації.
3. Визначити прогностичну цінність ішемізованого альбуміну у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST.
4. Проаналізувати можливості застосування вільної ДНК у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST в якості додаткового критерію прогнозування серцево-судинних подій.
5. Дослідити зв'язок між швидкістю пульсової хвилі та особливостями перебігу ГКС без елевації сегмента ST.
6. Порівняти цінність визначення показників кінцевих продуктів глікації, ішемізованого альбуміну, вільної ДНК та швидкості пульсової хвилі для прогнозування серцево-судинних подій у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST.

*Об'єкт дослідження:* гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST.

*Предмет дослідження:* гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, ішемія, функціональний стан міокарда, кінцеві продукти глікації, ішемізований альбумін, вільна ДНК, швидкість поширення пульсової хвилі, прогноз.

*Методи дослідження:*

- клінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд),
- функціональні (ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, ЕхоКГ, холтеровське моніторування ЕКГ, визначення жорсткості судинної стінки),
- загальні лабораторні (загальноклінічний аналіз крові, загальноклінічний аналіз сечі),



- біохімічні (глюкоза крові, тропонін, ліпідограма, креатинін крові, Д-димер, флуоресцентні кінцеві продукти глікації (КПГ), ішемічно модифікований альбумін (ІА), вільна ДНК (вДНК)),
- статистичні (описова статистика, міжгрупове порівняння (U критерій Манна-Уїтні, критерій  $\chi^2$  Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса), точний критерій Фішера, критерій Мак-Немара (у т.ч. з поправкою Едвардса), T критерій Вілкоксона), ROC-аналіз, відношення шансів).

*Наукова новизна:*

1. Вивчено рівні КПГ, ІА, вДНК та PWV у пацієнтів з гострим коронарним синдром без підйому ST.
2. Вивчено зв'язок показників КПГ, ІА, вДНК та PWV у пацієнтів з гострим коронарним синдром без підйому ST з анамнестичними факторами, показниками гемодинаміки.
3. Вивчено динаміку КПГ, ІА, вДНК у пацієнтів з гострим коронарним синдром без підйому ST.
4. Вивчено можливості використання КПГ, ІА, вДНК та PWV для довгострокового прогнозування клінічних подій у хворих, які перенесли ГКСбеST.

*Практичне значення отриманих результатів*

За допомогою PWV та визначення КПГ при госпіталізації отримано можливість визначити групу з більш тяжким перебігом ГКСбеST. За допомогою визначення КПГ, ІА, вДНК покращено прогнозування у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST.

Результати дослідження впроваджено у навчально-педагогічний процес у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, Полтавському державному медичному університеті, Буковинському державному медичному університеті, Дніпровському державному медичному університеті та у лікувальний процес КНП «Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру» ІФОР, КНП «МЛЕ та ШМД», КНП

«Дніпровська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» ДМР, обласному центрі кардіоваскулярної патології КП «Медичне об'єднання Луцької міської територіальної громади».

### **Особистий внесок здобувача.**

Спільно з науковим керівником обрано тему, сформовано мету і завдання дослідження. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою. Здобувачем самостійно сформовано карту дослідження, проведено відбір хворих та їх курація, сформовані групи. Особисто на основі отриманих результатів створено базу даних, її статистичний аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Самостійно написано усі розділи дисертаційної роботи, а також статті та тези за її змістом, підготовлено доповіді на конференціях. Автором сумісно з керівником написані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації** проводилась на конференціях: XIX Національний конгрес кардіологів України (26-28 вересня 2018, м. Київ, публікація тез), XX Національний конгрес кардіологів України (25-27 вересня 2019, м. Київ, публікація тез), НПК Актуальні питання професійних захворювань в Україні (17-18 вересня 2019, м. Дніпро, стендова доповідь), НПК «Актуальні питання внутрішньої медицини» (15-16 травня 2019 року, м. Дніпро, стендова доповідь), V міжнародна конференції "Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології", 1-2 жовтня 2020, м. Дніпро, публікація тез), XXI Національний конгрес кардіологів України (22-25 вересня 2020, м. Київ, публікація тез), НПК Актуальні питання внутрішньої медицини (20-21 травня 2020 року, м. Дніпро, стендова доповідь), XXII Національний конгрес кардіологів України (21-24 вересня 2021 р., м. Київ, публікація тез), XXIII Національний конгрес кардіологів України (20-23 вересня 2021 р., м. Київ, публікація тез), XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ, стендова доповідь, XIII НПК Всеукраїнської асоціації аритмологів з міжнародною участю (17-19 травня 2023, м. Київ, публікація тез).

### **Публікації.**

Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 11 друкованих наукових працях, з них 4 статті у виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 3 одноосібних робіт, представлено 7 тез в матеріалах вітчизняних конференцій, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

### **Структура і обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 152 сторінці друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 132 джерел, з яких 120 - латиницею. Дисертація проілюстрована 54 таблицями та містить 32 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ СУЧАСНИХ ДАНИХ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST

#### 1.1 Огляд існуючих біомаркерів для прогнозування у пацієнтів з ГКСбеST

Термін «біомаркер», уперше запропонований у 1989 р., а пізніше схвалений робочою групою Національного інституту охорони здоров'я США (National Institute of Health) у 2001 р., означає об'єктивно визначений параметр, що є індикатором нормального біологічного процесу, патогенетичного процесу або відповіддю на фармакологічну терапію [12]. Оцінка клінічних нових методик прогнозування вимагає більш ретельного відбору методик для оцінки ефективності.

На даний час прогнозування перебігу гострого коронарного синдрому на госпітальному етапі є невирішеним питанням. Шкала GRACE, що використовується у пацієнтів з ГКСбеST, надає інформацію щодо летальності, загальної смертності та нефатального інфаркту міокарду протягом першого півріччя після епізоду ГКСбеST [13].

А Derek P. Chew et al. у своєму дослідженні підтвердили перевагу рутинного використання GRACE тільки з метою вибору ранньої інвазивної стратегії у пацієнтів з ГКСбеST та відсутність її переваг у виборі медикаментозної терапії [13].

Динаміка високочутливого тропоніну використовується для оцінки прогнозу та подальшої лікувальної тактики для пацієнтів з ГКСбеST [14].

Що стосується таких таких біомаркерів, як високочутливий С-реактивний білок, середньорегіональний про-адренормедулін, копептин та інші фактори Європейська асоціація кардіологів не рекомендує застосовувати у своїх рекомендаціях 2020 року для рутинної оцінки ризиків та прогнозу [14].

Результати досліджень відносно властивостей протеїну ST2 свідчать про можливість його використання як діагностичного та прогностичного маркера

[15]. Найчастіше сферою його застосування є прогнозування погіршення або прогресування СН.

## **1.2 КПП, ІА, вДНК та PWV: визначення, метаболізм та сфери застосування, згідно опублікованих даних КПП**

Кінцеві продукти глікації (КПП) - результат неферментативної реакції між редукуючими цукрами і аміногрупами білків, ліпідів і нуклеїнових кислот [16]. Більш розширене визначення можна сформулювати таким чином: КПП – група сполук, які формуються при взаємодії білків, нуклеїнових кислот і амінофосфоліпідів із редукувальними цукрами або активними карбонільними сполуками [17].

Традиційно утворення й токсичні ефекти КПП і активними карбонільними сполуками в організмі людини пов'язували із тривалою гіперглікемією, зумовленою ЦД [17]. Однак роботи останніх років свідчать про значно ширший спектр патологічних станів, асоційованих із накопиченням цих продуктів [17]. Показано, що концентрація КПП збільшується при старінні організму, запаленні й нефропатії, атеросклерозі, нейродегенеративних та інших захворюваннях [18, 19, 20].

Так рівні КПП у плазмі крові були статистично вищими у пацієнтів з гіпертензією, ніж з нормальним АТ ( $7.8 \pm 1$  v  $3 \pm 1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;  $P < .0001$ ) [21].

Існують роботи, які демонструють вплив КПП на перебіг захворювань та маркер прогнозування клінічних подій. Одним з патогенетичних шляхів реалізації негативного прогнозу є накопичення кінцевих продуктів глікації, що віддзеркалюють гострий оксидативний стрес, але ще більшою мірою є пов'язаними із хронічним метаболічним стресом і в тому числі призводять до зміни пружно-еластичних властивостей судинної стінки. Поодинокі дослідження їх визначення у хворих з ГКС показали вірогідний зв'язок як з госпітальним прогнозом, так і з подальшими серцево-судинними подіями [22].

Однією з основних патогенетичних ланок ІХС та ГКС є ендотеліальна дисфункція. Як ми знаємо, ранньою фазою судинних захворювань є

ендотеліальна дисфункція у людей, ендотеліальні тканини відіграють важливу роль у запаленні, коагуляції та ангіогенезі, організовуючи асоціації ліганд-рецептор і секрецію різних медіаторів [23]. Згідно існуючих джерел кінцеві продукти глікації є «багатонаправленим» фактором розвитку серцево-судинних захворювань та щільно вплетеними в патогенез як розвитку, так прогресування і декомпенсації ІХС [16].

Zieman S. et al. довели, що накопичення КПП призводить до дисфункції ендотелію, порушення розслаблення міокарда, утворенню атеросклеротичних бляшок [24].

Шкідливу дію КПП на кардіоміоцити пов'язують також з активацією запалення та індукцією апоптозу – процесів, патогенетично асоційованих із розвитком атеросклерозу і гострого інфаркту міокарда. Показано, що розрив атеросклеротичної бляшки супроводжується вивільненням у кров медіаторів запалення і корелює зі збільшенням у судинному руслі вмісту АКС і КПП, зокрема метилгліоксалу і карбоксиметиллізину. Імуногістохімічні дослідження виявили накопичення КПП переважно в макрофагах навколо некротичної кори пошкодженої атеросклеротичної бляшки та їхню колокалізацію з каспазою-3 (Hanssen et al., 2014).

S. Raposeiras-Roubin et al. наголошують, що високий рівень флюорескуючих КПП асоціюється з багатосудинним ураженням коронарних артерій [22].

КПП плазми можуть відігравати незалежну від артеріального тиску роль у ремоделюванні великих судин при есенціальній гіпертензії [21]. McNulty M та співавтори виявили значний зв'язок між КПП у плазмі та PWV аорти ( $r = 0,49$ ,  $P < ,01$ ) [21]. Ці ж дослідники вказують, що КПП накопичуються зі старінням і високим рівнем холестерину і пов'язані з відображенням артеріальних хвиль і, залежно від віку, з артеріальною жорсткістю [21].

Існує декілька методик для визначення КППГ. Так Domenico Corica та співавтори у статті щодо можливостей використання КППГ у клінічній практиці вказали, що не існує стандартизованого методу для визначення КППГ [25].

Діагностика ішемії серця залишається проблемою в сучасній невідкладній медицині [26].

Найбільш застосовуваним маркером для діагностики інфаркту міокарда є тропонін Т. Оскільки рівень тропоніну зростає тільки тоді, коли є некроз міокарда, біомаркери, які здатні ідентифікувати і диференціювати пацієнтів з болем у грудях за етіологією, відмінною від некрозу міокарда, можуть відігравати важливу роль у клінічній практиці [27].

Це створило передумови для пошуку нових біохімічних маркерів, які здатні виявити ішемію міокарда на ранніх строках захворювання. Одним з таких маркерів є ішемізований альбумін або ішеміємодифікований альбумін. Він є продуктом зміни людського сироваткового альбуміну внаслідок ішемії [28]. Основна перевага цього маркеру над високочутливим тропоніном Т полягає в тому, що рівні ІА підвищуються вже протягом декількох хвилин після ішемії [29].

Для виявлення серцевої ішемії було запропоновано низку кандидатів на біомаркери; однак для клінічного використання було випущено лише модифікований ішемією альбумін [26].

Balta та співавтори у своїй статті, яка вийшла через 7 років від попереднього джерела (26), підтверджують, що ІМА є новим маркером, який можна використовувати для оцінки ішемії міокарда, пов'язаної з атеросклерозом [30].

Це демонструє існуючий інтерес у наукових колах та практичну цінність ІА.

Клінічні дослідження показують, що ІА, можна використовувати при надходженні пацієнтів до стаціонару як раннє обстеження, яке можна поєднати з результатами електрокардіографії та вимірюванням серцевого тропоніну для

раннього виключення гострого коронарного синдрому [30]. Механізм утворення ІМА та точний об'єкт, який вимірюється, не повністю відомі [30].

Повідомлялося, що окислювально модифіковані форми білків накопичуються під час старіння [31].

Однак у певних дослідженнях дослідженні вікова різниця між NSTEMI та здоровими контрольними особами не вплинула на інтерпретацію рівня ІМА в сироватці крові [32].

У той же час Арагі та ін. з'ясували, що зв'язок результатів тесту на здатність до зв'язування альбуміну з кобальтом не залежить від віку [33].

Добре встановлено, що ІМА збільшується протягом декількох хвилин від початку ішемічної події та залишається підвищеним протягом кількох годин після виникнення тканинної гіпоксії [34].

Таким чином, тест на зв'язування альбуміну з кобальтом був розроблений для визначення рівня ІА в сироватці крові, а також був схвалений Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) у 2003 році як діагностичний тест для гострого інфаркту міокарда [35]

Було виявлено, що ІА модифікується відповідно до окисного стресу, а також у багатьох патологічних процесах, пов'язаних з окисненням, таких як ішемія міокарда, ішемія нирок [28, 36, 37, 38, 39]

Також уточнюється, що ІА є біомаркером виявлення будь-якої тканинної гіпоксії, наприклад, гострої мезентеріальної ішемії, ожиріння, цукровий діабет [30]. Було також встановлено, що ІА може бути збільшена при церебральній, - шлунково-кишкової, кишкової та скелетно-м'язовій ішемії, а також ішемії міокарда [40].

Balta та співавтори наголошують, що для оцінки ендотеліальної дисфункції можна використовувати багато біомаркерів: пентраксин-3, Е-селектин, ангіопоетин, специфічна молекула 1 ендотеліальних клітин, асиметричний диметиларгінін, фактор фон Віллебранда, ендотеліальні мікрочастинки та ендотеліальні клітини-попередники, у тому числі ІА [23].



Згідно з цим, багато досліджень демонструють здатність цих двох білків як ранніх біомаркерів. Для ІА N-кінцеві модифікації призвели до зниження здатності сироваткового протеїну до зв'язування кобальту [28].

Тому рекомендується поєднувати інтерпретацію позитивного результату ІА з іншими клінічними показниками [41].

Результати та висновки досліджень стосовно використання ІА у кардіології різняться. Переважна кількість досліджень висвітлює використання ІА як діагностичного маркера для пацієнтів з болем у грудній клітині або як критерій виключення гострого коронарного синдрому.

Søren Hjortshøj та співавтори у своїй роботі прийшли до висновку, що ІА можна використовувати як критерій виключення ГІМ, але, враховуючи те, що ІА не продемонстрував більшу чутливість або специфічність, автори не рекомендували використовувати ІА, як стандартний маркер у відділеннях невідкладної допомоги [42].

Debashis Roy та співавтори дослідили 131 пацієнта, які були доставлені до лікарні з симптомами ГКС та мали нормальну або неінформативну ЕКГ. Висновком авторів є те, що ІМА може бути корисним біомаркером для ідентифікації ГКС у пацієнтів із типовим гострим болем у грудях, але нормальними або недіагностичною ЕКГ [43].

У європейських країнах ІА був запропонований як негативний діагностичний маркер при діагностиці ГКС у відділеннях невідкладної допомоги [44].

ІА вже використовується у світі як діагностичний та прогностичний критерій для пацієнтів з кардіальною патологією. Наприклад, в європейських країнах ІА був запропонований як діагностичний критерій виключення при діагностиці ГКС у відділенні невідкладної допомоги [45].

Окрім вищезгаданого є дослідження, згідно яких ІА можна використовувати для виявлення атеросклерозу на ранніх стадіях, у тому числі за наявного ревматоїдного артриту [46].

Незважаючи на це, вимірювання ІА залишається єдиним поточним клінічним біомаркером, який можна використовувати для діагностики пацієнтів із підозрою на ішемію серця [26].

### *Вільна ДНК*

Позаклітинна ДНК або вільна ДНК (вДНК) — це високофрагментована дволанцюгова ДНК, яка вільно циркулює в рідинах організму (плазма/сироватка, сеча, спинномозкова рідина тощо) за нормальних фізіологічних умов [47].

Відомо, що вДНК збільшується через фізичні навантаження, зрілий вік, а також при патологічних станах, таких як ССЗ, включаючи АГ, ІМ і серцеву недостатність [48-54].

Невелика кількість циркулюючої вДНК, яка в основному походить від запрограмованої клітинної смерті, апоптозу та розриву клітин крові або патогенів, постійно присутня в крові людини з концентрацією від 2,5 до 27,0 нг/мл [55].

Багато в чому структурні особливості вДНК залежать від способу вивільнення та її походження; здатність виявляти специфічні характеристики та підтипи вДНК може мати прогностичний потенціал і надати важливу інформацію для діагностики [48, 56].

Потенційно існує два основних джерела вивільнення вДНК у кровотік: тобто

- 1) внаслідок розпаду клітин, переважно спричиненого некрозом або апоптозом,

- 2) активним вивільненням вДНК із живих клітин (екзогенні та ендогенні фрагменти ДНК у результаті везикулярного транспорту, екзосоми, вивільнення з гемопоетичних клітин, макромолекулярні комплекси, позаклітинні пастки нейтрофілів тощо) [57].

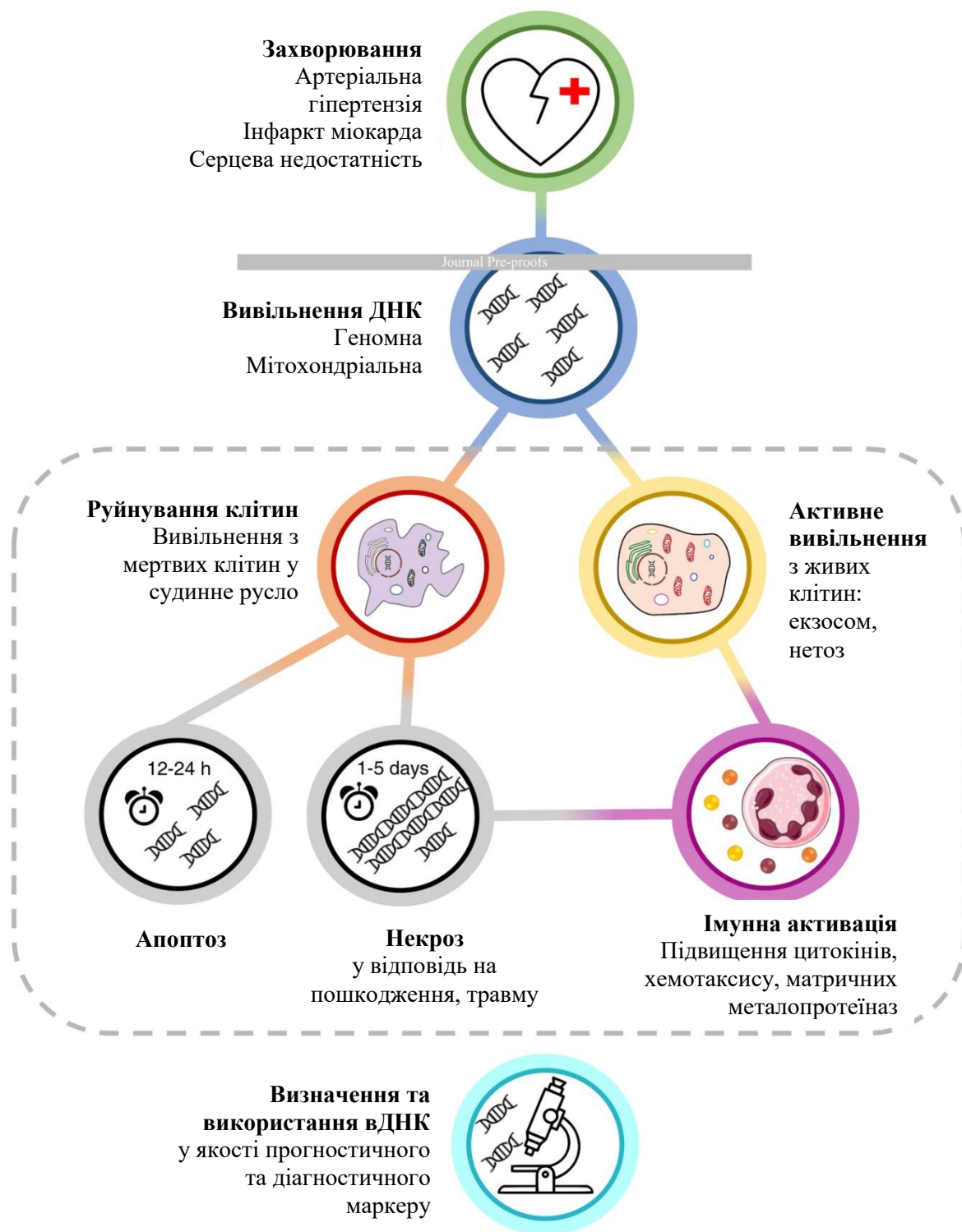


Рис. 1.1. Основні механізми утворення вДНК (Адаптовано) [47].

Термін «позаклітинна ДНК» також може включати циркулюючу мітохондріальну ДНК (мтДНК), яка відіграє вирішальну роль у пошкодженні клітин серця [58, 59].

Мітохондріальна ДНК подібна до бактеріальної ДНК і може бути фактором запалення (якщо аутофагія порушена) [60].

Гостре або хронічне пошкодження клітин сприяє збільшенню пулу циркулюючих нуклеїнових кислот, тому їх оцінка може розглядатися як приваблива перспектива для діагностики ішемії міокарда [55]. Але висновки дослідників з цього питання різняться.

Було показано, що неконтрольована гіпертензія є незалежною детермінантою підвищеного рівня вДНК [62, 63].

Підвищені рівні вДНК пов'язують із кількома кардіометаболічними факторами ризику, включаючи посилення системного запалення, підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також вищий систолічний артеріальний тиск і пульсовий тиск в обох статей [62].

Ряд авторів знайшли кореляційний зв'язок між рівнем вДНК та тропонінами [64].

У свою чергу, Сui та співавтори не знайшли кореляційного зв'язку між вДНК та тропонінами, але прийшли до висновку, що вДНК має краще діагностичне значення, ніж тропонін I [65].

Jing та співавтори не знайшли зв'язку між рівнем тропоніну I та вДНК [66].

Тобто, підвищена концентрація вДНК була описана в різних станах, пов'язаних з пошкодженням або апоптозом клітин, включаючи рак [67], розлади та ускладнення, пов'язані з вагітністю [68], вроджені захворювання [69], травми [70], ушкодження трансплантата [71] та венозний тромбоз [72], серед інших.

Запропоновано методики для кількісної оцінки вДНК в плазмі крові та аналізу статусу метилування маркерних генів з метою виявлення порушень в організмі людини, пов'язаних з розвитком онкологічних хвороб. Виявлення позаклітинної ДНК та ген-специфічного метилування в плазмі крові пацієнтів з раком нирок та товстої кишки [73].

Метилування ДНК, отриманої з крові, пов'язане з ризиком розвитку ІХС у майбутньому в різних популяціях і може служити інформативним інструментом для отримання подальшого розуміння розвитку ІХС [74].

У багатокогортному дослідженні результати ДНК на основі крові підтвердили зв'язок між складною епігеномною сигнатурою крові та ІХС, яка значною мірою відрізнялася в різних популяціях [75].

Тривала ішемія, яка завжди виникає під час ГІМ, також пов'язана з некрозом міокардіоцитів і вивільненням безклітинної ДНК у кров, тому оцінка циркулюючих нуклеїнових кислот у сироватці або плазмі може представляти привабливу перспективу в діагностиці ГІМ [76, 77].

Було продемонстровано, що у пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском і діабетом підвищені рівні вДНК вказують на можливий зв'язок зі зниженою еластичністю артерій [49, 63].

Polina ІА та співавтори наголошують, що використання вДНК як біомаркера ІМ та розвитку серцевої недостатності є привабливою альтернативою існуючим тестам [47].

Протягом останнього десятиліття значні дослідницькі зусилля були спрямовані на розкриття механізмів, що опосередковують вивільнення вДНК, і її можливості у прогнозуванні [47].

### *Жорсткість судинної стінки та PWV*

Один з головних методів вивчення властивостей артерій — визначення швидкості поширення пульсової хвилі, яка, за даними експертів, є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [78]. Швидкість каротидно-стегнової пульсової хвилі є широко використовуваним методом оцінки ЖА [79].

PWV визначається за допомогою рівняння Moens — Korteweg:

$$PWV = \sqrt{(Eh/2\rho R)},$$

де  $E$  — це модуль Юнга,  $h$  — товщина стінки;  $R$  — радіус артерії в кінці діастоли;  $\rho$  — густина крові.

PWV характеризує пружно-еластичні властивості судинної стінки та залежить від її розтягнутості та співвідношення товщини стінки і радіуса судини [80]. Що вища швидкість пульсової хвилі, то більша ригідність стінки артерії. Величина цього показника значною мірою залежить від співвідношення товщини стінки судини і радіуса судини та еластичності його стінки. Що розтягнутіша судина, то повільніше поширюється і швидше слабшає пульсова хвиля і навпаки, що ригідніша і товстіша судина та менше її радіус, то вище PWV. Згідно дослідження Safar M. у здорових осіб віком від 24 до 62 років PWV у середньому коливається в межах від 6 до 10 м/с [81].

Для автоматичного визначення PWV можна одночасно зареєструвати дві хвилі тиску за допомогою різних датчиків. У системі Complior System (Colson, Франція) використовується спеціальний механодатчик, який розташовують безпосередньо на поверхні шкірного покриву [82]. Час поширення пульсової хвилі визначається за допомогою алгоритму, заснованого на аналізі кореляції між двома одночасно зареєстрованими хвилями. Зазвичай вивчають три основні артеріальні ділянки: аортальний стовбур (carotid-femoral), артерії верхніх (carotid-brachial) і нижніх (femoral-dorsalis pedis) кінцівок [83]. Ця методика застосовувалася в більшості епідеміологічних досліджень, в яких продемонстрована прогностична цінність PWV для серцево-судинних подій [83].

Вимірювання PWV може проводитись за допомогою методу апланаційної тонометрії (наприклад з використанням приладу SphygmoCor, AtCor [Австралія]). При цьому п'єзоелектричний тонометр Millar послідовно розміщують у ділянці двох будь-яких зон виявлення імпульсу. На підставі отриманих пульсових хвиль, наприклад каротидної і феморальної артерій, автоматично обчислюється PWV як відношення відстані між двома точками реєстрації і часу запізнення приходу хвилі, що визначається шляхом «прив'язки» пульсових хвиль до зубця R на електрокардіограмі [83].

Іншим методом неінвазивної оцінки ступеня ригідності аорти є осцилометричний (наприклад з використанням приладу Vasera, Fukuda Denshi

[Японія]). При цьому автоматично шляхом об'ємної сфігмографії вимірюється АТ на плечах і щиколотках, за допомогою манжет реєструються плетизмограми на верхніх і нижніх кінцівках [83].

Пульсова хвиля також може бути зареєстрована осцилометричним методом на плечі у ході процедури, аналогічної традиційному вимірюванню АТ [84]. Центральна пульсова хвиля в цьому випадку моделюється також шляхом використання передавальної функції. Так, на приладі Arteriograph (TensioMed, Угорщина) використовується алгоритм, заснований на пізньому систолічному піку хвилі тиску, а алгоритм ARCSolver, вбудований в Mobil-o-graph (IEM, Німеччина), використовує як метод передавальної функції [85].

Відомо, що на ЖА значною мірою впливає саме вік та існує прямо пропорційний зв'язок між цими показниками [78].

PWV, яка разом з ПАТ відображає пружноеластичні властивості артерій, змінюється як із віком пацієнтів, так і під впливом процесів, що виникають при серцевосудинних захворюваннях, — АГ, цукрового діабету, дисліпідемії та на кінцевих стадіях захворювання нирок [86].

Відповідно до двох таргетних артерій були визначені різні типи вимірювань PWV, такі як каротидно-стегнова PWV та плечо-кісточкова PWV [87]. Саме каротидно-стегнова PWV вважається золотим стандартом оцінки артеріальної жорсткості в клінічній практиці [88]. ESC/ESH у 2018 році у своїх рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією назвали 2 критерія для констатування ураження судин як органів-мішеней: підвищення  $PWV \geq 10$  м/с та пульсовий артеріальний тиск  $\geq 60$  мм рт.ст [89]. До цього у рекомендаціях ESC/ESH 2007 р. з діагностики і лікування АГ уперше згадано вимірювання жорсткості стінки артерії як доцільний тест для оцінки ураження судин і серцево-судинного ризику [90], насамперед у хворих, у яких при застосуванні обов'язкових методів дослідження не виявлено ураження органів-мішеней. У 2013 році показники жорсткості артерій було включено до плану

обстеження хворих на АГ для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней [91].

Швидкість пульсової хвилі є динамічною величиною і не може бути постійною в однієї і тої самої людини. Вона може змінюватися залежно від морфологічної будови судини (зокрема у разі м'язового та еластичного типу), ступеня звуження просвіту судини, віку, порушення ліпідного і вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії, частоти серцевих скорочень та інших чинників [80]. В залежності від певних факторів швидкість поширення пульсової хвилі може варіювати у межах 3,0-15,0 м/сек [92]. За даними, отриманими в різний час [93-95], швидкість пульсової хвилі в однакових вікових діапазонах має схоже значення: у 20 — 44 роки PWV по артеріях еластичного типу становить 6,6 — 8,0 м/с, по артеріях м'язового типу — 6,8 — 7,4 м/с, у 45 — 70 років — відповідно 8,5 — 9,7 і 7,4 — 9,3 м/с [78].

Кореляція PWV та різних ССЗ вивчається в численних дослідженнях. PWV добре корелює з наявністю та поширеністю коронарного, церебрального та каротидного атеросклерозу [87]. Виявлено позитивну лінійну кореляцію між товщиною інтими-медіа сонних артерій та PWV у загальній популяції [96]. İsmail S. та ін. показали, що PWV є незалежним предиктором офісної гіпертензії [97]. Збільшення PWV усього на 1 м/с підвищує ризик смерті на 10%, у зв'язку з чим величина PWV виступає незалежним предиктором розвитку ССЗ і загальної серцево-судинної смертності [98].

Жорсткість артерії є предиктором розвитку коронарних ускладнень у пацієнтів із ССЗ [79]. З клінічної точки зору, розпізнавання та вимірювання артеріальної жорсткості є важливими, оскільки підвищена жорсткість артерій пов'язана з гіршими серцево-судинними наслідками, незалежно від традиційних факторів ризику, таких як старіння, гіпертонія, діабет, дисліпідемія, ожиріння та куріння [87].

Підвищена жорсткість аорти, оцінена за допомогою PWV, значною мірою сприяє серцево-судинній смертності [99].



У пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком виявлено залежну від віку асоціацію PWV з ішемічною хворобою серця та діастолічною дисфункцією [100]. PWV може бути використана як універсальний інструмент для оцінки ризику для пацієнтів зі стабільними формами ССЗ, для пацієнтів з нестабільними формами ССЗ, так само як і для осіб без явних ССЗ. PWV може дати уявлення про ризики ССЗ та смертності від усіх причин за межами традиційних факторів ризику ССЗ у загальній популяції [101]. При цьому в ряді досліджень було продемонстровано, що дані кількісні характеристики тісно пов'язані з прогнозом у різних категорій пацієнтів [86].

Деякі дослідницькі роботи намагаються з'ясувати прогностичну цінність PWV при гострих коронарних синдромах ГКС. Das PR та ін. з'ясували, що визначення PWV при гострому коронарному синдромі з елевацією ST може виявити пацієнтів з високим ризиком, яким потрібна саме рання інвазивна стратегія, а не відстрочена інвазивна стратегія [102].

