

УДК 616.12-008.64-092 – 07

**Т. О. Глацук**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**МАРКЕРИ КОРОТКОСТРОКОВОГО  
ТА ДОВГОСТРОКОВОГО ПРОГНОЗУ  
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ  
МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИМ ГОСТРОЮ  
ЛІВОШЛУНОЧКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ****Ключові слова:** гострий інфаркт  
міокарда, гостра лівошлуночкова  
недостатність, прогноз.**Резюме.** З метою створення прогностичної моделі перебігу гостро-  
го інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою  
недостатністю обстежено 368 пацієнтів із відповідним діагнозом.  
Виділено ряд факторів ризику виникнення летальної події.**Вступ**

Визначення прогнозу впродовж першого року після інфаркту міокарда (ІМ) й надалі залишається однією з найбільш актуальних проблем кардіології [3]. Віддалений прогноз пацієнтів із гострим ІМ (ГІМ) багато в чому визначає характер перебігу захворювання в перші години та дні, тому дуже важливим моментом є прогнозування подальшого перебігу захворювання та ймовірності розвитку тих чи інших ускладнень у гострому періоді ІМ [1]. Істинний природний перебіг ІМ встановити важко з огляду на кілька причин: часте виникнення «німого» інфаркту, відносно висока частота раптової (у тому числі коронарної) смерті поза лікарнею, різноманітність і часто неадекватність методів діагностики захворювання. Рівень смертності внаслідок гострих серцевих нападів впродовж першого місяця становить 30–50 %, і серед цих випадків смерті приблизно половина стаються впродовж перших 2 год. Цей високий рівень ранньої смертності істотно не змінився протягом останніх 25 років. Натомість, істотно зменшилася смертність пацієнтів, яких лікують у лікарні. Систематичний огляд досліджень з дотромболітичної ери, виконаних у середині 1980-х років, свідчить про середню смертність 18 %. З того часу, внаслідок широкого застосування фібринолітичних засобів, аспірину і коронарних втручань летальність впродовж 1 міс у розвинених країнах зменшилася до 6–7 %. У нещодавно виконаному European Heart Survey, летальність пацієнтів із гострими коронарними синдромами та елевацією сегмента ST становила 8,4 % впродовж 1 міс. Учасники дослідження WHO–MONICA переконливо довели, що впровадження нових засобів лікування гострих коронарних синдромів дозволило зменшити кількість коронарних подій і летальність протягом 28 днів. Багато років тому було встановлено деякі фактори, які дозволяють передбачити ризик

смерті у пацієнтів, госпіталізованих із приводу ГІМ. Основними серед них були вік, особливості анамнезу захворювання (цукровий діабет, раніше перенесена хвороба), клінічні маркери великого розміру ураження, включаючи передню локалізацію інфаркту, низький початковий рівень артеріального тиску, клас лівошлуночкової недостатності за Кілліпом при госпіталізації і вираженість ішемії, про що свідчить елевація і/або депресія сегмента ST на ЕКГ. Ці фактори продовжують визнавати і зараз [3, 5].

У більшості робіт, що присвячені прогнозуванню перебігу ГІМ, автори надають велике значення клінічним особливостям захворювання, а виниклі ускладнення гострого періоду розцінюють як прогностично несприятливу ознаку [1, 3]. За думкою інших авторів, наявність ускладнень у гострому періоді не виключає сприятливого перебігу післяінфарктного періоду, погіршуючи прогноз лише в частини пацієнтів [6].

**Мета дослідження**

Вивчити найближчі та віддалені виходи ГІМ, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю (ГЛШН), а також визначити клініко-інструментальні маркери оцінки перебігу його госпітального та позагоспітального періоду та об'єктивізація співвідношення про- та протизапальних цитокінів (інтерлейкіну-1- $\alpha$  (ІЛ-1- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), тумор некротичного фактору (ТНФ), неоптерину (Нп)), тропоніну-I (ТнІ), С-реактивного протеїну (СРП), ЕхоКГ-показників: загальна фракція викиду (ЗФВ), проведення математичного моделювання і визначення їх взаємообумовленості.

**Матеріал і методи**

Обстежено 368 хворих на ГІМ, ускладнений ГЛШН, які надійшли в блок кардіореанімації Чер-

нівецького обласного кардіологічного диспансеру. З метою створення прогностичних моделей ГІМ, перебіг якого ускладнився ГЛШН, на наступному етапі дослідження всіх пацієнтів розподілено на дві групи: група 1-ша – пацієнти зі сприятливим виходом ГІМ та група 2-га – пацієнти з летальним виходом.

