

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЦУГЛЕВИЧ Леся Володимирівна

УДК: 616.132-089.819.5-06:616.127-005.8-06:616.36-002.43]-085.27-039.76

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ РАНЬОГО ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ЯКІ
ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРКУТАННЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ

222 – Медицина

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

_____ Л.В. Цуглевич

Науковий керівник: Швед Микола Іванович, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2020

АНОТАЦІЯ

Цуглевич Л.В. Оптимізація раннього відновного лікування хворих на інфаркт міокарда та неалкогольний стеатогепатит, які перенесли перкутанне коронарне втручання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності раннього відновного лікування хворих на інфаркт міокарда та неалкогольний стеатогепатит шляхом корекції гемодинамічних, вегетативно-метаболічних та ендотеліальних порушень застосуванням індивідуалізованої програми реабілітації в поєднанні з цитопротекторною терапією.

Робота ґрунтувалась на результатах обстеження 143 хворих на інфаркт міокарда (ІМ), яким проведено коронарну ангіопластику та стентування інфаркт залежної судини, та 26 здорових осіб. Надалі, згідно з дизайном дослідження, загальну когорту включених у дослідження хворих на ІМ в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) (n=101) залежно від проведеної програми лікування та реабілітації розподілено на три групи: в першу групу ввійшло 35 хворих на ІМ та НАСГ, у яких використали загальнозживані (протокольні) методики лікування та кардіореабілітації; другу дослідну групу склали 34 хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ, яким провели перкутанне коронарне втручання (ПКВ) з наступним протокольним медикаментозним лікуванням і використали індивідуально-адаптовану програму кардіореабілітації; у третю дослідну групу ввійшло 32 хворих на ІМ з НАСГ, у яких після проведеного ПКВ використали комбіноване медикаментозне лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину і проведення індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації. Групу порівняння склали 42 хворих на ІМ без функціональних порушень печінки.

При порівнянні груп згідно з t -критерієм визначили, що досліджувані групи не мали суттєвих відмінностей за віком, статтю, рівнями дисліпідемії та локалізацією інфаркту міокарда. За наявністю факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, менопауза у жінок, ожиріння досліджувані групи також були співставимі. Дослідження проведено як відкрите, контрольоване, порівняльне у паралельних групах. Усі хворі були обстежені на 1, 10 добу лікування, а також – через 1 та 3 місяці від початку захворювання.

У результаті дослідження встановлено, що особливістю клінічного перебігу інфаркту міокарда при поєднанні з налкогольним стеатогепатитом є достовірно більша частота і комбінація таких факторів ризику коморбідної патології як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, надлишкова маса тіла та атерогенна дисліпідемія. У цих пацієнтів відмічено в 1,78 рази частіше багатосудинне ураження вільцевих артерій та більш пізню діагностику гострого коронарного синдрому (ГКС) і їх госпіталізацію (на $(2,47 \pm 0,26)$ годин), що супроводжувалось суттєво виразнішими ($p < 0,05$) розладами ремоделювання і параметрів систоло-діастолічної функції серця (збільшення КСО, КДО, IVRT, DT і зниження ФВ, E, E/A) та частішим розвитком таких ускладнень як серцева недостатність (на 46,7 %), аневризма лівого шлуночка (на 4,9 %), епістенокардитичний перикардит (на 21,8 %), порушення ритму і провідності (синусної тахікардії на 38,3 %, екстрасистолії на 30,9 %, пароксизмів фібриляції передсердь на 5,6 % та а/в-блокад на 12,3 %).

Виявлені порушення центральної та периферичної гемодинаміки в гострому періоді інфаркту міокарда неминуче призводять до прогресування порушень білковосинтезуючої, дезінтоксикаційної, енергозабезпечуючої функції печінки, обміну ліпідів та одночасної надмірної активації процесів переокиснення ліпідів (на 26 %) на фоні пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту (на 27 %), що супроводжується виразною ендотеліальною дисфункцією судин (активність ендотеліну-1 зростала на 52,6 %, а концентрація нітратів/нітритів знижувалась на 52,0 %) і активацією системної запальної відповіді (рівень С-реактивного протеїну (СРП) зріс на

11,2 %, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) на 14,4 % і фібриногену на 17,1 %), які поглиблюють патологічні процеси як в серці, так і в печінці. Так, в гострому періоді хвороби у пацієнтів дослідної групи астено-вегетативний синдром діагностується у 94,3 %, диспепсичний – у 80,0 %, синдромом малих печінкових ознак – у 82,8 %, збільшення печінки, її болючість та ущільнення – у 94,3 %, а їх клініко-лабораторні прояви корелюють із параметрами кардіогемодинаміки (ФВ, УО, КДРлш, КДОлш, КСОлш, А, IVRT, DT) ($r=0,383-0,764$), що обґрунтовує своєчасне призначення адекватної терапії.

Застосування курсу стандартного(протокольного) медикаментозного та реабілітаційного лікування інфаркту міокарда після ПКВ зі стентуванням дозволяє досягнути позитивного результату лише у хворих з неускладненим перебігом хвороби і без стеатогепатиту. У пацієнтів з відстроченим проведенням ПКВ (понад 6 годин), розвитком обширного Q-інфаркту міокарда та наявністю стеатогепатиту з дисфункцією печінки під впливом такої терапії не досягнуто нормалізації як клінічного перебігу основної хвороби, так і відновлення функціонального стану печінки, про що свідчили високі показники активності перекисного окиснення ліпідів, системного запального синдрому, виражена ендотеліальна дисфункція, наявність синдромів ураження печінки і гемодинамічних порушень (зниження ФВ, УО, Е, Е/А та збільшення КДРлш, КДОлш, КСОлш, А, ПЛП) і після лікування. У таких хворих діагностують достовірно вищу частоту ускладненого перебігу інфаркту міокарда та залишаються передумови до прогресування і розвитку ускладнень, що відстрочувало та обмежувало об'єм кардіореабілітаційних заходів.

Включення в терапію хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом комплексного препарату L-аргініну та L-карнітину забезпечує покращення клінічного перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) за рахунок їх кардіо- та гепатопротекторної дії, що проявилось відновленням ендотеліальної функції судин(активність ендотеліну-1 знизилась на 33,3 %, а рівень нітратів/нітритів в плазмі крові зріс на 31,1 %), покращенням скоротливої функції серця (збільшення ФВ на 3,1 %),

зниженням проявів системного запального синдрому і нормалізацією функціональної здатності антиоксидантних систем захисту організму (зниження СРП на 43,7 %, ФНП- α на 22,6 %, фібриногену на 9,3 %, МДА на 34,9 %, підвищення активності СОД на 24,3 % та SH-груп на 55,7 %), що в кінцевому результаті покращувало перебіг даної коморбідної патології серця і печінки.

Показаннями для призначення лікування комплексним препаратом L-аргініну та L-карнітину хворих на ГКС (ІМ) є діагностика наявності неалкогольного стеатогепатиту з клінічними або лабораторно-інструментальними проявами порушень функціонального стану печінки (гіпертригліцеридемія, активація ПОЛ на фоні пригнічення системи антиоксидантного захисту, підвищення рівня АлАТ, АсАТ та γ -ГТП) та ендотеліальної дисфункції за активністю ендотеліну-1 і концентрацією нітратів/нітритів в плазмі крові. І лише після нормалізації цих параметрів та відсутності життєвоzagрозливих ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда, в т.ч. реперфузійного синдрому, доцільно розпочинати і адекватно розширяти індивідуально-адаптовану програму фізичної кардіореабілітації в ранньому післяопераційному періоді (вже в першу добу після перкутанного коронарного втручання зі стентуванням).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше, на основі вивчення клінічно-функціональних особливостей поєданого перебігу інфаркту міокарда та стеатогепатиту, встановлено патогенетичні механізми взаємообтяжуючого морфо-функціонального ушкодження печінки та серця у цих коморбідних хворих, відображено роль порушень активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, ендотеліальної дисфункції та надмірної активації системної запальної відповіді у клінічних, структурно-функціональних і лабораторних особливостях перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) на фоні структурно-функціональних змін печінки внаслідок неалкогольного стеатогепатиту.

На фоні циркуляторної та тканинної гіпоксії, зумовленої порушеннями кардіогемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним

стеатогепатитом виникає виражений окисно-відновний дисбаланс (достовірне підвищення малонового диальдегіду на фоні зниження активності супероксиддисмутази, SH-груп, каталази, церулоплазміну) та порушення функції ендотеліальної системи, що приводить до прогресуючого ушкодження печінки. Доведено, що виразність порушень окисно-відновної рівноваги та ендотеліальної дисфункції прямо корелює зі ступенем зрушень гемодинаміки та клініко-лабораторними проявами розладів функціонального стану печінки, що проявляються стеатогепатитом.

Встановлено, що стандартна базова терапія була ефективною у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), що перенесли перкутанне коронарне втручання в межах допустимого часового інтервалу і в яких не були діагностовані порушення функціонального стану печінки, але таке лікування проявляло недостатній терапевтичний ефект на клінічний перебіг інфаркту міокарда та вираженість клініко-лабораторних синдромів ураження печінки, ендотеліальної дисфункції, системного запального процесу, функціональний стан вільнорадикального окиснення ліпідів, що в кінцевому результаті не сприяло зменшенню кількості ускладнень інфаркту міокарда.

Вперше обґрунтовано диференційоване включення в комплексну терапію L-аргініну і L-карнітину у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом для досягнення покращання клінічного перебігу основної хвороби та усунення порушень функціонального стану печінки за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, зменшення проявів системного запального процесу та відновлення рівноваги у функціонуванні системи вільнорадикального окиснення ліпідів.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведених комплексних досліджень доведена доцільність своєчасної діагностики порушень функціонального стану печінки у хворих на інфаркт міокарда, розроблено диференційовані патогенетично обґрунтовані схеми лікування хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда) в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та обґрунтовано доцільність призначення L-аргініну і L-карнітину

хворим на інфаркт міокарда з діагностованими клініко-лабораторними змінами печінки, з метою інтенсифікувати кардіореабілітаційні заходи в ранньому постінфарктному періоді (Методичні рекомендації, 2018) та попередити патологічне післяінфарктне ремоделювання серця та розвиток життєво загрозованих ускладнень.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, неалкогольний стеатогепатит, кардіогемодинаміка, ендотеліальна дисфункція, черезшкірне коронарне втручання, кардіореабілітація, L-аргінін, L-карнітин.

SUMMARY

Tsuglevich L.V. Optimization of early re-treatment of patients with myocardial ischemia and non-alcoholic fatty liver disease who underwent percutaneous coronary intervention. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in speciality 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, 2020.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of early rehabilitation treatment of patients with myocardial infarction and non-alcoholic steatohepatitis by correcting hemodynamic, autonomic-metabolic and endothelial disorders using an individualized rehabilitation program in combination with cytoprotective therapy.

To achieve this goal, the following research methods were used: - general clinical and laboratory (ESR, fibrinogen, leukocytes), biochemical (total, direct and indirect bilirubin, aspartate aminotransferase (AsAT), alanine aminotransferase (AlAT), γ -glutamyl-transpeptidase (γ -GTP), phosphatase (LF), total protein, albumin, prothrombin, total cholesterol, triglycerides (TG), low-density lipoproteins (LDL, HDL), - special: malonic dialdehyde (MDA), SH-group, superoxide dismutase (SOD), catalase, ceruloplasmin), α -tumor necrosis factor (α -TNF), endothelin-1, the

level of nitrites in the blood; instrumental-functional (electrocardiography (ECG), echocardiography ((ECHO CG), coronary angiography (CAG), ultrasound (USD) of the liver) and mathematical statistic.