Оцінка ЖА у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу після ГКС з елевацією ST виділяє пацієнтів з більш високим ризиком 3-річного рецидиву і, можливо, є цінною для розрізнення пацієнтів, які, ймовірно, потребують більш суворого терапевтичного втручання [103]. У багатофакторному аналізі PWV продемонстрував здатність передбачити результат з точки зору відновлення фракції викиду лівого шлуночка через 3 та 6 місяців також після будь-якої корекції щодо віку та інших змінних ( $\beta = -0,566$ ,  $p < 0,001$ ) [104]. Збільшення артеріальної жорсткості може призвести до менш ефективного відновлення функції лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда [104].

Тому, з одного боку, є численні дослідження про зв'язок між PWV та ССЗ. З іншого боку, бракує робіт про взаємозв'язок PWV та ГКС, особливо ГКСбеST. Іншою проблемою є те, що дослідники, в основному, звертають увагу на віддалені результати або ризик інфаркту міокарда на фоні інших захворювань і станів і не вивчають внутрішньолікарняні результати.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Дослідження проводилося на кафедрі внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор, Ханюков О.О.). Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

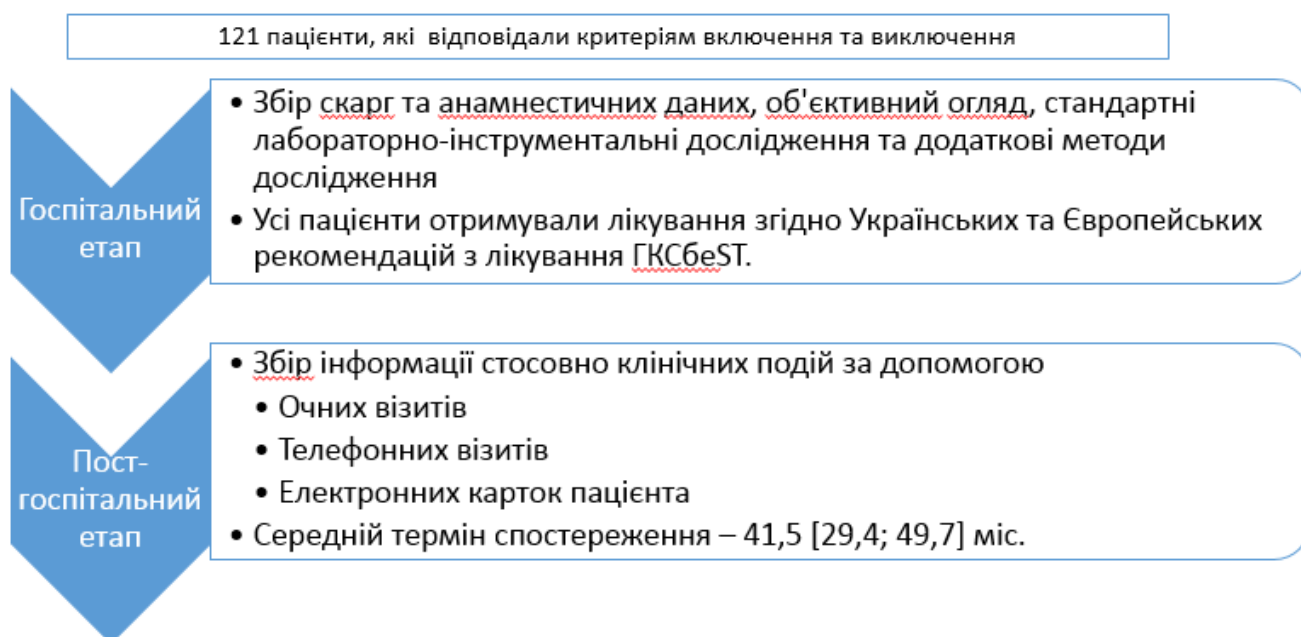


Рис. 2.1 Дизайн дослідження.

Проспективне одноцентрове дослідження проводилось на клінічній базі Дніпровського державного медичного університету (комунальне некомерційне підприємство «Лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради) у період з 2017 по 2020 рік.

Включення у дослідження відбувалось після госпіталізації до кардіологічних відділень для хворих на інфаркт міокарду 1 або 2 або відділення інтенсивної терапії №1 (кардіо-неврологічний профіль) та верифікації діагнозу

ГКСбеST. Діагноз ГКСбеST було встановлено базуючись на наявності типового ангінозного болю та наявності ЕКГ-змін.

До наукової роботи було включено 121 пацієнта, які були госпіталізовані з діагнозом ГКСбеST.

Критеріями включення у дослідження були:

1. Наявність з ГКС без елевації сегмента ST з типовим ангінозним епізодом, дестабілізацією стану не більше 72 годин.
2. Відсутність хронічних захворювань в стадії загострення і декомпенсації.
3. Відсутність хронічної застійної серцевої недостатності.
4. Згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критеріями виключення були:

1. Анемія середнього і важкого ступеня.
2. Наявність в анамнезі хронічної ниркової недостатності (4-5 стадій).

У подальшому виконувався збір інформації про клінічні події у пацієнтів досліджуваної групи. Збір інформації проводився за допомогою таких засобів:

- Повторних візитів – 64 (35,5%)
- Телефонних візитів - 91 (39%)
- Електронної картки пацієнта 115 (95%)

Усі пацієнти отримували лікування згідно Українських та Європейських рекомендацій з лікування ГКСбеST.

Дослідження проводилося відповідно до принципів, викладених у «Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації: етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та «Загальній декларації біоетики та прав людини (ЮНЕСКО)» [105]. Протокол проведення дослідження узгоджено з комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету. Усі учасники дослідження після ознайомлення з метою та протоколом підписали згоду на участь.

## 2.2 Загальна характеристика пацієнтів

Кількість чоловіків (63 пацієнтів) та жінок (58 пацієнтів) була приблизно однакова (Рисунок 2.2). Середній вік пацієнтів склав 68 [59; 77] років. Середній час від початку ангінозного нападу до госпіталізації у стаціонар склав 16 [5; 31] годин.

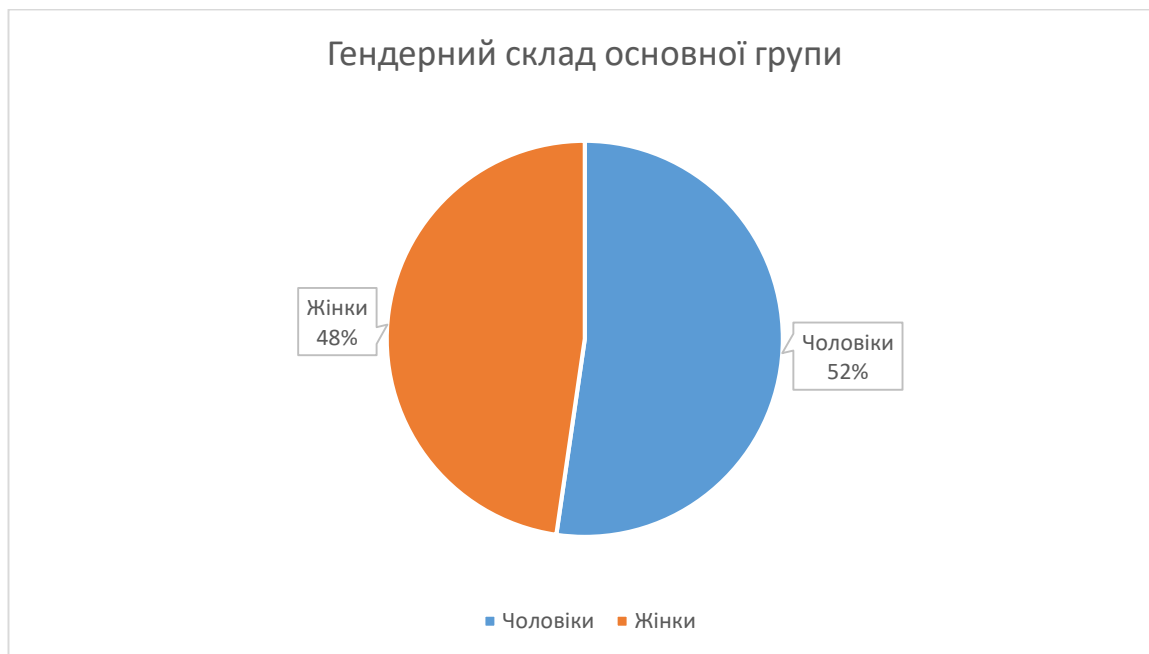


Рис. 2.2. Гендерний склад групи пацієнтів НДР.

Анамнестична характеристика хворих представлена у таблиці 2.1. Під час опису дослідної групи на себе звернула увагу доволі велика частка пацієнтів з ФП. Було проведено порівняння з даними реєстрів попередніх років і було виявлено, що кількість пацієнтів з ФП збільшилась у 3 рази у порівнянні з групою 2015 року, залученою на цій клінічній базі ( $p=0,014$ ). Підтвердженням цієї зміни є тенденція до збільшення «de novo» епізоду ФП на госпітальному етапі: у групі наукової роботи на здобуття звання доктора філософії – у 6 пацієнтів (5%), а у групі 2015 року - 1 пацієнт (1%) ( $p=0,184$ ). Помічено тенденцію до збільшення кількості пацієнтів ЦД у групі НДР, яка була майже у 2 рази більша, ніж у групі 2015 року ( $p>0,05$ ).

## Анамнестична характеристика хворих з ГКСбеST

Характеристика	Кількість пацієнтів, n (%)
Артеріальна гіпертензія, % пацієнтів	103 (85.5%)
Перенесений інфаркт міокарду, % пацієнтів	37 (30,7%)
Хронічна серцева недостатність, % пацієнтів	59 (49%)
ФП, % пацієнтів*	28 (23.2%)
ЦД II тип, % пацієнтів	25 (20,8%)
Порушення толерантності до глюкози, % пацієнтів	3 (2,5%)

Примітка: \* - серед пацієнтів з ФП пароксизмальну форму мали 11 пацієнтів (9,1%), персистуючу 10 пацієнтів (8,3%), постійну 7 пацієнтів (5,8%).

У таблиці 2.2 можна побачити, що пацієнти, які були включені до наукової роботи, мали всередньому середній ризик за шкалою GRACE [106], яка надає інформацію щодо летальності, загальної смертності та нефатального інфаркту міокарду протягом першого півріччя після епізоду ГКСбеST. Враховуючи часове обмеження у прогнозуванні за допомогою шкали GRACE, Високий рівень ризику за шкалою GRACE присвоюється пацієнтам, які «набрали» більше 140 балів, тобто «середній» пацієнт з групи наукової роботи має ризик, близький до високого. Також слід звернути увагу, що трохи менше половини пацієнтів наукової роботи мали високий ризик. Слід відмітити, що частка пацієнтів з високим ризиком була значно вищою, ніж у серед пацієнтів з ГКСбеST, які увійшли у реєстр ГКС у 2015 році.

**Клінічна характеристика на момент госпіталізації**

<b>Характеристика</b>	<b>Показники</b>
Стратифікація за шкалою GRACE	
GRACE, бали (Me [Q1;Q3])	135 [110;158]
Високий ризик за GRACE ( $\geq 140$ балів), пацієнтів (%)	55 (45,7%)
Середній ризик за GRACE (109-139 балів), пацієнтів (%)	36 (29,4%)
Низький ризик за GRACE ( $\leq 108$ балів), пацієнтів (%)	30 (24,9%)

Показники гемодинаміки та ЕКГ зміни на момент госпіталізації представлені у таблиця 2.3 та таблиця 2.4. У порівнянні з групою 2015 року, у пацієнтів наукової роботи була більша поширеність ЕКГ-змін при госпіталізації ( $p > 0,05$ ).

**Показники гемодинаміки у групі наукової роботи на момент госпіталізації**

<b>Показники гемодинаміки</b>	<b>Me [Q1; Q3]</b>
САТ, мм рт.ст. (Me [Q1;Q3])	140 [120;160]
ДАТ, мм рт.ст. (Me [Q1;Q3])	80 [80;90]
ЧСС, уд./хв. (Me [Q1;Q3])	78 [70;86]

**ЕКГ-зміни у групі наукової роботи на момент госпіталізації**

<b>ЕКГ-критерії</b>	<b>n (%)</b>
Депресія сегмента ST, пацієнтів (%)	86 (71.4%)
Інверсія зубця Т, пацієнтів (%)	61 (50,6%)

Результати основних лабораторних досліджень представлені у таблиці 2.5. Частка хворих, які мали зниженням ШКФ ( $p=0,05$ ) у групі наукової роботи на здобуття доктора філософії була меншою, ніж у групі 2015 року.

**Лабораторні параметри групи наукової роботи**

<b>Лабораторні показники</b>	
Глюкоза, мМ/л (Ме [Q1;Q3])	5,3 [4,4;6,2]
Креатинін, мМ/л (Ме [Q1;Q3])	97,3 [86,4;110,2]
ШКФ*, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> (Ме [Q1;Q3])	63,9 [49,1;72,7]
ШКФ* < 60 мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> , пацієнтів (%)	53 (44%)
Загальний холестерин, мМ/л (Ме [Q1;Q3])	4,7 [3,9;6,1]
ЛПНЩ, мМ/л (Ме [Q1;Q3])	2,6 [1,9; 3,5]
Тригліцериди, мМ/л (Ме [Q1;Q3])	1,3 [1,07; 1,7]

Примітка. \* - обчислювалось за допомогою формули MDRD.

Діагноз гострий коронарний синдром є попереднім діагнозом, у процесі клініко-лабораторних досліджень хворим були встановлені заключні діагнози: нестабільна стенокардія, неQ-інфаркт міокарда або Q-інфаркт міокарда (Рисунок 2.3). Діагноз інфаркт міокарду встановлювався на підставі підвищення рівня тропоніну та клінічної картини [107]. За відсутності підвищеного рівня тропоніну встановлювався діагноз нестабільна стенокардія [107].

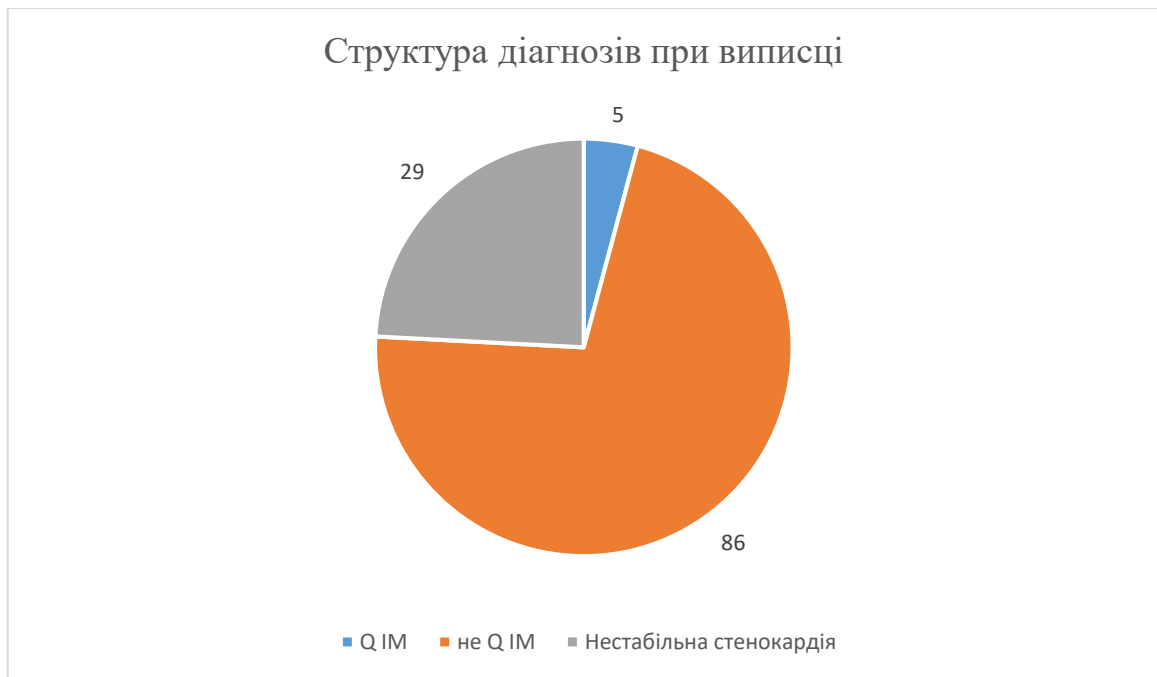


Рис. 2.3. Заключний діагноз при виписці зі стаціонару

Рисунок 2.4 та таблиця 2.6 демонструють інформацію стосовно показників КПГ у досліджуваній групі. Можна відмітити, що КПГ мали тенденцію до зниження протягом госпітального етапу ( $p=0,624$ ). Майже у половини пацієнтів (53%) відбулось зменшення рівня КПГ.

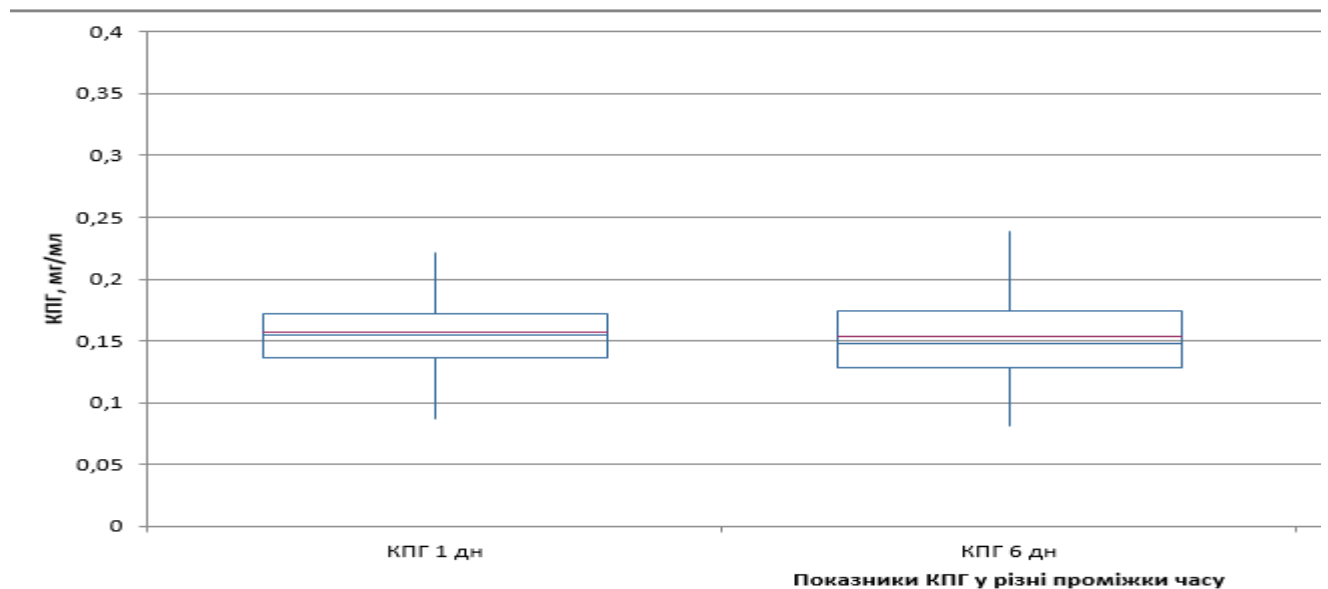


Рис. 2.4. Динаміка КПГ у групі пацієнтів з ГКСбеST



Таблиця 2.6

**Детальна характеристика рівня КПГ у динаміці у групі пацієнтів з  
ГКСбеST**

<b>Показник</b>	<b>Число елементів ряду</b>	<b>Мінімум</b>	<b>Нижній вус</b>	<b>Q1</b>	<b>Me</b>	<b>Q3</b>	<b>Верхній вус</b>	<b>Максимум</b>
КПГ 1 дн, мг/мл	107	0,082	0,087	0,136	0,154	0,172	0,222	0,326
КПГ 6 дн, мг/мл	98	0,081	0,081	0,129	0,148	0,174	0,238	0,267

Загальною тенденцією у досліджуваній групі було зменшення рівня ІА протягом перебування у стаціонарі ( $p=0,219$ ) (рисунок 2.5, таблиця 2.7). У 41% пацієнтів зафіксовано збільшення ІА на госпітальному етапі.

Таблиця 2.7

**Детальна характеристика рівня ІА у динаміці у групі пацієнтів з ГКСбеST**

<b>Показник</b>	<b>Число елементів ряду</b>	<b>Мінімум</b>	<b>Нижній вус</b>	<b>Q1</b>	<b>Me</b>	<b>Q3</b>	<b>Верхній вус</b>	<b>Максимум</b>
ІА 1 дн, УО/мл	97	0,433	0,13	0,198	0,368	0,443	0,489	0,617
ІА 6 дн, УО/мл	90	0,415	0,129	0,152	0,345	0,404	0,478	0,668

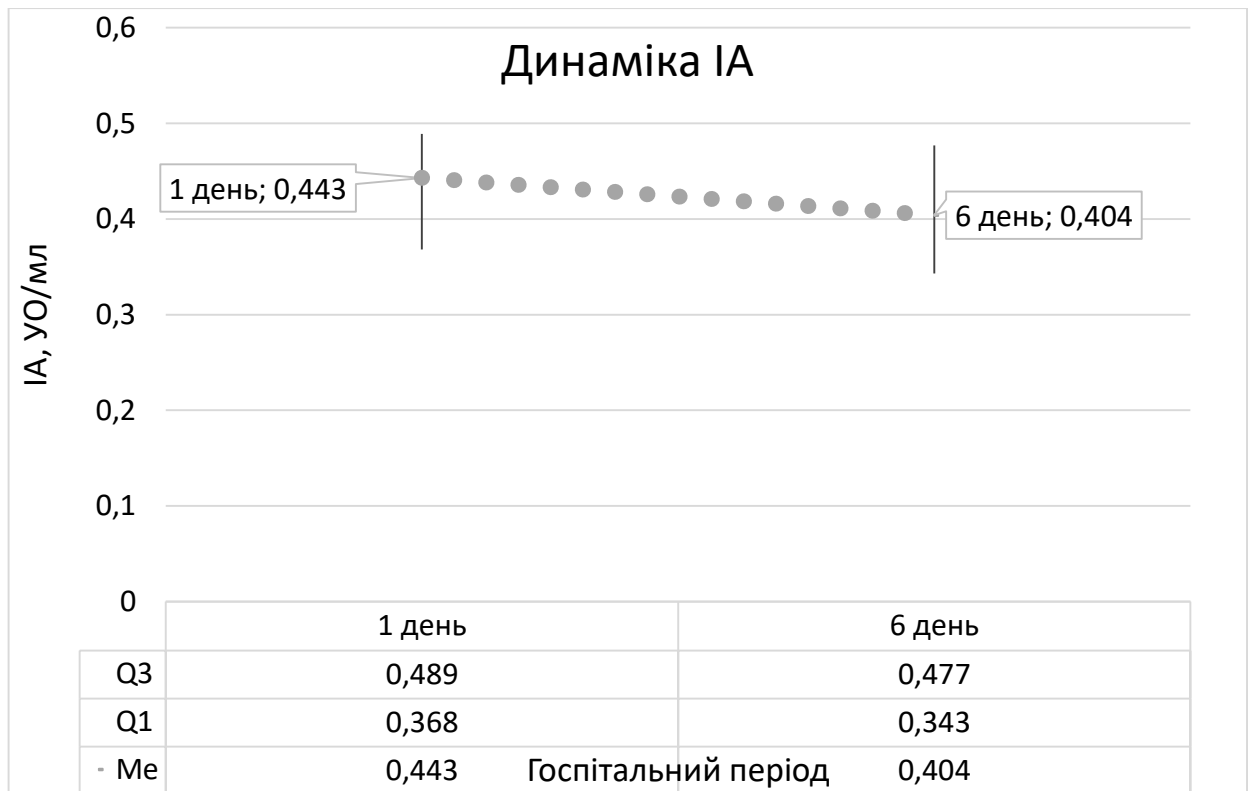


Рис. 2.5. Рівні ІА у пацієнтів наукової роботи

Показники вДНК мали тенденцію до зниження у пацієнтів з ГКСбеСТ ( $p=0,086$ ) (рисунок 2.6, таблиця 2.8), у той час як у 40% пацієнтів відбулось збільшення вДНК.

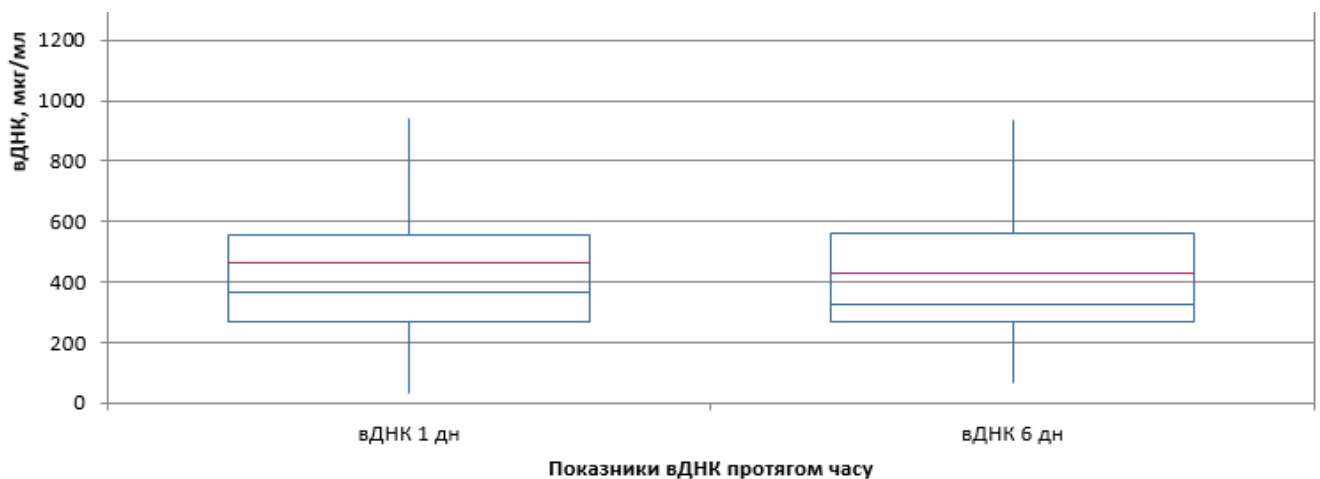


Рис. 2.6. Динаміка вДНК у групі пацієнтів з ГКСбеСТ

**Детальна характеристика рівня вДНК у динаміці у групі пацієнтів з  
ГКСбеST**

<i>Змінна</i>	<i>Число елементів ряду</i>	<i>Мінімум</i>	<i>Нижній вус</i>	<i>Q1</i>	<i>Медіана</i>	<i>Q3</i>	<i>Верхній вус</i>	<i>Максимум</i>
вДНК 1 дн	68	32	32	268,8	369	555	940	1 471
вДНК 6 дн	43	66	66	271,5	326	562,5	933	1 150

У таблиці 2.9 наведено показники жорсткості судинної стінки у досліджуваній групі. 22 хворих (27,5%) мали PWV >10 м/с, а 58 пацієнтів (72,5%) – PWV <10 м/с. У частини пацієнтів з технічних причин не було виміряно PWV.

Таблиця 2.9

**Показники ЖА у досліджуваній групі**

<b>Характеристика</b>	<b>Me [Q1; Q3]</b>
САТ плече, мм рт.ст.	117 [108;135]
САТ аорта, мм рт.ст.	115 [98; 138]
ДАТ, мм рт.ст.	75 [66; 80]
PWV, м/с	8,95 [8,2; 10,1]
Індекс аугментації плечової артерії, приведений до 75 уд/хв, %	24,7 [9,1; 43,7]
Індекс аугментації аорти, приведений до 75 уд/хв, %	-25,7 [-56,5; 12,1]

На рисунку 2.7 продемонстровано серцево-судинні події, які мали місце у досліджуваній групі протягом періоду спостереження після виписки зі

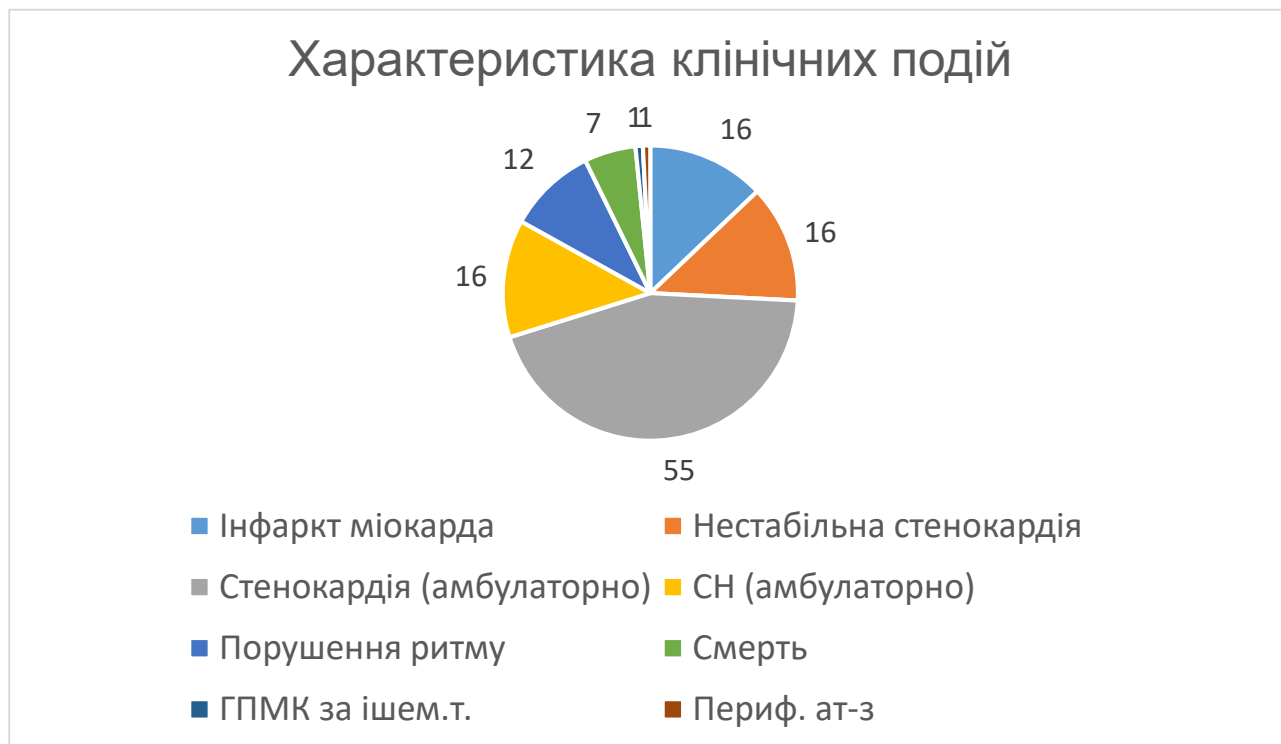


Рис. 2.7. Клінічні події у постгоспітальному періоді у групі наукової роботи

Примітка до рисунку 2.7. Вказано абсолютну кількість зафіксованих подій.