Усім обстеженим хворим на початку та після закінчення лікування в динаміці 28 діб спостереження проведено оцінку вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ТНФ, (Іп)), біомаркерів пошкодження міокарда (Тр-І), СРП та чоловічого статевого гормону тестостерону (Тст). Математичний аналіз отриманих результатів проводився з оцінкою середнього значення, стандартної помилки середнього, вірогідність кількісних параметрів визначена в межах перевірки «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента з оцінкою за рівня значущості для  $p < 0,05$  (при використанні парного t-критерію Стьюдента для аналізу в двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів та t-критерію Вілкоксона – при ненормальному розподілі масивів; у двох незалежних вибірках при нормальному розподілі двовибіркового t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі – U-критерію Вілкоксона).

### Обговорення результатів дослідження

У результаті комплексного клініко-інструментального обстеження, яке включало в себе детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження, електрокардіограма (ЕКГ) в динаміці, лабораторні дослідження, ЕхоКГ встановлено, що трансмуральний ГІМ зустрічався в 141 (38,32%) випадку, великовогнищевий ГІМ – в 166 (45,11%) і дрібновогнищевий ГІМ - в 61 (16,57%). Серед 368 обстежених пацієнтів за весь період спостереження померло 123 (33,42%) особи, зокрема 94 (25,54%) хворих – впродовж 28 діб перебування в стаціонарі, а 29 (7,88%) - за рік спостереження.

Нами проаналізовано основні клінічні характеристики пацієнтів, що увійшли до групи госпітальної летальності. Так, середня тривалість госпітального періоду в пацієнтів, що померли в стаціонарі становила  $4,9 \pm 2,3$  дні. Аналіз ЕКГ-змін показав, що в переважній частині цих хворих (76,59%) зареєстровано ГІМ передньої локалізації і лише у 23,41% пацієнтів – ГІМ задньої локалізації. Гендерний та віковий аналіз групи госпітальної летальності показав, що серед померлих пацієнтів переважали чоловіки (72,34% проти 27,66% жінок), середній вік померлих хворих становив  $67,24 \pm 1,92$  роки. Відомо, що вік хворого

має суттєвий вплив на короткотривалий прогноз у пацієнтів, які перенесли ГІМ [6].

Загальна характеристика пацієнтів 1-ї та 2-ї груп наведена в таблиці 1. Звертає на себе увагу той факт, що померлі пацієнти були в середньому на 9 років старшими від пацієнтів зі сприятливим виходом захворювання. Серед них переважали чоловіки ( $p < 0,001$ ). Окрім того, серед пацієнтів групи 2 значно частіше реєструвався повторний ГІМ (79,6% проти 39,19% в групі 1,  $p < 0,001$ ). Ознаки ГЛШН 2-4 класів за Т. Killip із вірогідно більшою частотою реєструвалися серед пацієнтів групи 2 ( $p < 0,001$ ). Наявність АГ та ЦД в анамнезі також із вірогідно більшою частотою реєструвалась серед пацієнтів групи 2 ( $p < 0,01$ ). Аналіз поширеності факторів ризику серед пацієнтів обох груп показав вірогідне переважання активного куріння ( $p < 0,01$ ) та ожиріння ( $p < 0,001$ ) також серед пацієнтів групи 2.

Результати однофакторного регресійного аналізу вказують на те, що ризик виникнення летальної події збільшувався з віком: на кожні 5 років після 50 припадало збільшення ризику в 1,5 раза (табл.2). Також ризик виникнення летальної події збільшувався у 2 рази з кожним збільшенням класу ГЛШН за Killip, в 1,02 раза при збільшенні ЧСС надходження на 10 уд/хв. після 60 уд/хв., в 1,3 раза у пацієнтів із цукровим діабетом, в 1,15 раза при наявності ожиріння, у 3 рази в пацієнтів із хронічною СН, в 1,2 раза при реєстрації в 1-шу-2-гу добу поступлення ЗФВ менше 40% та в 4,5 раза при передній локалізації ІМ.