The work was based on the results of the examination of 143 patients with acute myocardial ischemia who underwent coronary angioplasty and stenting of the infarct-dependent vessel, and 26 healthy individuals. Further, according to the study design, the total cohort of patients with myocardial infarction in the study in combination with non-alcoholic steatohepatitis (n = 101) depending on the treatment and rehabilitation program was divided into three groups: the first group included 35 patients with MI and NASH, who used protocol methods of treatment and cardiorehabilitation; the second experimental group included 34 patients with MI in combination with NASH, who underwent PCV followed by protocol drug treatment and used an individually-adapted cardiorehabilitation program; The third experimental group included 32 patients with myocardial infarction with NASH, who after percutaneous coronary intervention (PCI) used a combination drug treatment with the inclusion of L-arginine and L-carnitine and an individually-adapted cardiorehabilitation program. The comparison group consisted of 42 patients with MI without functional liver disorders.

In comparing the groups according to the t-criterion was determined that the studied groups had no significant differences in age, sex, levels of dyslipidemia and localization of myocardial infarction. In the presence of risk factors such as hypertension, diabetes, smoking, menopause in women, obesity, the study groups were also comparable. The study was conducted as open, controlled, comparative in parallel groups. All patients were examined on the 1st, 10th day of treatment, as well as 1 and 3 months after the onset of the disease.

The study found that the clinical course of myocardial infarction in combination with alcoholic steatohepatitis is a significantly higher frequency and combination of risk factors for comorbid pathology such as hypertension, type 2 diabetes, overweight and atherogenic dyslipidemia. In these patients, 1.78 times more frequent multivascular lesions of the coronary arteries and later diagnosis of

corticosteroids and their hospitalization (2.47 ± 0.26 hours) were established, that are accompanied by significantly more pronounced ($p < 0.05$) disorders of remodeling and systole-diastolic heart function parameters (increased LVESV, LVEDV, IVRT, DT and decreased EF, E, E/A) and more frequent development of such complications as heart failure (by 46.7%), left ventricular aneurysm (4.9%), epistenocardic pericarditis (by 21.8%), arrhythmia and conduction (sinus tachycardia by 38.3%, extrasystole by 30.9%, paroxysms of atrial fibrillation by 5.6% and a/v-blockade by 12.3%).

The revealed disturbances of central and peripheral hemodynamics in the acute period of myocardial infarction inevitably lead to progression of disorders of protein-synthesizing, detoxication, energy-supplying function of the liver, lipid metabolism and simultaneous excessive activation of antioxidation processes (by 27%), accompanied by expressed vascular endothelial dysfunction (endothelin-1 activity increased by 52.6% and nitrate/nitrite concentration decreased by 52.0%) and activation of the systemic inflammatory response (CRP level increased by 11.2%, TNF- α by 14.4% and fibrinogen by 17.1%), which aggravate pathological processes in both the heart and liver. Thus, in the acute period of the disease in patients of the experimental group astheno-vegetative syndrome is diagnosed in 94.3%, dyspeptic - in 80.0%, small liver syndrome - in 82.8%, enlargement of the liver, its pain and compaction - in 94.3%, and their clinical and laboratory manifestations correlate with the parameters of cardiohemodynamics changes (EF, IV, LVIDD, LVEDV, LVESV, A, IVRT, DT) ($r = 0,383-0,764$), which justifies the timely appointment of adequate therapy.

The use of a course of standard (protocol) drug and rehabilitation treatment of myocardial infarction after PKV with stenting allows to achieve a positive result only in patients with uncomplicated disease and without steatohepatitis. Normalization of both the clinical course of the underlying disease and recovery of liver function in patients with delayed PCV (more than 6 hours), the development of extensive myocardial Q-infarction and the presence of steatohepatitis with liver dysfunction under the influence of such therapy was not effective, as evidenced by high activity peroxide lipid oxidation, systemic inflammatory syndrome, severe endothelial

dysfunction, the presence of syndromes of liver damage and hemodynamic disorders (decreased EF, IV, E, E/A and increased LVIDD, LVEDV, LVESV, A, PLP) after treatment. Such patients are diagnosed with a significantly higher incidence of complicated myocardial infarction and the preconditions remain for the progression and development of complications, which delayed and limited the scope of cardiorehabilitation measures.

The inclusion in the treatment of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis complex drug L-arginine and L-carnitine provides an improvement in the clinical course of acute coronary syndrome (myocardial infarction) due to their cardio- and hepatoprotective activity manifested by the restoration of vascular endothelial function (endothelin-1 activity decreased by 33.3%, and the level of nitrates/nitrites in blood plasma increased by 31.1%), improved contractile function of the heart (increased EF by 3.1%), reduced manifestations of systemic inflammatory syndrome and normalization of the functional capacity of antioxidant systems protection of the body (decrease of CRB by 43.7%, TNF- α by 22.6%, fibrinogen by 9.3%, MDA by 34.9%, increase in the activity of SOD by 24.3% and SH-groups by 55.7 %), which ultimately improved the course of this comorbid pathology of the heart and liver.

Indications for treatment with a complex drug of L-arginine and L-carnitine in patients with myocardial infarction (MI) are the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis with clinical or laboratory-instrumental manifestations of liver dysfunction (hypertriglyceridemia, peroxide lipid oxidation activation against the background of suppression of antioxidant system, elevated ALT and γ -GTP) and endothelial dysfunction by endothelin-1 activity and plasma nitrate/nitrite concentration. Only after normalization of these parameters and absence of life-threatening complications of the acute period of myocardial infarction, including reperfusion syndrome, it is advisable to begin and adequately expand the individually-adapted program of physical cardiorehabilitation in the early postoperative period (already on the first day after PKV with stenting).

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time on the basis of studying the clinical and functional features of the combined course of MI and steatohepatitis, pathogenetic mechanisms of mutually aggravating morpho-functional damage of liver and heart in these comorbid patients was established. Excessive activation of the systemic inflammatory response in the clinical, structural-functional and laboratory features of the acute coronary syndrome (myocardial infarction) on the background of structural-functional changes in the liver due to NASH was proved.

In patients with MI in combination with NASH on the background of circulatory and tissue hypoxia caused by disorders of cardiohemodynamics there is a pronounced redox imbalance (significant increase of MDA on the background of reduced activity of SOD, SH-groups, catalase, ceruloplasmin) and endothelial dysfunction leads to progressive liver damage. It is proved that the severity of disorders of redox balance and endothelial dysfunction directly correlates with the degree of hemodynamic changes and clinical and laboratory manifestations of functional disorders of the liver and manifested by steatohepatitis.

It was found that standard basic therapy was effective in patients with ACS (MI), who underwent PKV within the allowable time interval and who were not diagnosed with liver dysfunction, but such treatment showed insufficient therapeutic effect on the clinical course of MI and the severity of clinical laboratory syndromes of liver damage, endothelial dysfunction, systemic inflammatory process, functional state of free radical oxidation of lipids, which ultimately did not reduce the number of MI complications.

For the first time, differentiated inclusion of L-arginine and L-carnitine in complex therapy in patients with MI in combination with NASH was substantiated to achieve improvement of the clinical course of the underlying disease and elimination of liver dysfunction by correction of endothelial dysfunction, reduction of systemic inflammatory process and functioning of free radical oxidation lipids system.

As a result of comprehensive research, the feasibility of timely diagnosis of liver dysfunction in patients with MI. In patients with acute coronary syndrome (MI)

in combination with NASH differentiated pathogenetic algoritmes for treatment were developed and feasibility of prescribing L-arginine and L-carnitine in patients with MI and clinical or laboratory changes of liver was justified in order to intensify cardiorehabilitation measures in the early postinfarction period (Guidelines, 2018) and prevent pathological post-infarction remodeling of the heart and the development of life-threatening complications.

Key words: acute myocardial infarction, nonalcoholic fatty liver disease, cardiohemodynamics, endothelial dysfunction, percutaneous coronary intervention, cardiorehabilitation, L-arginine, L-carnitine.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кардіореабілітація хворих на гострий коронарний синдром, яким проведено реваскуляризацію коронарних артерій / М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, І. Б. Киричок, Т. В. Бойко, Л. В. Левицька. *Галицький лікарський вісник*. 2017. Т. 24, № 4, С. 34–38.

2. Особенности кардиореабилитации и коррекции нарушений систоло-диастолической функции и вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом с реваскуляризацией коронарных артерий / М. И. Швед, Л. В. Цуглевич, И. Б. Киричок, Л. В. Левицкая, Т. В. Бойко, Я. М. Кицак. *Georgian medical news*. 2017. № 4 (265). С. 46–53.

3. Швед М. І., Цуглевич Л. В., Левицька Л. В. Сучасні принципи кардіореабілітації пацієнтів після гострого коронарного синдрому (огляд літератури та власні дослідження). *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4. С. 6–12.

4. Цуглевич Л. В. Ендотеліальна дисфункція та її корекція у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 1. С. 39–44.

5. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії / М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, С. М. Геряк, Н. М. Ковбаса, О. А. Прокопович, І. О. Ястремська. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1 (37). С. 173–181.

6. Effectiveness of metabolic therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) – myocardial infarction (MI) with dysfunctional liver conditions / M. I. Shved, L. V. Tsuglevich, S. M. Heryak, O. A. Prokopovich. *The Pharma Innovation Journal*. 2019. Vol. 8, № 2. P. 200–204.

7. Shved M., Tsuglevych L., Heryak S. Clinical Effectiveness of Cardiocytoprotective Therapy in Patients with Acute Coronar Syndrome (ACS) – Myocardial Infarction (MI), Who Were Performed Balloon Angioplasty and Coronary Artery Stenting. *Archive of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 25, № 1. P. 25–33.

8. Expediency of citoprotective treatment of patients with acute myocardial infarction, who were performed percutaneous coronary intervention / M. I. Shved, T. O. Dobrianskyi, L. V. Tsuglevich, S. M. Heryak. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 259–271.

9. Швед М. І., Левицька Л. В., Цуглевич Л. В. Сучасний стан проблеми реабілітації хворих на інфаркт міокарда. Сучасні здоров'язбережувальні технології : Монографія ; за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. Харків : Оригінал, 2018. С. 647–658.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Швед М. І., Левицька Л. В., Цуглевич Л. В. Механізми впливу кардіоцитопротекторної терапії на інотропну функцію міокарда при кардіореабілітації хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли коронарну реперфузію. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали X наук.-практ. конф. (з міжнародною участю), 5-6 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 47–48.

11. Doswiadczenie rehabilitacji kardiologicznej u pacjentow z zawalem miesnia sercowego ze znaczaca funkcja skurczowa lewej komory / M. Shved, L. Levytska, L. Myhajliv, L. Tsuglevych, I. Kyrychok, I. Levytskyi. *Kardiologii Polskiej* : IX Wiosenna Konferencja Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 19-20 maja 2017 r. Warszawa, 2017. S. 25–26.

12. Швед М. І., Ястремська І. О., Цуглевич Л. В. Підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (ІМ), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, додаток 1. С. 106–107.

13. Особливості кардіореабілітації хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на амбулаторному етапі спостереження / М. І. Швед, Л. В. Левицька, М. Я. Бенів, І. Б. Киричок, І. Б. Левицький, В. Т. Павлов, Л. В. Цуглевич. *Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 3 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 136–137.

14. Особливості ремоделювання серця у хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли стентування коронарних артерій / М. І. Швед, Л. В. Левицька, І. Б. Киричок, Л. В. Цуглевич. *Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 3 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 138–140.

15. Кардіореабілітація хворих на гострий інфаркт міокарда на амбулаторному (підгострому) етапі спостереження / М. І. Швед, Л. В. Левицька, С. Й. Липовецька, Т. Т. Гах, О. М. Царенко, І. Б. Левицький, Л. В. Цуглевич, І. В. Радіонова, І. В. Наконечна. *Реорганізація фізичної реабілітаційної медицини в Україні згідно світових стандартів: гострий, підгострий і довготривалий етапи реабілітації* : матеріали XVII Міжнародної наук.-практ. конф. 14–15 грудня 2017 р. К., 2017. С. 117–118.