## 2.3 Матеріали та методи

### 2.3.1. Клініко-діагностичні методи дослідження

Було виконано збір скарг, анамнезу хвороби та життя. Під час об'єктивного обстеження у тому числі було виміряно зріст, вагу пацієнтів. Під час динамічного спостереження пацієнтів на госпітальному етапі збиралась інформація щодо перебігу хвороби. До клінічних госпітальних виходів було віднесено: рецидивуючі або стійкі епізоди стенокардії, епізоди гострої серцевої недостатності (розвиток або погіршення лівошлуночкової недостатності за Killip), епізоди de-novo порушення ритму, трансформація ГКСбеST у Q інфаркт міокарду). Лабораторні дослідження (загальноклінічний аналіз крові, показники нирково-печінкового комплексу, визначення рівня глюкози крові) виконувалось стандартними методиками. Швидкість клубочкової фільтрації розраховувалась за допомогою формули MDRD. Визначення тропоніну Т (нормальне значення

<0,014 нг/мл) та Д-димеру (нормальне значення < 285 нг/мл) проводилось за допомогою імуноферментного аналізу. Показники ліпідограми визначались ферментативно-колориметричним методом. Глікований гемоглобін визначався імунотурбидиметричним методом. Усі стандартні лабораторні дослідження проводились у лабораторіях, які мали дозвільну документацію МОЗ України та проводили дослідження за встановленими методиками. Кількісне визначення КПП проводилося методом автофлуоресценції (флуориметр Hoefel DQ 2000, США) з фіксованим спектром збудження при 365 нм і поглинання при 460 нм, використовуючи як стандарт 20% розчин хініну; результати представлені в міліграмах у мілілітрі (мг/мл). Рівень ішемізованого альбуміну (ІА) визначався методом спектроскопії за здатністю альбуміну зв'язувати кобальт; результати представлені в умовних одиницях у мілілітрі (УО/мл.). Вимірювання вДНК проводилось за власною запатентованою методикою (патент на корисну модель №128708 дата публікації відомості про видачу патента 10,10,2018 та бюлетеня № 19); результати представлені в нанограмах у мілілітрі (нг/мл). Дослідження КПП, ІА та вДНК проводилось при госпіталізації (у подальшому позначається як 1 день) та на бй день госпіталізації.

З інструментальних досліджень використовувались ЕКГ, ЕхоКГ з визначенням фракції викиду (ФВ) згідно стандартних методик дослідження. PWV вимірювалось за допомогою апарата ВАТ 41-2 (Київ, Україна) з розшифровкою результатів за допомогою програмного забезпечення Ariada+ (Київ, Україна); результати представлені в метрах за секунду (м/с). Для запобігання викривлення показників вимірювання параметрів ЖА проводилось після стабілізації артеріального тиску. 53 пацієнтам проводилось холтеровське моніторування ЕКГ (апарат Инкарт, Санкт-Петербург).

Усі пацієнти отримували лікування згідно Українських та Європейських рекомендацій з лікування ГКСбеСТ. Усім пацієнтам було рекомендовано проведення КАГ.

Збір інформації щодо клінічних подій після індексної госпіталізації проводився за допомогою очних та телефонних візитів. Окрім цього було проведено збір інформації у електронній базі eHealth про повторні звернення за медичною допомогою (повторні госпіталізації, звернення до амбулаторій).

### **2.3.2. Статистичні методи дослідження.**

Статистична обробка даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів пакету STATISTICA (StatSoft Inc., ver.6.1, serial number AGAR909E415822FA), програми Microsoft Excel, пакету StatPlus (AnalystSoft Inc., ver. 5.9.9.4, ліцензія 37209821) з використанням методів описової та аналітичної біостатистики.

Для оцінки нормальності розподілу кількісних ознак використовували критерій Шапіро-Уїлка (при  $n < 60$ ) та критерій Колмогорова Смірнова з поправкою Ліліфорса (при  $n > 60$ ) з перевіркою рівності дисперсій за критерієм Фішера. Більшість даних мали розподіл, що відрізняється від нормального, тому неперервні змінні наведені у вигляді медіани (Me) з показниками першого та третього кватилей [25%; 75%]. Категорійні дані представлено у вигляді кількості хворих (n) та відносних величин (%).

Для оцінки вірогідності відмінностей між незалежними групами використовувався U критерій Манна-Уїтні для кількісних ознак та критерій  $\chi^2$  Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса) або точний критерій Фішера – для номінальних ознак. Для оцінки вірогідності відмінностей між залежними групами використовувався T критерій Вілкоксона для кількісних ознак [106].

Для перекодування неперервних змінних у категорійні було проведено ROC-аналіз з визначенням точки відсікання за допомогою індексу Йодена (J) з зазначенням площі під ROC кривою – AUC та чутливості (Se) і специфічності (Sp) знайденої точки. Показник AUC наведено разом з 95% довірчого інтервалу (95 % ДІ). Діагностичну (прогностичну) здатність отриманого результату відповідно до отриманого показника AUC оцінювали за наступною шкалою: 1,0

– 0,9 – відмінна, 0,8 – 0,9 – висока (дуже добра), 0,7 - 0,8 – добра (задовільна), 0,6 – 0,7 – середня (посередня), 0,5 – 0,6 – погана (незадовільна), нижче 0,5 – відсутня. Було розраховано відношення шансів (ВШ, OR) із 95% ДІ [107, 108].

Для оцінки впливу факторів між собою використовували оцінку відношення шансів, який наведено з 95% ДІ [106].

Результати вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$  [109].

## РОЗДІЛ 3

### КПГ ТА ЇХ ДИНАМІКА У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST

#### 3.1 КПГ у пацієнтів з ГКСбеST

У науковій літературі є дослідження, які демонструють зв'язок рівня КПГ з віком, наявністю хронічних захворювань та станів, тощо. Тому спочатку було проведено аналіз факторів, які могли вплинути на рівень КПГ у пацієнтів з ГКСбеST: стать, вік, наявність захворювань та станів, гемодинамічні та клінічні показники, та проаналізовано наявність зв'язку між КПГ та параметрами пацієнтів.

У таблиці 3.1 наведено рівні КПГ у 1 та 6 день в залежності від статі. Можна побачити, що у чоловіків зменшення середнього рівня КПГ було трохи більшим, ніж у жінок, але жодна зі змін не була статистично значущою.

Таблиця 3.1

#### Рівні КПГ у залежності від статі

Біомаркери	Чоловіки, Me [Q1;Q3]	Р (чоловіки vs жінки)	Жінки, Me [Q1;Q3]
КПГ 1 дн., мг/мл	0,157 [0,14; 0,17]	0,167	0,152 [0,132; 0,173]
р (КПГ 1 дн. vs КПГ 6 дн.)	0,597	НЗ	0,612
КПГ 6 дн., мг/мл	0,146 [0,13; 0,178]	0,42	0,149 [0,128; 0,171]

Також було оцінено динаміку КПГ в залежності від статі пацієнтів (Рис. 3.1) та виявлено, що тип динаміки КПГ у пацієнтів з ГКСбеST є подібним у чоловіків та жінок.



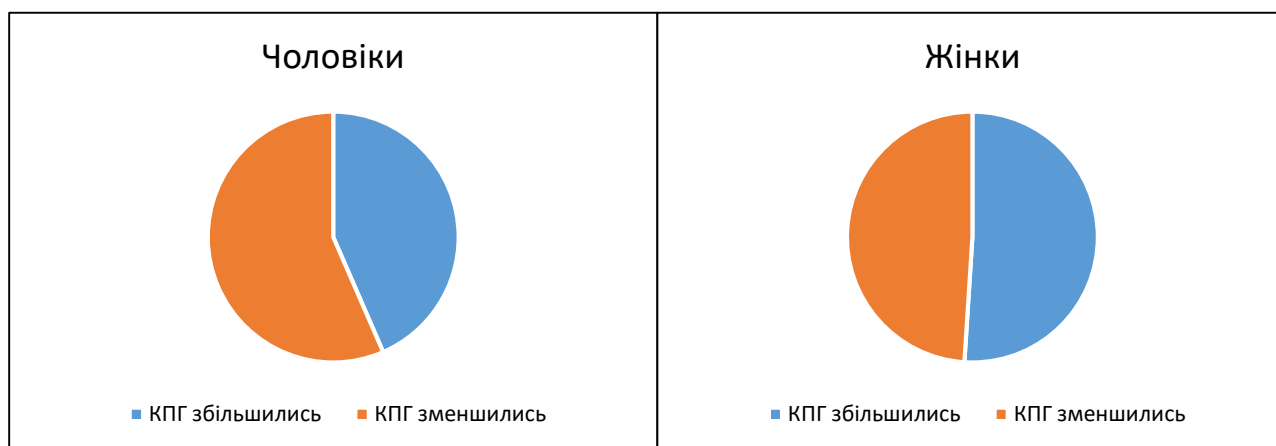


Рис. 3.1. Динаміка КПГ у чоловіків та жінок.

Qi-Fang Huang та співавтори прийшли до висновку, що КПГ накопичуються у процесі старіння [112]. Для оцінки зв'язку між цими двома параметрами було проведено оцінку рівнів КПГ в залежності від віку (талиця 3.2). Співвідношення пацієнтів, у яких відбулось збільшення та зменшення КПГ у динаміці, у кожній віковій групі було приблизно 1:1, окрім групи 40-49 років, у якій у 75% пацієнтів відбулось зниження КПГ. За допомогою таблиць спряженості та  $\chi^2$  Пірсона було виявлено відсутність різниці між віковими групами ( $p=0,889$ )

Таблиця 3.2

#### Показники КПГ в залежності від віку пацієнтів

Вікові групи	КПГ 1й день, мг/мл
40-49 років	0,157 [0,144; 0,177]
51-59 років	0,157 [0,143; 0,168]
60-69 років	0,146 [0,128; 0,169]
70-79 років	0,159 [0,144; 0,177]
$\geq 80$ років	0,145 [0,121; 0,168]

Примітка. За критерієм Манна-Уїтні  $p=0,054$ .

Як можна побачити з таблиці 3.2 пацієнти з вікової групи 70-79 років мають значно більш високі рівні КППГ на момент госпіталізації у порівнянні навіть з пацієнтами старшими за 80 років ( $p=0,009$ ), а у інших випадках різниця при порівнянні груп собою була не достовірною ( $p>0,05$ ). Тому було проведено перерозподіл груп пацієнтів згідно класифікацією ВОЗ за віком (таблиця 3.3).

Було виявлено, що пацієнти, молодші за 45 років, мали більш низькі показники КППГ, хоча ця різниця була статистично незначущою ( $p=0,699$ ) (таблиця 3.3). Пацієнти у старших вікових групах мали приблизно однаковий рівень КППГ. Тобто у досліджуваній групі не було виявлено чітко окресленого зв'язку між віком пацієнтів та рівнем КППГ.

Таблиця 3.3

**Показники КППГ у групах пацієнтів при розділенні згідно класифікації ВОЗ за віком**

<b>Вікові групи</b>	<b>Кількість пацієнтів, n (%)</b>	<b>КППГ, мг/мл</b>
18-44 років	2 (1.9%)	0,136 [0,126; 0,147] мг/мл
45-59 років	23 (21.1%)	0,157 [0,143; 0,169] мг/мл
60-74 років	50 (47%)	0,154 [0,137; 0,175] мг/мл
≥ 75 років	32 (30%)	0,152 [ 0,134; 0,17] мг/мл

Примітка: різниця між групами не достовірна.

Таблиця 3.4

**Показники КППГ (мг/мл) у 1й день в залежності від найпоширеніших супутніх захворювань, станів та факторів ризику**

<b>Параметр</b>	<b>Параметр наявний</b>	<b>p (наявний vs відсутній параметр)</b>	<b>Параметр відсутній</b>

АГ	0,146 [0,133; 0,173] n=92 (86.5%)	0,239	0,154 [0,137; 0,173] n=15 (13.5%)
ПКС	0,154 [0,136; 0,168] n=35 (32.3%)	0,317	0,154 [0,136; 0,168] n=72 (67.7%)
ХСН	0,154 [0,14; 0,173] n=56 (52.6%)	0,411	0,154 [0,136; 0,173] n=51 (47.4%)
ФП	0,155 [0,137; 0,17] n=26 (24.4%)	0,218	0,149 [0,116; 0,17] n=81 (75.6%)
ЦД 2 тип	0,154 [0,136; 0,178] n=23 (21.6%)	0,2	0,154 [0,138; 0,178] n=84 (78.4%)
Порушення толерантності до глюкози	0,154 [0,136; 0,178] n=3 (2.8%)	0,235	0,15 [0,134; 0,178] n=81* (76.1%)

Примітка \* - при розрахунку були виключені пацієнти з ЦД та враховувались виключно пацієнти без порушення вуглеводного обміну у анамнезі.

У таблиці 3.4 вказано показники КПГ у залежності від наявності або відсутності певних супутніх захворювань та станів.

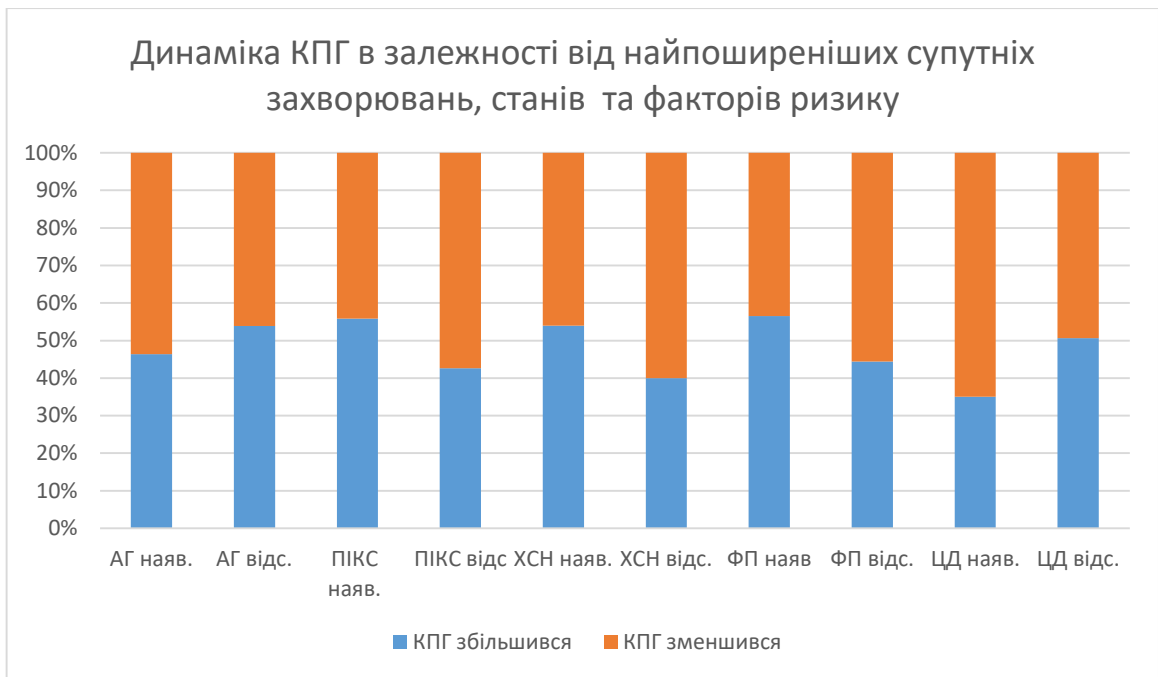


Рис. 3.2. Динаміка КПГ в залежності від найпоширеніших супутніх захворювань, станів та факторів ризику.

Примітки. При розрахунку пацієнтів у групах в залежності від наявності ЦД не було включено пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози. Усі міжгрупові  $p$  (за наявністю чи відсутністю супутніх захворювань, станів та факторів ризику) були більші за 0,05.

Як можна побачити, не було виявлено різниці між рівнем КПГ у 1й день, їх динамікою на госпітальному етапі та наявністю таких захворювань та станів, як АГ, постінфарктний кардіосклероз, хронічна серцева недостатність, ФП, порушення вуглеводного обміну. Слід відмітити, що показник КПГ у хворих з будь-яким порушенням вуглеводного обміну (цукровий діабет 2 тип або порушення толерантності до глюкози) становив 0,154 [0,136; 0,178] та був подібним до групи пацієнтів без порушення вуглеводного обміну ( $p=0,235$ ). Тобто не було виявлено значущого впливу жодного з перелічених захворювань, станів та факторів ризику на показник КПГ при госпіталізації та може вказувати на КПГ, як на гострофазовий маркер, та можливість його використання як незалежного прогностичного критерію. Відсутність різниці між у групами пацієнтів з або без наявних вищеперерахованих захворювань та станів може пояснюватись наявністю у пацієнтів ГКС.

Таблиця 3.5.

## Показники КПГ в залежності від САТ на момент госпіталізації

	САТ <100 мм рт.ст.	p (САТ <100 vs САТ 100-140)	САТ 100-140 мм рт.ст.	p (САТ 100-140 vs САТ >140)	САТ ≥140 мм рт.ст.	p (САТ ≥140 vs САТ <100)
Пацієнти, n (%)	5 (4.7%)	НЗ	39 (36.7%)	НЗ	63 (58.6%)	НЗ
КПГ, мг/мл	0,412 [0,218; 0,429]	0,03	0,164 [0,139; 0,429]	0,08	0,152 [0,132; 0,167]	0,02

Серед пацієнтів, які були госпіталізовані з гемодинамікою по гіпотензивному типу за рівнем САТ показники КПГ були статистично більш високі, ніж у пацієнтів з нормо- та гіпертензивною гемодинамікою (талиця 3.5).

Таблиця 3.6.

## Показники КПГ в залежності від ДАТ на момент госпіталізації

	ДАТ <60 мм рт.ст.	p (ДАТ <60 vs ДАТ 60-89)	ДАТ 60-89 мм рт.ст.	p (ДАТ 60-89 vs ДАТ ≥90)	ДАТ ≥90 мм рт.ст.	p (ДАТ 60-89 vs ДАТ <60)
Пацієнти, n (%)	5 (4,7%)	НЗ	87 (81,2%)	НЗ	15 (14,1%)	НЗ
КПГ, мг/мл	0,146 [0,143; 0,176]	0,48	0,157 [0,137; 0,176]	0,24	0,152 [0,132; 0,176]	0,4

Не було виявлено зв'язку між рівнем ДАТ (талиця 3.6), ЧСС (талиця 3.7) та рівнем КПГ при госпіталізації. КПГ був найвищим серед пацієнтів з II класом за Killip, але різниця була статистично незначуща у порівнянні з іншими групами (талиця 3.8).

Таблиця 3.7.

**Показники КПГ в залежності від частоти серцевих скорочень (ЧСС)  
на момент госпіталізації**

	<b>ЧСС &lt;60 уд/хв.</b>	<b>p (ЧСС &lt;60 уд/хв. vs ЧСС 60- 89 уд/хв.)</b>	<b>ЧСС 60- 89 уд/хв.</b>	<b>p (ЧСС 60-89 уд/хв. vs ЧСС ≥ 90 уд/хв.)</b>	<b>ЧСС ≥ 90 уд/хв.</b>	<b>p (ЧСС ≥ 90 уд/хв. vs ЧСС &lt;60 уд/хв.)</b>
Пацієнти, n (%)	2 (1,8%)	НЗ	81 (75,6%)	НЗ	24 (22,6%)	НЗ
КПГ, мг/мл	0,149 [0,148; 0,151]	0,38	0,154 [0,136; 0,169]	0,33	0,155 [0,139; 0,179]	0,4

Таблиця 3.8.

**Показники КПГ в залежності від вираженості гострої серцевої  
недостатності (за Killip) на момент госпіталізації**

	<b>Killip I</b>	<b>p (Killip I vs Killip II)</b>	<b>Killip II</b>	<b>p (Killip II vs Killip III-IV)</b>	<b>Killip III-IV</b>	<b>p (Killip I vs Killip III-IV)</b>
Пацієнти, n (%)	93 (86,9%)	НЗ	12 (11,3%)	НЗ	2 (1,8%)	НЗ
КПГ, мг/мл	0,154 [0,136; 0,17]	0,12	0,163 [0,144; 0,182]	0,27	0,135 [0,118; 0,182]	0,3

Не було виявлено зв'язку між наявністю ГСН (за Killip) на момент госпіталізації та динамікою КПГ ( $p=0,398$ ).

Шкала GRACE допомагає, використовуючи сукупність параметрів оцінити прогноз перебігу ГКСбеST на госпітальному етапі і у перші 6 місяців після виписки. Було зроблено припущення, що якщо один параметр не має суттєвого впливу на рівні КПГ, то, можливо, сукупний показник за шкалою GRACE може мати зв'язок з рівнем КПГ, але рівні КПГ були подібними у різних груп пацієнтів згідно шкали GRACE (талиця 3.9).

Таблиця 3.9.

## Показники КПГ в залежності від групи ризику згідно шкали GRACE

	Низький ризик	p (низький vs середній ризик)	Середній ризик	p (середній vs високий ризик)	Високий ризик	p (високий vs низький ризик)
Пацієнти, n (%)	25 (23,5%)	НЗ	29 (27,3%)	НЗ	53 (49,2%)	НЗ
КПГ, мг/мл	0,154 [0,133; 0,169]	0,431	0,155 [0,142; 0,17]	0,311	0,154 [0,136; 0,169]	0,418

Таблиця 3.10,

## Показники КПГ в залежності від ЕКГ-змін при госпіталізації

Параметр	Параметр наявний	p (наявний vs відсутній параметр)	Параметр відсутній
Депресія ST	0,153 [0,134; 0,17]	0,1	0,166 [0,142; 0,176]
Інверсія T	0,157 [0,144; 0,171]	0,18	0,152 [0,136; 0,171]

На ЕКГ при госпіталізації депресія сегмента ST мала місце у 80 пацієнтів (75,2%), а інверсія зубця T у 54 пацієнтів (50,8%). Як можна побачити з таблиці 3.10 наявність певних ЕКГ-змін не має статистично значущого зв'язку з рівнем КПГ на момент госпіталізації. За допомогою аналізу спряжених таблиць не було виявлено зв'язку між динамікою КПГ та наявністю депресії сегмента ST ( $p=0,897$ ) або інверсії зубця T ( $p=0,588$ ).

Таблиця 3.11.

## Показники КПГ в залежності від заключного діагнозу

	<b>Q інфаркт міокард у</b>	<b>р (Q інфаркт міокард у vs неQ інфаркт міокард у)</b>	<b>неQ інфаркт міокард у</b>	<b>р (неQ інфаркт міокарду vs нестабільн а стенокарді я)</b>	<b>Неста - більна стено- кардія</b>	<b>р (Q інфаркт міокарду vs нестабільн а стенокарді я)</b>
Пацієнт и, (%)	5 (4,7%)	НЗ	24 (22,6%)	НЗ	77 (72,7%)	НЗ
КПГ, нг/мл	0,146 [0,13; 0,165]	0,25	0,155 [0,137; 0,176]	0,25	0,153 [0,137; 0,176]	0,37

Таблиця 3.11 демонструє, що у пацієнтів з різними діагнозами при виписці були подібні рівні КПГ. Діагнози при виписці та динаміка КПГ не мали зв'язку між собою ( $p=0,304$ ). У таблиці 3.12 можна побачити, що пацієнти зі зниженою (<40%) та помірно (40-49%) зниженою фракцією викиду мали тенденцію до більш високих цифр КПГ на момент госпіталізації, але ця різниця не є статистично значущою. Аналіз суміжних таблиць також не виявив різниці між групами з різною ФВ та динамікою КПГ ( $p=0,973$ ).

Таблиця 3.12.

## Показники КПГ в залежності від фракції викиду лівого шлуночка

	<b>ФВ &lt;40%</b>	<b>ФВ 40-49%</b>	<b>ФВ <math>\geq</math>50%</b>
Пацієнти, (%)	9 (8,5%)	17 (15,4%)	81 (76,1%)
КПГ, нг/мл	0,157 [0,15; 0,166]	0,162 [0,144; 0,166]	0,153 [0,133; 0,17]



### 3.2. Прогностичні можливості КПГ у пацієнтів з ГКСбеST

Таблиця 3.13 демонструє, що у пацієнтів з виявленою депресією ST при добовому моніторингу ЕКГ були більш високі рівні КПГ на момент госпіталізації. При першому холтеровському моніторингу ЕКГ депресія ST була виявлена у 9 пацієнтів У 5 пацієнтів депресія ST мала місце на холтері на 6<sup>й</sup> день госпіталізації, з них у 3 депресія була й на першому холтері ЕКГ, а у 2 – з'явилась нова. Враховуючи результати отримані результати було проведено ROC-аналіз для значимості рівня КПГ при госпіталізації для прогнозування появи ішемії міокарда у пізньому госпітальному етапі.

Таблиця 3.13.

#### Показники КПГ при госпіталізації в залежності від наявності депресії ST при холтеровському моніторингу

	Наявна	p (наявна vs відсутня депресія ST)	Відсутня
Депресія ST у 1 дн.	0,154 [0,136; 0,159]	0,28	0,146 [0,117; 0,158]
Депресія ST у 6 дн.	0,169 [0,154; 0,177]	0,02	0,146 [0,117; 0,157]

Отримані результати показали, що площа під кривою (AUC ДІ [0,59; 0,992]) дорівнює 79,1%, чутливість 80%, специфічність 70% (p=0,005) (рисунок 3.3).

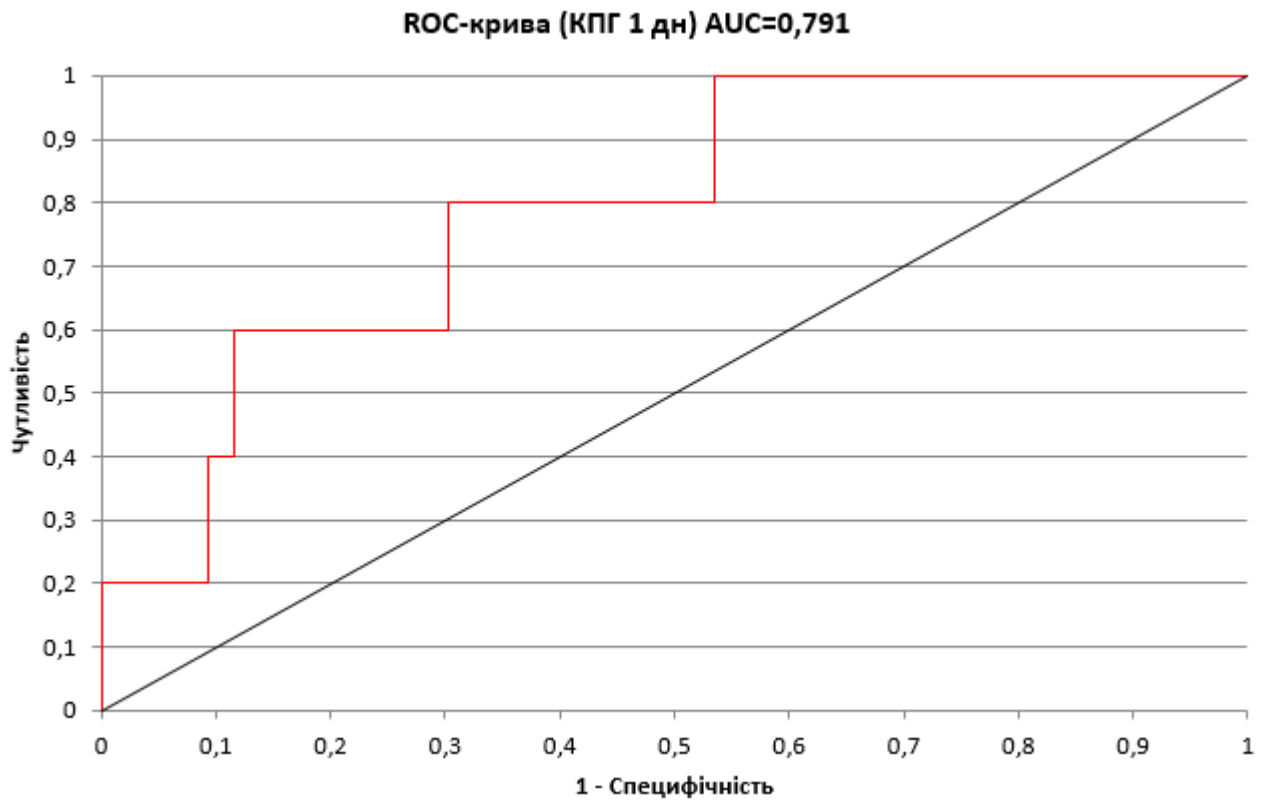


Рис. 3.3. ROC-крива для оцінки значущості рівня КПГ при госпіталізації для прогнозування появи ішемії міокарда при холтеровському моніторингу на 6 день.

Згідно критерія Юдена оптимальною точкою відсічення для прогнозування появи ішемії міокарда на 6й день перебування у стаціонарі є  $\geq 0,154$  мг/мл (рисунок 3.4).

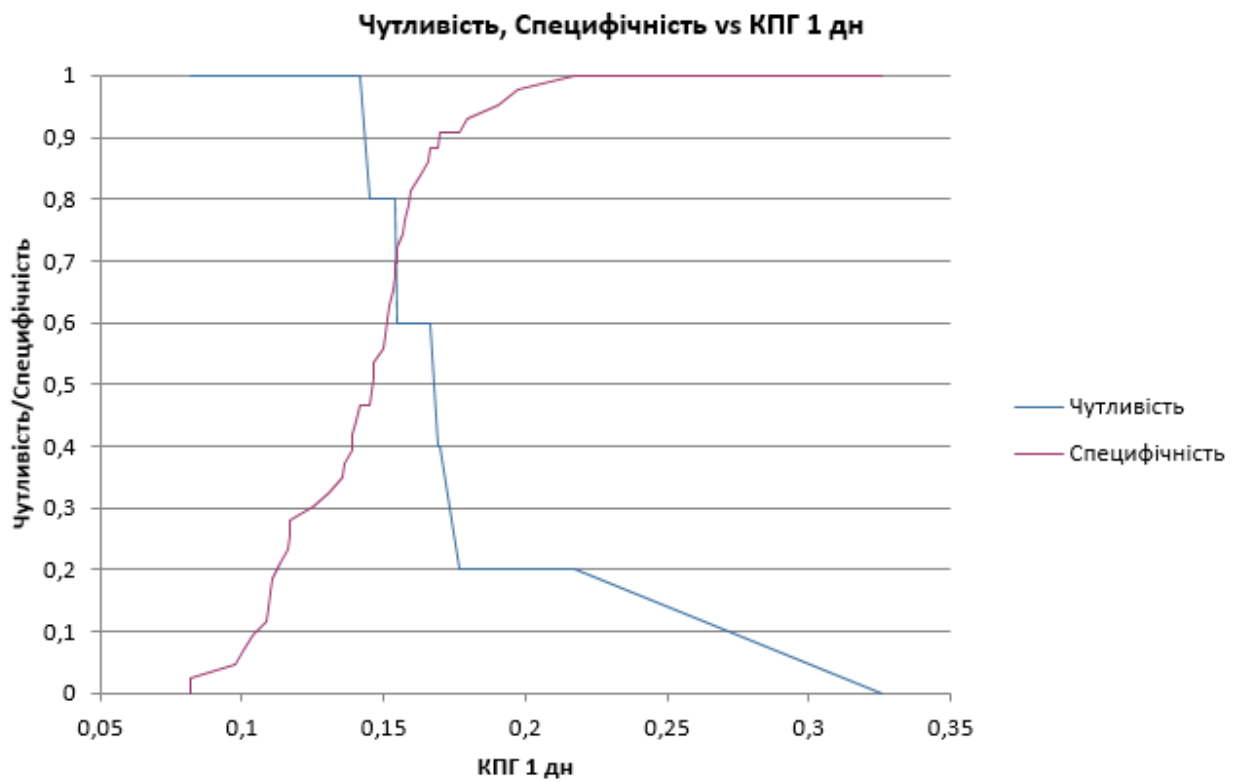


Рис. 3.4. Пересічення кривих чутливість та специфічність при розрахунку оптимального порогу відсічення при визначенні значення рівня КПГ у 1 день для прогнозування появи ішемії міокарда при холтеровському моніторингу на 6 день госпіталізації.