На наступному етапі дослідження нами проаналізовано яким чином співвідносився вміст

Таблиця 1

### Загальна характеристика пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та гострою лівовшлуночковою недостатністю

Ознака	Госпітальний вихід, % пацієнтів		p
Всього, абс.	Сприятливий (група 1) 245	Летальний (група 2) 123	-
Вік, роки	$57,66 \pm 1,74$	$66,87 \pm 1,88$	$< 0,01$
Чоловіки	42,04%	69,92%	$< 0,001$
ГІМ в анамнезі	39,18%	79,6%	$< 0,001$
Killip $\geq 2$ класу	13,87%	70,73%	$< 0,001$
АГ в анамнезі	57,96%	63,41%	$< 0,01$
ЦД в анамнезі	11,84%	19,51%	$< 0,01$
Паління	37,55%	43,9%	$< 0,01$
Ожиріння	17,55%	29,27%	$< 0,01$
Обтяжена спадковість	36,73%	39,02%	$> 0,1$
Алкоголь	6,53%	8,13%	$> 0,2$

Таблиця 2

**Предиктори летальної події у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (результати однофакторного регресійного аналізу)**

Ознака	Відношення шансів (95% ІД)
Вік, + 5 років (після 50)	1,5 (1,4; 1,8)
Killip, + 1 клас	2,0 (1,2; 2,9)
ЧСС, + 10 уд/хв (>60 уд/хв.)	1,02 (1,01; 1,03)
Цукровий діабет в анамнезі	1,3 (1,2; 1,4)
Ожиріння	1,15 (0,48; 2,76)
ХСН в анамнезі	3,0 (1,4; 6,6)
ЗФВ ≤ 40%	1,2 (1,1; 1,3)
Передня локалізація ГІМ	4,5 (2,2; 9,4)

Таблиця 3

**Співставлення показників ехокаріографії в М-режимі в 1-ій і 2-ій групах обстежених хворих на 1-2 добу інфаркту міокарда**

	група 1		група 2		p
	М	m	М	m	
КДР, см	4,29	0,05	4,18	0,03	p>0,05
КСР, см	3,21	0,03	3,36	0,04	p<0,05
КДО(Teicholz), мл	85,32	2,92	76,23	2,1	p<0,02
КСО(Teicholz), мл	47,63	1,13	40,24	1,02	p<0,01
ЗФВ, %	53,06	1,89	41,15	1,18	p<0,01

про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів із ГІМ, ускладненим ГЛШН, залежно від виходу захворювання. Аналіз вмісту ІЛ-1- $\alpha$  вказав на вірогідне його переважання в пацієнтів групи 2 (48,94 $\pm$ 7,05 проти 22,43 $\pm$ 3,41 пг/мл (група 1), p<0,01). Рівень ІЛ-6 також значно переважав у пацієнтів групи 2 (51,63 $\pm$ 7,86 проти 16,84 $\pm$ 3,94 пг/мл, p<0,01), а рівень протизапального цитокіна Іл-10 був дещо меншим у пацієнтів групи 2 порівняно з групою 1 (2,45 $\pm$ 0,51 проти 4,03 $\pm$ 0,73 пг/мл, p>0,05). Таким чином, отримані нами дані цілком співпадають із результатами, отриманими в ході інших досліджень [2, 4] та вказують на незаперечний внесок цитокінового каскаду в розвиток летальних подій серед пацієнтів із ГІМ та ГЛШН.

Погруповий аналіз рівня ТНФ та Нп свідчить про вірогідне переважання обох цих показників у пацієнтів групи 2 в порівнянні з групою 1: 63,41 $\pm$ 3,78 проти 43,1 $\pm$ 2,62 пг/мл для ТНФ (p<0,01) та 24,28 $\pm$ 4,32 проти 15,08 $\pm$ 1,76 нмоль/л для Нп (p<0,05).

Факт патогенетичного взаємозв'язку між СН та підвищеною експресією цитокінів, у теперішній час, доведений остаточно [2, 5]. Окрім того, ряд робіт [4, 6] вказує на те, що зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів у крові пацієнтів із ГІМ значно погіршується їх прогноз. Властиві СН явища застою, гіпоксії периферичних тканин та міокарда, що невинно нарастають, цілком можуть стати першопричиною активації імунної системи та призводити до росту кількості прозапальних

цитокінів [5]. Таким чином, біомаркери запалення розглядаються в літературі згідно концептуального спільного взаємозв'язку з вказанням на незаперечну негативну роль збільшення їх рівня у всіх групах пацієнтів.