16. Ефективність кардіопротекторної метаболічної терапії для утримання синусового ритму у хворих на інфаркт міокарда із фібриляцією передсердь / М. І. Швед, М. Я. Пельо, Н. М. Ковбаса, Л. В. Цуглевич, Л. В. Садлій. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Додаток 1. С. 103–104.

17. Особливості кардіореабілітації хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на підгострому етапі спостереження / Л. В. Левицька, М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, І. Б. Левицький. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. наук. праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф., 1–2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 136–137.

18. Шляхи покращення ефективності кардіореабілітації хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли коронарну реперфузію / М. І. Швед, Л. В. Левицька, Л. В. Цуглевич, О. С. Земляк. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. наук. праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф., 1–2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 141–143.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

19. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / М. І. Швед, Л. В. Левицька, А. І. Кланца, Л. В. Цуглевич. Хмельницький : Підручники і посібники, 2018. 40 с.

20. Антитромботична терапія та ризик геморагічних ускладнень у хворих із неклапанною формою фібриляції передсердь на фоні коморбідної патології / М. І. Швед, О. Л. Сидоренко, Н. М. Ковбаса, М. Я. Бенів, Л. В. Цуглевич. *Вісник наукових досліджень*. 2016. № 4. С. 13–16.

21. Вплив основних факторів ризику на перебіг інфаркту міокарда у хворих із надмірною масою тіла / М. І. Швед, М. Я. Бенів, Л. В. Левицька, Л. В. Цуглевич. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 1 (86). С. 21–27.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	20
Вступ	22
Розділ 1 Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування гострого інфаркту міокарда у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (огляд літератури)	31
1.1 Медико-соціальні аспекти інфаркту міокарда та неалкогольної жирової хвороби печінки, спільні патогенетичні механізми розвитку та прогресування	31
1.2 Системне низькоінтенсивне запалення, активація перекисного окиснення ліпідів та дисфункція ендотелію як ключові ланки патогенезу атеросклеротичного коронаротромбозу	37
1.3 Систолічна та діастолічна функції серця у хворих на інфаркт міокарда та їх взаємозв'язок зі структурно-функціональним станом печінки	46
1.4 Сучасні підходи до лікування та реабілітації хворих на інфаркт міокарда в гостру стадію при поєднанні з коморбідною печінковою патологією	53
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	68
2.1 Дизайн дослідження та загальна клінічна характеристика обстежених груп хворих	68
2.2 Методи дослідження	76
2.3 Методи медикаментозного та відновного лікування обстежених хворих	84
2.4 Статистичний аналіз результатів дослідження	89
Розділ 3 Оцінка ефективності стандартних методів медикаментозного та відновного лікування у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом	90

3.1 Особливості клінічного перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування	90
3.2 Динаміка гемодинамічних показників у процесі стандартного лікування у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом	97
3.3 Динаміка основних лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартного лікування	100
3.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартної терапії	103
3.5 Динаміка показників ліпідного обміну, пероксидації ліпідів та активності системної запальної реакції у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартного лікування	105
Розділ 4 Динаміка перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, які отримували протокольне медикаментозне лікування та індивідуально-адаптовану програму кардіореабілітації	112
4.1 Динаміка клінічного перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та функціональними змінами печінки під впливом індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації	112
4.2 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на інфаркт міокарда з неалкогольним стеатогепатитом у процесі комплексного медикаментозного та відновного лікування	120
4.3 Динаміка основних лабораторних показників функціонального стану печінки у хворих на інфаркт міокарда	

під впливом стандартної медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально адаптованою програмою	123
4.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартної медикаментозної та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації	126
4.5 Динаміка показників ліпідного обміну, пероксидації ліпідів та активності системної запальної реакції у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартної медикаментозної терапії та індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації	128
Розділ 5 Динаміка перебігу інфаркту міокарда у хворих з неалкогольним стеатогепатитом, яким проводили індивідуально-адаптовану кардіореабілітацію та протокольне лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину	134
5.1 Динаміка клінічного перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину	134
5.2 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації	142
5.3 Зміни лабораторних показників, що визначають функціональний стан печінки у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації	145

5.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації	148
5.5 Динаміка показників ліпідного обміну, пероксидації ліпідів та активності системної запальної реакції у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації	151
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	157
Висновки	183
Практичні рекомендації	186
Список використаних джерел	187
Додатки	230

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
АОСЗ – антиоксидантна система
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
ГВ – глутатіон відновлений
ГКС – гострий коронарний синдром
ГСН – гостра серцева недостатність
γ-ГТП – глютамілтранспептидаза
ДД – діастолічна дисфункція
ЗХС – загальний холестерин
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
КАГ – коронароангіографія
КДРлш – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСРлш – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини
ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини
ЛФ – лужна фосфатаза
МДА – малоновий диальдегід
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
ОТ – обвід талії
ПКВ – перкутанне коронарне втручання
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
СЗР – системна запальна реакція
СОД – супероксиддисмутаза
СРП – С-реактивний протеїн
ТГ – тригліцериди
УО – ударний об'єм серця

ФВ – фракція викиду лівого шлуночка

ФНП- α – фактор некрозу пухлин

ФПП – функціональні порушення печінки

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЦП – церулоплазмін

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

A – максимальна швидкість наповнення шлуночка

DT – час сповільнення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка

E – максимальна швидкість наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь

IVRT – час ізвольюмічного розслаблення

NO – оксид азоту

ВСТУП

Актуальність теми. Впродовж останніх десятиліть діагностика і лікування гострого інфаркту міокарда (ІМ) продовжує зазнавати істотних змін, майже кожні 3-5 років синтезують нові препарати, розробляють нові методики та підходи до своєчасної діагностики і лікування таких хворих. При цьому, впровадження в клінічну практику методів фармакологічної та хірургічної реваскуляризації міокарда в комбінації з сучасними гемодинамічно- та метаболічноактивними медикаментозними засобами (бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, нові антитромбоцитарні та антикоагулянтні засоби, статини тощо), суттєво змінили клінічний перебіг самого захворювання та його прогноз. Так, епідеміологічні дослідження в Україні показників поширеності, захворюваності та смертності від ІМ в 2013-2017 рр. засвідчили їх позитивну динаміку: поширеність знизилась з 120,2 до 117,2 на 100 тис. населення, захворюваність з 50774 до 40786 випадків і смертність – з 25,7 до 22,8 на 100 тис. населення [57, 98, 146]. Разом з тим, незважаючи на певні досягнення сучасної кардіології, смертність від хвороб системи кровообігу в нашій країні зростає, займає перше місце у структурі причин смертності і становить 67% (2017 р.), що складає 140,6 на 100 тис. працездатного населення [50, 97, 100]. Більше того, на відміну від економічно розвинутих країн, де на гострий інфаркт міокарда хворіють в основному люди похилого віку, в Україні спостерігаємо зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку (48,9 на 100 тис.) [146, 174]. Зауважимо також, що хвороби системи кровообігу, в т.ч. ІХС, продовжують посідати перше місце і в структурі причин первинного виходу на інвалідність серед працездатного населення України (22,8%) [98, 101]. Це становить велику медико-соціальну та економічну проблему, оскільки збільшується частка непрацездатних хворих із хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться під опікою сім'ї та держави. Саме провідна роль ГІМ у причинах високої захворюваності та інвалідизації від ІХС визначає

пріоритетність розробки і вдосконалення методів профілактичного та відновного лікування хворих на інфаркт міокарда [57, 203, 302].

В літературі широко висвітлені механізми прогресування ІХС, ключову роль серед яких відіграють такі основні чинники як атеросклероз, системне низько-інтенсивне запалення, порушення ендотеліальної функції і тромбоз [44, 122, 390 406], які приводять до ішемії (гіпоксії) окремих ділянок міокарда. Зауважимо, що вказані патогенетичні механізми взаємопов'язані, так хронічний імунно-запальний процес, який виникає на фоні порушення окисно-відновної рівноваги спричиняє ендотеліальну дисфункцію, підвищення коагуляційних властивостей крові, модифікацію ЛПНГ, які здійснюють цитотоксичний ефект та сприяють дестабілізації атеросклеротичної бляшки [13, 445, 111]. Окрім цього, перебіг ІМ супроводжується Т-клітинною супресією та активацією гуморальних (цитокінових) факторів захисту, що призводить до ускладненого протікання як гострого ІМ, так і постінфарктного періоду [149, 206].

Проблема кисневого голодування клітин, яка розвивається при інфаркті міокарда, є актуальною також і при ішемічному ураженні інших органів, зокрема печінки, оскільки активація процесів ПОЛ є загальним патогенетичним чинником у розвитку каскаду вільно-радикальних реакцій [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. На фоні розвитку ІМ та його ускладнень, які супроводжуються серцево-судинною недостатністю, відбуваються порушення енергетичного балансу в організмі, у тому числі в клітинах печінки, зниження рівня фосфатів, накопичення лактату, виникнення внутрішньоклітинного ацидозу, порушення іонного гомеостазу, в результаті чого активуються процеси апоптозу, інактивуються ферментні системи мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів, для функціонування яких необхідний кисень. Клінічно це проявляється у вигляді ішемічного гепатиту, стеатогепатиту або жирової дистрофії печінки [60, 263, 369], які останнім часом включають в поняття «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП). Порушення діастолічної функції правого шлуночка серця призводить до збільшення тиску у центральних венах печінкових часток з розвитком відносного артеріального

недокрів'я печінки, дистрофічних змін у гепатоцитах та в подальшому їх некрозу, формуванням так званої застійної гепатопатії [409].

Окрім того відомо, що печінка відіграє надзвичайно важливу роль в обміні ліпідів, зокрема в ній синтезуються ендогенний холестерин, тригліцериди, транспортні альбуміни, протромбін, фібриноген тощо, тож при порушенні її функціонального стану ризик прогресування ІХС збільшується [102]. Доведено також, що при патології печінки порушується кардіогемодинаміка, розвивається правошлуночкова діастолічна дисфункція, дисметаболичні та електрофізіологічні порушення в міокарді [74, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 118]. Вищенаведені факти свідчать про наявність патогенетичних взаємозв'язків між патологією печінки, порушеннями її функціональної здатності та серцево-судинної системи, зокрема при інфаркті міокарда [3, 5, 196, 208, 418]. Зауважимо, що на сьогоднішній день досить широко вивчені фактори, які сприяють розвитку дисфункції ендотелію у хворих на ІХС та ІМ [27, 72, 89, 125, 237], але ще недостатньо визначені конкретні фактори, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і зовсім мало досліджень щодо стану ендотеліальної функції і впливу NO на перебіг гострого ІМ та раннього післяінфарктного періоду у хворих з функціональними порушеннями печінки внаслідок наявності різних форм неалкогольної жирової хвороби печінки.

Враховуючи вищенаведені спільні патогенетичні механізми взаємобтяжуючого впливу порушень функціонального стану печінки при НАЖХП та основних функцій серця при ГІМ, нашу увагу привернула можливість використання медикаментозного комплексу, до складу якого входять аргінін та карнітин. Так як більшість органів і тканин страждає від гіпоксії на фоні зниженої скоротливості ЛШ при ІМ, то використання метаболічних препаратів є обґрунтованим для покращення функціонального стану організму. Встановлено, що комбіноване застосування L-аргініну та L-карнітину при ІМ сприяє покращенню клінічного перебігу на ранніх стадіях захворювання, обмежує зону некрозу, зменшує частоту розвитку серцевої недостатності,

шлуночкових аритмій, рецидивів больового синдрому і в цілому знижує ризик смерті на 27 % [64].

Наведені вище факти стали обґрунтуванням для дослідження клінічної ефективності та можливості корекції метаболічних порушень у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки комбінованого застосування L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана за планом наукових досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом міжкафедральних науково-дослідних робіт на тему «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика і лікування» (номер державної реєстрації 0113U001244) та «Оцінка клінічного перебігу, метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (номер державної реєстрації 0118U000361), співвиконавцем яких є здобувач.