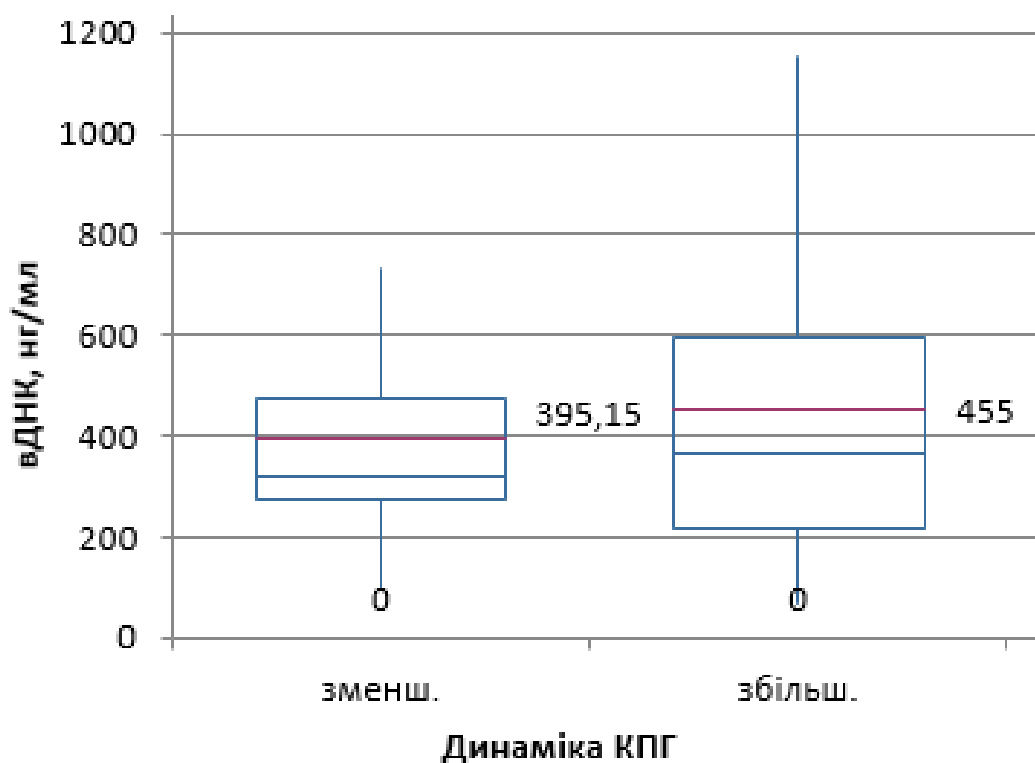


Рис. 3.5. Рівні вДНК на бй день в залежності від динаміки КПГ ( $p=0,383$ )

Таблиця 3.14.

#### Показники КПГ в залежності від динаміки ІА

	Група, в якій ІА зменшився у динаміці	$p$ (ІА зменшився vs відсутня ІА збільшився)	Група, в якій ІА збільшився у динаміці
Пацієнти, (%)*	49 (60,4%)	НЗ	33 (39,6%)
КПГ, мг/мл	0,145 [0,125; 0,159]	0,007	0,163 [0,145; 0,174]

У пацієнтів з відстроченою ішемією (оцінювалось за допомогою динаміки ІА) КПГ при госпіталізації був більш високим (талиця 3.14). ROC-аналіз для прогностичної значимості КПГ для прогнозування появи ішемії міокарда у пізньому госпітальному етапі. Отримані результати показали, що площа під кривою ( $AUC=$  ДІ [54,1; 79]) дорівнює 66,6%, чутливість 70%, специфічність 71,4% ( $p=0,009$ ).

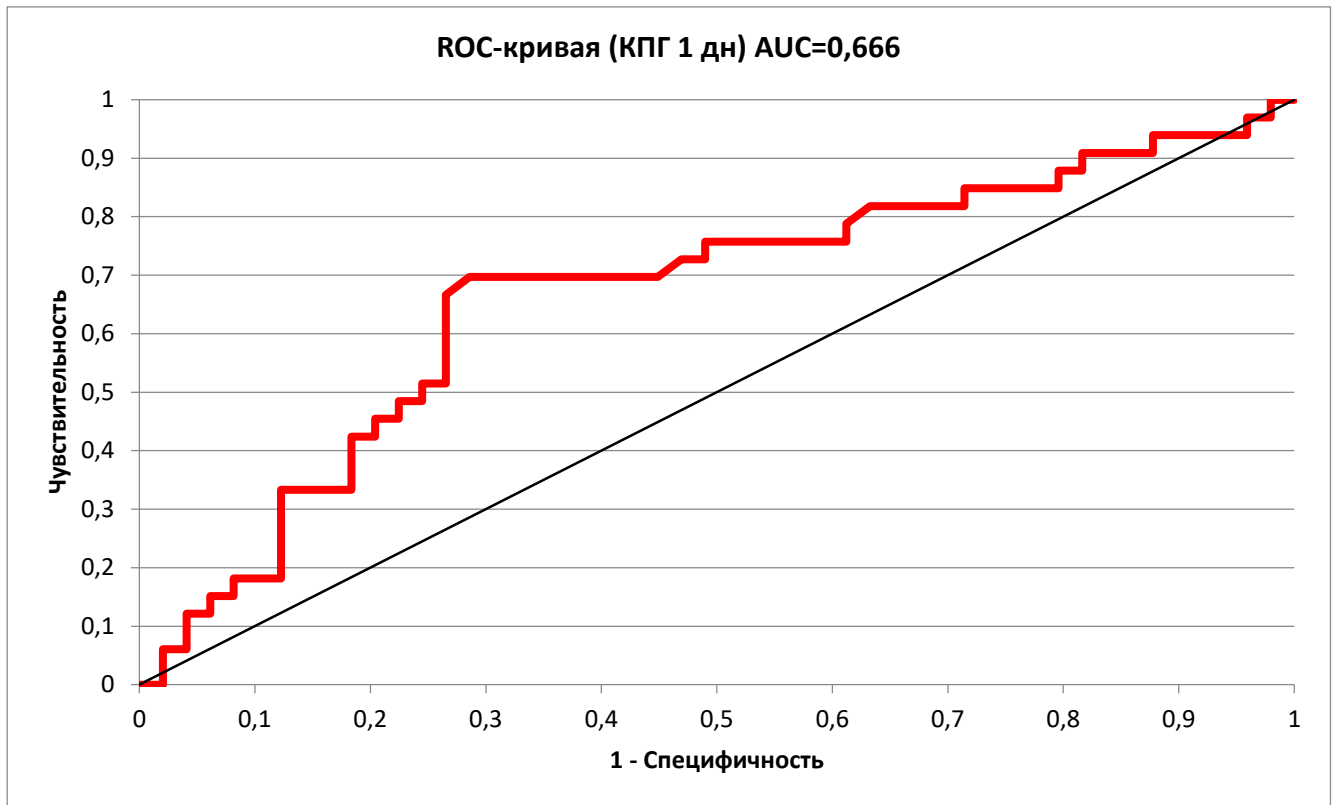


Рис. 3.6. ROC-крива можливостей показника КПГ при госпіталізації для прогнозування розвитку тривалої ішемії у пацієнтів з ГКСбеST

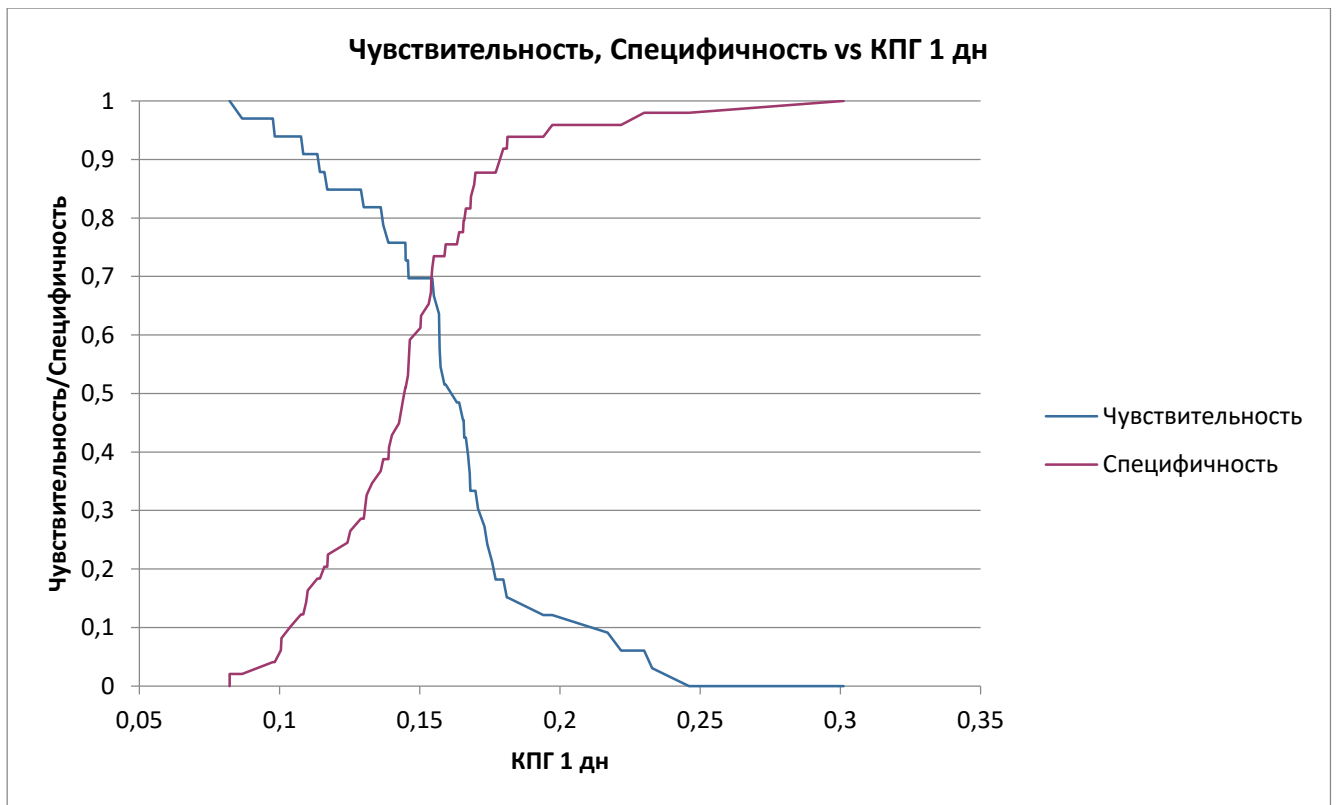


Рис. 3.7. Пересічення кривих чутливості та специфічності при розрахунку оптимального порогу відсічення при визначенні значення рівня КПГ у 1 день для прогнозування відстроченої ішемії міокарду

Критерій Юдена вказав, що оптимальною точкою відсічення є  $\geq 0,154$  мг/мл. Тобто оптимальною точкою відсічення, як для прогнозування депресії сегмента ST у пізньому госпітальному етапі при холтеровському моніторингу, так і виявлення ішемії на 6й день перебування у стаціонарі, за допомогою динаміки ІА, є рівень КПГ, вищий 0,154 мг/мл.

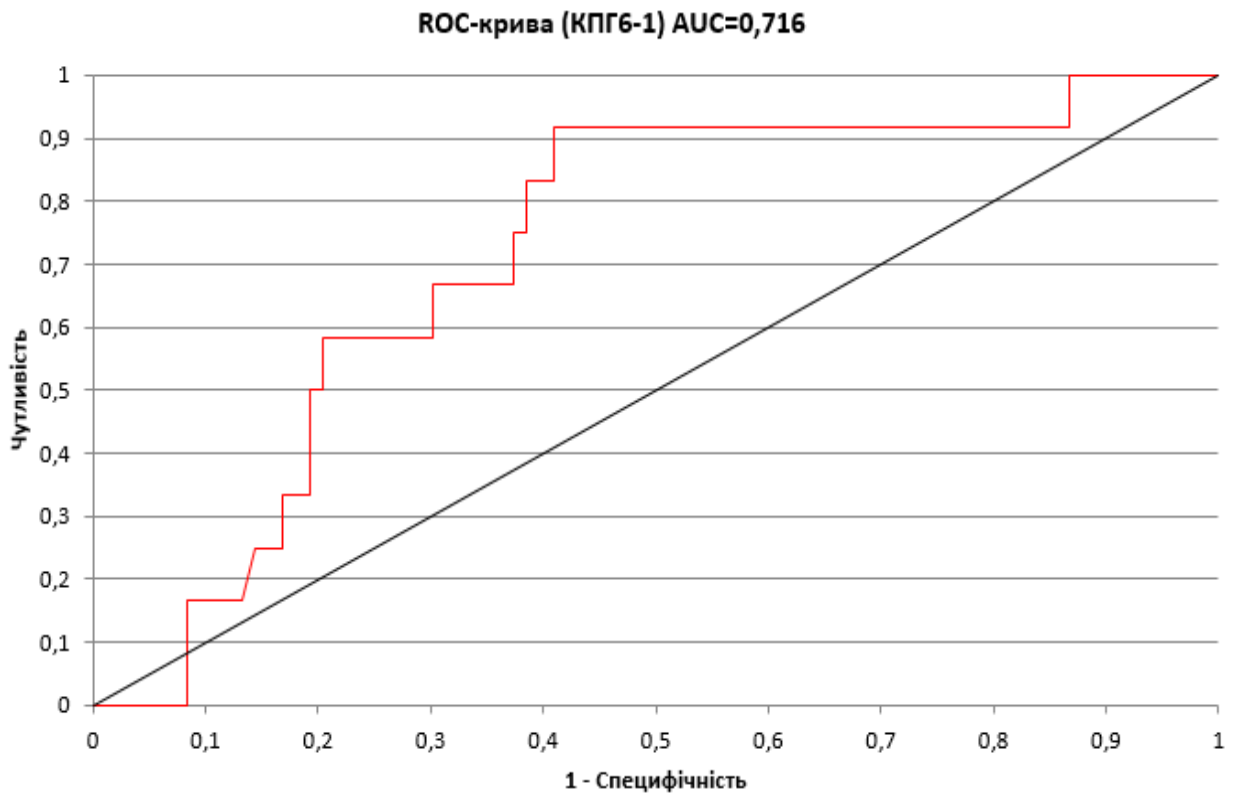


Рис. 3.8. Результати ROC-аналізу для оцінки значущості підвищення рівня КПГ в динаміці на госпітальному етапі для прогнозування з de novo епізоду порушення серцевого ритму у постгоспітальному періоді

Згідно результатів ROC-аналізу (рисунок 3.8) динаміка рівня КПГ на госпітальному етапі є високочутливим методом для прогнозування епізодів порушення серцевого ритму у постгоспітальному етапі (AUC=0,716 ДІ [0,574; 0,854];  $p=0,003$ ; чутливість – 91,7%, специфічність – 59%, точка відсічення  $> 0,001$ ). Розрахунок ВШ продемонстрував, що наявність підвищення КПГ на госпітальному етапі підвищує ризик виникнення аритмій після виписки у 15,5 ДІ [2; 128,6] разів.

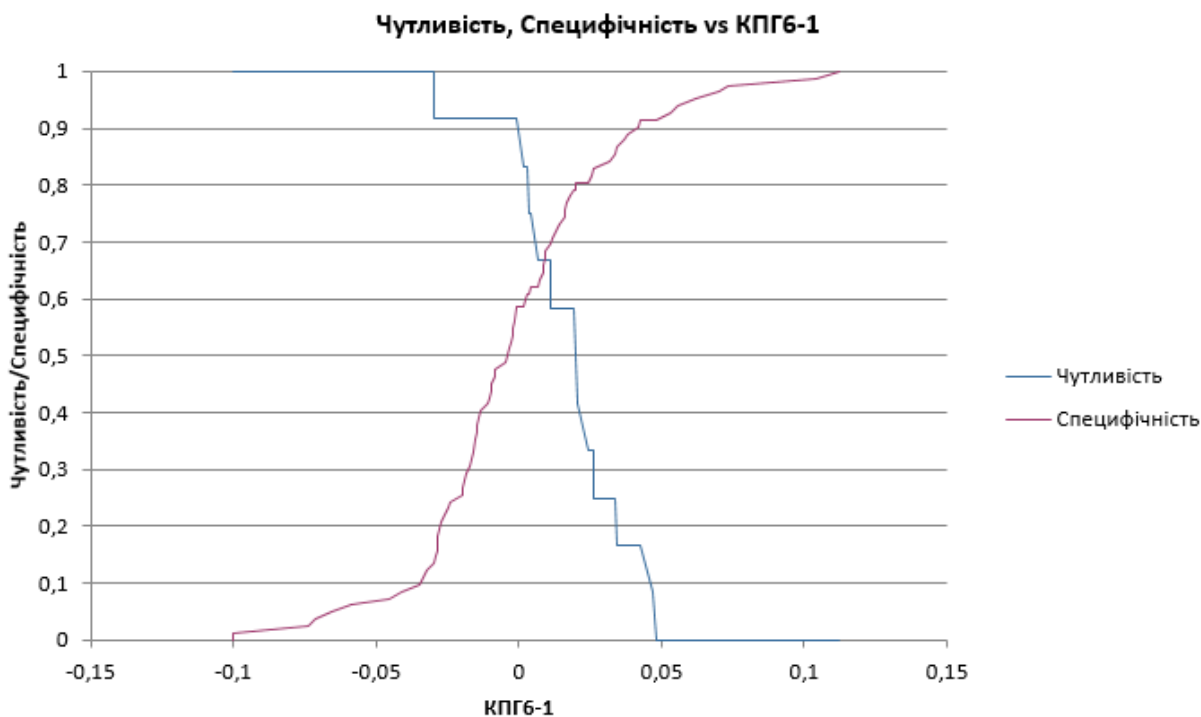


Рис. 3.9. Пересічення кривих чутливості та специфічності при розрахунку оптимального порогу відсічення при визначенні динаміки КПГ для прогнозування de novo епізоду порушення серцевого ритму у постгоспітальному етапі

### **Висновки за розділом 3 КПГ та їх динаміка у пацієнтів з ГКСбеST.**

Рівні та характер динаміки КПГ у пацієнтів з ГКСбеST є незалежними від таких параметрів як стать, вік, найпоширеніші супутні захворювання та стани, показники гемодинаміки та електрокардіографічні зміни на момент госпіталізації, результатами лабораторно-інструментальних досліджень та заключним діагнозом.

Було виявлено, що рівні КПГ та дослідження їх динаміки можуть використовуватись для прогнозування як внутрішньогоспітального перебігу ГКСбеST, так і для прогнозування серцево-судинних подій після виписки зі стаціонару.

При виявленні пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, які мають рівень кінцевих продуктів глікації у 1й день госпітального періоду 0,154 мг/мл та



більше, при призначенні лікування слід урахувати більшу вірогідність виникнення депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу (AUC=0,791 ДІ [0,59; 0,992], чутливість 80%, специфічність 70% (p=0,005) та підвищення ішемізованого альбуміну на бй день госпіталізації (AUC=0,666 ДІ [54,1; 79], чутливість 70%, специфічність 71,4% (p=0,009)). Тобто це надасть змогу лікарям оптимізувати антиішемічну та антитромботичну терапію протягом госпітального етапу та розглянути можливість проведення КАГ у пацієнтів з високим ризиком розвитку ішемії міокарда.

Підвищення рівня КПГ у динаміці на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКСбеST допоможе виявити хворих, у яких є підвищений ризик (шанс підвищується у 15,5 разів ДІ [2; 128,6]) нових епізодів порушень серцевого ритму після виписки. Це, у свою чергу, може допомогти у оптимізації терапії бета-блокаторами, та/або іншими протиаритмічними препаратами, супутньою терапією з плейотропним антиаритмічним ефектом, та переконанню пацієнту дотриманні положень щодо первинної, вторинної та третинної профілактики аритмій.

**Матеріали даного розділу наукової роботи відображено у наступних публікаціях:**

1. Щукіна О. С. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST / Олена Щукіна. // Вісник проблем біології та медицини. – 2022. – №1. – С. 177–181. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
2. Ханюков О. О. Прогнозування віддалених клінічних виходів за допомогою додаткових біохімічних маркерів у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – №2. – С. 307-314.

*(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

3. Клінічні виходи у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST в залежності від динаміки кінцевих продуктів глікації. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України. – 2020, – №27. – С. 64–65. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
4. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST залежно від віку, статі та рівня тропоніну I / О.А. Коваль, О.С. Щукіна, А.І. Шевцова, В.А. Ткаченко // Український кардіологічний журнал Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України, 21-24 вересня 2021 р., м. Київ – 2021. – Додаток 1/2021. – С. 95-96. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
5. Рівень ішемії та протромботичної відповіді є пов'язаними з жорсткістю судин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST/ О.А. Коваль, О.С. Щукіна, А.І. Шевцова, В.А. Ткаченко // Український кардіологічний журнал Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України, 20-23 вересня 2021 р., м. Київ – 2021. – Додаток 1/2021. – С. 9-10, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
6. Щукіна О. С. Стендова доповідь Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23

вересня 2022 р., м. Київ (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді*).

## РОЗДІЛ 4

### ІШЕМІЗОВАНИЙ АЛЬБУМІН ТА ГКСбeST

#### 4.1. ІА у пацієнтів з ГКСбeST

ІА був подібним та мав тенденцію до зниження під час госпітального періоду серед обох статей (талиця 4.1).

Таблиця 4.1

#### Рівні ІА у пацієнтів з ГКСбeST у залежності від статі

Біомаркери	Чоловіки, Me [Q1;Q3]	Р (чоловіки vs жінки)	Жінки, Me [Q1;Q3]
ІА 1 дн., УО/мл	0,421 [0,35; 0,484]	0,07	0,452 [0,389; 0,503]
ІА 6 дн., УО/мл	0,404 [0,343; 0,487]	0,47	0,404 [0,357; 0,471]

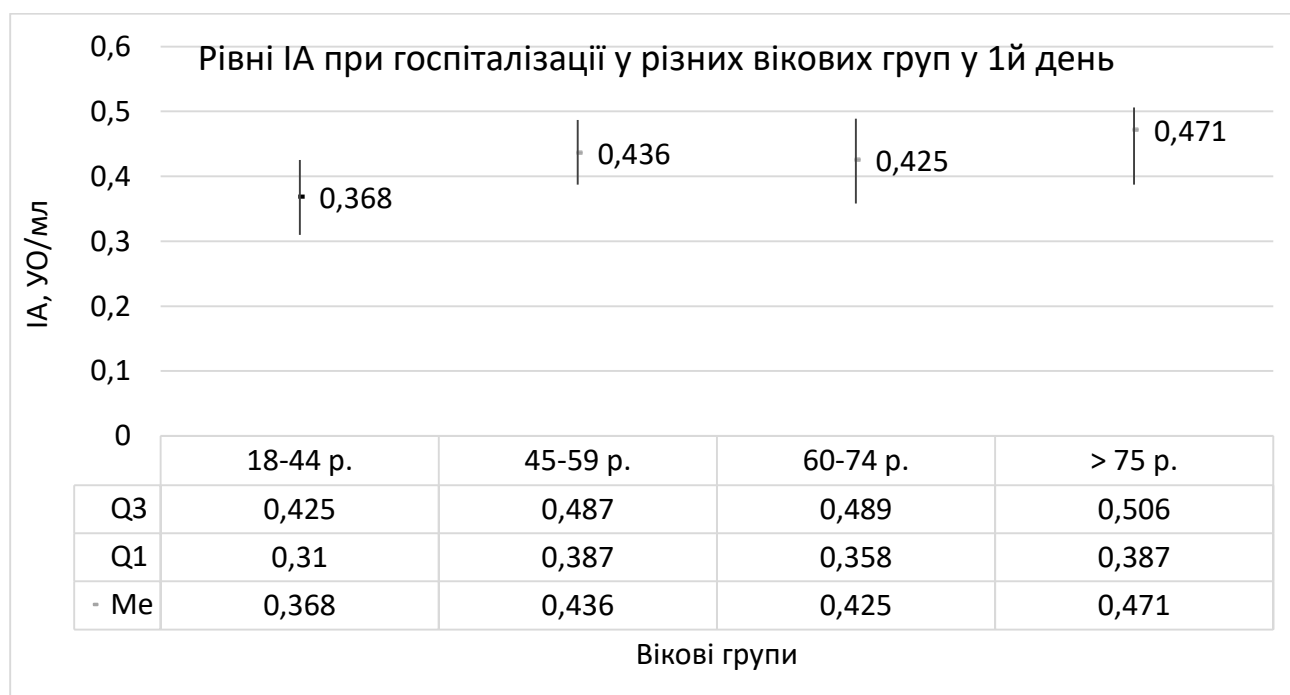


Рис. 4.1. Рівні ІА при госпіталізації у різних вікових груп у 1й день

Було проаналізовано показники ІА у кожній з вікових груп, згідно класифікації ВООЗ. Проведений аналіз не продемонстрував статистично значущої різниці між групами ані у 1й день ( $p=0,688$ ), ані на бй день ( $p=0,614$ ), ані у динаміці ІА ( $p=0,981$ ) (Рисунок 4.1 та 4.2).

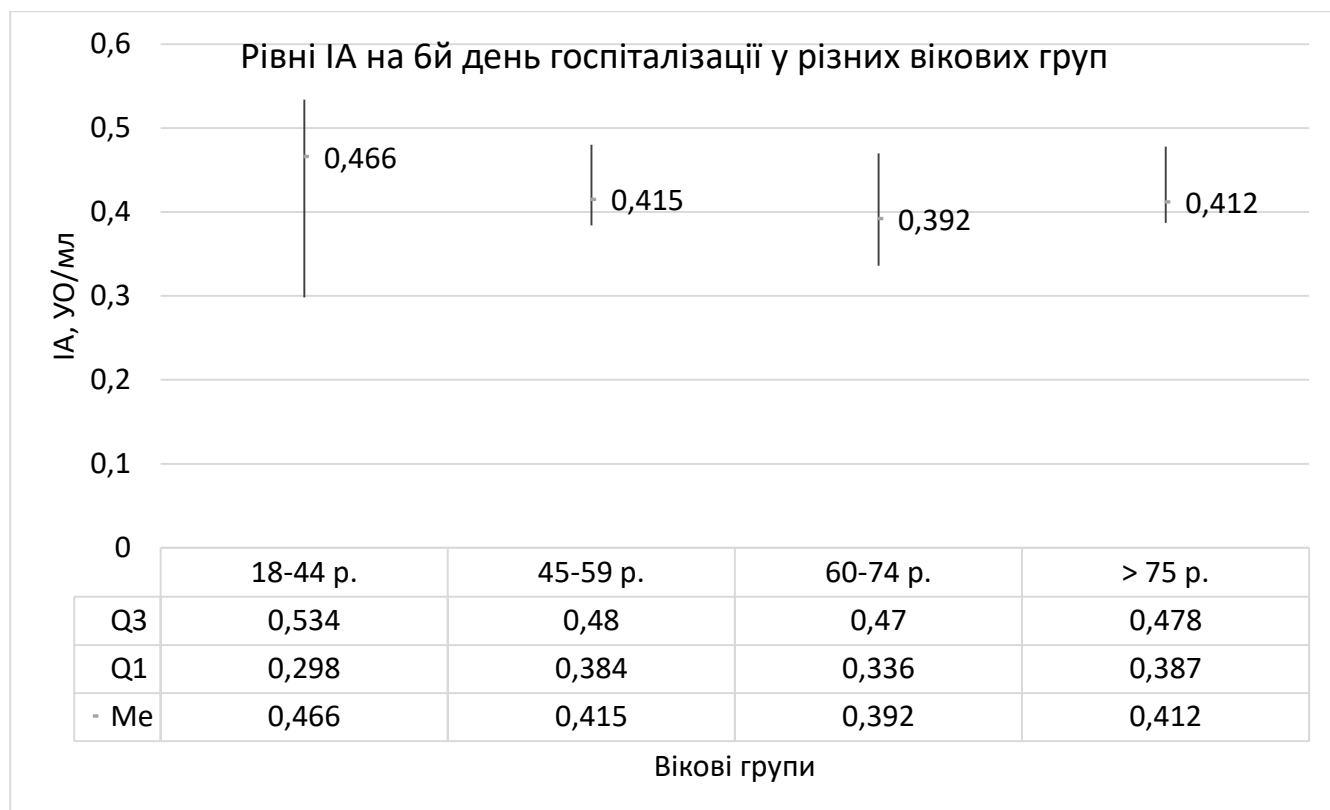


Рис. 4.2. Рівні ІА на бй день госпіталізації у різних вікових груп

Таблиця 4.2

**Показники ІА (УО/мл) в залежності від найпоширеніших супутніх захворювань, станів та факторів ризику**

Параметр	Параметр наявний	p (наявний vs відсутній параметр)	Параметр відсутній
АГ	0,458 [0,384; 0,495] 84 (86,5%)	0,001	0,385 [0,271; 0,394] 13 (13,5%)

ПКС	0,456 [0,358; 0,485] 33 (34%)	0,5	0,432 [0,376; 0,491] 64 (66%)
ХСН	0,452 [0,351; 0,51] 51 (52,5%)	0,34	0,436 [0,38; 0,485] 46 (47,5%)
ФП	0,471 [0,393; 0,552] 21 (21,6%)	0,071	0,432 [0,359; 0,486] 76 (78,4%)
ЦД 2 тип	0,421 [0,358; 0,496] 19 (20,1%)	0,32	0,448 [0,382; 0,489] 75 (79,9%)*

Примітка до таблиці 4.2. \* - 3 пацієнтів мали порушення толерантності до глюкози.

При аналізі зв'язку між рівнем ІА у 1й день та супутніми захворюваннями та станами (таблиця 4.2) було виявлено достовірно вищий рівень ІА на момент госпіталізації у пацієнтів з АГ ( $p=0,001$ ). Показник ІА на 6й день також був вищим у пацієнтів з наявною АГ ( $0,412 [0,353; 0,481]$  УО/мл vs  $0,372 [0,283; 0,404]$  УО/мл) ( $p=0,027$ ).

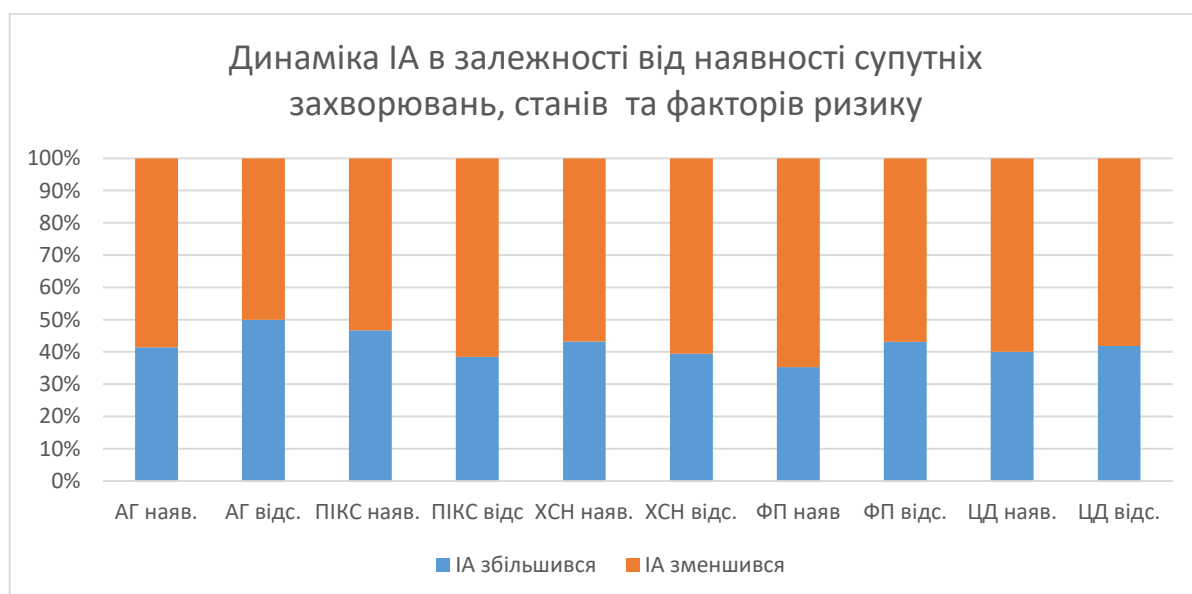


Рис. 4.3. Тип динаміка ІА в залежності від наявності супутніх захворювань, станів та факторів ризику.