Нами проаналізовано яким чином змінювалися рівні Тр-І, СРП у пацієнтів із ГІМ та ГЛШН, залежно від закінчення захворювання. Установлено, що рівень Тр-І був значно вищим у пацієнтів 2-ї групи в порівнянні з 1-шою групою (40,06 $\pm$ 5,13 проти 27,31 $\pm$ 3,1 нг/мл, p<0,05), рівень СРП також був достовірно вищим у пацієнтів групи 2 (0,21 $\pm$ 0,03 проти 0,13 $\pm$ 0,02 мг/л (група 1), p<0,05).

На наступному етапі нами оцінено основні параметри Ехо-КГ, проведеної на 1-2 добу перебування пацієнтів у стаціонарі в залежності від кінця захворювання. Встановлено, що на 1-2 добу ГІМ Ехо-КГ показники розрізнялись між групами 1 та 2 наступним чином: вірогідних відмінностей за показником КДР між групами виявлено не було (p>0,05), однак за показниками КСР (p<0,05), КДО (p<0,02), КСО (p<0,01), ЗФВ (p<0,01) групи 1 та 2 вірогідно розрізнялися між собою (табл. 3). У пацієнтів 2-ї групи реєструвалася значно нижча ЗФВ у порівнянні з пацієнтами 1-ої групи (p<0,01).

Одним з основних факторів, що впливають на віддалений прогноз пацієнтів, що перенесли ГІМ вважається наявність стійкого порушення скоротливої функції ЛШ серця [1]. Рядом дослідників доведено, що смертність та ризик виникнення ішемічних ускладнень зворотно пропорційні ве-

личині ЗФВ [3]. Отже, отримане нами вірогідне зменшення показника ЗФВ у групі пацієнтів із несприятливим прогнозом є цілком закономірним та відповідає даним літератури.

### Висновки

Старший вік пацієнтів, більш високий клас ГЛШН, наявність ЦД та СН в анамнезі, передня локалізація ІМ, куріння та ожиріння, ЗФВ менше 40% є незалежними предикторами виникнення летальної події у пацієнтів із ГІМ та ГЛШН. Окрім того, зростання рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1- $\alpha$ , ІЛ-6, ТНФ, Іл-10, СРП) та Тр-І поряд із погіршенням вихідних даних Ехо-КГ також сприяють зростанню ймовірності виникнення летальної події в даній категорії пацієнтів.

### Перспективи подальших досліджень

Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування ГЛШН, що сприятиме зменшенню смертності та покращанню прогнозу у хворих на ГІМ.

**Література.** 1. Амосова Е.Н. Лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Основные положения рекомендаций Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов - 2004 (Часть I) / Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А. // Серце і судини. - 2005. - № 2. - С. 19-26. 2. Кубенский Г.Е. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В. и др. // Рос. кардиол. ж. - 2005. - № 5. - С. 12-15. 3. Пархоменко О.М. Клініко-інструментальні маркери оцінки несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда / Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Шумаков О.В. // Укр. кардіол. ж. - 2005. - №6. - С. 10-18. 4. Armstrong E.J. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines / Armstrong E.J., Morrow D.A., Sabatine M.S. // Circulation. - 2006. - Vol. 113, N 6. - P. e72-e75. 5. Ben-Dor I.

Prognostic implications of increased cardiac biomarkers and ST segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: lessons from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS) / Ben-Dor I., Hasdai D., Behar S. // Heart. - 2011. - Vol. 92, № 4. - P. 547-548. 6. Fisman E.Z. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction / Fisman E.Z., Benderly M., Esper R.J. // Am. J. Cardiol. - 2012. - Vol. 98, N 1. - P. 14-18.

### МАРКЕРЫ КРАТКОСРОЧНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Т.А.Илашук*

**Резюме.** С целью создания прогностической модели течения острого инфаркта миокарда, осложненного острой левожелудочковой недостаточностью, обследовано 368 пациентов с соответствующим диагнозом. Выделен ряд факторов риска возникновения летального события.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, прогноз.

### MARKERS OF SHORTTERM AND LONGTERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED WITH ACUTE INSUFFICIENCY OF THE LEFT VENTRICLE OF THE HEART

*Т.А.Ilashchuk*

**Abstract.** With the purpose to create a prognostic model of the clinical course of acute myocardial infarction complicated with acute insufficiency of the left ventricle 368 patients with such diagnosis were examined. Some risk factors of lethal outcome were distinguished.

**Key words:** acute myocardial infarction, acute heart failure, prognosis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №1 (43). - P.82-85.*

*Надійшла до редакції 07.02.2013*

*Рецензент – проф. В.К.Тащук*

*© Т. О. Илашук, 2013*