Мета дослідження: підвищити ефективність раннього відновного лікування хворих на інфаркт міокарда та неалкогольний стеатогепатит, які перенесли перкутанне коронарне втручання, шляхом корекції гемодинамічних, метаболічних та ендотеліальних порушень застосуванням індивідуалізованої програми реабілітації в поєднанні з цитопротекторною терапією.

Завдання дослідження:

1. Виявити особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) та оцінити стан систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з неалкогольним стеатогепатитом;

2. Дослідити стан ендотеліальної функції, ліпідного обміну, систем вільнорадикального окислення ліпідів та параметрів системного запалення у хворих на ІМ, що розвинувся на фоні НАСГ;

3. Проаналізувати динаміку перебігу гострого інфаркту міокарда та функціонального стану печінки під впливом стандартної(протокольної) програми лікування та кардіореабілітації;

4. Дослідити клінічну ефективність індивідуалізованої програми реабілітації в комбінації з цитопротекторною терапією L-аргініном та L-карнітином у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ;

5. Розробити диференційовану програму медикаментозного лікування та адекватної фізичної реабілітації в ранньому періоді хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ, які перенесли перкутанне коронарне втручання.

Об'єкт дослідження. хворі на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, яким проведено ангіопластику та стентування інфаркт залежної коронарної судини.

Предмет дослідження: взаємозв'язок порушень центральної гемодинаміки, ендотеліальної функції, вільнорадикального окиснення ліпідів та активності системної запальної відповіді зі змінами структурно-функціонального стану печінки при інфаркті міокарда, вплив перкутанного коронарного втручання, індивідуально-адаптованих фізичних вправ та L-аргініну і L-карнітину на прояви порушень окисно-відновної рівноваги, ендотеліальної функції та гемодинамічні зміни у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з НАСГ.

Методи дослідження: загальноклінічні і лабораторні (ШОЕ, фібриноген, лейкоцити), біохімічні (загальний, прямий і непрямий білірубін, аспаратамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, γ -глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза, загальний білок, альбумін, протромбін, загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни низької, високої густини, малоновий диальдегід, SH-групи, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін), імуноферментні (С-реактивний протеїн, ендотелін-1, нітрати/нітрити сироватки крові, α -фактор некрозу пухлин), інструментально-функціональні (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження печінки) та математико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше встановлено патогенетичні механізми взаємообтяжуючого морфо-функціонального ушкодження печінки та серця у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з НАСГ, відображено роль порушень активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, ендотеліальної дисфункції та надмірної активації системної запальної відповіді у клінічних, структурно-функціональних і лабораторних особливостях перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) на фоні структурно-функціональних змін печінки внаслідок НАСГ.

На фоні циркуляторної та тканинної гіпоксії, зумовленої порушеннями кардіогемодинаміки у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ виникає виражений окисно-відновний дисбаланс (достовірне підвищення МДА на фоні зниження активності СОД, глутатіону, каталази, церулоплазміну) та порушення функції ендотеліальної системи, що приводить до прогресуючого ушкодження печінки. Доведено, що виразність порушень окисно – відновної рівноваги та ендотеліальної дисфункції прямо корелює зі ступенем зрушень гемодинаміки та клініко-лабораторними проявами розладів функціонального стану печінки на фоні стеатогепатиту.

Встановлено, що стандартна (згідно з клінічним протоколом) терапія була ефективною у своєчасно простентованих хворих на ГКС (ІМ), у яких не були діагностовані порушення функціонального стану печінки, але таке лікування проявляло недостатній терапевтичний ефект на клінічний перебіг ІМ та вираженість клініко-лабораторних синдромів ураження печінки, ендотеліальної дисфункції, системного запального процесу, функціональний стан вільнорадикального окиснення ліпідів, що в кінцевому результаті сприяло зростанню частоти ускладнень ІМ.

Вперше доведено, що включення L-аргініну і L-карнітину в комплексну терапію хворих на ГКС (ІМ), приводить до суттєвого покращення функціональної здатності міокарда та печінки за рахунок відновлення функції ендотелію та трансмембранного обміну в кардіоміоцитах і гепатоцитах, їх антиоксидантного захисту, зниження проявів системного запального процесу,

що сприяє менш ускладненому протіканню ІМ та дозволяє інтенсифікувати кардіореабілітаційні заходи в ранньому постінфарктному періоді.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведених комплексних досліджень доведена доцільність своєчасної діагностики порушень функціонального стану печінки у хворих на ІМ та виділення їх в окрему групу спостереження. Запропоновано найбільш інформативні та доступні в умовах лікарень клініко-лабораторні методи діагностики порушень функцій печінки, функціонального стану ендотелію, показників ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) та маркерів системного запального процесу, які є також об'єктивними критеріями для оцінки у хворих на ГКС (ІМ) ефективності лікування дисфункції печінки у хворих на ІМ. Розроблено диференційовані патогенетично обґрунтовані схеми лікування хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ.

Обґрунтовано доцільність призначення L-аргініну і L-карнітину хворим на ГКС(ІМ) з діагностованими клініко-лабораторними змінами печінки, ендотеліальною дисфункцією та порушеннями ліпідного обміну за рахунок вираженої активації процесів перекисного окиснення ліпідів і пригнічення функціональної здатності антиоксидантних систем організму з достовірним підвищенням концентрації МДА на фоні зниженої активності СОД, ЦП, каталази та SH – груп з метою інтенсифікувати кардіореабілітаційні заходи в ранньому постінфарктному періоді (методичні рекомендації, 2018).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику кардіологічних і кардіореанімаційних відділень КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Міська комунальна лікарня № 3» Тернопільської міської ради, КНП Тернопільської районної ради «Тернопільська центральна районна лікарня», КНП «Микулинецька обласна фізіотерапевтична лікарня реабілітації», КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради, КНП «Хмельницький серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради, КНП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі невідкладної та екстреної медичної допомоги, кафедрі медичної реабілітації, кафедрі терапії та сімейної медицини навчально-наукового інститут післядипломної освіти, внутрішньої медицини № 1, 2, 3 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора М.І. Шведа. Особистий внесок здобувача полягає в обґрунтуванні актуальності проблеми, розробці завдань та методів виконання дослідження. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел наукової літератури за обраною темою, відбір хворих, проведено необхідні клінічні та лабораторно-інструментальні обстеження, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, розробка схем лікування та кардіореабілітації. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Участь здобувачки в опублікованих у співавторстві наукових працях пріоритетна.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах» (м. Тернопіль, 2017), X науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 2017), IX Wiosenna Konferencja Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego «Kardiologii Polskiej» (Warszawa, 2017), XVII Міжнародній науково-практичній конференції «Реорганізація фізичної реабілітаційної медицини в Україні згідно світових стандартів: гострий, підгострий і довготривалий етапи реабілітації» (м. Київ, 2017), XIX та XX Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2018, 2019).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 наукові праці, зокрема 10 статей, із яких 8 – у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, 1 – в періодичному виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 1 розділ у монографії, 9 публікацій у матеріалах наукових форумів, 1 методичні рекомендації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 264 сторінках комп'ютерного друку (з них 162 сторінк основного обсягу). Складовими частинами роботи є вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел (що нараховує 439 бібліографічних описів) та додатки. Дисертація ілюстрована 23 рисунками, 29 таблицями.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Медико-соціальні аспекти інфаркту міокарда та неалкогольної жирової хвороби печінки, спільні патогенетичні механізми розвитку та прогресування

Захворювання серцево-судинної системи займають провідне місце у структурі загальної захворюваності та належать до основних причин втрати працездатності дорослого населення та смертності у світі та в Україні зокрема [50, 97]. За даними ВООЗ щорічно в світі реєструють понад 17 мільйонів випадків смерті, а в Європі близько 4 мільйонів смертей внаслідок кардіоваскулярної патології, що становить близько 42-47 % всіх випадків смерті [54, 57, 80]. Водночас в Україні за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед дорослого населення зростає в 3,5 рази, а рівень смертності від них збільшився до 68 % [98, 101, 198].

При цьому зауважимо, що згідно з офіційною статистикою захворюваність на ІХС в Україні становить 34,9 % серед дорослого населення та 26,7 % серед осіб працездатного віку [54, 57, 97], а основною причиною смертності при ІХС є ІМ [50]. В Україні щорічно реєструється понад 50 тис. випадків інфаркту міокарда. При цьому зростання рівня смертності за останнє десятиліття в Україні від ІХС складало 16,2 %, від інфаркту міокарда – 13,9 % [100]. Згідно з даними Українського реєстру STIMUL, шестимісячна смертність хворих, які перенесли ІМ становить 10,1%, дворічна – 10,4 % [50, 57, 191]. Слід відмітити, що незважаючи на певні досягнення сучасної кардіології у сфері діагностики та впровадження сучасних програм лікування хворих на ІХС, в Україні відмічається зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку [5, 78, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. До основних причин розвитку коронарного атеросклерозу у даної когорти хворих належать

загальновідомі фактори ризику, зокрема порушення обміну речовин [17], гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет [84, 99].

В останні роки дослідники все частіше звертають увагу на такі патогенетичні чинники виникнення патологічних змін у артеріях молодих осіб як куріння, вплив ксенобіотиків, шкідливих умов праці, інтоксикації ртуттю [578, 778, 172], гомоцистеїнемії, які спричиняють значну активацію імунозапальних процесів та системи перекисного окиснення ліпідів [80, 373], пригнічення власного анти-оксидатного захисту організму, порушення коагуляційної ланки гемостазу та функції ендотелію [1, 13, 15, 93]. Крім того можливими чинниками ризику розвитку та прогресування ІХС є ремоделювання камер серця, зміни секреції передсердного натрій-уретичного гормону, цитокінів, ендотеліну-1, тромбоксану, СРП, матричних металопротеїназ, які крім того, що є біомаркерами дестабілізації коронарного кровообігу, можуть бути тригерами розвитку запалення як в міокарді, так і в інших життєвоважливих внутрішніх органах [85, 254]. Саме з цієї позиції можна розглядати часте поєднання ІХС з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Так встановлено, що у 90,0% хворих із серцево-судинною патологією, атеросклерозом, дисліпопротеїнемією виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу, яка розглядається як початкова стадія стеатогепатиту [12, 396]. З іншого боку, гіперліпідемія, яка часто спостерігається при НАЖХП (в 20-81 % випадків) і є основним фактором ризику розвитку коронарного атеросклерозу [12, 33, 66, 240].

НАЖХП, будучи найбільш поширеним хронічним захворюванням печінки, охоплює широкий спектр патологій – від стеатозу до переважно вогнищового некрозапалення, з або без централобулярного фіброзу, що в кінцевому підсумку може привести до цирозу печінки та пов'язаних з ним ускладнень [197, 267]. Впродовж багатьох років спостерігають яскраво виражену тенденцію до зростання поширеності НАЖХП в більшості країн світу. Зокрема, якщо у 1994-2004 роках питома вага НАЖХП у загальній структурі хвороб печінки становила 62,84 %, то в 2004-2008 рр. – 75,1 % [41, 186]. На

сьогоднішній день за даними різних дослідників поширеність НАЖХП коливається в широких межах – від 20,0 % до 51,0 % [413], а при сонографічному дослідженні хворобу виявляють у 17,0–46,0 % залежно від досліджуваної популяції [217]. Так, в індустріально розвинутих країнах світу НАЖХП реєструється у 20-35 % дорослого населення, а в жінок, старших 40 років, ця патологія спостерігається у 75,0 % випадків [197, 224]. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey), розповсюдженість жирової дистрофії печінки, яка є початковою стадією розвитку НАЖХП, складає до 16,0 % випадків у пацієнтів з нормальною масою тіла та до 76,0% – у хворих із ожирінням [304, 362]. Дослідження останніх років показали високу частоту НАСГ(43-55 %) у пацієнтів з підвищеним рівнем трансаміназ та 49 % у осіб із ожирінням [297].