Примітки до рисунку 4.3. При розрахунку пацієнтів у групах в залежності від наявності ЦД не було включено пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози. Усі міжгрупові р (за наявністю чи відсутністю супутніх захворювань, станів та факторів ризику) були більші за 0,05.

При аналізі рівня ІА при госпіталізації не було виявлено різниці у групах в залежності від таких гемодинамічних показників, як САТ (p=0,118), ДАТ (p=0,151), ЧСС (p=0,195), та наявності гострої серцевої недостатності за Killip (p=0,2) (талиця 4.3-4.6).

Таблиця 4.3.

**Показники ІА в залежності від систолічного артеріального тиску на момент госпіталізації**

	САТ <100 мм рт.ст.	САТ 100-140 мм рт.ст.	САТ ≥140 мм рт.ст.
ІА 1 день, УО/мл	0,412 [0,218; 0,429]	0,402 [0,337; 0,483]	0,458 [0,387; 0,496]

Таблиця 4.4

**Показники ІА в залежності від діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на момент госпіталізації**

	ДАТ 60-89 мм рт.ст.	ДАТ ≥90 мм рт.ст.

ІА 1 день, УО/мл	0,418 [0,358; 0,485]	0,457 [0,392; 0,492]
------------------	----------------------	----------------------

Таблиця 4.5

**Показники ІА в залежності від частоти серцевих скорочень на момент госпіталізації**

	<b>ЧСС &lt;60 уд/хв.</b>	<b>ЧСС 60-89 уд/хв.</b>	<b>ЧСС ≥ 90 уд/хв.</b>
ІА 1 день, УО/мл	0,427 [0,414; 0,404]	0,452 [0,379; 0,493]	0,394 [0,251; 0,467]

Таблиця 4.6

**ІА в залежності від наявності гострої серцевої недостатності (за Killip) на момент госпіталізації**

	<b>Killip I</b>	<b>Killip II- III</b>
ІА 1 день, УО/мл	0,446 [0,373; 0,491]	0,402 [0,344; 0,471]

Таблиця 4.7 демонструє рівень ІА у групах з різним рівнем ризику згідно шкали GRACE ( $p > 0,05$ ). Рівні ІА були подібними у пацієнтів з різними ЕКГ-змінами.

Таблиця 4.7

**Показники ІА в залежності від групи ризику згідно шкали GRACE**

	<b>Низький ризик</b>	<b>Середній ризик</b>	<b>Високий ризик</b>
--	----------------------	-----------------------	----------------------



ІА 1 день, УО/мл	0,425 [0,386; 0,485]	0,451 [0,419; 0,505]	0,412 [0,329; 0,493]
------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Таблиця 4.8

**Показники ІА у 1 день в залежності від ЕКГ-змін при госпіталізації**

Параметр	Параметр наявний	p (наявний vs відсутній параметр)	Параметр відсутній
Депресія ST	0,439 [0,387; 0,485]	0,488	0,448 [0,334; 0,511]
Інверсія Т	0,428 [0,349; 0,479]	0,073	0,458 [0,387; 0,496]

Таблиця 4.9

**Показники ІА у 1й день в залежності від заключного діагнозу**

	Q інфаркт міокарду	неQ інфаркт міокарду	Нестабільна стенокардія
ІА, УО/мл	0,448 [0,346; 0,494]	0,424 [0,392; 0,48]	0,485 [0,479; 0,517]

Таблиця 4.9 демонструє, що у пацієнтів з різними діагнозами при виписці були подібні рівні ІА ( $p=0,229$ ), а у таблиці 4.10 наведено розподіл пацієнтів за такими параметрами, як діагноз при виписці та характер динаміки ІА.

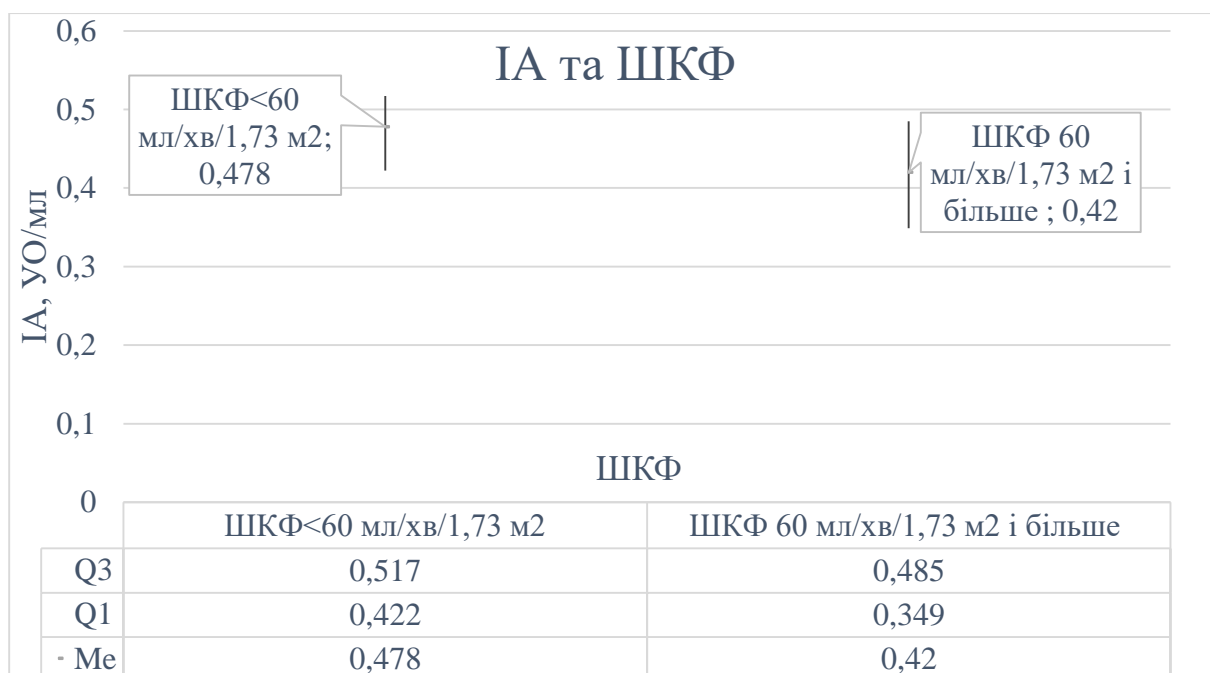


Рис. 4.4. Показники ІА у 1й день у пацієнтів зі збереженою та зниженою ШКФ на момент госпіталізації.

Пацієнти, які мали ШКФ меншу за 60 мл/хв/1,73 м2, мали статистично достовірно більш високий рівень ІА у 1й день ( $p=0,023$ ) (рисунок 4.4).

Таблиця 4.10

**Кінцеві діагнози у залежності від динаміки ІА на госпітальному етапі**

	<b>Q інфаркт міокарду</b>	<b>неQ інфаркт міокарду</b>	<b>Нестабільна стенокардія</b>
ІА зменшився	2 (2,5%)	32 (39,7%)	13 (16,1%)
ІА збільшився	3 (3,7%)	24 (29,8%)	7 (8,2%)

У таблиці 4.11 можна побачити, що пацієнти зі зниженою (<40%) ФВ мали тенденцію до більш високих цифр ІА на момент госпіталізації, але ця різниця не є статистично значущою (p=0,874).

Таблиця 4.11

**Показники ІА в залежності від фракції викиду лівого шлуночка**

	<b>ФВ &lt;40%</b>	<b>ФВ 40-49%</b>	<b>ФВ ≥50%</b>
ІА, УО/мл	0,465 [0,388; 0,481]	0,404 [0,312; 0,526]	0,408 [0,377; 0,49]

Таблиця 4.12 демонструє, що не було виявлено очікуваної різниці показників ІА та депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу. Цей факт може бути пояснений тим, що по-перше ІА не є специфічним виключно до ішемії міокарда, а відображає, ймовірно, загальну активність ішемії у всьому організмі. По-друге, існують суперечливі дані стосовно чутливості та специфічності холтеровського моніторингу для визначення ішемії міокарду. Так професор, д.мед.н. Коваленко В.М. у своєму підручнику з кардіології (2008 рік) наголошує, що для холтерівського моніторингу ці показники (чутливість та специфічність) значно варіюють і багато в чому залежать від контингенту обстежуваних пацієнтів. В одному з перших досліджень, присвячених цьому питанню, чутливість методу, заснована на оцінці депресії сегмента ST, склала 62%, специфічність - 61%. Відомі роботи, в яких зазначені показники були значно вище -> 80% (Коеаша У). За результатами холтерівського моніторингу, проведеного у 12 тисяч пацієнтів, чутливість і специфічність депресії сегмента ST визначені як 93,3 і 55,6% відповідно для чоловіків, 66,7 і 37,5% - для жінок.

Таблиця 4.12

**Показники ІА в залежності від наявності депресії ST при холтеровському моніторингу на 1<sup>й</sup> та 6<sup>й</sup> день госпіталізації**

	<b>Наявна</b>	<b>p</b> <b>(наявна vs</b> <b>відсутня</b> <b>депресія ST)</b>	<b>Відсутня</b>
Депресія ST у 1 дн.	0,454 [0,39; 0,522]	0,476	0,469 [0,402; 0,488]
Депресія ST у 6 дн.	0,394 [0,383; 0,43]	0,118	0,475 [0,416; 0,489]

#### **4.2. Прогнозування клінічних виходів у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST за допомогою ІА**

Результати ROC-аналізу (Рисунок 4.4) демонструють, що визначення ІА при госпіталізації може надавати інформацію стосовно ризику розвитку ІМ у постгоспітальному етапі (AUC=0,654 ДІ [0,537; 0,79]; p=0,018; чутливість – 92,3%, специфічність – 57,8%). Рівень ІА $\geq$ 0,471 УО/мл на початку госпіталізації підвищує шанс виникнення ІМ у постгоспітальному періоді у 3,7 разів ДІ [1,14; 11,72].

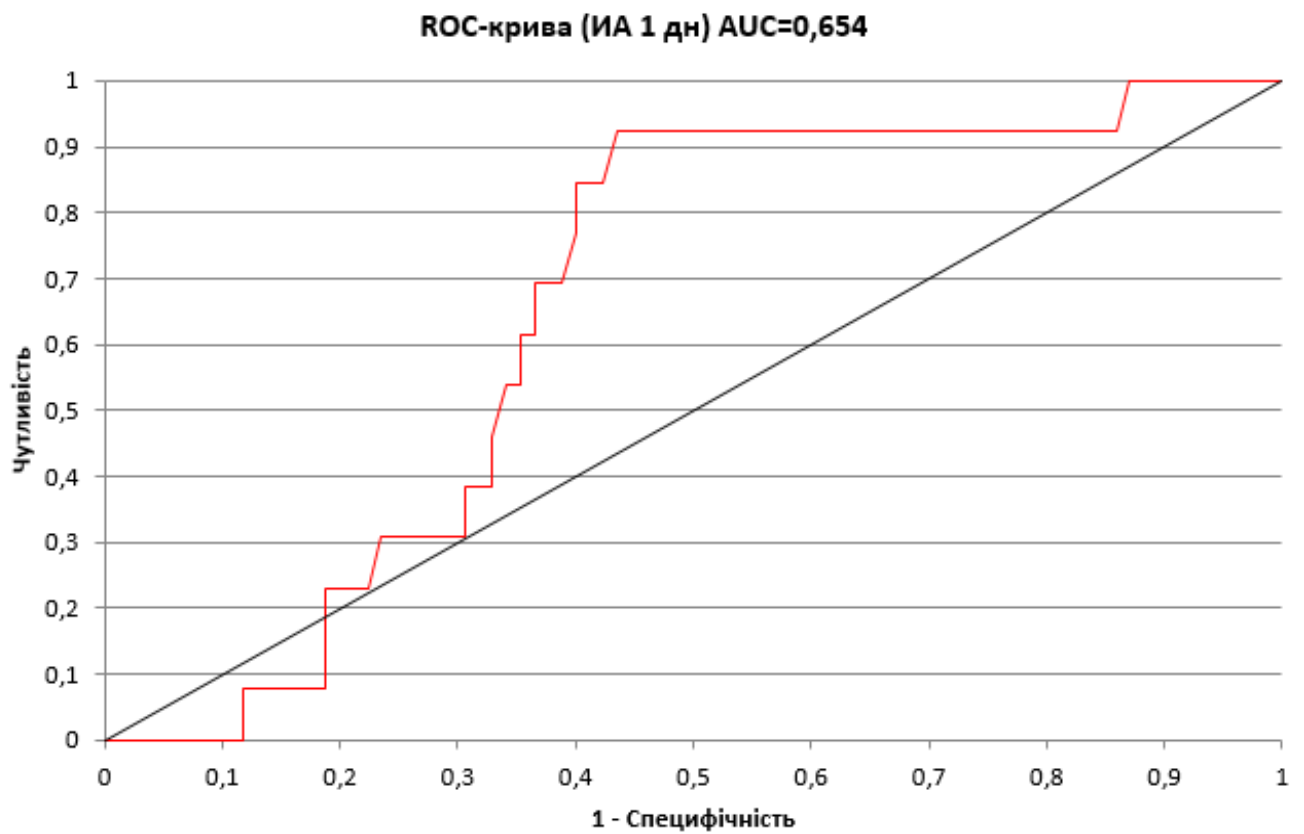


Рис. 4.4. Результати ROC-аналізу для оцінки значущості рівня ІА у 1 день госпіталізації для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді.

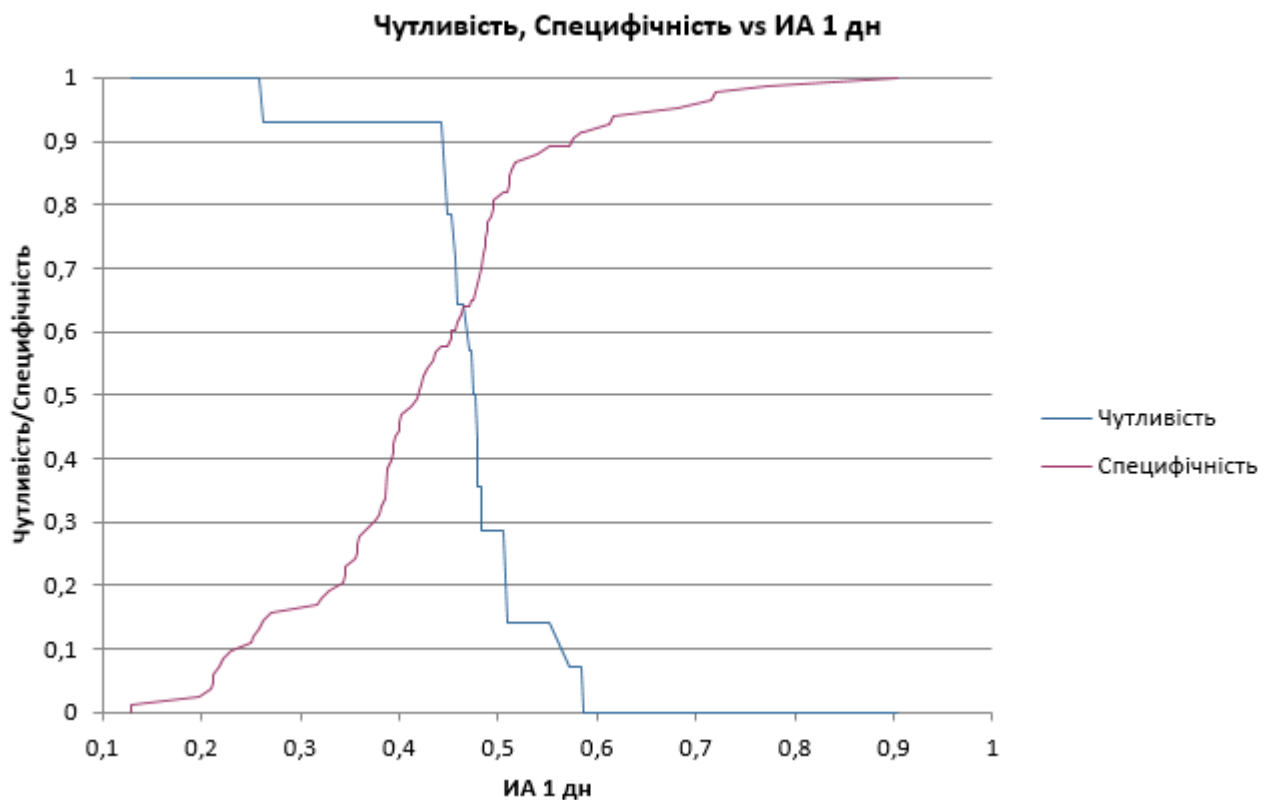


Рис. 4.5. Пересічення кривих чутливість-специфічність при оцінці значущості рівня ІА у 1 день госпіталізації для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді.

Враховуючи, наявність відмінностей у рівні ІА у пацієнтів у залежності від наявності АГ було проведено ROC-аналіз для можливості прогнозування виникнення ІМ у постгоспітальному періоді (Рисунок 4.6). AUC (ДІ 0,485; 0,762) для цієї групи становить 0,624, чутливість 92,3%, специфічність 50,7% ( $p=0,081$ ). Тобто намагання окремо оцінити ризик у пацієнтів з АГ не призвело до покращення прогнозування ІМ серед пацієнтів з АГ. Отже ІА можна використовувати для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді незалежно від наявності АГ у пацієнта з ГКСбеСТ.

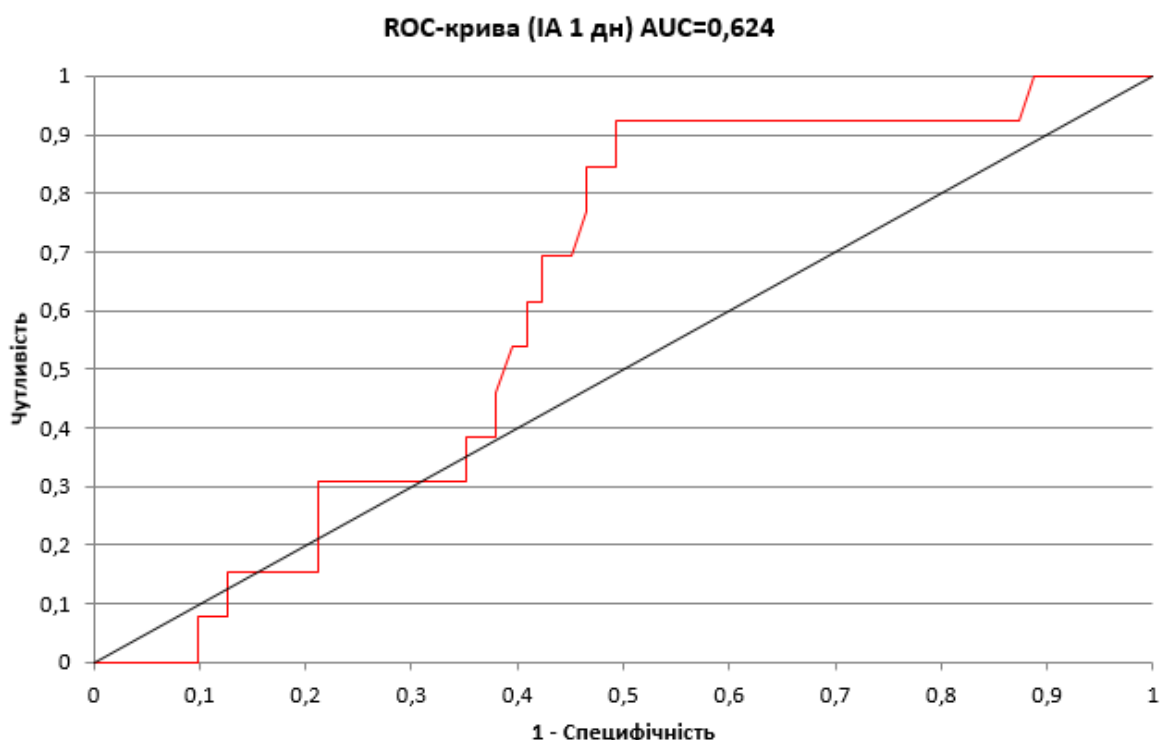


Рис. 4.6. Результати ROC-аналізу для оцінки значущості рівня ІА у 1 день госпіталізації для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді у пацієнтів з наявною АГ.

## **Висновки до розділа 4 Ішемізований альбумін та ГКСбеST**

Показники та тип динаміки ІА у пацієнтів з ГКСбеST є незалежними від таких параметрів як стать, вік, найпоширеніші супутні захворювання та стани, показники гемодинаміки та електрокардіографічні зміни на момент госпіталізації, результатами більшості лабораторно-інструментальних досліджень та заключним діагнозом. Було виявлено статистично значущу різницю у показниках ІА протягом госпіталізації, як у 1й, так і на бй день, між пацієнтами з наявною АГ та без неї. Протягом оцінки прогностичних можливостей ІА у постгоспітальному періоді не було виявлено значної різниці для пацієнтів, які мали або не мали АГ в анамнезі.

Було підтверджено можливість застосування ІА в якості біохімічного маркеру визначення кількісної оцінки ішемії. У тому числі, було виявлено, що рівень ШКФ при госпіталізації менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> асоціюється з більш високим рівнем ІА у 1й день ( $p=0,023$ ).

За допомогою ROC-аналізу ( $AUC=0,654$  ДІ [0,537; 0,79];  $p=0,018$ ; чутливість – 92,3%, специфічність – 57,8%) було оцінено прогностичні можливості ІА в якості маркеру постгоспітального прогнозу. При виявленні ішемізованого альбуміну, який у 1й день госпіталізації дорівнює  $\geq 0,471$  УО/мл у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST можна очікувати підвищення ризику виникнення інфаркта міокарда при виникненні повторного ГКС у 3,7 разів [1,14; 11,72].

**Матеріали даного розділу наукової роботи відображено у наступних публікаціях:**

1. Ханюков О. О. Прогнозування віддалених клінічних виходів за допомогою додаткових біохімічних маркерів у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST / О. О. Ханюков, О. С.

- Щукіна. // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – №2. – С. 307-314. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
2. Коваль О. А. Значення нового маркера ураження міокарда – ішемізованого альбуміну для прогнозу перебігу та клінічних виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. – 2018. – С. 105. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
  3. Коваль О. А. Стратифікація ризику пацієнтів з острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и уровень ишемизированного альбумина / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – 2019. – С. 100, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
  4. Щукіна О. С. Стендова доповідь "Рівні ішемізованого альбуміну у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST" / Олена С. Щукіна. // НПК «Актуальні питання внутрішньої медицини» 15-16 травня 2019 року, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
  5. Продукти окисної модифікації біомолекул за ішемії міокарда / А. І. Шевцова, О. А. Коваль, О. С. Щукіна, В. А. Ткаченко. // Матеріали V міжнародної конференції "Актуальні проблеми сучасної біохімії,



клітинної біології та фізіології", 1-2 жовтня 2020, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

6. Щукіна О. С. Стендова доповідь Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
7. Ханюков О. О. Гострий коронарний синдром без елевації ST та фібриляція передсердь: особливості ішемії та цитолізу / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Матеріали XIII НПК Всеукраїнської асоціації аритмологів з міжнародною участю. – 2023. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

## РОЗДІЛ 5

### РІВНІ ВІЛЬНОЇ ДНК У ПАЦІЄНТІВ З ГКСбеST ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИХОДІВ

#### 5.1. Рівні вДНК у пацієнтів з ГКСбеST

Чоловіки та жінки мали подібні рівні вДНК як під час госпіталізації, так і на 6й день перебування у стаціонарі (Рисунок 5.1).

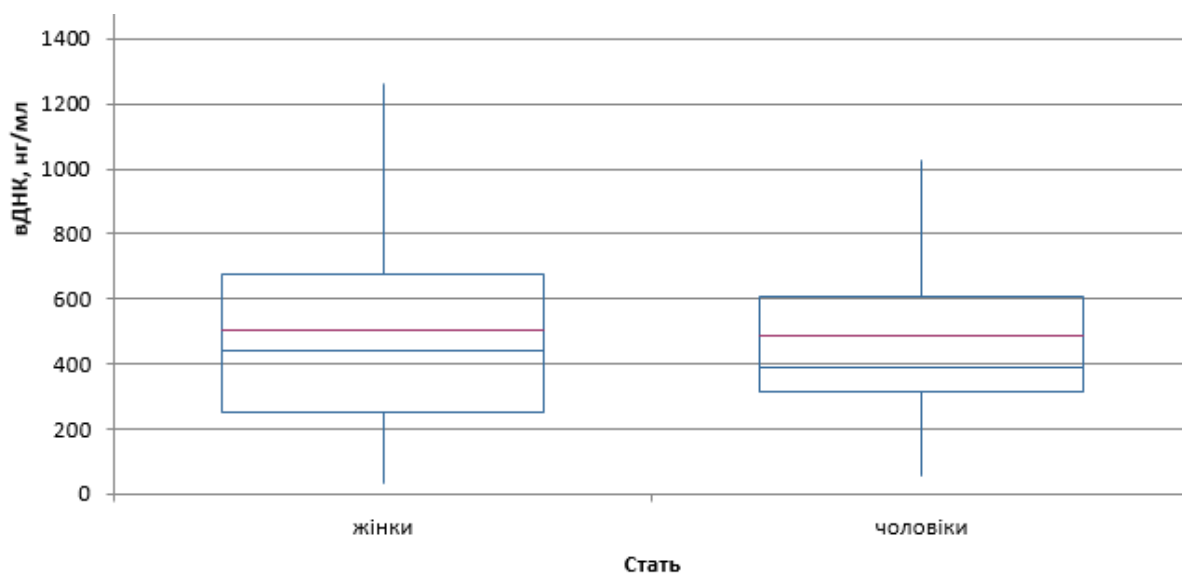


Рис. 5.1. Показники вДНК у 1й день серед чоловіків та жінок.

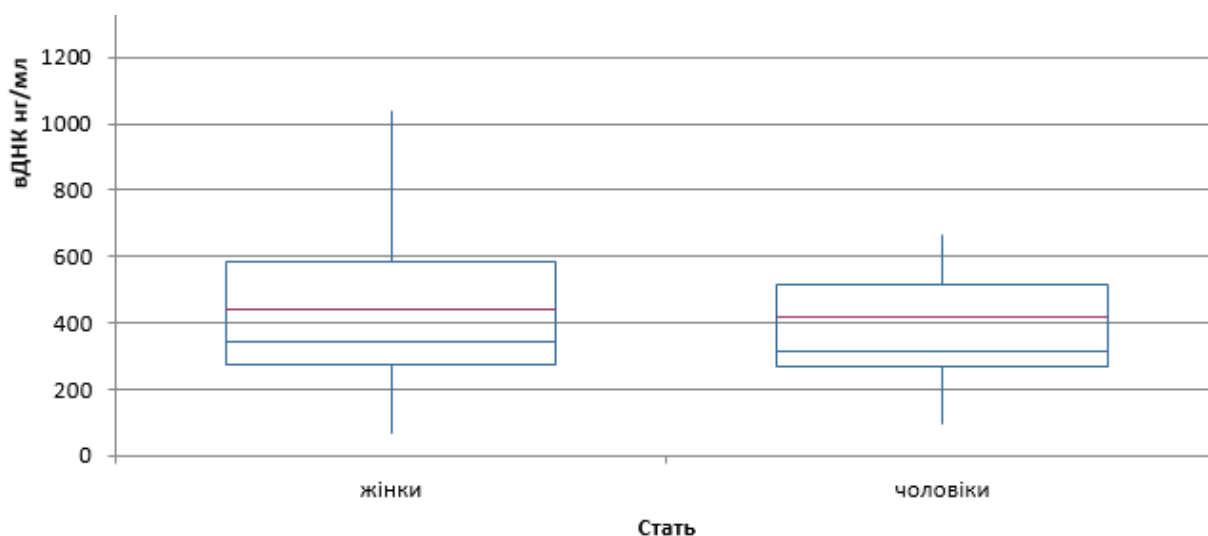


Рис. 5.2. Показники вДНК у 6й день серед чоловіків та жінок.

Загальною тенденцією у групі було зниження вДНК протягом госпітального періоду. У 60% пацієнтів відбулось зниження рівня вДНК.

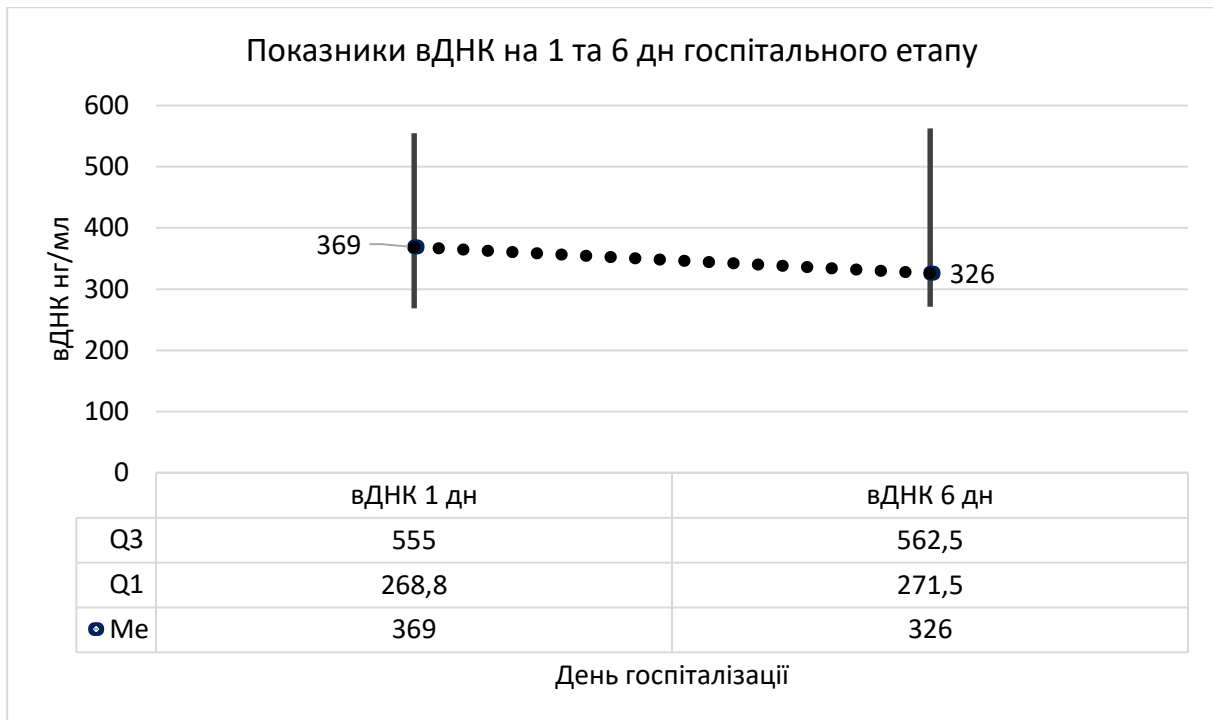


Рис. 5.3. Показники вДНК у пацієнтів з ГКСбеST

Рівні вДНК були подібні у всіх вікових групах як на 1й, так і на 6й день госпіталізації ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 5.4, 5.5).

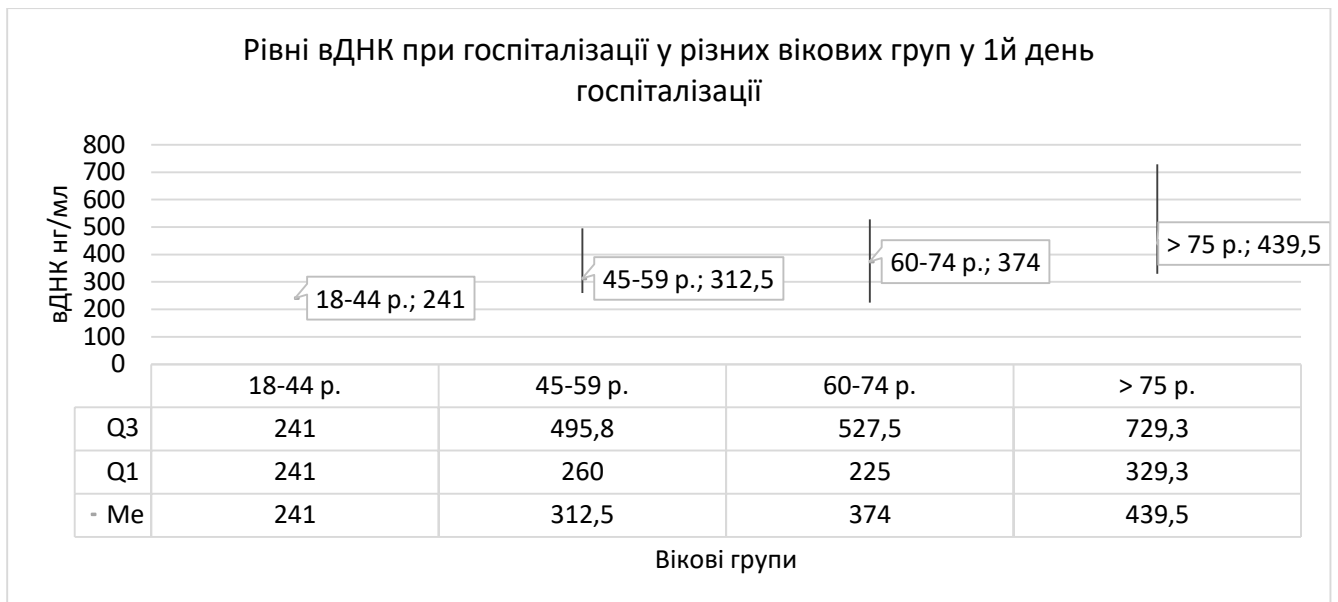


Рис. 5.4. Показники вДНК у різних вікових групах на момент госпіталізації

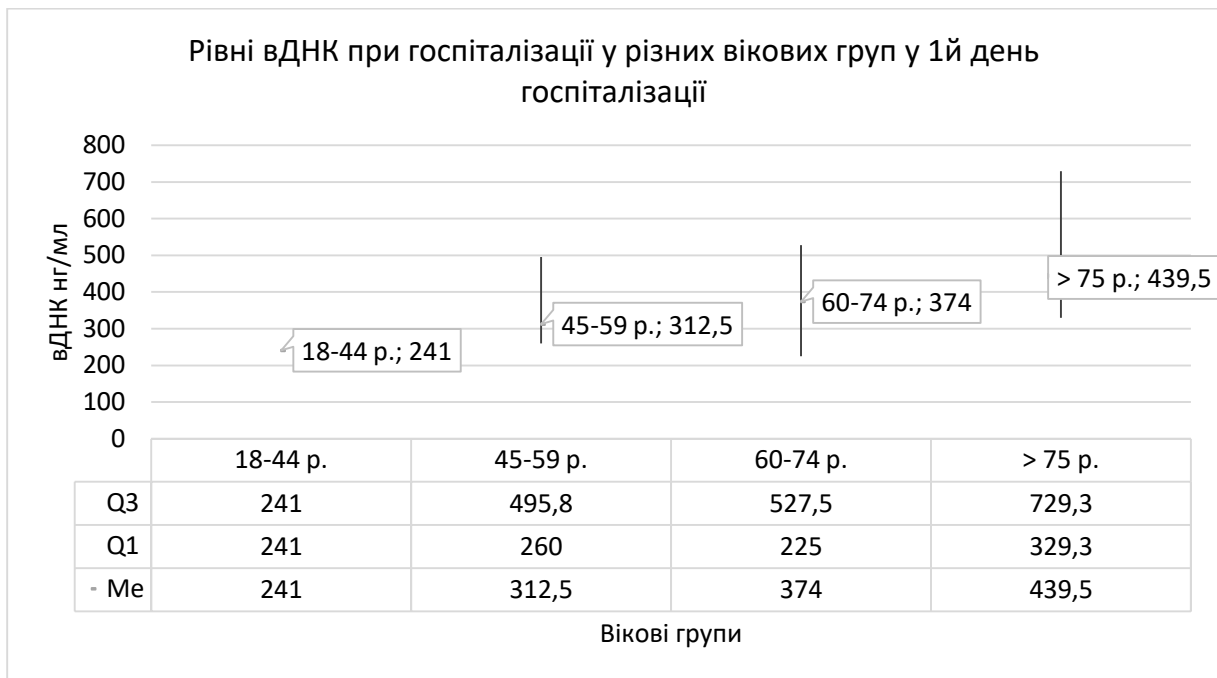


Рис. 5.5. Показники вДНК у різних вікових групах на 6й день госпіталізації

Таблиця 5.1 демонструє, що рівні вДНК на момент госпіталізації були подібними у групах з наявними або відсутніми захворюваннями, станами та факторами ризику.

Таблиця 5.1

**Показники вДНК (мг/мл) у 1й день в залежності від найпоширеніших супутніх захворювань, станів та факторів ризику**

<b>Параметр</b>	<b>Параметр наявний</b>	<b>p (наявний vs відсутній параметр)</b>	<b>Параметр відсутній</b>
АГ	387 [243,3; 616,5]	0,251	331,5 [297,5; 371,5]
ПКС	360,5 [298,5; 581,5]	0,374	379 [247,8; 531,8]
ХСН	390 [301; 535,5]	0,3	364 [240; 591]
ФП	390 [338; 464]	0,435	361 [262,5; 567]
ЦД 2 тип	333 [263,3; 475,8]	0,3	379 [277; 616,5]

Показники вДНК були подібними у пацієнтів з різними показниками гемодинаміки (Рисунок 5.6, таблиця 5.2 та таблиця 5.3) на момент госпіталізації ( $p > 0,05$ ).

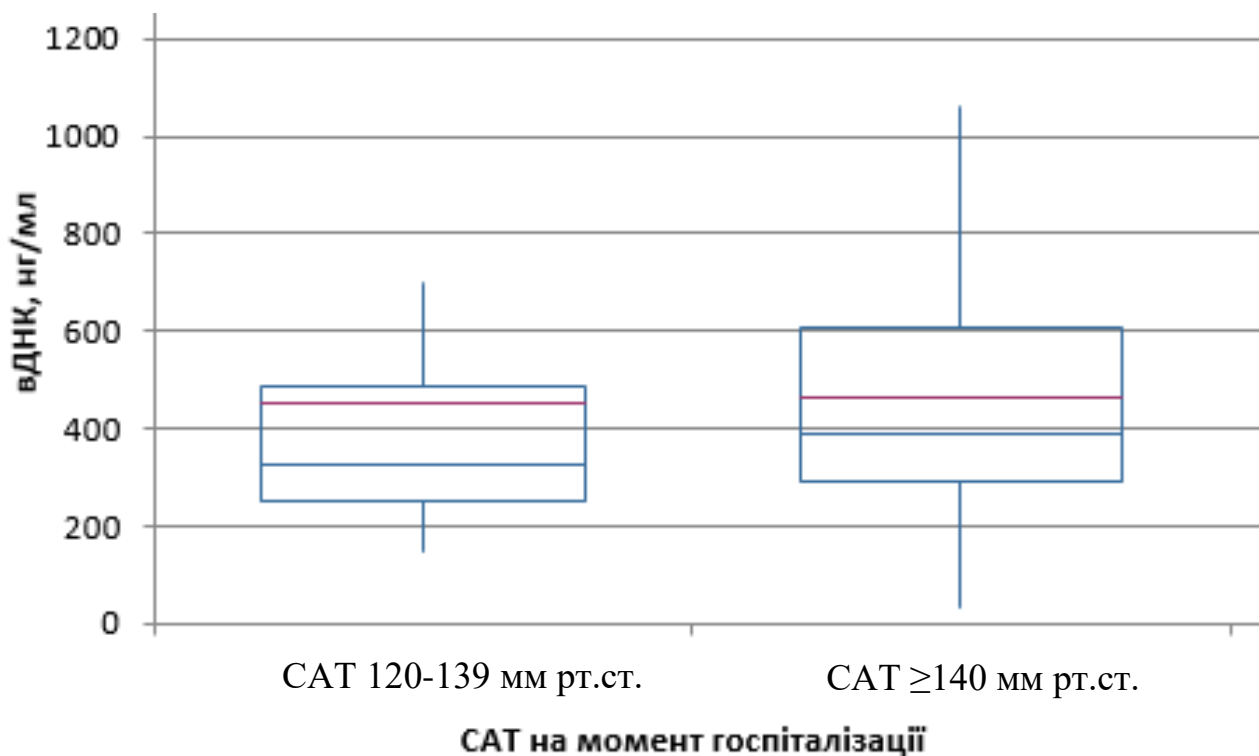


Рис. 5.6. Показники вДНК у 1й день у пацієнтів з різними рівнями САТ на момент госпіталізації.

Таблиця 5.2

**Показники вДНК в залежності від ДАТ на момент госпіталізації**

Показник	ДАТ 60-89 мм рт.ст.	ДАТ ≥90 мм рт.ст.
вДНК 1й день, нг/мл	364 [275; 487]	390 [265.5;608]

Примітка. p=0,45.

Таблиця 5.3

**Показники вДНК в залежності від ЧСС на момент госпіталізації**

	ЧСС <60 уд/хв.	ЧСС 60-89 уд/хв.	ЧСС ≥ 90 уд/хв.

вДНК 1й день, нг/мл	415 [359,3; 471,8]	361 [245,5; 632]	393 [356; 431,5]
------------------------	--------------------	------------------	------------------

Примітка.  $p=0,98$ .

При розподілі пацієнтів в залежності від наявності гострої лівошлуночкової недостатності не було виявлено різниці між рівнями вДНК у 1й день (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

**вДНК в залежності від наявності гострої серцевої недостатності (за Killip) на момент госпіталізації**

	<b>Killip I</b>	<b>Killip II- III</b>
вДНК 1й день, нг/мл	369 [281; 531,8]	398 [233; 773,5]

Примітка.  $p=0,43$ .

Рівень вДНК (таблиця 5.5) на момент госпіталізації був подібним у групах пацієнтів з різним рівнем тромботичного ризику ( $p=0,44$ ).

Таблиця 5.5

**Показники вДНК в залежності від ЕКГ-змін при госпіталізації**

<b>Параметр</b>	<b>Параметр наявний</b>	<b>p (наявний vs відсутній параметр)</b>	<b>Параметр відсутній</b>
Депресія ST	379 [268,8; 599,5]	0,397	355 [278,3; 490,3]
Інверсія T	333 [248,8; 449,5]	0,027	453,5 [292,5; 698,5]



На рисунку 5.8 продемонстровано, що рівні вДНК є подібними у пацієнтів зі збереженою та зниженою ШКФ.

Рисунок 5.8 демонструє, що у пацієнтів з різними діагнозами при виписці були різні рівні вДНК на момент госпіталізації ( $p=0,022$ ).



Рис. 5.8. Рівні вДНК у 1й день госпіталізації в залежності від заключного діагнозу



При оцінці співвідношення динаміки вДНК та заключного діагнозу не було виявлено особливостей розподілу пацієнтів ( $p=0,308$ ) (талиця 5.6).

Таблиця 5.6

**Кінцеві діагнози у залежності від динаміки вДНК  
на госпітальному етапі**

	<b>Q інфаркт міокарду</b>	<b>неQ інфаркт міокарду</b>	<b>Нестабільна стенокардія</b>
вДНК зменшилась	2 (8%)	18 (72%)	5 (20%)
вДНК збільшилась	1 (6,25%)	10 (62,5%)	5 (31,25%)

Примітка.  $p=0,713$ .

**5.2. Використання вДНК у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST, для прогнозування клінічних виходів**

Динаміка вДНК на госпітальному етапі може використовуватись для прогнозування розвитку інфаркта міокарда у постгоспітальному етапі (AUC=0,677 ДІ [0,499; 0,898];  $p = 0,037$ ; чутливість – 87,5%, специфічність – 93,3%). Усі випадки виникнення інфаркта міокарда протягом періода спостереження мали місце у пацієнтів, у яких вДНК змінилась на  $\leq 35\%$ .

Оптимальна точка відсічення >77 нг/мл.

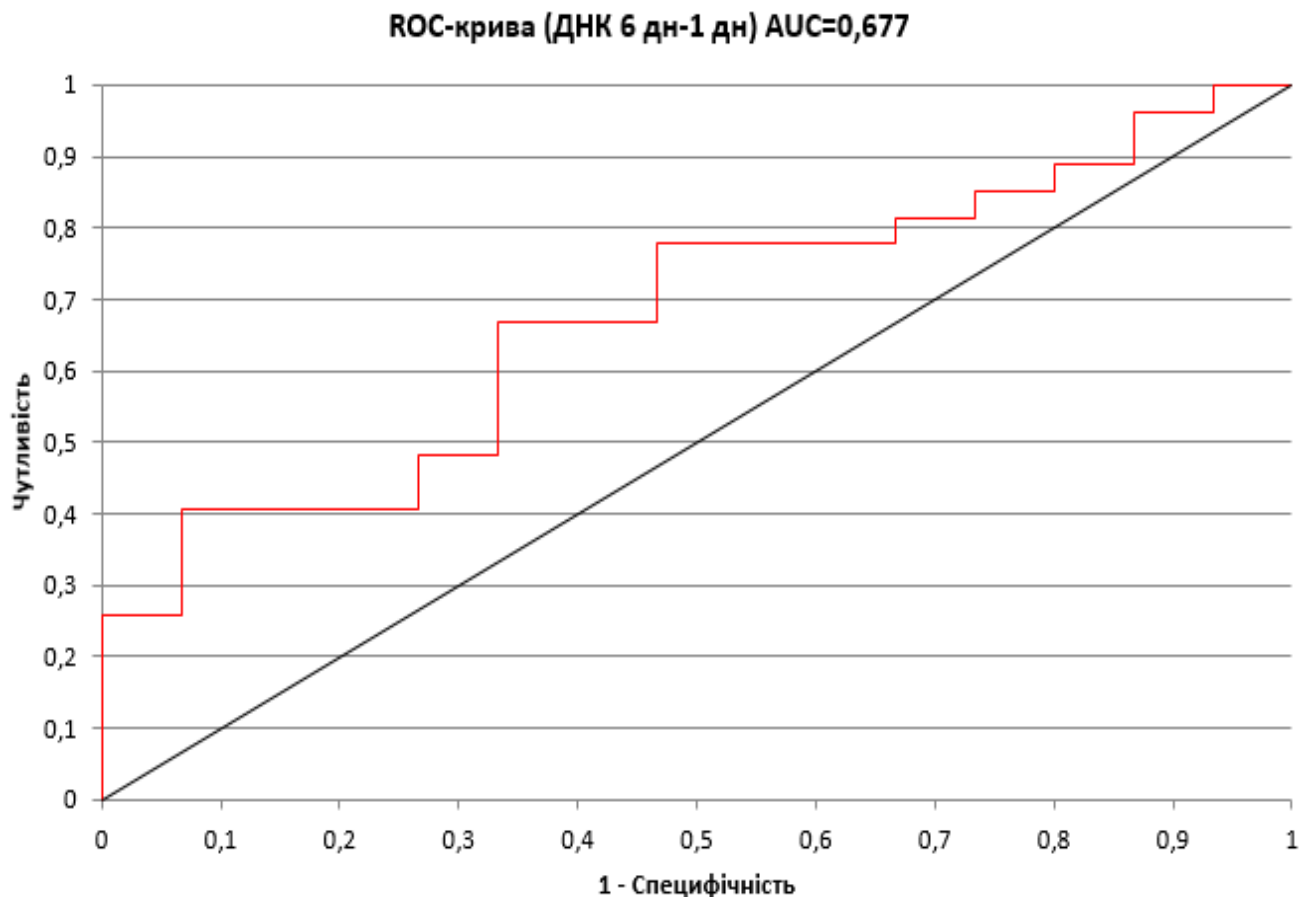


Рис. 5.7. Результати ROC-аналізу для оцінки значущості підвищення вільної ДНК в динаміці на госпітальному етапі для прогнозування розвитку ІМ у постгоспітальному періоді

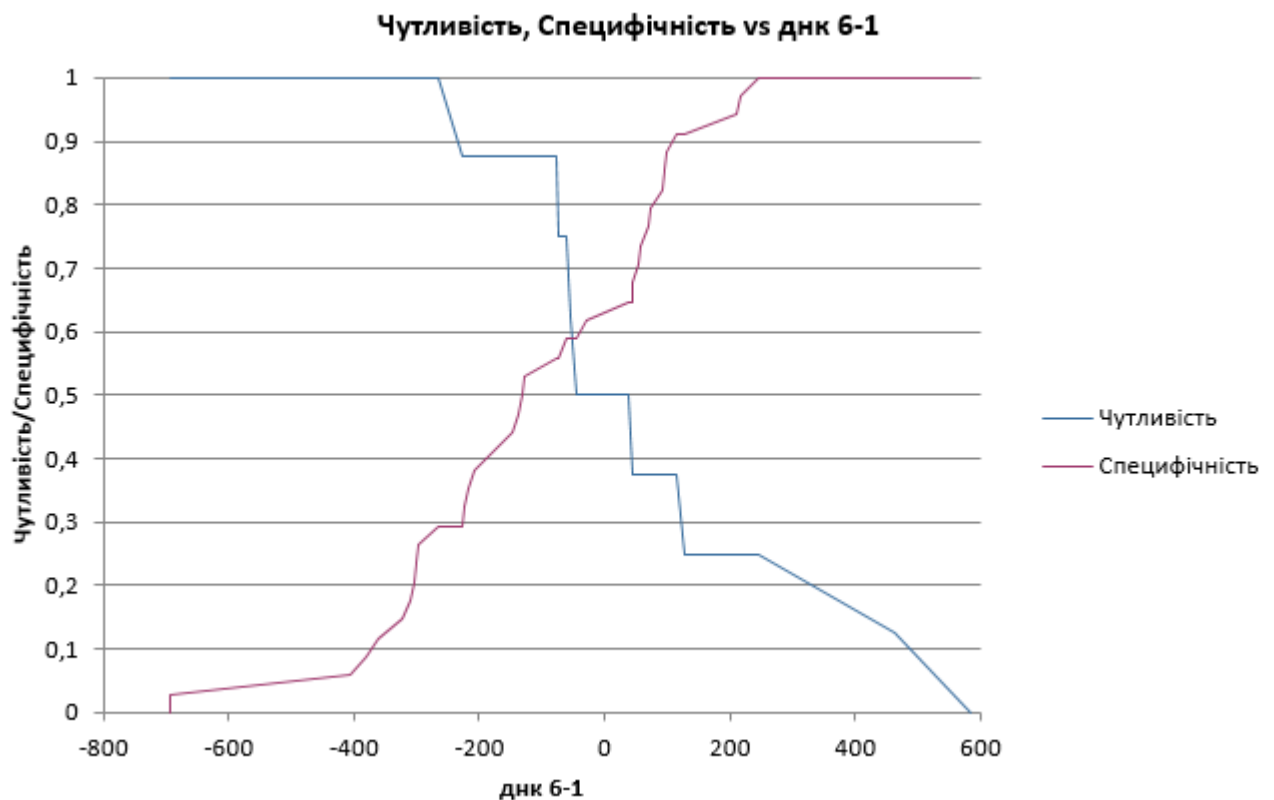


Рис. 5.8. Пересічення кривих чутливості та специфічності при розрахунку оптимального порогу відсічення при визначенні динаміки вДНК для прогнозування настання інфаркту міокарда у постгоспітальному періоді.

Також було проведено оцінку динаміки вДНК для прогнозування розвитку комбінованої клінічної події (інфаркт міокарда, епізод стенокардії, який вимагав звернення за медичною допомогою, порушення ритму та епізод СН, який вимагав звернення за медичною допомогою) у постгоспітальному етапі (AUC=0,677 ДІ [0,499; 0,898];  $p=0,037$ ; чутливість – 40,7%, специфічність – 93,3%). Критерій Юдена дорівнює >59.

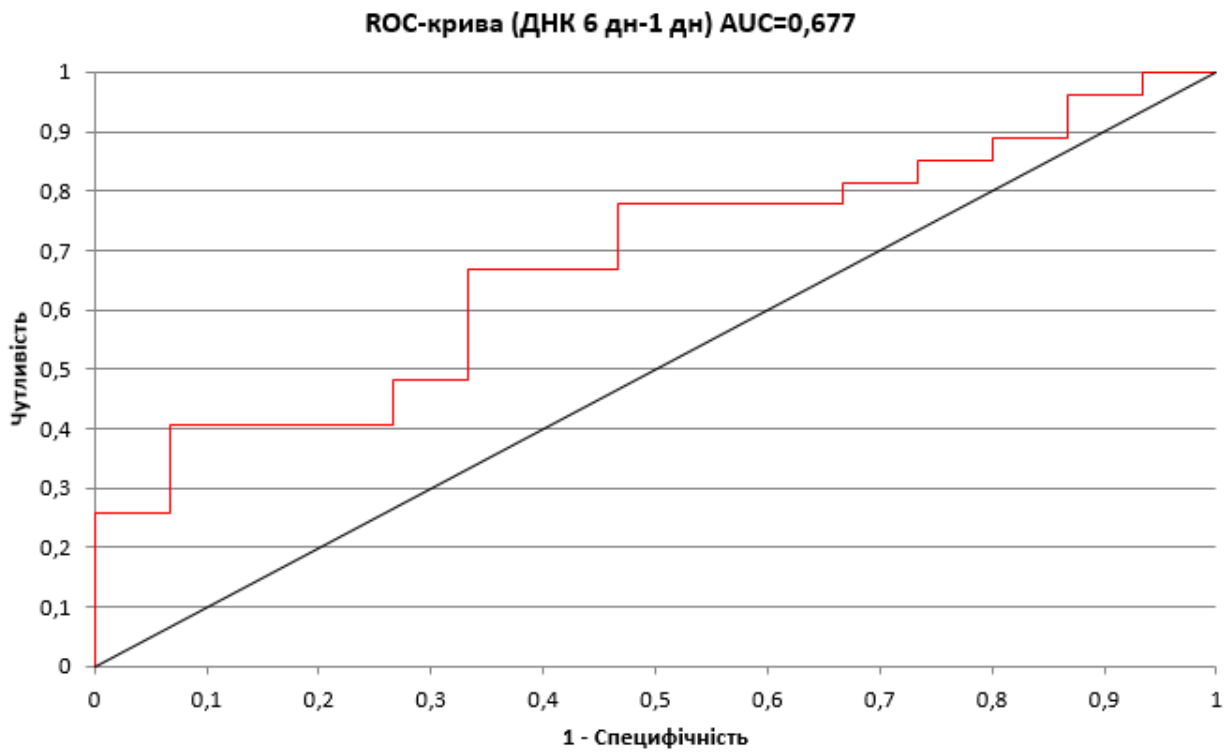


Рис. 5.9. ROC-аналіз для динаміки ДНК на госпітальному етапі для прогнозування розвитку серцево-судинних подій (комбінована точка: інфаркт міокарда, епізоди стенокардії та серцевої недостатності, які вимагали звернення за медичною допомогою та нові епізоди аритмії)

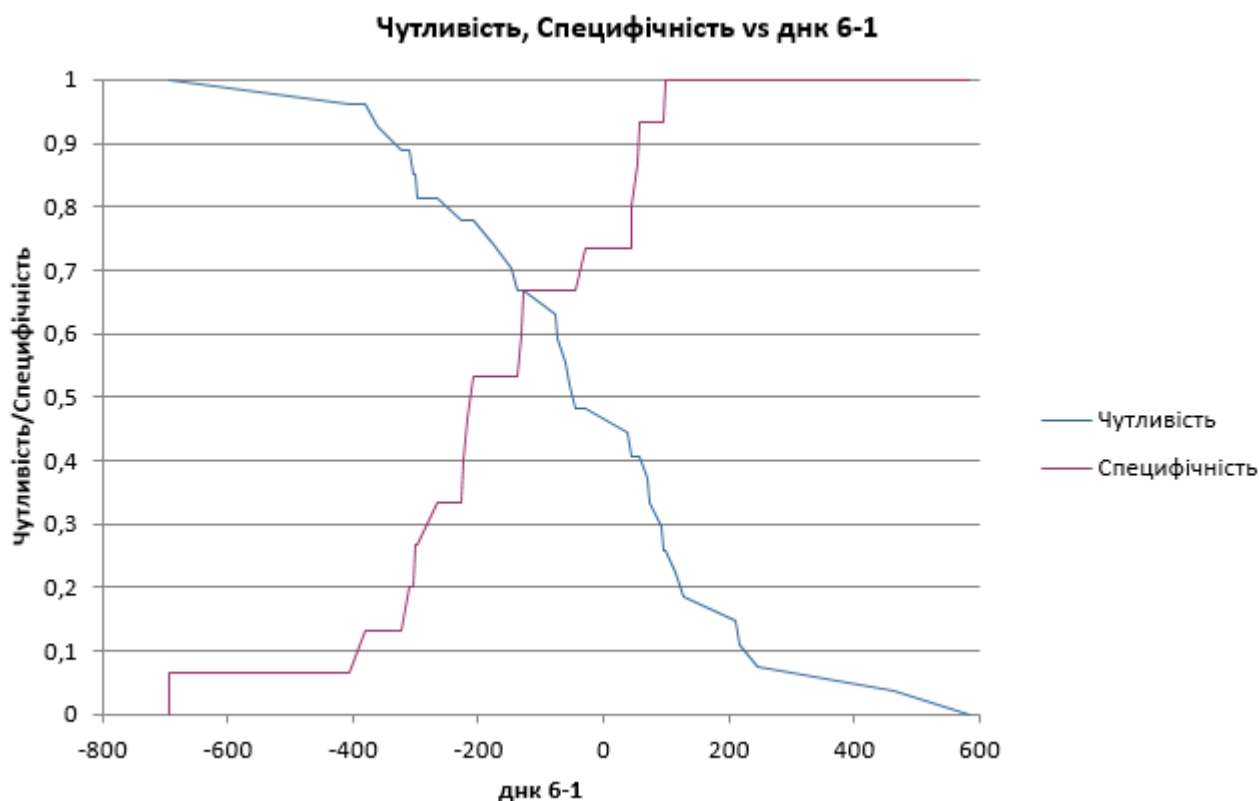


Рис. 5.10. Пересічення кривих чутливості та специфічності при розрахунку оптимального порогу відсічення при визначенні динаміки вДНК для прогнозування настання комбінованої клінічної події.

### **Висновки за розділом 5 Рівні вільної ДНК у пацієнтів з ГКСбеST та можливості її використання для прогнозування клінічних виходів**

Таким чином, рівні та динаміка вДНК у пацієнтів з ГКСбеST не пов'язані з такими параметрами як стать, вік, найпоширеніші супутні захворювання та стани, показники гемодинаміки та електрокардіографічні зміни на момент госпіталізації, результатами більшості лабораторно-інструментальних досліджень та заключним діагнозом. Також було виявлено, що наявність інаерсії зубця Т на ЕКГ при госпіталізації асоціюється з більш низьким рівнем вДНК у 1й день ( $p=0,027$ ).

Було виявлено, що пацієнти, які мали інфаркт міокарда мали статистично достовірно вищий рівень вДНК у 1й день госпіталізації. Цей факт, а також

літературні дані дозволили використовувати вДНК як маркер кількісної оцінки активності цитолізу у пацієнтів з ГКСбеST. П

Збільшення вільної ДНК на  $\geq 59$  нг/мл протягом госпітального етапу у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST може слугувати маркером для виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (мається на увазі комбінована точка: інфаркт міокарда, епізоди стенокардії та серцевої недостатності, які вимагали звернення за медичною допомогою та нові епізоди аритмії) після виписки зі стаціонару.

**Матеріали даного розділу наукової роботи відображено у наступних публікаціях:**

1. Ханюков О. О. Прогнозування віддалених клінічних виходів за допомогою додаткових біохімічних маркерів у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – №2. – С. 307-314. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
2. Ханюков О. О. Гострий коронарний синдром без елевації ST та фібриляція передсердь: особливості ішемії та цитолізу / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Матеріали XIII НПК Всеукраїнської асоціації аритмологів з міжнародною участю. – 2023. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
3. Щукіна О. С. Стенодова доповідь Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел,*

*планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*

Також було отримано патент на корисну модель №128708 дата публікації відомості про видачу патента 10.10.2018, бюлетень № 19.

## РОЗДІЛ 6

### ПОКАЗНИКИ PWV У ПАЦІЄНТІВ З ГКСbeST ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

PWV може коливатись та залежати від низки факторів: віку, наявності хронічних захворювань та станів, постійного прийому препаратів, артеріального тиску, тощо. Було проведено оцінку взаємозв'язку між показниками PWV та основними характеристиками групи.

Європейське товариство кардіологів у своїх рекомендаціях 2018 року по лікуванню АГ назвало підвищення PWV більше за 10 м/с критерієм ураження судин як органів-мішеней. Саме тому було обрано рівень PWV 10 м/с для вивчення як прогностичного фактору. Відповідно, пацієнти були розділені на 2 групи, в залежності від PWV: з PWV меншою 10 м/с (PWV <10 м/с) та PWV більшою за 10 м/с (PWV >10 м/с).

*Таблиця 6.1*

#### Показник PWV в залежності від статі

Група	Чоловіки	Кількість чоловіків	p (чоловіки vs жінки)	Жінки	Кількість жінок
PWV >10 м/с	10,7 [10,45; 10,9]	11 (50%)	0,39	10,5 [10,3; 11]	11 (50%)
PWV <10 м/с	8,2 [7,9; 8,8]	34 (57,8%)	0,057	8,65 [8,175; 9,375]	24 (42,2%)

Як можна побачити у таблиці 6.1 група чоловіків та жінок була подібна за показниками PWV. Звертає на себе увагу, що жінки з нормальним рівнем PWV мали тенденцію до вищої PWV.



Таблиця 6.2

## Рівні PWV в залежності від віку

Вікові групи	PWV >10 м/с		PWV <10 м/с	
	Кількість пацієнтів	Me [Q1;Q3]	Кількість пацієнтів	Me [Q1;Q3]
40-49 років	1 (4,6%)	НЗ	7 (11,9%)	8,7 [8,2;8,8]
50-59 років	6 (27,3%)	10,8 [10,6;10,9]	13 (22,1%)	8,4 [8;9,3]
60-69 років	5 (22,6%)	10,4 [10,4; 10,5]	21 (37,1%)	8,2 [7,8;9,2]
70-79 років	6 (27,3%)	10,9 [10,3;11]	12 (20,4%)	8,6 [8,2;9,2]
≥80 років	4 (18,2%)	10,9 [10,2;11,7]	5 (8,5%)	8,8 [8,6;9,6]

Середній вік у групі з підвищеною PWV був дещо вищим, ніж за нормальної PWV (69 [55,3;77,8] р. проти 63,5 [55,3;70,8] р.), але ця різниця не була статистично значущою ( $p=0,077$ ). Таблиця 6.2 демонструє характеристику груп за віком та наявністю підвищеної PWV. Різниця між віковими групами не була статистично значущою ( $p=0,538$ ).