Розповсюдженість простого стеатозу, стеатогепатиту та цирозу у пацієнтів з ожирінням складає 60–90 %, 20–25 % та 2–8 %, відповідно. Розповсюдженість НАСГ серед пацієнтів з 2 типом діабету та гіперліпідемією – 28-55 % та 27-92 %, відповідно [332]. Узагальнюючи статистичні викладки можна заключити, що рівень поширеності НАЖХП в Україні, як і в усьому світі, коливається від 6,3 % до 33,0 % населення [12, 197, 343].

Одночасно слід відмітити, що поширеність, захворюваність та смертність від інфаркту міокарда в Україні значно перевищує відповідні показники у Європі та США, що свідчить про недостатнє врахування усіх можливих ланок патогенезу ІМ, і, відповідно, – в лікувальних програмах не враховуються можливі адекватні напрямки терапевтичного впливу. Проблема ведення таких хворих ще більше загострюється у разі поєднання у них двох і більше патологій, оскільки наявність коморбідності приводить до взаємообтяження перебігу хвороб, що породжує чималі труднощі у встановленні діагнозу та виробленні програми лікування і реабілітації [9, 32, 189, 192]. Значною мірою це стосується найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної системи та органів травлення – ІХС (ІМ) та НАСГ [12, 77, 380]. Зауважимо, що патологіям серцево-судинної системи та органів травлення в сучасній науковій

літературі приділяється значна увага, але кожна з цих проблем розглядаються окремо, хоча аналіз літературних даних свідчить, що спільними факторами ризику та прогресування ІМ та НАСГ є неправильне харчування, порушення ліпідного обміну (дис- та гіперліпідемія), гіперглікемія та інсулінорезистентність, ожиріння [178, 190, 238, 252, 264]. А такий досить розповсюджений спільний ФР як гіподинамія, сприяє не лише прогресуванню атеросклерозу, але й появі надлишкової маси тіла, ожиріння, розвитку метаболічного синдрому та виникненню хронічної патології печінки – жирового стеатозу, а в подальшому стеатогепатиту [31, 222, 261].

Встановлено також, що НАЖХП, уражаючи 20-40 % дорослого населення в загальній популяції, тісно пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), інсулінорезистентністю (ІР) і кардіоваскулярною патологією, тому і розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [11, 216, 328]. Так НАЖХП підвищує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу у 2 рази і серцево-судинних захворювань у 1,4-2 рази [14, 242, 331]. Крім того, серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смерті серед пацієнтів із НАЖХП. Зокрема, Adams L.A. та співавт. показали, що на серцево-судинні захворювання припадає близько 25,0 % випадків смерті у пацієнтів з НАЖХП, а на саме захворювання печінки – лише 13 % [14, 214].

Одночасно встановлено, що у 90,0% хворих із серцево-судинною патологією, атеросклерозом, дисліпопротеїнемією виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу, яка розглядається як початкова стадія стеатогепатиту [12, 66]. З іншого боку, гіперліпідемія часто спостерігається при НАЖХП – в 20-81 % випадків [67, 240]. Тому впродовж останніх років розглядається нова концепція етіопатогенезу атеросклерозу, що є основною причиною ІХС, як системного процесу в різних органах та судинах із метаболічними розладами [210, 276], а відкладання в судинах холестерину в складі ліпідних бляшок є наслідком порушення транспорту та реалізації холестерину по основних метаболічних шляхах [272, 315]. При цьому порушення функції печінки є одним із найбільш важливих факторів розвитку дисліпопротеїнемії, оскільки зміни

ліпідного метаболізму починаються на рівні гепатоциту, а з іншого боку – печінка є органом-мішенню при атерогенній дисліпідемії [187, 189, 314].

Про спільний патогенетичний зв'язок атеросклерозу та НАЖХП свідчить низка досліджень [273, 313, 378]. Так, у дослідженні М. С. Guilherme та співавторів [281] на основі багатофакторного аналізу було виявлено шість чинників, найбільш характерних для НАЖХП: наявність артеріальної гіпертензії (АГ), ЦД 2-го типу, апное уві сні, підвищення рівня аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази понад 27 ммоль/л і расова приналежність. Автори роблять висновок, що наявність НАЖХП можна передбачити в осіб із ожирінням та в осіб із дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [33, 281]. Саме тому визначення впливу НАЖХП на перебіг ІХС є актуальним завданням сьогодення внаслідок значної поширеності в українській популяції ІХС, ЦД, ожиріння тощо [66].

У розвитку НАЖХП можна виділити кілька послідовних стадій: стеатоз печінки, стеатогепатит, фіброз і стеатогенний цироз. За даними літератури, у 7,0 % хворих із компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП впродовж 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), причому близько 50 % з них або потребують трансплантації печінки, або вмирають внаслідок печінкових ускладнень. НАЖХП зустрічається у 30-100 % хворих з ожирінням, у 20-92 % – з дисліпідемією, у 10-75 % – з ЦД 2-го типу [26, 357]. Стадійність ураження печінки при НАЖХП відображена в концепції патогенезу цієї патології С. Day та О. James [257], в основі якої лежить наявність ІР, яка викликає гіперінсулінемію, що стимулює печінковий ліпогенез, глюконеогенез, інгібує ліполіз та призводить до накопичення жиру в гепатоцитах [178, 229], тобто, сприяє формуванню жирового гепатозу. У результаті формується атерогенна дисліпідемія з підвищенням рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності та зниженням антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності [287]. Окрім цього, науковці саму жирову тканину розглядають як активний ендокринний орган, що здатен продукувати велику кількість біологічно активних речовин. Зокрема, під дією катехоламінів адипоцити

секретують вільні жирні кислоти, які накопичуються у печінці і безпосередньо сприяють розвитку стеатозу [190, 192, 291].

У подальшому відбувається вивільнення жирних кислот із жирової тканини і їх синтез *de novo* в гепатоцитах [257, 320, 398] сприяє виникненню окисного стресу, який є другим «поштовхом» захворювання і спричинює розвиток запально-деструктивних змін у печінці у вигляді стеатогепатиту з подальшим прогресуванням до фіброзу із-за надмірного утворення екстрацелюлярного матриксу [76, 233, 340]. Більше того, окрім участі в абсорбції харчових жирів і підтримці гомеостазу холестерину, вільні жирні кислоти (ВЖК) виконують функцію біологічних сигнальних молекул, а саме контролюють власний синтез у печінці за допомогою зворотного інгібування ядерного X-рецептора [366]. Внаслідок окислення ВЖК утворюються продукти перекисного окиснення ліпідів, що призводить до формування окисативного стресу, який і супроводжує трансформацію стеатозу в стеатогепатит [28, 75, 348]. Слід зауважити, що у більшості пацієнтів патологічний процес зупиняється на першій стадії і завершується лише розвитком стеатозу печінки без ознак запалення, і в цьому випадку формується непрогресувний варіант стеатозу печінки [74, 215, 266, 412]. У свою чергу, у хворих на НАСГ обидва процеси – стеатоз і запалення – перебігають одночасно [167, 219, 271, 339].

Отже, НАЖХП не лише є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, але й, як свідчать результати останніх досліджень, визначає їх результат. При НАЖХП підвищується ризик тромбоутворення за рахунок підвищення пулу прозапальних цитокінів, проатерогенної дисліпідемії, гіперкоагуляції та гіпофібринолізу [243, 395, 477, 525, 544, 570], що свідчить про наявність патогенетичних взаємозв'язків між патологією печінки та ішемічною хворобою серця та обумовлює перспективу наукового пошуку в плані розробки методів профілактики та адекватного лікування цієї коморбідної патології.

1.2 Системне низькоінтенсивне запалення, активація перекисного окиснення ліпідів та дисфункція ендотелію як ключові ланки патогенезу атеросклеротичного коронаротромбозу

Давно відомо, що у патогенезі ІХС, її прогресуванні та розвитку гострих форм ключову роль відіграють два основних чинника – це атеросклероз і коронаротромбоз [44, 122, 184, 389 406]. Встановлено наявність прямого зв'язку між концентрацією в крові ЗХС і ЛПНГ та частотою розвитку кардіоваскулярних подій [102, 391]. Проте, більш важливу роль у прогресуванні коронарного атеросклерозу, особливо при наявності дисліпідемій II і III типів за Фредеріксоном, відіграє збільшення ЛПНГ [102, 116]. Ключовим моментом в патогенезі атеросклерозу є відкладання холестерину в стінці артерій, що підтверджують багаточисельні РКД [1222, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**9, 1293].

При цьому зауважимо, що метаболізм холестерину відбувається у клітинах майже всіх органів і тканин, проте близько 80 % ендogenous холестерину синтезується в гепатоцитах. Незаперечним є також той факт, що печінка відіграє ключову роль у регуляції обміну ліпідів, оскільки в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів міститься фермент 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза), який є каталізатором утворення мевалонової кислоти з ацетату. Остання трансформується у сквален, з якого в подальшому утворюється власне холестерин [112, 161, 183].

Відомо також, що тригліцериди відіграють неабияку роль у енергетичному забезпеченні клітин організму, оскільки в результаті гідролізу (ліполізу) відбувається їх розщеплення до неестерифікованих жирних кислот, які беруть участь у β -окисненні і утворенні енергії в мітохондріях кардіоміоцитів та міоцитів скелетних м'язів. Синтез ендogenous тригліцеридів також відбувається в печінці шляхом фосфорилування гліцерину в альфа-гліцерофосфат за участю АТФ та гліцерофосфокінази, або в результаті гліколізу та глікогенолізу. Внаслідок гідрофобності ліпіди знаходяться у плазмі крові у зв'язаному стані

входять у склад ліпопротеїдних комплексів (ліпопротеїнів), що включають у себе специфічний білок-апопротеїн [112, 161], і є гідрофільними, тому вільно разносяться до органів і тканин у кровоносному руслі. При цьому зауважимо, що і транспортні альбуміни, і апопротеїни також синтезуються в печінці, що свідчить про надзвичайно важливу роль печінки в обміні ліпідів, а при порушенні її функціонального стану – в прогресуванні атеросклерозу [154, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Відомо також, що кардіоміоцити забезпечують себе енергією шляхом β -окиснення неестерифікованих насичених жирних кислот у мітохондріях, куди вони надходять через мембрани за допомогою сироваткового альбуміну та L-карнітину, які синтезуються гепатоцитами [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Одна молекула альбуміну і L-карнітину за нормальних умов переносять одну – дві молекули НЖК, з яких в кардіоміоциті утворюється в 5 разів більше молекул АТФ, ніж з молекули глюкози, а в умовах стресу та ішемії ця кількість енергії не утворюється. Тому в перші 4-5 днів ІМ резервна зв'язуюча здатність альбуміну та концентрація L-карнітину знижуються у 4 рази, що пояснюють збільшенням концентрації ВЖК у сироватці крові [154, 571]. Проте в літературі немає чіткого пояснення, щодо порушення білковосинтезуючої функції печінки та утворення L-карнітину, які розвиваються у гостру стадію ІМ та можуть бути причиною зниження транспорту неестерифікованих насичених жирних кислот до кардіоміоцитів, в результаті чого знижується енергоутворення та поглиблюються порушення метаболізму. На сьогодні розроблені численні рекомендації, у яких передбачається моніторинг концентрацій у крові ЗХ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ, ТГ, апо В/апо А-I та корекція виявлених порушень [121, 144], але при цьому не враховується функціональний стан печінки та не розроблено адекватних програм корекції таких порушень обміну ліпідів та карнітину [204 207].

Ще одним фактором ендотеліальної дисфункції та прогресування коронарного атеросклерозу є порушення рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ. В екстрацелюлярному просторі відбувається глікозилювання та пероксидація

ЛПНГ, кінцеві продукти яких сприяють розвитку атеросклерозу [121, 417]. Гліколізовані ЛП та продукти пероксидації ЛП підвищують розкриття міжендотеліальних проміжків, сприяють адгезії на інтимі клітин крові, інгібують синтез ендотеліального вазодилатуючого фактора та знижують активність антиоксидантної системи, тобто замикають порочне коло прогресування атеросклерозу [69, 95, 116, 335].