Таблиця 6.3

## Анамнестична характеристика груп

Параметр	PWV >10 м/с	PWV <10 м/с	p (PWV >10 м/с vs PWV <10 м/с)

АГ	18 (81,9%)	46 (78,2%)	0,803
ПКС	6 (27,3%)	14 (23,8%)	0,773
ХСН	11 (50%)	25 (42,5%)	0,58
ФП	5 (22,8%)	14 (23,8%)	0,895
ЦД 2 тип	3 (13,7%)	9 (15,3%)	0,834

Таблиця 6.3 демонструє, що не було виявлено зв'язку між захворюваннями, станами та факторами та рівнем PWV. Відсутність асоціації між АГ та наявністю підвищення PWV може бути пояснена тим, що існує інші захворювання та стани, які можуть супроводжуватись збільшенням PWV, а ефективний та тривалий контроль артеріального тиску у пацієнтів з АГ допомагає нормалізувати PWV.

Таблиця 6.4

#### Оцінка ризику пацієнтів згідно шкали GRACE в залежності від PWV

Показники	PWV >10 м/с	PWV <10 м/с
Середній бал*	137 [107.8; 159.3]	126 [102.3; 146]
Низький ризик ( $\leq 108$ балів), пацієнтів (%)	6 (27%)	16 (28.6%)
Середній ризик (109-140 балів), пацієнтів (%)	6 (27%)	21 (35.7%)
Високий ризик ( $\geq 141$ бала), пацієнтів (%)	10 (46%)	21 (35.7%)

Примітка. \* -  $p = 0,173$ .

Таблиця 6.5

**Гемодинамічні показники на момент госпіталізації в залежності від  
PWV**

<b>Гемодинамічні показники</b>	<b>PWV &gt;10 м/с</b>	<b>p (PWV &gt;10 м/с vs PWV &lt;10 м/с)</b>	<b>PWV &lt;10 м/с</b>
САТ, мм рт.ст.	145 [132,5;157,5]	0,098	140 [120;150]
ДАТ, мм рт.ст.	80 [80;90]	0,25	85 [80;90]
ЧСС, уд./хв	79,5 [70,5;83,5]	0,47	78 [70;86]

Показники за шкалою GRACE (талиця 6.4) та параметри гемодинаміки (талиця 6.5) були подібні у групі з підвищеною та нормальною PWV.

*Таблиця 6.6*

**Кількість пацієнтів з гострою серцевою недостатністю (за  
класифікацію Killip) на момент госпіталізації в залежності від PWV**

<b>Показник</b>	<b>PWV &gt;10 м/с</b>	<b>PWV &lt;10 м/с</b>
Killip I	20 (91%)	52 (89,8%)
Killip II	2 (9%)	5 (8,5%)
Killip III	0	1 (1,7%)

Було проведено аналіз зв'язку між наявністю підвищеного рівня PWV та наявністю гострої серцевої недостатності при госпіталізації. Отриманий критерій  $\chi^2$  Пірсона продемонстрував відсутність асоціації між патологічною PWV та проявами гострої серцевої недостатності у пацієнтів з ГКСбеСТ ( $p=0,868$ ) (талиця 6.6).

*Таблиця 6.7*

**Електрокардіографічні прояви ГКСбеST ЕКГ-зміни на момент госпіталізації в залежності від рівня PWV**

<b>Показник</b>	<b>PWV &gt;10 м/с</b>	<b>р (PWV &gt;10 м/с vs PWV &lt;10 м/с)</b>	<b>PWV &lt;10 м/с</b>
Депресія ST	17 (77,4%)	0,156	38 (64,6%)
Інверсія Т	9 (41%)	0,39	30 (51%)

ЕКГ-зміни на момент госпіталізації мали подібну поширеність у групах з нормальною та підвищеною PWV (табл 6.7).

*Таблиця 6.8*

**Заключні діагнози у групах в залежності від PWV**

<b>Групи</b>	<b>Q інфаркт міокарду</b>	<b>неQ інфаркт міокарду</b>	<b>Нестабільна стенокардія</b>
PWV >10 м/с	2 (9%)	15 (68.5%)	5 (22.5%)
PWV <10 м/с	2 (3.4%)	42 (72.8%)	14 (23.8%)

При попередньому аналізі співвідношення діагнозів при виписці та PWV не було виявлено розбіжностей між групами. Для підтвердження відсутності відмінності між групами (таблиця 6.8) було розраховано критерій  $\chi^2$  Пірсона для довільних таблиць, який свідчить про відсутність зв'язку між PWV та заключними діагнозами ( $p=0,268$ ), але була виявлена тенденція, що пацієнти з підвищеною PWV частіше мали заключний діагноз Q інфаркт міокарду. Це можна розцінювати як підтвердження можливості використання PWV як маркера прогнозування неблаприятного виходу гострого коронарного синдрому.

## Показники ФВ лівого шлуночка в залежності від PWV

Групи	ФВ <40%	ФВ 40-49%	ФВ ≥50%
PWV >10 м/с	2 (9,1%)	2 (9,1%)	18 (81,8%)
PWV <10 м/с *	4 (6,8%)	10 (17%)	41 (76,2%)

Примітка: \* - 3 пацієнтам не було проведено ЕхоКГ.

Критерій  $\chi^2$  Пірсона для довільних таблиць, який був розраховано для виявлення достовірності відмінностей між групами, свідчить про недостовірність різниці між групами та незначущість зв'язку PWV на ФВ ( $p=0,563$ ) (таблиця 6.9).

## Основні біохімічні показники в залежності від PWV

Біохімічні показники	PWV >10 м/с	p (PWV >10 м/с vs PWV <10 м/с)	PWV <10 м/с
Тропонін	0,03 [0,012;0,084]	0,43	0,038 [0,009;0,092]
Креатинін	96 [85,1;105,7]	0,34	97,1 [88,8;108,3]
ШКФ	66,9 [52,6;74,3]	0,23	60,9 [48,2;71,7]
Загальний холестерин	4,6 [3,8;5,7]	0,46	4,7 [3,8;5,74]
ЛПНЩ	2,51 [1,75;3,26]	0,3	2,66 [1,92;3,38]
Тригліцериди	1,28 [1,045;1,715]	0,48	1,33 [1,113;1,483]
Д-димер	515,9 [262;897,75]	0,1	393,5 [333,75;583,25]

Була помічена тенденція, що пацієнти з підвищеною PWV мали більш високий рівень Д-димеру ( $p=0,1$ ) (талиця 6.10). Для більш детального аналізу було виділено підгрупу пацієнтів з підвищеним рівнем Д-димеру. У підгрупі пацієнтів з  $PWV >10$  м/с рівень Д-димеру був достовірно вищим (619,5 [448,25;1362]), ніж у групі з нормальною PWV (437 [360,75;633,75]) ( $p=0,044$ ).

Таблиця 6.11

**Показники ІА на 1<sup>й</sup> та 6<sup>й</sup> день госпіталізації в залежності від рівня PWV**

	PWV >10 м/с	p (PWV >10 м/с vs PWV <10 м/с)	PWV <10 м/с
ІА 1 день, УО/мл	0,458 [0,407;0,503]	0,34	0,451 [0,387;0,498]
ІА 6 день, УО/мл	0,434 [0,414;0,499]	0,04	0,403 [0,349;0,469]

Таблиця 6.11 демонструє, що пацієнти з підвищеною PWV мали тенденцію до більш тривалої ішемії, відповідно до рівня ІА, протягом госпітального періоду. Хворі з  $PWV >10$  м/с мали статистично більш високий рівень ІА на 6й день госпіталізації ( $p=0,04$ ). Тобто, наявність у пацієнта PWV, що перевищує 10 м/с, може використовуватись для пролонгації та оптимізації антиішемічної терапії, у т.ч. включення метаболічної терапії, з метою впливу на можливу ішемію у пацієнтів з ГКСбеST на госпітальному етапі. Жоден з пацієнтів, незалежно від рівня PWV, не виказував ангінозні скарги на момент виписки. Цей тезис підтверджується дослідженням Das PR et al., які виявили, що PWV при ГКСбеST може використовуватись для виявлення пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику та тих, які потребують використання ранньої інвазивної стратегії [113].

Таблиця 6.12

**Рівні вільної ДНК на 1<sup>й</sup> та 6<sup>й</sup> день госпіталізації в залежності від  
рівня PWV**

	<b>PWV &gt;10 м/с</b>	<b>p</b> (PWV >10 м/с vs PWV <10 м/с)	<b>PWV &lt;10 м/с</b>
ДНК 1 день, мкг/мл	488 [312,5;698]	0,022	314 [237,3;448.5]
p (ДНК 1 день vs ДНК 6 день)	0,64	НЗ	0,771
ДНК 6 день, мкг/мл	481 [419,8;693]	0,039	282 [230;367]

Аналіз рівня вільної ДНК у плазмі крові продемонструвало, що пацієнти з підвищеною PWV мали більш високий рівень цитолізу як на момент госпіталізації (p=0,022) так і у пізньому госпітальному періоді (p=0,039) (талиця 6.12). Ця знахідка може мати декілька пояснень. По-перше, пацієнти з підвищеною PWV мали більшу поширеність Q інфаркта міокарда, а отже і більш виражений некроз. З іншого боку, підвищення жорсткості артерій призводить до утяжеління ураження тканин та органів.

Таблиця 6.13

**Кількість пацієнтів, які мали підвищену артеріальну жорсткість у  
групах, в залежності від рівня PWV**

	<b>PWV &gt;10 м/с</b>	<b>p</b>	<b>PWV &lt;10 м/с</b>
Кількість пацієнтів, n (%)	17 (76.5%)	<0,001	6 (10,2%)

Закономірно, що у групі  $PWV > 10$  м/с була більша кількість пацієнтів, які підпадають мають підвищену артеріальну жорсткість. Одночасно звертає на себе увагу, що у групі пацієнтів з нормальним рівнем  $PWV$  кожен десятий мав підвищену артеріальну жорсткість.

Проаналізовані результати демонструють незначущість взаємозв'язку між  $PWV$  та проаналізованими факторами та параметрами стать, вік, анамнестичні дані, гемодинамічні показники, ЕКГ-зміни, біохімічні показники, але наявність прогностичного потенціалу для оцінки госпітального перебігу ГКСбеСТ.

### **Висновки за розділом 6 Показники $PWV$ у пацієнтів з ГКСбеСТ та її прогностичне значення**

Для оцінки прогностичних можливостей  $PWV$  пацієнтів було розділено на групи з нормальною  $PWV$  ( $< 10$  м/с) та підвищеною  $PWV$  ( $\geq 10$  м/с) згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2018 року.

Більшість клінічних параметрів, як то стать, вік, найпоширеніші супутні захворювання та стани, показники гемодинаміки та електрокардіографічні зміни на момент госпіталізації, результати більшості лабораторно-інструментальних досліджень та заключний діагноз є подібними у пацієнтів з нормальною та підвищеною  $PWV$ .

Було з'ясовно, що наявність швидкості пульсової хвилі, яка дорівнює або перевищує 10 м/с, асоціюється з більш тривалими та інтенсивними ішемією та протромботичною відповіддю у хворих з ГКСбеСТ. Це допоможе окреслити осіб, які мають більший ризик тяжчого перебігу ГКСбеСТ, та індивідуалізувати їх терапію та рекомендації з метою первинної та вторинної профілактики ГКС.

**Матеріали даного розділу наукової роботи відображено у наступних публікаціях:**



1. Щукіна О. С. Features of the clinical course of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the indicator of the pulse wave velocity / Олена Щукіна. // Art of Medicine. – 2022. – №1. – С. 109–114. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
2. Щукіна О. С. Стендова доповідь "Динаміка показників жорсткості судинної стінки у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST" / Олена С. Щукіна. // НПК Актуальні питання професійних захворювань в Україні 17-18 вересня, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
3. Швидкість пульсової хвилі у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST. // Матеріали НПК Актуальні питання внутрішньої медицини, 20-21 травня 2020 року, м. Дніпро. – 2020, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
4. Щукіна О. С. Стендова доповідь Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Враховуючи, що рівні КППГ можуть підвищуватись як внаслідок старіння, хронічних захворювань та станів, так і у відповідь на гострі захворювання та процеси. Було проведено аналіз для визначення рівня КППГ, який можна використати як маркер для прогнозування госпітального виходів. McNair et al. у своєму дослідженні пацієнтів з ГКСбеST продемонстрували, що пацієнти з ГКСбеST мали більш високий рівень КППГ у порівнянні з контрольною групою ( $1192.5 \pm 82.6$  ng/mL versus  $669.4 \pm 47.9$  ng/mL) [114]. Також у цьому ж дослідженні було доведено прямий кореляційний зв'язок між рівнем КППГ та кількістю уражених коронарних [114]. Обмеженням цього дослідження було включення пацієнтів виключно чоловічої статі у віці 50-70 років [114].

Bayarsaikhan, G. et al. вивчали динаміку КППГ у пацієнтів, які перенесли ГКС [115]. Вони вивчали КППГ на госпітальному етапі та протягом 3 місяців після перенесеного інфаркту міокарда. Bayarsaikhan, G. et al. Змогли визначити різні патерни динаміки КППГ у пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда та наголошують, що цей біомаркер може використовуватись для постгоспітального прогнозування [115]. На жаль, у рамках опублікованої статті не уточнюється тип інфаркту міокарду та клінічні виходи, які могли бути зпрогнозовані. КППГ широко використовуються як біомаркер для асоційованих із КППГ розладами, таких як ЦД, запалення та нейродегенеративні захворювання [115-118], і успішна діагностика за допомогою біомаркерів відіграє важливу роль у прийнятті рішень щодо лікування. Пацієнти з ГІМ мають ризик накопичення КППГ, і подальша смерть клітин є суттєвим фактором у розвитку їхнього захворювання [115, 118].

Hui Qiu et al. у своєму дослідженні показали, що підвищення рівня КППГ у пацієнтів з інфарктом міокарду (ІМ) корелює з гострою коронарною ішемією та може використовуватись як маркер для прогнозування перебігу ІМ [112]. У тому

же дослідженні автори наголошують, що одним з обмежень дослідження була відсутність аналізу взаємозв'язку між динамікою КППГ та клінічними виходами [112].

Так у представленій науковій роботі продемонстровано ефективність використання рівня КППГ у 1й день госпітального періоду як предиктора стійкої ішемії під час госпіталізації (згідно показників ІА та виявлення депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу ЕКГ), а також більш виражений цитоліз та протромботичну активність у пацієнтів з ГКСбеST.

К. Kiuchi et al. показали пряму кореляцію між підвищенням КППГ та ступенем стенозування коронарних артерій [119].

Hui Qiu et al. досліджували рівні КППГ у пацієнтів з ГКСзеST, але автори наголошують, що вони відстежували динаміку КППГ, але не клінічні виходи у постгоспітальному періоді [120].

Було виявлено можливість прогнозування de novo епізоду порушення ритму у пацієнтів, які перенесли ГКСбеST, за допомогою динаміки КППГ на госпітальному етапі.

Дослідження Kritsanee Maneewong показало, що діагностика NSTEMI не була покращена за допомогою комбінації сироваткового рівня ІМА через низьку чутливість цих двох біомаркерів [121].

У деяких дослідженнях також виявлено неможливість ІА діагностувати пацієнтів з NSTEMI. Вудковська та ін. припустили, що концентрація ІА не відрізняється від пацієнтів з гострим коронарним синдромом без інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST від пацієнтів з нестабільною стенокардією [122].

Крім того, Charpentier et al. також продемонстрували у великому когортному дослідженні пацієнтів, які були госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги з приводу болю в грудній клітці, що ІА не надає цінної інформації для діагностики ГКС [123].

ІА добре розрізняє пацієнтів з ішемічною та неішемічною хворобами [26], тобто може використовуватись як маркер виключення для ішемічних процесів.

Показано, що зміни концентрації ІА відбуваються під час ішемії, спричиненої коронарною ангіопластиком [26].

У наведеній науковій роботі ІА використовувався як спосіб оцінки активності ішемії у пацієнтів з ГКСбеST.

Дослідники показали, що ІА є незалежним предиктором короткострокових і довготермінових несприятливих результатів у пацієнтів із гострим болем у грудях [26]. Однак цей тест є відносно новим, і невизначеності залишаються [26].

ІА є простим, неінвазивним методом оцінки оксидативного стресу всіх пацієнтів у клінічній практиці, без інших запальних маркерів, таких як співвідношення нейтрофілів-лімфоцитів [124], ширина розподілу еритроцитів [125], натрійуретичний пептид плазми В-типу [126], лише ІА не може надати інформацію для клініцистів про запальні стани [30].

Модифіковані форми альбуміну, такі як модифікований ішемією альбумін, також мають прогностичну цінність у пацієнтів із захворюванням коронарних або периферичних артерій [127].

Мои Н. та співавтори дійшли до висновку, що позитивний результат ІА у пацієнтів з ГКС пов'язаний із збільшенням частоти MACE, але під час дослідження не було виявлено статистично значущої різниці в частоті серцевої смерті [128].

Так під час аналізу результатів наукової роботи було виявлено, що рівень  $IA \geq 0,471$  УО/мл є прогностичним маркером розвитку ІМ у постгоспітальному періоді та асоціюється з підвищенням ризик його виникнення у 3,7 разів ДІ [1,14; 11,72].

Lipri G та співавтори стверджують, що невелика кількість вДНК постійно циркулює у крові людини та дорівнює 2,5 до 27,0 нг/мл [55]. Після ІМ рівень вДНК збільшується в 50 разів порівняно зі здоровими особами контролю [48].

Якщо співставити дані 2 вищезгаданих досліджень, то можна отримати дані, що вДНК у разі ІМ повинна бути у межах 125-1350 нг/мл. Рівні вДНК у нашому дослідженні цілком підтверджують вищенаведену гіпотезу (талиця 1).

Таблиця 7.1

**Детальна характеристика рівня вДНК у динаміці у групі пацієнтів з ГКСбеST**

<i>Змінна</i>	<i>Середнє</i>	<i>Мінімум</i>	<i>Q1</i>	<i>Медіана</i>	<i>Q3</i>	<i>Максимум</i>
<b>вДНК 1 дн, нг/мл</b>	461	32	268,8	369	555	1 471
<b>вДНК 6 дн, нг/мл</b>	429	66	271,5	326	562,5	1 150

Нещодавно вДНК стала важливим біомаркером серцево-судинних захворювань (ССЗ), що має потенційне прогностичне та діагностичне значення [47].

Сui М. та співавтори стверджують, що вДНК може бути цінним маркером для діагностики та прогнозування тяжкості уражень коронарних артерій і стратифікації ризику при ГКС [65].

Результати наукової роботи демонструють, що динаміка вДНК у пацієнтів з ГКСбеST може використовуватись для прогнозування ІМ та комбінованої клінічної події (інфаркт міокарда, епізод стенокардії, який вимагав звернення за медичною допомогою, порушення ритму та епізод СН, який вимагав звернення за медичною допомогою) у постгоспітальному етапі.

В Роттердамському дослідженні [130], що включало 2835 практично здорових осіб, ризик серцево-судинних захворювань підвищувався зі зростанням PWV [131]. Пороговим значенням для виявлення підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень визнана величина  $PWV \geq 10$  м/с [91]. Саме тому у представленій науковій роботі було розділено пацієнтів за цим рівнем PWV.

$PWV \geq 10$  м/с може використовуватись як маркер для пролонгації та/або оптимізації антиішемічної терапії, у т.ч. включення метаболічної терапії, з метою впливу на можливу ішемію у пацієнтів з ГКСбеST на госпітальному етапі. Цей

тезис підтверджується дослідженням Das PR et al., які виявили, що PWV при ГКСбеСТ може використовуватись для виявлення пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику та тих, які потребують використання ранньої інвазивної стратегії [113].

Отримано дані, що приналежність пацієнтів до тих, хто має підвищену PWV, більшу за 10 м/с, є свідченням більш вираженої ішемії та цитолізу у разі госпіталізації з приводу ГКСбеСТ.

Враховуючи, що PWV визначалась після стабілізації стану пацієнтів для уникнення отримання показників, спотворених внаслідок нестабільної гемодинаміки, то PWV може бути рекомендована для визначення на амбулаторному етапі сімейними лікарями. Це впровадження може допомогти як сімейним лікарям з точки зору об'єктивізації негативного впливу АГ, а особливо неконтрольованої АГ, на судини хворого, так і лікарям-кардіологам стаціонарної ланки для оптимізації терапії: антитромботичної, антиішемічної, у т.ч. метаболічної.

PWV є показником, залежним від, насамперед від рівня АТ, і режиму лікування. Саме застосування антигіпертензивних препаратів, а також об'єм та ступінь ефективності антигіпертензивної терапії могли вплинути на PWV у постгоспітальному етапі, що завадило PWV стати маркером для постгоспітального прогнозування у пацієнтів, які перенесли ГКСбеСТ. Також слід пам'ятати, що існують фактори, окрім АГ, які можуть впливати на показники ЖА.

У свою чергу КПП, ІА, вДНК виявились більш незалежними від досліджуваних факторів у прогнозуванні постгоспітальних виходів у пацієнтів після ГКСбеСТ.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлено особливості клінічного перебігу ГКС без елевації сегмента ST: ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> асоціювалось з більш високими рівнями ішемізованого альбуміну у 1<sup>й</sup> день надходження до стаціонару ( $p=0,023$ ); пацієнти, у яких стався інфаркт міокарда, мали вищий рівень вільної ДНК при госпіталізації ( $p=0,022$ );
2. Рівень кінцевих продуктів глікації у 1<sup>й</sup> день госпіталізації був асоційований з розвитком ішемії міокарда на госпітальному етапі ( $p=0,009$ ). Показник кінцевих продуктів глікації  $\geq 0,154$  мг/мл у 1 день госпіталізації був пов'язаний з підвищенням ризику виникнення депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу на 6<sup>й</sup> день перебування у стаціонарі у 8 [0,8; 78,5] разів та збільшенням ішемізованого альбуміну на 6<sup>й</sup> день госпіталізації у 4,5 [1,7; 11,6] рази. Зростання рівню кінцевих продуктів глікації у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST протягом госпіталізації асоціювалося з de novo епізодом порушення серцевого ритму у постгоспітальному періоді ( $p=0,035$ ): шанс виникнення аритмії підвищувався у 15,5 разів [2; 128,6];
3. Визначення ішемізованого альбуміну у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST у 1 день госпіталізації дозволяє прогнозувати розвиток ІМ після виписки ( $p=0,018$ ): рівень ішемізованого альбуміну  $\geq 0,471$  УО/мл на початку госпіталізації супроводжувався підвищенням шансів виникнення ІМ у 3,7 разів [1,14; 11,72];
4. Збільшення показника вільної ДНК на госпітальному етапі у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST асоціювалося з розвитком ІМ у подальшому ( $p=0,037$ );
5. Показник швидкості пульсової хвилі більше за 10 м/с був пов'язаний з тяжчим клінічним перебігом ГКС без елевації сегмента ST на госпітальному етапі: значним цитолізом ( $p<0,05$ ) та ішемією ( $p<0,05$ ).

6. Отримано дані щодо можливості використання додаткових маркерів у стратифікації ризиків серцево-судинних подій у хворих з ГКС без елевації сегмента ST: кінцевих продуктів глікації для прогнозування госпітальних та постгоспітальних подій, ішемізованого альбуміну та вільної ДНК – для постгоспітальних подій, швидкості пульсової хвилі – для тяжкості клінічного перебігу на госпітальному етапі відповідно.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з ГКС без елевації сегмента ST, які мають рівень кінцевих продуктів глікації у 1й день госпіталізації 0,154 мг/мл та більше, при призначенні лікування слід ураховувати більшу вірогідність виникнення депресії сегмента ST при холтеровському моніторингу та підвищення ішемізованого альбуміну на 6 й день госпіталізації.
2. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST, у яких відбулось підвищення кінцевих продуктів глікації протягом госпіталізації, мають підвищений ризик нових епізодів порушень серцевого ритму на постгоспітальному етапі.
3. При рівні ішемізованого альбуміну у 1й день госпіталізації  $\geq 0,471$  УО/мл та/або відхиленні показника вільної ДНК на  $>-77$  нг/мл у динаміці у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST слід враховувати наявність підвищеного ризику виникнення повторного ГКС з розвитком інфаркту міокарда.
4. Збільшення вільної ДНК на 59 нг/мл і більше на госпітальному етапі у хворих з ГКС без елевації сегмента ST може використовуватись для прогнозування підвищеного ризику виникнення серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, епізоди стенокардії та серцевої недостатності, які вимагали звернення за медичною допомогою та нові епізоди аритмії) після виписки зі стаціонару.
5. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST та показником швидкості пульсової хвилі  $\geq 10$  м/с будуть мати більш тяжчий клінічний перебіг захворювання: виражену ішемію та цитоліз протягом госпітального етапу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Benjamin E, Virani S, Callaway C, Chamberlain A, Chang A, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. DOI: 10.1080/10641963.2018.1506471
2. Hannah Ritchie, Fiona Spooner and Max Roser (2018) - "Causes of death". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/causes-of-death'
3. Сайт Центру громадського здоров'я України. – 2021. – Режим доступу до
4. Lippi G, Plebani M. Biomarker research and leading causes of death worldwide: a rather feeble relationship. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1691 – 3
5. Устінов О. В. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST: спеціалізована допомога / О. В. Устінов. // Український медичний часопис. – 2016. – №21. – С. 1–3.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660, [HYPERLINK https://pubs.ascp.org/doi/10.1177/0885066607305214](https://pubs.ascp.org/doi/10.1177/0885066607305214)
7. Kasajima H, Cavigza M, Skarceva A, Galimzina M, Otravina E, Zingolov M, et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1727 – 37.
8. Cervellin G, Lippi G. Of MIs and men – a historical perspective on the diagnostics of acute myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:535 – 43.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the universal definition of myocardial infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020 – 35.

10. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al; Study group on biomarkers in cardiology of ESC working group on acute cardiac care. How to use highsensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252 – 7.

11. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs, Deepak L Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, Thierry Folliguet, Chris P Gale, Martine Gilard, Alexander Jobs, Peter Jüni, Ekaterini Lambrinou, Basil S Lewis, Julinda Mehilli, Emanuele Meliga, Béla Merkely, Christian Mueller, Marco Roffi, Frans H Rutten, Dirk Sibbing, George C M Siontis, Mohammed Chettibi, Hamlet G Hayrapetyan, Bernhard Metzler, Ruslan Najafov, Valeriy I Stelmashok, Marc Claeys, Zumreta Kušljugić, Plamen Marinov Gatzov, Bosko Skoric, Georgios Panayi, Martin Mates, Rikke Sorensen, Khaled Shokry, Toomas Marandi, Olli A Kajander, Philippe Commeau, Alexander Aladashvili, Steffen Massberg, Dimitrios Nikas, Dávid Becker, Ingibjörg J Guðmundsdóttir, Aaron J Peace, Roy Beigel, Ciro Indolfi, Nazipa Aidargaliyeva, Shpend Elezi, Medet Beishenkulov, Aija Maca, Olivija Gustiene, Philippe Degrell, Andrew Cassar Maempel, Victoria Ivanov, Peter Damman, Sasko Kedev, Terje K Steigen, Jacek Legutko, João Morais, Dragos Vinereanu, Dmitry Duplyakov, Marco Zavatta, Milan Pavlović, Marek Orban, Matjaž Bunc, Borja Ibañez, Robin Hofmann, Oliver Gaemperli, Yassin Bani Marjeh, Faouzi Addad, Eralp Tutar, Alexander Parkhomenko, Nina Karia, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

12. Abela M.A. (2014) Biomarker guided approach in heart failure. *Malta Med. J.*, 26(3): 46–51.

13. Sofidis G, Otountzidis N, Stalikas N, Karagiannidis E, Papazoglou AS, Moysidis DV, et al. Association of GRACE Risk Score with Coronary Artery Disease Complexity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 May 20;10(10):2210

14. Collet, J., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., Roffi, M., Rutten, F., Sibbing, D., Siontis, G., Kastrati, A., Mamas, M., Aboyans, V., Angiolillo, D., Bueno, H., Bugiardini, R., Byrne, R., Castelletti, S., Chieffo, A., Cornelissen, V., Crea, F., Delgado, V., Drexel, H., Gierlotka, M., Halvorsen, S., Haugaa, K., Jankowska, E., Katus, H., Kinnaird, T., Kluin, J., Kunadian, V., Landmesser, U., Leclercq, C., Lettino, M., Meinila, L., Mylotte, D., Ndrepepa, G., Omerovic, E., Pedretti, R., Petersen, S., Petronio, A., Pontone, G., Popescu, B., Potpara, T., Ray, K., Luciano, F., Richter, D., Shlyakhto, E., Simpson, I., Sousa-Uva, M., Storey, R., Touyz, R., Valgimigli, M., Vranckx, P., Yeh, R., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., Roffi, M., Rutten, F., Sibbing, D. and Siontis, G., 2020, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 42(14), pp.1289-1367. DOI: 10,1093/eurheartj/ehaa575

15. Петюніна О. В., Копиця М. П., Вишневіська І. Р. Біомаркер ST2 при серцево-судинній патології. *Ukrainian Medical Journal*. 2018. Т. 2, № 2. URL: <https://doi.org/10,32471/umj.1680-3051.124.125212>.

16. Tkachenko VA, Skoromnaya AS, Muhammad M, ZabidaAbdunaser AM. Konechnyie produkty glikirovaniya v norme i pri serdechno-sosudistoy patologii. Tezi dopovidey XI Mizhnarodnoyi konferentsiyi molodih uchenih Biologiya: vid molekuli do biosferi; Kharkiv; 2016. s. 42-43. Dostupno: [http://repo.dma.dp.ua/2325/1/tkachenko\\_tezy.pdf](http://repo.dma.dp.ua/2325/1/tkachenko_tezy.pdf).

17. Шевцова А. І. Кінцеві продукти глікування та їхні рецептори при серцево-судинних захворюваннях / А. І. Шевцова, В. А. Ткаченко. // Журнал Гродненського державного медичного університету Білорусі. – 2019. – С. 11–16.
18. Lingelbach LB, Mitchell AE, Rucker RB, Mc Donald RB. Accumulation of advanced glycation end-products in aging male Fischer 344 rats during long-term feeding of various dietary carbohydrates. *J. Nutr.* 2000;130(5):1247-1255. doi: 10,1093/jn/130,5.1247
19. Petrica L, Vlad A, Gluhovschi G, Gadalean F, Dumitrascu V, Vlad D, Popescu R, Velciov S, Gluhovschi C, Bob F, Ursoniu S, Petrica M, Jianu DC. Glycated peptides are associated with the variability of endothelial dysfunction in the cerebral vessels and the kidney in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *J. Diabetes Complications.* 2015;29(2):230-237. doi: 10,1016/j.jdiacomp.2014.11.014.
20. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49(9):1535-1541. doi: 10,1007/s00726-017-2464-8. [<https://health-ua.com/article/46372-kntcev-produkti-glkuvannya-tahn-retceptori-prisertcevosudinnih-zahvoryuvann>]
21. McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007 Mar;20(3):242-7. doi: 10,1016/j.amjhyper.2006.08.009. PMID: 17324733.
22. Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro B, Paradela-Dobarro B, Grigorian-Shamagian L, García-Acuña J, Aguiar-Souto P, et al. Fluorescent Advanced Glycation End Products and Their Soluble Receptor: The Birth of New Plasmatic Biomarkers for Risk Stratification of Acute Coronary Syndrome. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e74302. DOI: 10,1371/journal.pone.0074302.
23. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(3):243-249. doi: 10,2174/1570161118666200421142542. PMID: 32316894

24. Zieman S., Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest. Heart Fail.* 2004; 10: 144—9. DOI: 10,1111/j.1527-5299.2004.03223.x
25. Domenico Corica, Giorgia Pepe, Monica Currò, Tommaso Aversa, Angelo Tropeano, Riccardo Ientile, Malgorzata Wasniewska, Methods to investigate advanced glycation end-product and their application in clinical practice, *Methods*, Volume 203, 2022, Pages 90-102, ISSN 1046-2023, <https://doi.org/10,1016/j.ymeth.2021.12.008>.
26. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(4):333-41. doi: 10,2133/dmpk.24.333. PMID: 19745560,
27. Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, Shah HN, Trivedi AP, Haridas N. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2015 Oct-Dec;4(4):570-5. doi: 10,4103/2249-4863.174295. PMID: 26985418; PMCID: PMC4776611.
28. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141(6): 985-91.
29. Wu AH. The role of cardiac troponin in the recent redefinition of acute myocardial infarction. *Clin Lab Sci.* 2004 Winter;17(1):50-2. PMID: 15011981.
30. Balta S, Alemdar R, Erdogan S, Demir M, Ozturk C, Celik T. Ischemia modified albumin in cardiovascular disease. *Am J Emerg Med.* 2016 Aug;34(8):1699. doi: 10,1016/j.ajem.2016.05.030, Epub 2016 May 14. PMID: 27236854
31. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem.* 1997;272(33):20313-6
32. Combinatorial Determination of Ischemia Modified Albumin and Protein Carbonyl in the Diagnosis of NonST-Elevation Myocardial Infarction / Kritsane

Maneewong, Titiporn Mekrungruangwong, Saowanee Luangaram, Tomon Thongsri, Sarawut Kumphune // *Ind J Clin Biochem* (Oct-Dec 2011) 26(4):389-395 DOI 10.1007/s12291-011-0118-2.

33. Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, Ozcan O, Cebeci BS, Cingozbay BY, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis.* 2007;18(5):367-73.

34. Balta S, Aparci M, Demir M, Ozturk C, Celik T. Ischemia-modified albumin in patients with seizure. *Am J Emerg Med* 2014 Oct;32(10):1282

35. Van BE, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandart A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict longterm outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J.* 2010;159(4): 570-6.

36. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005;51(5):810-24.

37. Pantke U, Volk T, Schmutzler M, Kox WJ, Sitte N, Grune T. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(9-10):1080-6.

38. Turedi S, Cinar O, Yavuz I, Mentese A, Gunduz A, Karahan SC, et al. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. *J Nephrol.* 2010;23(3):335-40,

39. Melanson SF, Tanasijevic MJ. Laboratory diagnosis of acute myocardial injury. *Cardiovasc Pathol.* 2005;14(3):156-61.

40. Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2010, doi:[10.1016/ j.ijcard.2010.01.013](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.01.013)

41. Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2010, doi:[10.1016/ j.ijcard.2010.01.013](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.01.013)

42. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med.* 2010 Feb;28(2):170-6. doi: 10,1016/j.ajem.2008.10,038. PMID: 20159386.
43. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Gaze D, Collinson P, Carlos Kaski J. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal BIII non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol.* 2004 Nov;97(2):297-301. doi: 10,1016/j.ijcard.2004.05.042. PMID: 15458698.
44. Mehta MD, Marwah SA, Ghosh S, Shah HN, Trivedi AP, Haridas N. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2015 Oct-Dec;4(4):570-5. doi: 10,4103/2249-4863.174295. PMID: 26985418; PMCID: PMC4776611.
45. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med.* 2010 Feb;28(2):170-6. doi: 10,1016/j.ajem.2008.10,038. PMID: 20159386.
46. Uslu AU, Kucuk A, Balta S, Ozturk C, Arslan S, Tekin L, et al. The relation between ischemia modified albumin levels and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016;30,
47. Polina IA, Ilatovskaya DV, DeLeon-Pennell KY. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2020 Apr;503:145-150, doi: 10,1016/j.cca.2020,01.013. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31978408; PMCID: PMC7042038
48. Zemmour H, Planer D, Magenheimer J, Moss J, Neiman D, Gilon D, Korach A, Glaser B, Shemer R, Landesberg G, Dor Y, Non-invasive detection of human cardiomyocyte death using methylation patterns of circulating DNA, *Nat Commun* 9(1) (2018) 1443.



49. Jylhava J, Lehtimaki T, Jula A, Moilanen L, Kesaniemi YA, Nieminen MS, Kahonen M, Hurme M, Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: the Health 2000 Survey, *Atherosclerosis* 233(1) (2014) 268–71.
50. Breitbach S, Tug S, Simon P, Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology, *Sports Med* 42(7) (2012) 565–86.
51. Haller N, Helmig S, Taenny P, Petry J, Schmidt S, Simon P, Circulating, cell-free DNA as a marker for exercise load in intermittent sports, *PloS one* 13(1) (2018) e0191915.
52. Antonatos D, Patsilidakos S, Spanodimos S, Korkonikitas P, Tsigas D, Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1075 (2006) 278–81.
53. Destouni A, Vrettou C, Antonatos D, Chouliaras G, Traeger-Synodinos J, Patsilidakos S, Kitsiou-Tzeli S, Tsigas D, Kanavakis E, Cell-free DNA levels in acute myocardial infarction patients during hospitalization, *Acta Cardiol* 64(1) (2009) 51–7.
54. Teo YV, Capri M, Morsiani C, Pizza G, Faria AMC, Franceschi C, Neretti N, Cell-free DNA as a biomarker of aging, *Aging Cell* 18(1) (2019) e12890,
55. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cell-free DNA for diagnosing myocardial infarction: not ready for prime time. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(12):1895-901. doi: 10,1515/cclm-2015-0252. PMID: 25883207.
56. Moss J, Magenheim J, Neiman D, Zemmour H, Loyfer N, Korach A, Samet Y, Maoz M, Druid H, Arner P, Fu KY, Kiss E, Spalding KL, Landesberg G, Zick A, Grinshpun A, Shapiro AMJ, Grompe M, Wittenberg AD, Glaser B, Shemer R, Kaplan T, Dor Y, Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease, *Nat Commun* 9(1) (2018) 5068.
57. Aucamp J, Bronkhorst AJ, Badenhorst CPS, Pretorius PJ, The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature, *Biol Rev Camb Philos Soc* 93(3) (2018) 1649–1683.

58. McCarthy CG, Wenceslau CF, Goulopoulou S, Ogbi S, Baban B, Sullivan JC, Matsumoto T, Webb RC, Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats, *Cardiovascular research* 107(1) (2015) 119–30,
59. Wu B, Ni H, Li J, Zhuang X, Zhang J, Qi Z, Chen Q, Wen Z, Shi H, Luo X, Jin B, The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury After TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis, *Cell Physiol Biochem* 42(2) (2017) 713–728.
60. Tian Y, Kelly-Spratt KS, Kemp CJ, Zhang H, Mapping tissue-specific expression of extracellular proteins using systematic glycoproteomic analysis of different mouse tissues, *J Proteome Res* 9(11) (2010) 5837–47.
61. Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Akira S, Yamamoto A, Komuro I, Otsu K, Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure, *Nature* 485(7397) (2012) 251–5.
62. Jylhava J, Lehtimaki T, Jula A, Moilanen L, Kesaniemi YA, Nieminen MS, Kahonen M, Hurme M, Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: the Health 2000 Survey, *Atherosclerosis* 233(1) (2014) 268–71.
63. Jeong DW, Moon JY, Choi YW, Moon H, Kim K, Lee YH, Kim SY, Kim YG, Jeong KH, Lee SH, Effect of blood pressure and glycemic control on the plasma cell-free DNA in hemodialysis patients, *Kidney Res Clin Pract* 34(4) (2015) 201–6.
64. Antonatos D, Patsilidakos S, Spanodimos S, Korkonikitas P, Tsigas D. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1075:278 – 81. Ta Shimony A, Zahger D, Gilutz H, Goldstein H, Orlov G, Merkin M, et al. Cell free DNA detected by a novel method in acute ST-elevation myocardial infarction patients. *Acute Card Care* 2010;12:109 – 11

65. Cui M, Fan M, Jing R, Wang H, Qin J, Sheng H, et al. Cell-Free circulating DNA: a new biomarker for the acute coronary syndrome. *Cardiology* 2013;124:76 – 84.
66. Jing RR, Wang HM, Cui M, Fang MK, Qiu XJ, Wu XH, et al. A sensitive method to quantify human cell-free circulating DNA in blood: relevance to myocardial infarction screening. *Clin Biochem* 2011;44:1074 – 9.
67. Marzese DM, Hirose H, Hoon DS. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor-related DNA in cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13:827 – 44.
68. Chiu RW, Lo YM. Clinical applications of maternal plasma fetal DNA analysis: translating the fruits of 15 years of research. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:197 – 204.
69. Capoluongo E, Plebani M. Circulating fetal cell-free DNA and prenatal molecular diagnostics: are we ready for consensus ? *Clin Chem Lab Med* 2014;52:609 – 11.
70. Tong YK, Lo YM. Diagnostic developments involving cell-free (circulating) nucleic acids. *Clin Chim Acta* 2006;363:187 – 96.
71. Sigdel TK, Sarwal MM. Cell-free DNA as a measure of transplant injury. *Clin Transpl* 2012:201 – 5.
72. Danese E, Montagnana M, Fava C, Guidi GC. Circulating nucleic acids and hemostasis: biological basis behind their relationship and technical issues in assessment. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:766 – 73.
73. І.Я. Скрипкіна, О.Г. Кондратов, Л.О. Циба, Г.В. Панасенко, О.В. Ніколаєнко, А.М. Романенко, О.О. Колесник, Д.Є. Мордерер, К.А. Некрасов, В.І. Кашуба, С.О. Возіанов, І.Б. Щепотін, А.В. Риндич // *Наука та інновації*. — 2012. — Т. 8, № 6. — С. 60-66.
74. Agha G, Mendelson MM, Ward-Caviness CK, Joehanes R, Huan T, Gondalia R, Salfati E, Brody JA, Fiorito G, Bressler J, Chen BH, Ligthart S, Guarrera S, Colicino E, Just AC, Wahl S, Gieger C, Vandiver AR, Tanaka T, Hernandez DG,

Pilling LC, Singleton AB, Sacerdote C, Krogh V, Panico S, Tumino R, Li Y, Zhang G, Stewart JD, Floyd JS, Wiggins KL, Rotter JI, Multhaup M, Bakulski K, Horvath S, Tsao PS, Absher DM, Vokonas P, Hirschhorn J, Fallin MD, Liu C, Bandinelli S, Boerwinkle E, Dehghan A, Schwartz JD, Psaty BM, Feinberg AP, Hou L, Ferrucci L, Sotoodehnia N, Matullo G, Peters A, Fornage M, Assimes TL, Whitsel EA, Levy D, Baccarelli AA. Blood Leukocyte DNA Methylation Predicts Risk of Future Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2019 Aug 20;140(8):645-657. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039357. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31424985; PMCID: PMC6812683.

75. Navas-Acien A, Domingo-Relloso A, Subedi P, Riffo-Campos AL, Xia R, Gomez L, Haack K, Goldsmith J, Howard BV, Best LG, Devereux R, Tauqeer A, Zhang Y, Fretts AM, Pichler G, Levy D, Vasani RS, Baccarelli AA, Herreros-Martinez M, Tang WY, Bressler J, Fornage M, Umans JG, Tellez-Plaza M, Fallin MD, Zhao J, Cole SA. Blood DNA Methylation and Incident Coronary Heart Disease: Evidence From the Strong Heart Study. *JAMA Cardiol*. 2021 Nov 1;6(11):1237-1246. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2704. PMID: 34347013; PMCID: PMC8340006.

76. Chen C, Xu J, Huang F. Recent players in the field of acute myocardial infarction biomarkers: circulating cell-free DNA BIII microRNAs ? *Int J Cardiol* 2013;168:2956 –17.

77. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. MicroRNAs for diagnosing myocardial infarction. Advantages and limitations. *Int J Cardiol* 2013;168:4849 – 50,

78. Золотарьова Н. А., Гуненко І. І., Парасківа Д. Г. Швидкість поширення пульсової хвилі та її діагностичне значення при серцево-судинних захворюваннях. Огляд літератури та результати власних спостережень // Український терапевтичний журнал. — 2021. — No 3. — С. 81 — 86. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-81..>

79. Zhong Q, Hu M, Cui Y, Liang L, Zhou M, Yang Y et al. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An

Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;69(7):617-629. DOI [10,1177/0003319717742544/](https://doi.org/10.1177/0003319717742544/).

80. Amar J., Ruidavets J. B., Chamontin B. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19,N 3. — P. 381 — 387.

81. Safar M. *Macro- and Microcirculation in Hypertension.* — London: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — 151 p.

82. The European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* 2006. Vol.27. P.2588-2605.

83. Князькова І. І. Артеріальна ригідність як чинник ризику і лікувальна мішень при артеріальній гіпертензії / І. І. Князькова, А. В. Жадан, А. О. Несен. // *Артеріальна гіпертензія.* – 2017. – №1. – С. 5–14.

84. Mahmud A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension*. 2005 Vol.46 P.1118-1122.

85. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? / B. I. Levy, G. Ambrosio, A. R. Pries, H. A. Struijker-Boudier // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 735-740,

86. Сіренко Ю. М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря-кардіолога [Електронний ресурс] / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // *ЖУРНАЛ "Артеріальна гіпертензія"*. – 2009. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10136>.

87. Kim H, Kim S. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:41. DOI: [10,3389/fcvm.2019.00041](https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00041)

88. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraioli I, Schiavone D et al. Current assessment of pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2019;37(8):1547-1557. DOI 10,1097/HJH.0000000000002081

89. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

90. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87

91. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.

92. Жукова М. Ю. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття / М. Ю. Жукова. – Полтава, 2020,

93. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*. 2001;19,N 3:381-387.

94. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-490,
95. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605.
96. Lu Y, Zhu M, Bai B, Chi C, Yu S, Teliewubai J et al. Comparison of Carotid-Femoral and Brachial-Ankle Pulse-Wave Velocity in Association With Target Organ Damage in the Community-Dwelling Elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(2): e004168. DOI 10,1161/JAHA.116.004168] та у разі гіпертонії [Benjamin E, Virani S, Callaway C, Chamberlain A, Chang A, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. DOI 10,1080/10641963.2018.1506471.
97. İsmail S, Ömer Ş, Hakan D, Ali Gokhan O, Murtaza Emre D. Pulse Wave Velocity is an Independent Predictor of Office Hypertension. *International Journal of Clinical Cardiology*. 2021;8(4):233. DOI: 10,23937/2378-2951/1410234
98. Коваленко В. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналітично-статистичний посібник / В. Коваленко, В. Корнацький. – Київ, 2014. – 279 с.
99. Regnault V, Lagrange J, Pizard A, Safar M, Fay R, Pitt B et al. Opposite Predictive Value of Pulse Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity on Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Hypertension*. 2014;63(1):105-111. DOI: [10,1161/HYPERTENSIONAHA.113.02046](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02046).
100. Georgiopoulos G, Papaioannou T, Magkas N, Laina A, Mareti A, Georgiou S et al. Age-dependent association of pulse wave velocity with coronary artery disease and myocardial aging in high-risk patients. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2019;20(4):201-209. DOI 10,2459/JCM.0000000000000769.

101. Asmar R.G., Pannier B., Santoni J.P. et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension // *Circulation*. — 1988. — Vol. 78. — P. 941-950,

102. Das P, Razzaque M, Ahmed R, Islam S, Barman R, Khan A et al. Association of Aortic Pulse Wave Velocity with the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Bangladesh Heart Journal*. 2021;36(1):38-46. DOI 10.3329/bhj.v36i1.55516

103. Levisianou D, Foussas S, Skopelitis E, Adamopoulou E, Xenopoulou T, Destounis A et al. Arterial stiffness predicts risk for long-term recurrence in patients with type 2 diabetes admitted for acute coronary event. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;99(3):315-320, DOI [10,1016/j.diabres.2012.11.023](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.023)

104. Imbalzano E, Vatrano M, Mandraffino G, Ghiadoni L, Gangemi S, Bruno R et al. Arterial stiffness as a predictor of recovery of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2015;31(8):1545-1551. DOI [10,1007/s10554-015-0733-8](https://doi.org/10.1007/s10554-015-0733-8)

105. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації “Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об’єкта дослідження.” Офіційний вебпортал парламенту України 2008. [https://zakon.rada.gov.ua/go/990\\_005](https://zakon.rada.gov.ua/go/990_005) (accessed September 8, 2021).

106. Lowry R. Website for statistical computation. VassarStats 2022. <http://vassarstats.net/index.html>.

107. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan 20;19(4):203-11. eCollection 2009 Jan.

108. Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Test* 2016;8:36–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>.

109. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ. Біостатистика. Київ: Книга Плюс; 2009.



110. Risk stratification in acute coronary syndrome: Evaluation of the GRACE and CRUSADE scores in the setting of a tertiary care centre [Электронный ресурс] // *Int J Clin Pract.* 2019. Режим доступа до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027537/>.

111. Fourth universal definition of myocardial infarction [Электронный ресурс] // *Eur. Heart Journal.* 2018. Режим доступа до ресурсу: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/3/237/5079081>.

112. Qiu H, Li W, Shen X, Guo X, Hua B, Li H. Dynamic fluctuations of advanced glycation end products and its C-terminal truncated receptor level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and undergoing diabetes BIII not. *Medicine [Internet]*. 2018;97(30):e11278. DOI: 10,1097/MD.00000000000011278.

113. Das PR, Razzaque MA, Ahmed R, Islam S, Barman RN, Khan AR, Mamunuzzaman M, Uddin AN, Akanda AK, Azam M. Association of Aortic Pulse Wave Velocity with the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Bangladesh Heart J [Internet]*. 2021 Sep. 20 [cited 2022 Feb. 20];36(1):38-46. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/BHJ/article/view/55516>

114. Pearce C, Islam N, Bryce R, McNair ED. Erratum to: Advanced Glycation End Products: Receptors for Advanced Glycation End Products Axis in Coronary Stent Restenosis: A Prospective Study. *Int J Angiol.* 2018 Dec;27(4):e1. doi: 10,1055/s-0038-1676383. Epub 2019 Jan 8. Erratum for: *Int J Angiol.* 2018 Dec;27(4):213-222. PMID: 30976153; PMCID: PMC6458019.

115. Bayarsaikhan, G.; Bayarsaikhan, D.; Oh, P.C.; Kang, W.C.; Lee, B. CUPRAC-Reactive Advanced Glycation End Products as Prognostic Markers of Human Acute Myocardial Infarction. *Antioxidants* 2021, 10, 434. <https://doi.org/10,3390/antiox10030434>

116. Sharma, A.; Kaur, S.; Sarkar, M.; Sarin, B.C.; Changotra, H. The AGE-RAGE Axis and RAGE Genetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020, 1–15.

117. Nowotny, K.; Schröter, D.; Schreiner, M.; Grune, T. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health. *Ageing Res. Rev.* 2018, *47*, 55–66.

118. Yamagishi, S.-I.; Nakamura, N.; Matsui, T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J. Diabetes* 2017, *9*, 141–148.

119. Kiuchi K. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients. *Heart* [Internet]. 2001; 85(1):87-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1729572/>  
DOI: [10,1136/heart.85.1.87](https://doi.org/10.1136/heart.85.1.87)

120. Qiu H, Li WP, Shen XH, Guo XY, Hua B, Li HW. Dynamic fluctuations of advanced glycation end products and its C-terminal truncated receptor level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and undergoing diabetes BIII not: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(30):e11278. doi: 10,1097/MD.00000000000011278. PMID: 30045252; PMCID: PMC6078646.

121. Combinatorial Determination of Ischemia Modified Albumin and Protein Carbonyl in the Diagnosis of NonST-Elevation Myocardial Infarction / Kritsanee Maneewong, Titiporn Mekrungruangwong, Saowanee Luangaram, Tomon Thongsri, Sarawut Kumphune // *Ind J Clin Biochem* (Oct-Dec 2011) 26(4):389-395 DOI 10,1007/s12291-011-0118-2

122. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol Pol.* 2010;68(4):431-7.

123. Charpentier S, Ducasse JL, Cournot M, Maupas-Schwalm F, Elbaz M, Baixas C, et al. Clinical assessment of ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2010;17(1):27-35.

124. Balta S, Aparcı M, Ozturk C, Demirkol S, Celik T. Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker. *Am J Emerg Med* 2014;32(12):1546–7.
125. Balta S, Demirkol S, Hatipoglu M, Ardic S, Arslan Z, Celik T. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med* 2013;31(6):989–90,
126. Balta S, Demirkol S, Kucuk U, Unlu M, Arslan Z, Celik T. The relation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and heart failure. *Am J Emerg Med* 2013;31(10):1533.
127. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2022 Aug;102:24-39. doi: 10,1016/j.ejim.2022.05.004. Epub 2022 May 7. PMID: 35537999.
128. Ischemia-modified Albumin to Evaluate Short-term Prognostic of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2021 Jul 1;31(07):841–5.
129. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):657-63. doi: 10,1161/CIRCULATIONAHA.105.555235. PMID: 16461838.
130. Reneman RS, van Merode T, Hick P, Muytjens AM, Hoeks AP. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound Med Biol.* 1986; 12: 465–471.
131. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke, The Rotterdam Study / Francesco U. S. Mattace-Raso, TJ van der Cammen, A. Hofman [et al.] // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 657-663.
- 132.** EverettiCC, et al. *BMJ Open* 2019;9:e032165. doi:10,1136/bmjopen-2019-032165.

# ДОДАТКИ

Додаток 1

## Список публікацій здобувача

### Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Щукіна О. С. Зміна профілю пацієнта з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST за 2015-2020 роки / Олена Щукіна. // Медичні перспективи. – 2021. – №26. – С. 94–98. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
2. Щукіна О. С. Features of the clinical course of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the indicator of the pulse wave velocity / Олена Щукіна. // Art of Medicine. – 2022. – №1. – С. 109–114. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
3. Щукіна О. С. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST / Олена Щукіна. // Вісник проблем біології та медицини. – 2022. – №1. – С. 177–181. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*
4. Ханюков О. О. Прогнозування віддалених клінічних виходів за допомогою додаткових біохімічних маркерів у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – №2. – С. 307-314. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

## **Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:**

1. Коваль О. А. Значення нового маркера ураження міокарда – ішемізованого альбуміну для прогнозу перебігу та клінічних виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. – 2018. – С. 105. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
2. Коваль О. А. Стратифікація ризика пацієнтів з острым коронарним синдромом без подьема сегмента ST и уровень ишемизированного альбумина / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – 2019. – С. 100, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
3. Щукіна О. С. Стендова доповідь "Динаміка показників жорсткості судинної стінки у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST" / Олена С. Щукіна. // НПК Актуальні питання професійних захворювань в Україні 17-18 вересня, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
4. Щукіна О. С. Стендова доповідь "Рівні ішемізованого альбуміну у хворих з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST" / Олена С. Щукіна. // НПК «Актуальні питання внутрішньої медицини» 15-16 травня 2019 року, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних,*

*статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*

5. Продукти окисної модифікації біомолекул за ішемії міокарда / А. І. Шевцова, О. А. Коваль, О. С. Щукіна, В. А. Ткаченко. // Матеріали V міжнародної конференції "Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології", 1-2 жовтня 2020, м. Дніпро. – 2019. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
6. Клінічні виходи у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST в залежності від динаміки кінцевих продуктів глікації. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України. – 2020, – №27. – С. 64–65. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
7. Швидкість пульсової хвилі у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST. // Матеріали НПК Актуальні питання внутрішньої медицини, 20-21 травня 2020 року, м. Дніпро. – 2020, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
8. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST залежно від віку, статі та рівня тропоніну I / О.А. Коваль, О.С. Щукіна, А.І. Шевцова, В.А. Ткаченко // Український кардіологічний журнал Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України, 21-24 вересня 2021 р., м. Київ – 2021. – Додаток 1/2021. – С. 95-96. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел,*

*планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

9. Рівень ішемії та протромботичної відповіді є пов'язаними з жорсткістю судин у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST/ О.А. Коваль, О.С. Щукіна, А.І. Шевцова, В.А. Ткаченко // Український кардіологічний журнал Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України, 20-23 вересня 2021 р., м. Київ – 2021. – Додаток 1/2021. – С. 9-10, *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
- 10.Щукіна О. С. Стендова доповідь Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення стендової доповіді).*
- 11.Ханюков О. О. Гострий коронарний синдром без елевації ST та фібриляція передсердь: особливості ішемії та цитолізу / О. О. Ханюков, О. С. Щукіна. // Матеріали XIII НПК Всеукраїнської асоціації аритмологів з міжнародною участю. – 2023. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

#### **Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Патент на корисну модель №128708 дата публікації відомості про видачу патента 10.10.2018, бюлетеня № 19

## Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з  
науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного  
медичного університету,  
д. мед. наук, професор  
Валентин ДВОРНИК



2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Систем прогнозування клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевачії сегмента ST».
2. Установа-розробник, адреса, автори: Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044)
3. Джерело інформації: Стратифікація ризику пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST та рівень ішемізованого альбуміну / О. А. Коваль, О. С. Щукіна. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – 2019. – С. 100.
4. Назва організації, що впроваджує: Кафедра внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету.2
5. Термін впровадження: вересень 2022 р. – квітень 2023 р..
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо характеристики та прогнозування у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST.
8. Зауваження, пропозиції організації: Продовжити впровадження отриманих результатів у навчальний процес для підвищення якості знань.

Результати впровадження обговорені і затверджені на методичній нараді кафедри 22 червня 2023 року (протокол №20)

Відповідальний за впровадження: завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету,  
д. мед. наук, професор

Іван КАТЕРЕНЧУК

« 22 » 06 2023 р.





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST в залежності від показників швидкості пульсової хвилі».
2. Державний заклад вищої освіти «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044)
3. Джерело інформації: Шукіна О.С. Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ.
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.
5. Строки впровадження 01.02.2023 – 28.02.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічній процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо показників вільної ДНК, ішемізованого альбуміну, кінцевих продуктів глікації та швидкості пульсової хвилі у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

« 16 » 06 2023 р.

Відповідальний за впровадження:  
Звідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, Заслужений лікар України, д.мед.н., професор закладу вищої освіти

Віктор ТАЩУК

посад, підпис, ПІБ

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету

д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



« 11 » 04 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ГКС без елевації ST в залежності від рівня кінцевих продуктів глікації».
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044)
3. Джерело інформації: Щукіна О. С. Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації ST / Олена Щукіна. // Вісник проблем біології та медицини. – 2022. – №1. – С. 177–181.
4. Де впроваджено: кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини, ДДМУ
5. Строки впровадження з 01.03.2023 – 31.03.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо такого біомаркера, як кінцеві продукти глікації та їх показники у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

« 11 » 04 2023 р.

Особа,  
відповідальна за  
впровадження:

завідувач кафедри терапії,  
кардіології та сімейної  
медицини ФПО  
професор, д.мед.н.  
Потапашній В.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
доктор медичних наук, професор



Влада ВІЗІР

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Актуалізація «портрету» пацієнта з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST у Дніпропетровському регіоні».
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044)
3. Джерело інформації: Щукіна О. С. Зміна профілю пацієнта з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST за 2015-2020 роки / Олена Щукіна. // Медичні перспективи. – 2021. – №26. – С. 94–98.
4. Де впроваджено: кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
5. Строки впровадження з 01.12.2022 – 31.01.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо характеристики пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

«17» 04 2023 р.

Особа відповідальна за впровадження:  
завідувач кафедри загальної практики –  
сімейної медицини та внутрішніх  
хвороб Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Генеральний директор  
КНП «Клінічна лікарня  
швидкої медичної допомоги» ДМР  
Корпусенко В.Г.

« 13 » 12 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:  
Спосіб оцінки тромботичних та загальних ризиків у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST в залежності від рівнів кінцевих продуктів глікації.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, автори: Дніпровський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини 3, вул. Володимира Вернадського 9, м. Дніпро, 49044, Україна. Щукіна О.С.
3. Джерело інформації: Кінцеві продукти глікації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії ST в залежності від віку, статі та рівня тропоніну I [Електронний ресурс] // Український кардіологічний журнал. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/55>.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: КНП «Дніпровське клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» ДМР, кардіологічне відділення для хворих на інфаркт міокарда №2
5. Термін впровадження: 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 25 випадків
7. Ефективність впровадження: у відповідності з критеріями викладеними в джерелі інформації (п. 3).
8. Зауваження, додатки: немає.
9. Заключення: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

« 13 » 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження  
Зав. кардіологічним відділенням  
для хворих на інфаркт міокарда №2

Щукіна Л.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Медичний директор КП "Медичне  
об'єднання Луцької міської  
територіальної громади"



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування клінічного перебігу гострого коронарного синдрому без елевачії сегмента ST за допомогою показників швидкості пульсової хвилі.
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет»
3. Джерело інформації: Щукіна О. С. Взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі та додаткових біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевачії ST // XXIII Національний конгрес кардіологів України, 20-23 вересня 2022 р., м. Київ.
4. Строки впровадження з 10.01.2023 – 28.02.2023.
5. Загальна кількість спостережень: 30 спостережень.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення прогнозування тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому без елевачії сегмента ST на госпітальному етапі.

Зауваження та пропозиції - немає.

« 05 » 04 \_\_\_\_\_ 2023 р.

Особа,  
відповідальна за впровадження:  
Керівник обласного центру  
кардіоваскулярної патології  
Проф. Яценський А.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

І.о. директора

КНЦ «МЛЕ та ЦМД» ЗМР

Петро РИЖЕНКО

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування клінічних виходів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST в залежності від показників швидкості поширення пульсової хвилі.
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет»
3. Джерело інформації: Щукіна О. С. Features of the clinical course of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the indicator of the pulse wave velocity / Олена Щукіна. // Art of Medicine. – 2022. – №1. – С. 109–114.
4. Строки впровадження з 09.01.2023 – 31.01.2023.
5. Загальна кількість спостережень: 45 спостережень.
6. Ефективність впровадження відповідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.3

За даними організації, що впроваджує: покращення прогнозування виникнення ішемії на госпітальному етапі у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST.

Зауваження та пропозиції – немає.

в 14 в 04 2023 р.

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка відділення кардіології з реперфузійним центром (50 ліжок), крім того вузькопрофільна палата інтенсивної терапії 6 ліжок

Олена ПОПОВИЧ



## Шкала GRACE [128]

Age (years)	Points	Participant
<40	0	
40-49	18	
50-59	36	
60-69	55	
70-79	73	
80+	91	
Heart rate (bpm)	Points	
<70	0	
70-89	7	
90-109	13	
110-149	23	
150-199	36	
>200	46	
SBP (mmHg)	Points	
<80	63	
80-99	58	
100-119	47	
120-139	37	
140-159	26	
160-199	11	
>200	0	
Creatinine (µmol/L)	Points	
0-34	2	
35-70	5	
71-105	8	
106-140	11	
141-176	14	
177-353	23	
≥354	31	
Clinical	Points	
Killip Class I	0	
Killip Class II	21	
Killip Class III	43	
Killip Class IV	64	
ST Deviation	30	
Elevated troponin	15	
Cardiac Arrest	43	
<b>GRACE Score</b>		

Джерело: EverettiCC, et al. BMJ Open 2019;9:e032165. doi:10.1136/bmjopen-2019-032165

[https://www.researchgate.net/publication/335657208\\_Evaluation\\_of\\_the\\_impact\\_of\\_the\\_GRACE\\_risk\\_score\\_on\\_the\\_management\\_and\\_outcome\\_of\\_patients\\_hospitalised\\_with\\_non-ST\\_elevation\\_acute\\_coronary\\_syndrome\\_in\\_the\\_UK\\_Protocol\\_of\\_the\\_UKGRIS\\_cluster-randomise](https://www.researchgate.net/publication/335657208_Evaluation_of_the_impact_of_the_GRACE_risk_score_on_the_management_and_outcome_of_patients_hospitalised_with_non-ST_elevation_acute_coronary_syndrome_in_the_UK_Protocol_of_the_UKGRIS_cluster-randomise)