В останні роки набула великого значення «запальна» теорія прогресування атеросклерозу [60, 293, 321]. Атеросклероз розглядається як хронічне запалення, в основі якого лежать порушення обміну холестерину [161, 284, 322]. Порушення обміну ліпідів на сьогоднішній день вважають одним із основних компонентів системної запальної реакції, яка має пристосувально – захисне значення для організму, знешкоджуючи ендотоксини, патогенні збудники, цитокіни тощо [102,163,156]. В умовах запалення обмін ліпідів різниться тим, що поряд із підвищенням в крові рівня медіаторів запалення (СРБ, ІЛ-6, фібриноген) зростає концентрація ЛПДНГ, ЛПНГ та ЛППГ, тоді як в інших умовах між ними немає прямої залежності [269, 284]. Крім цього, при активації системного запалення відбувається модифікація ліпопротеїнів крові, в основі чого лежать процеси пероксидації [111, 116, 121, 143]. Доведено, що зростання в крові рівня ЛППГ свідчить про дестабілізацію атеросклеротичної бляшки і вивільнення з неї модифікованих ЛПНГ, які здійснюють цитотоксичний ефект, який проявляється апоптозом та некрозом клітин [116, 117, 134, 381].

Процеси системного запалення беруть безпосередню участь у тромбогенезі [23, 143, 156], який приводить до збільшення частоти виникнення як самого ІМ, так і його ускладнень [181, 296]. Тому паралельно з надходженням у інтиму модифікованих жирних кислот зростає продукція прозапальних цитокінів, факторів росту, зокрема ФНП- α та інтерлейкін – 1 β [114, 322]. Під впливом ФНП- α та ІЛ-6 в печінці стимулюється синтез тригліцеридів, продукція ЛПНГ [193]. Авторами доведено, що ФНП- α у 2,5 рази підвищує активність гідроксиметил-коензим–А–редуктази, яка каталізує вироблення ХС і зростання його кількості в крові на 25 %.

При атерогенезі визначну роль відіграють також ІЛ-4, ІЛ-10. Зокрема, ІЛ-4 здійснює протизапальну дію, в той же час він підвищує цитокінетичну активність макрофагів, сприяє міграції в вогнище запалення нейтрофілів. ІЛ-10, який продукується активованими лімфоцитами, макрофагами і тучними клітинами, є одним із основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів, а також пригнічує активність макрофагів [53]. Цитокіни, в основному ІЛ-6, зумовлюють продукцію гепатоцитами білків гострої фази запалення, зокрема СРП та фібриногену [232, 244].

СРП є системним маркером запалення і в нормі у людини відсутній. Проте при дії різних патогенних чинників, зокрема ендотоксинів, антигенів, імунних комплексів, бактерій, грибів, продуктів некробіолізу тощо, збільшується його вироблення в печінці. Доведено, що синтез СРП також відбувається в атеросклеротичній бляшці, де було зафіксовано його рівень у 7 разів більший, ніж у печінці, що свідчить про локальний синтез протеїну в ГМК [232]. СРП здійснює прямий пошкоджувальний вплив на ендотелій, тому визнана його самостійна роль у патогенезі атеросклерозу [36, 143, 244], а також, зв'язуючись із модифікованими ЛПНЩ, накопичується в місцях атеросклеротичного ураження артерій і активує систему комплементу, збільшуючи активність Т- і В-лімфоцитів, стимулює продукцію хемокінів, молекул адгезії, сприяє надходження нових моноцитів у атерому [122]. Крім цього, СРП бере участь у дисрегуляції фібринолізу, збільшуючи активність ЦІАП [244, 308, 334]. Відомо, що рівень СРП має прогностичне значення у пацієнтів із ГКС без елевації сегменту ST на ЕКГ – його визначення у перші 72 години госпітального періоду дозволяє виділити групу хворих з високим ризиком розвитку ускладнень як в ранньому періоді дестабілізації, так і протягом 12 місяців спостереження [7, 244, 3722]. Відсутність зниження СРП на 10 добу гострого ІМ пов'язано із ризиком кардіальної смерті незалежно від віку хворих, наявності після інфарктного кардіосклерозу, ХСН та особливостей перебігу ІМ [238, 244, 372]. Таким чином рівень СРП чітко асоціюється з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій [7].

За сучасними даними найчастіше пусковим механізмом в патогенезі ГКС є пошкодження(розрив) атеросклеротичної бляшки з наступним її тромбозом та епізодами спазму [99,129, 372]. Вразливість бляшки залежить від розміщення, розміру та складу ліпідного ядра, кругового напруження стінки, впливу току крові, хімічно-активних та токсичних речовин [172, 174, 251]. Слід також відзначити, що процес дестабілізації фіброзного покриття бляшки (її розрив) супроводжується активацією локального запалення, міграцією в місце розриву великої кількості запальних клітин, лімфоцитів, моноцитарних макрофагів [48, 153, 308]. Група інших дослідників вважає, що найчастіше дестабілізацію атеросклеротичної бляшки і в подальшому прогресування ІХС з розвитком ІМ викликає асептичне запалення в атеромі [60, 163, 329]. Основним фактором, що індукує запальний процес в атеромі є окислення ЛПНГ [49, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 114], а саме запалення за даними окремих авторів сприяє прогресуванню атеросклеротичного процесу на всіх стадіях [284]. Це твердження відображається у виявленні основних маркерів системного запалення у всіх хворих на ІХС та ІМ [46, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Інші вчені вважають, що вищенаведені прояви системного запалення мають вторинний характер внаслідок локального запалення, що розвивається у судинній стінці. Але всі дослідники єдині в тому, що поєднання судинного компоненту із порушенням обміну ліпідів сприяють агресивному перебігу атеросклеротичного процесу із характерними клінічними проявами коронарного синдрому [53, 161].

Невід'ємною частиною розвитку атеросклерозу є дисфункція ендотелію, що проявляється у незбалансованому синтезі і виділенні регуляторних субстанцій, які регулюють локальну і системну мікроциркуляцію [47, 89]. Судинний ендотелій, як гормонально активна тканина, контролює функціональний стан системи кровообігу завдяки участі в регулюванні тону судин, гемостазу, імунно-запальній відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, унеможливорює тромбоутворення на своїй поверхні при його цілісності [89, 121, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Ендотелій здійснює бар'єрні функції між циркулюючою кров'ю і тканинами, що робить його найбільш вразливим для різних патогенетичних факторів, які знаходяться в системному та тканинному кровотоці – окиснені ЛПНЩ, вільні радикали, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіперкатехоламінемія, перепади артеріального тиску, тощо, які й приводять до пошкодження та дисфункції ендотелію [89, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**48, 237].

Доведено, що ендотелій виробляє декілька груп біологічно активних речовин – вазодилататори, вазоконстриктори та інші, серед яких – гепарин і гепариноподібна субстанція, активатори плазміногену, тромбомодулін, брадикінін, фактори росту тощо [27, 72]. За типом дії речовини, що синтезуються клітинами ендотелію, класифікують на декілька груп [35, 170**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]: а) фактори, що впливають на тонус гладеньких м'язів судин (констриктори – ендотелінін, ангіотензин II, тромбоксан A₂; та дилататори – оксид азоту (NO), простациклін, ендотеліальний фактор деполяризації); б) фактори гемостазу (тромбогенні – тромбоцитарний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда, ангіотензин IV; та антитромбогенні – оксид азоту (NO), тканинний активатор плазміногену, простациклін); в) фактори, що впливають на ріст і проліферацію (стимулятори – ендотелін-1, ангіотензин II, супероксидні радикали; інгібітори – оксид азоту (NO), простациклін, С-натрійуретичний пептид); г) фактори, що впливають на запалення (стимулятори – фактор некрозу пухлин α (AYG- α), супероксидні радикали; інгібітори – оксид азоту (NO), С-натрійуретичний пептид).

Виходячи з вищенаведеного зрозуміло, що ендотелій володіє судинноруховою, антитромбоцитарною, антикоагулянтною, тромболітичною, протизапальною, антиоксидантною та антипроліферативною активністю, йому належить також надзвичайно важлива роль в ангіогенезі [27, 125, 148, 239]. Порушення функції ендотелію приводить до превалювання вазоконстрикції, збільшенню тромбоутворення, розвитку запалення та проліферації в судинній

стінці, розвитку та прогресуванню атеросклерозу, загостренню коронарної хвороби серця, тощо [21, 122, 230, 256, 290, 310, 326].

Основними судинорозширювальними чинниками, що виробляються ендотелієм, є оксид азоту (NO), простациклін і ендотеліальний фактор гіперполяризації, причому перший з них є найбільш важливим [27, 89, 128]. В організмі людини оксид азоту синтезується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) в результаті окислення гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну [35, 236]. Синтез NO стимулюється активацією численних рецепторів ендотелію. Велику роль відіграють рецептори, що сприймають напругу зсуву; стимуляторами секреції та виділення оксиду азоту є ацетилхолін, кініни, серотонін, тромбоксан, статини тощо [47]. NO каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює більшість фізіологічних ефектів NO [125, 127, 241].

Місцева доступність L-аргініну в якості субстрату для NO-синтази (NOS) може бути знижена внаслідок активності аргінази, що утилізує L-аргінін для виробництва сечовини й орнітину, а також внаслідок акумуляції при різних патологічних станах ендогенного інгібітору NOS асиметричного диметиларгініну (ADMA) і таким чином конкурує з NOS за доступність субстрату. Встановлена підвищена активність і експресія аргінази при АГ, легеневій артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, ішемії міокарда, застійній серцевій недостатності, цукровому діабеті [124, 234, 249, 306, 355].

Роль NO у підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тонуусу, проліферації і апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості, протизапальні ефекти [72, 247, 379]. Порушення синтезу NO претендує на роль універсального механізму впливу різноманітних проатерогенних чинників (гіперхолестеринемії, підвищеного рівня окислених ліпопротеїнів низької щільності, запалення, цукрового діабету, механічних факторів тощо) на ендотелій, який відіграє важливу і самостійну роль в розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі АГ та ІХС [108, 295, 325, 365].

Провідним механізмом, що лежить в основі ендотеліальної дисфункції, є зниження утворення і біодоступності NO [136]. При цьому основними причинами дефіциту NO в ендотеліальних клітинах можуть бути: знижений вміст попередника NO – L-аргініну, зниження експресії або активності eNOS, підвищення рівня ендогенних інгібіторів eNOS – асиметричного диметиларгініну, підвищене утворення реактивних форм кисню (зокрема, супероксид-аніону), а також ліпопротеїнів низької щільності (особливо їхніх окиснених форм) [268, 324]. Зниження продукції NO характерне для пацієнтів літнього та похилого віку, що може бути однією з причин розвитку та прогресування кардіоваскулярної патології [89].

Доведено, що ендотеліальні клітини чутливі до різних ушкоджуючих факторів, таких як напруга зсуву, вільні радикали, цитокіни, циркулюючі імунні комплекси [227, 397]. Крім того, передумовами до пошкодження ендотелію і порушення синтезу ендотеліальних факторів релаксації є артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, вік, куріння та інші фактори ризику, що сприяють розвитку атеросклерозу [119]. В умовах гіперпродукції вільних радикалів і за наявності дефектів системи антиоксидантного захисту синтез NO призводить до утворення пероксинітриту за рахунок конкурентного зв'язування цієї сполуки із супероксидними аніонами. Пероксинітрити, на відміну від NO, мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію [52, 93].

Водночас, ендотеліальна дисфункція істотно знижує коронарний резерв, що нерідко ускладнюється розвитком гострих форм ІХС. Зокрема, якщо у нормальних КА резерв коронарного кровотоку може збільшуватись у 2,5-5 разів у відповідь на метаболічну або фармакологічну потребу, то в судинах з ендотеліальною дисфункцією цього не відбувається [18, 173, 226]. Зниження синтезу NO відбувається при курінні, окисненні ХС ЛПНГ, розвитку ЦД та АГ за рахунок здатності ендотеліальних клітин викликати скорочення міоцитів судин шляхом продукції вазоконстрикторних факторів – ендопероксидів та простациклінів [227, 327].

До основних маркерів ендотеліальної дисфункції відносять також рівень у сироватці крові ендотеліну-1 [63, 121], який є одним з найпотужніших вазоконстрикторів [128, 325], синтезується переважно в ендотеліальних клітинах, а також в гладомязових клітинах судин, гепатоцитах, нейронах, ендометрії, ендотеліоцитах молочних залоз, мезангіоцитах, астроцитах, тканинних базофілах [35, 326]. Ендотелін-1 не накопичується в ендотеліоцитах, проте швидко утворюється під впливом адреналіну, тромбіну, інтерлейкіну-1, ангіотензину II, вазопресину, ростових факторів тощо, що свідчить про його ключову роль в регуляції багатьох фізіологічних процесів в організмі як в нормі, так і при патології. На посилення активації синтезу ендотеліну-1 в організмі впливає гіпоксія, ішемія, гострий стрес [27, 69, 90, 333].

На сьогоднішній день ендотелін-1 розглядається як маркер і тригер багатьох серцево-судинних захворювань [47, 123]. Підвищення його рівня в сироватці крові виявлено у хворих на різні клінічні форми ІХС, гострий ІМ, судинних порушеннях, в тому числі при рестенозах після коронарної ангіопластики, порушеннях ритму серця, системній та легеневій артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, ішемічному та геморагічному інсульті, гострій і хронічній нирковій недостатності, цукровому діабеті, тощо [90, 236, 403]. Разом з тим до сьогодні залишається нез'ясованою відповідь на питання: чи є підвищення ET-1 причиною і патогенезом цих захворювань, чи воно є їх наслідком. Враховуючи, що ET-1 володіє потужною мітогенною активністю щодо гладеньких м'язів, він разом з такими цитокінами, як трансформуючий фактор росту та інтерлейкін-1, може брати участь у розвитку атеросклерозу та коронарної хвороби серця [93, 164], а також виявляти позитивний хронотропний та інотропний ефекти, які є наслідком прямої дії ендотеліну на міозин [132, 333].

Таким чином, вищенаведені дані літератури щодо фізіологічної регуляторної ролі ендотелію судин та безпосереднього впливу його дисфункції на патогенез гострих форм ІХС, обґрунтовують доцільність корекції функціонального стану ендотелію у хворих з ГКС. Особливо важливо дослідити особливості порушень функціонального стану ендотелію судин у хворих з ГКС

в поєднанні з НАСГ, так як відомо, що гепатоцити є одним із джерел синтезу ендотеліну-1 [90, 170]. Разом з тим встановлено, що на прогресування коморбідного патологічного процесу (ГКС на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки) впливає багато різнонаправлених чинників [169, 239, 349], таких як активація перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, наявність системної імунозапальної реакції, вираженість ендотеліальної дисфункції, ступінь і тривалість оклюзії в'язцевої судини, тренуваність міокарда до ішемії, розвиток колатералей, а також наявність природних механізмів захисту судин від атеросклеротичного ураження, а міокарду від атеротромбозу і некрозу, від взаємодії яких залежить кінцевий результат і саме цим визначається і трудність у досягненні позитивних клінічних результатів.

1.3 Систолічна та діастолічна функції серця у хворих на інфаркт міокарда та їх взаємозв'язок зі структурно-функціональним станом печінки

Розвиток ІМ вже на стадії ГКС супроводжується не лише нейрогуморальними і метаболічними порушеннями, але й вираженими структурно-геометричними змінами, які є компенсаторною відповіддю на гостре пошкодження міокарда, спрямованою на підтримку серцево-судинного гомеостазу [4, 91, 142, 198]. Комплекс цих функціональних і об'ємних змін об'єднується поняттям постінфарктного ремоделювання [4, 5, 87]. При цьому ІМ розглядається як одна з найбільш частих причин розвитку постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка серця з наступним розвитком серцевої недостатності [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 87, 96, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 182]. Спочатку ремоделювання серця при ІМ носить компенсаторний характер, спрямований на підтримку контрактильної функції ЛШ за рахунок гіпертрофії міокарда та розширення камер серця, однак в частини хворих воно переходить у фазу дизадаптації і супроводжується гемодинамічно невігідним, надмірно вираженим, прогресуючим збільшенням ЛШ і зниженням його скоротливої здатності [4, 91]. Оцінка структурно-

функціонального стану ЛШ після ГІМ з визначенням систолічної та діастолічної функції серця має велике практичне значення для прогнозування перебігу та наслідків гострого ІМ [5, 19, 135, 213].

Доведено, що постінфарктне ремоделювання ЛШ розпочинається в першу добу ГІМ (раннє ремоделювання ЛШ в терміни від 1 дня до 3-4 тижнів), яке залежить від зони ІМ і характеризується порушенням геометрії ЛШ, стоншенням та регіональною дилатацією інфарцьованого сегменту [270, 401]. Вказані зміни призводять до розвитку пізнього ремоделювання ЛШ (через 3-4 тижнів від початку ІМ) і характеризується розвитком глобальної дилатації ЛШ, пусковим механізмом якого є розтягнення та вип'ячування зони інфаркту, збільшення розмірів ділянок дискінезу та акінезу, регіональною дилатацією та локальною деформацією сегментів [83, 96, 830, 1205]. Вищезгадані процеси призводять до збільшення навантаження на інтактний міокард, що проявляється розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ, збільшення діастолічного напруження його стінок, що веде до глобальної дилатації порожнини ЛШ, зміни його архітекτονіки та поглиблює ішемію [19, 87]. У цій ситуації процес ремоделювання ЛШ набуває дезадаптаційного характеру [135, 180].

Окрім величини і локалізації зони некрозу на ремоделювання ЛШ та розвиток глобальної дилатації ЛШ безпосередньо впливає системне запалення [87, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 399]. Інфаркт міокарда викликає інтенсивну запальну реакцію, яка призводить до активації нейрогуморальних систем, що беруть участь у патогенезі постінфарктного ремоделювання [44, 96, 129]. Проте механізми розвитку постінфарктного ремоделювання серця у хворих з ускладненим перебігом ІМ до кінця не вивчені [404]. Багато робіт на сьогоднішній час присвячено ранньому ремоделюванню ЛШ або феномену експансії [4, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**], в яких встановлено, що раннє ремоделювання ЛШ у 100 % хворих формується у перші 24 години від розвитку ІМ із зубцем Q та наростає до 4-5 доби. У третини хворих (34,3 %) це явище має зворотній характер – минає протягом 21 доби, та в 65,7 % є прообразом аневризми ЛШ. Частіше раннє ремоделювання розвивається при

великих передніх та повторних інфарктах міокарду ЛШ і значно погіршує перебіг ІМ, сприяє збільшенню частоти розвитку ГЛШН, ектопічних шлуночкових аритмій, рецидивів ІМ, асоціюється із зниженням скоротливої здатності ЛШ та прогресуванням дилатації ЛШ, збільшенням госпітальної летальності [4, 1 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 213]. Визначено тісний взаємозв'язок між процесами ремоделювання ЛШ та наступним розвитком ХСН [86, 87, 96].

Встановлено, що ступінь ранньої систолічної дисфункції залежить і від поширення некрозу на правий шлуночок, що характеризується більш вираженим порушенням як систолічної так і діастолічної функції ніж при ізольованому ураженні лівого шлуночка [250]. Порушення систолічної функції при ураженні правого шлуночка пов'язано зі станом «оглушення» правого шлуночка, який завдяки багатому кровопостачанню захищений від некрозу та потребує меншої кількості O_2 через мале переднавантаження [4, 166].

Останнім часом все більше з'являється повідомлень про роль діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ у розвитку і прогресуванні ХСН [147, 194, 279]. Патогенез виникнення діастолічної дисфункції при ІМ має двоякий характер: по-перше, при ішемії виникає ригідність стінок серця, яка виникає на місці післяінфарктного рубця та фомування фіброзу на місці хронічної ішемії, по-друге, недопостачання мікарда киснем, яке виникає в результаті стенозу артерії, що кровопостачає певну ділянку міокарда або внаслідок відносної коронарної недостатності, яка часто має місце при гіпертрофії [135]. Це призводить до дефіциту у серцевому м'язі макроергічних сполук та сповільнення енергозалежного процесу раннього діастолічного розслаблення ЛШ. В результаті цього градієнт тиску між передсердями та шлуночками є невисоким, що зменшує потік раннього діастолічного наповнення (E), та змушує передсердя з більшою силою виштовхувати кров у шлуночки, щоб компенсувати об'єм крові необхідний для систоли шлуночків. В результаті збільшується об'єм та швидкість наповнення в фазу передсердної систоли (A). Цей тип діастолічної дисфункції називають раннім або гіпертрофічним, або релаксаційним, він розвивається у 40 % випадків.

Виявлення даного типу діастолічної дисфункції прогностично є відносно сприятливим, не супроводжується розвитком ХСН [20, 81, 155]. Проте, при ІМ, в результаті дезадаптивного ремоделювання створюються умови для розвитку рестриктивного типу ДД, який формується під впливом високого ступеня жорсткості міокарда, високого кінцево-діастолічного тиску в ЛШ та високого тиску в ЛП і характеризує найбільший ступінь ДД. У хворих на ІМ він зустрічається з частотою 13-32 % [39, 83]. Рестриктивний тип ДД при ІМ порівняно з релаксаційним є прогностично більш несприятливий в плані розвитку післяінфарктного ремоделювання ЛШ [83, 83, 147, 194]. Діастолічна дисфункція розвивається у 71 % хворих на ІМ навіть без наявності систолічної дисфункції, залежить від локалізації та розмірів ІМ, частіше зустрічається у хворих із Q-інфарктом міокарда та при високому рівні КФК, наявності СН [147]. Необхідно відзначити патогенетичний взаємозв'язок порушення діастолічної функції міокарда з гіпертрофією, фіброзом, гібернацією, ішемією міокарда [33, 135].

У хворих на ІМ, ускладнений ГСН, систолічну дисфункцію діагностують у 27 %, рестриктивну діастолічну – у 12 % і змішану – у 32 % **[Ошибка! Источник ссылки не найден.4, 96]**. У хворих на ІМ похилого віку частіше зустрічається серцева недостатність з більш вираженою діастолічною дисфункцією, що пов'язують з порушенням релаксації та більш вираженими процесами післяінфарктного ремоделювання серця [15, 147].

Зазначимо також, що сучасні методики екстреної реперфузії міокарда сприяють обмеженню розміру некрозу та покращенню як систолічної, так і діастолічної функції міокарда у хворих на ГІМ. Разом з тим, отримані дані, що стосуються процесів постінфарктного ремоделювання при екстреній реперфузії міокарда, неоднозначні і потребують подальших досліджень [16, 82]. Спочатку ремоделювання є компенсаторним процесом, спрямованим на підтримання функції ЛШ, за рахунок гіпертрофії міокарда та розширення камер серця. Потім ці процеси змінюються зривом компенсації і на перше місце виступає патологічне розширення серця зі зміною його геометрії і вираженим порушенням скоротливої функції міокарда. При цьому залишається до кінця не

вивченим вплив методу реваскуляризації міокарда та реабілітаційних заходів на процеси ремоделювання і виникнення шлуночкових аритмій.

Проблема кисневого голодування клітин, яка розвивається при ІМ, особливо при вираженій систолічній та діастолічній дисфункції серця, є актуальною як для міокарда, так і при патології інших органів [22, 62, 115]. Описані випадки розвитку фульмінатної печінкової недостатності при ГІМ з вираженою систолічною дисфункцією ЛШ. Внаслідок зниження скоротливості міокарда та зменшення ФВ відбувається органна вазоконстрикція та ішемічне пошкодження у ділянці, що прилягає до центральної венули. За рахунок гіпоксії відбувається зниження концентрації АТФ, що призводить до кисневого голодування гепатоцитів. Доведено, що найбільш частою причиною гострої ішемії печінки є ІМ, особливо, який супроводжується гіпотонією та кардіогенним шоком [70, 107, 338].

Розрізняють декілька шляхів розвитку недопостачання киснем печінкових клітин при ІМ. Найчастіше – це розвиток гострої лівошлуночкової недостатності при великовогнищевому ІМ, при якому відбувається зниження хвилиного об'єму крові та системного артеріального тиску. В умовах гіпотонії виникають центральні некрози печінкових клітин. Іншим механізмом можуть слугувати порушення ритму, такі як шлуночкова та надшлуночкова пароксизмальна тахікардія, які часто ускладнюють перебіг ІМ і можуть спричинити розвиток гострої печінкової недостатності [130, 2055, 338].

Ще однією причиною функціональних порушень печінки може бути ураження правого шлуночка, зокрема і при ІМ. При цьому знижується його скоротлива здатність в результаті чого кров депонується в печінці з розвитком типової симптоматики для правошлуночкової серцевої недостатності [407, 418]. Крім того, підвищення тиску в правому передсерді приводить до гіпертензії у великому колі кровообігу, зокрема, у нижній порожнистій вені, підпечінкових венах, системі ворітної вени, що супроводжується відносним артеріальним недопостачанням печінки, пропорційно до зниження хвилиного об'єму серця [364, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 402]. Це також може

зумовлювати ішемічний некроз гепатоцитів [358]. Такий механізм ураження печінки характерний для синдрому порушення релаксації правого шлуночка, який може виникати при діастолічній дисфункції серця [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 106, 360].

При ІМ, як і при інших хворобах серцево-судинної системи, функціональні порушення печінки часто проявляються у вигляді жирової дистрофії печінки або стеатогепатиту [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**7, 668, 115, 2055]. Для їх формування відіграють роль додаткові патогенетичні фактори, зокрема, порушення обміну ліпідів, інсулінорезистентність та оксидативний стрес [28, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 187, 193]. Активація процесів ПОЛ є загальним патогенетичним чинником у розвитку каскаду вільно-радикальних реакцій при ішемічному ураженні більшості органів, зокрема печінки [140]. Відбуваються порушення енергетичного балансу в клітинах печінки, зниження фосфатів, накопичення лактату, протонів, виникнення внутрішньоклітинного ацидозу, порушення іонного гомеостазу, в результаті чого активуються процеси реактивного запалення і апоптозу гепатоцитів [25, 107, 107, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Про патогенетичну роль інсулінорезистентності в розвитку стеатозу та стеатогепатиту при порушеннях ліпідного обміну більш детально описано вище, тут лише зауважимо, що цей патологічний процес є незворотнім і супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією [24, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**3], яка визначає фізіологічну відповідь печінки, жирової тканини та м'язів на глюко- та ліпорегуляторні ефекти інсуліну [342]. Гіперінсулінемія викликає підвищення ліполізу, глюконеогенезу, впливає на структуру та функцію мітохондрій, порушуючи окислення жирних кислот, та пригнічує виведення із гепатоцитів ліпопротеїдів дуже низької густини [187, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Все це зумовлює накопичення крапель тригліцеридів та інших ліпідів в паренхімі печінки, в цитоплазмі гепатоцитів, що вважається початковим етапом у розвитку жирової хвороби печінки [187]. Морфологічні зміни при ЖНХП варіюють від крапельного

стеатозу та білкової дистрофії до некротично-запальних проявів, фіброзу та цирозу печінки [209]. За даними інших авторів в кожного четвертого хворого на ІМ навіть без супутнього цукрового діабету має місце помірне підвищення рівня гліколізованого гемоглобіну та порушення толерантності до глюкози, що зумовлено як метаболічними порушеннями, які складають основу метаболічного синдрому, так і впливом езогенних ксенобіотиків та алкоголю [11, 34, 187]. Встановлено, що у хворих з ССЗ у 90 % виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу, що є передвісником НАСГ [92, 157, 193].

Морфологічне вивчення печінки хворих, які померли від ІМ доводить, що в основі розвитку структурних змін в печінці при ІМ лежить циркуляторна гіпоксія, яка пов'язана з порушенням серцевої гемодинаміки та кровообігу у великому колі, а також тканинна гіпоксія, яка зумовлена мікроциркуляторними порушеннями та пригніченням ферментів, що забезпечують енергетичний обмін [2055, 338]. На 2-7 добу ІМ відмічається наростання дистрофічно-деструктивних змін в паренхімі печінки, що характеризуються зниженням активності окисно-відновних ферментів та вичерпанням ресурсів глікогену [149, 2055]. Отже, поряд із структурними та функціональними змінами в серці (післяінфарктне ремоделювання, систолічна і діастолічна дисфункція), які розвиваються при ІМ, важливу роль відіграють морфологічні зміни та функціональні порушення в печінці, які сприяють поглибленню патологічних процесів у серці та прогресуванню серцевої недостатності [3].

Додатковим патогенетичним фактором ураження печінки є вік пацієнтів. Так, у людей старшої вікової групи функціональний стан печінки характеризується дещо зниженим метаболізмом білків, жирів та вуглеводів, що проявляється гіперхолестеринемією, гіпоальбумінемією, зниженням нуклеїнових кислот, підвищенням протромбіну. Порушується екскреторна функція гепатоцитів, що проявляється гіпербілірубінемією за рахунок кон'югованого білірубину. В цілому вищеперераховані вікові морфо-

функціональні зміни більшість дослідників трактують як стеатоз печінки або неалкогольний стеатогепатит [15, 113].

У працях вітчизняних та зарубіжних вчених показано, що при патології печінки суттєво змінюється кардіогемодинаміка [209, 212, 2311, 289]. Доведено, що у хворих на НАСГ навіть в стадії компенсації відбувається збільшення переднавантаження на праві відділи серця, в результаті чого створюються умови для формування правошлуночкової діастолічної дисфункції [275, 305, 330]. Серцева недостатність, яка розвивається при цьому, є наслідком дистрофії міокарда в результаті метаболічних порушень в організмі та виражених гемодинамічних порушень у ворітній вені та загальній печінковій артерії [334, 62, 106, 109]. Систолічна дисфункція при НАСГ проявляється при пробах з навантаженням, при яких не відбувається адекватного приросту ФВ на фізичні загрузки [223, 3129, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 377]. Поєднання цих даних із розширенням порожнини ЛШ та ДД дістало назву печінкова (циротична) кардіоміопатія [334, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**], яка при хронічних захворюваннях печінки [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 361, 392, 400] часто проявляється порушеннями серцевого ритму і провідності, що пов'язано з електричною нестабільністю міокарда на фоні зниження його функціонального стану [3, 11**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 361, 392]. Досліджено також, що при алкогольному ураженні печінки теж розвивається гіпердинамічний синдром з діастолічною дисфункцією міокарда. Одночасно авторами відмічено, що при корекції метаболізму міокарду покращується функціональний стан печінки [38, 62, 201].

Слід зауважити, що вищенаведені механізми функціональних порушень печінки характерні для гострого періоду ІМ, а тому, на нашу думку, у коморбідних хворих на інфаркт міокарда з НАЖХП порушення систолічної та діастолічної функції серця можуть бути ще більше вираженими. Разом з тим відмітимо, що незважаючи на важливість і доцільність вивчення взаємозв'язку між пошкодженням міокарда при ІМ і морфо-функціональними змінами печінки, а також вплив реваскуляризаційних методів відновлення коронарного

кровотоку та ранніх кардіореабілітаційних заходів на функціональний стан печінки ще недостатньо висвітлені в спеціальній літературі, тому дана проблема стала одним із завдань нашого дослідження.

1.4 Сучасні підходи до лікування та реабілітації хворих на інфаркт міокарда в гостру стадію при поєднанні з коморбідною печінковою патологією

Лікування та реабілітація хворих на ІМ здійснюється відповідно до існуючих українських рекомендацій, які базуються на європейських та американських консенсусах 2013-2017 років [138, 188, 198, 203, 292, 376]. Разом з тим, стандартного лікування НАЖХП, а тим більше при її поєднанні з ІМ, до теперішнього часу не розроблено, тому таке лікування передбачає комплексний, різноплановий та індивідуалізований підхід [195]. Під час вибору методу лікування враховують основні етіо-патогенетичні чинники та наявність фоонових метаболічних порушень, таких як ожиріння, гіперліпідемія, інсулінорезистентність та ЦД 2 типу [33, 104, 105, 152]. Усім хворим з НАЖХП лікування рекомендовано починати з немедикаментозних методів, а саме, з модифікації способу життя, так як доведено, що втрата маси тіла на 9,3 % внаслідок зміни харчової поведінки і підвищення фізичної активності призводить до зменшення стеатозу і запалення (хоча не впливає на ступінь фіброзу), сприяє покращенню гістологічної картини печінки навіть при НАСГ [65, 196, 197, 362]. Як було показано Harrison et al. [286], зниження маси тіла на понад 7,0 % призводило до значного зменшення стеатозу та показників NAFLD Activity Score (NAS) [33, 150, 303, 362]. Низка інших досліджень, які проводились з метою оцінки змін вмісту ліпідів у печінці у відповідь на зміну способу життя показали, що застосування тільки дієти або в комбінації з фізичними навантаженнями [197, 388, 396, 407] послідовно сприяє зниженню в печінці ліпідів у середньому на 40,0 % (від 20 % до 81 %). Ступінь зменшення вмісту ліпідів у печінці була пропорційна інтенсивності зміни способу життя і, як правило, зменшенню маси тіла від 5 % до 10 % [14, 323]. Але таку модифікацію способу життя зі зміною харчо-

вого статусу та режиму фізичних навантажень можна рекомендувати хворим на стабільну ІХС або в післяінфарктному періоді життя. Згідно із сучасними рекомендаціями (2016), усім хворим на ІХС необхідно відмовитись від тютюнокуріння, дотримуватись рекомендацій щодо здорового харчування, контролювати масу тіла та ОТ, а також дотримуватись індивідуального режиму помірних фізичних навантажень [152, 165, 196, 197]. У дослідженні INTERHEART показано, що фізичні навантаження поруч із дотриманням дієтичних рекомендацій сприяють зниженню ризику повторного ІМ на 20 % [94, 302, 347].

Окрім модифікації способу життя лікування НАЖХП передбачає медикаментозну терапію. Сьогодні обговорюється ефективність низки препаратів у хворих на НАЖХП/НАСГ, зокрема глітазонів, вітаміну Е, лігаглютиду і багатьох нових сполук [323, 402]. У лікуванні асоційованих метаболічних станів доведена ефективність препаратів, які знижують інсулінорезистентність і сприяють глікемічному контролю (метформін, глітазони, лігаглютид), ліпідознижуючої терапії (фібрати, статини) і антипроліферативних засобів [43, 141, 170, 220, 371, 374]. З метою вивчення ефективності нових медикаментозних засобів проводять численні міжнародні рандомізовані дослідження, серед яких GENFIT – елафібранору (агоністу PPAR α - δ рецепторів), INTERCEPT – обетіхолової кислоти (жовчова кислота – агоніст фарнезоїдового X рецептора (FXR)), TOBIRA – ценікрівіроку (імуномодулятор-TBR-652), GILEAD – сімтузумабу (моноклональні антитіла проти LOXL 2, які змінюють характеристики колагену), GALMED – арамхолу (синтетична жовчова кислота/кон'югатор жовчових кислот) [8]. Разом з тим, зауважимо, що всі ці засоби досліджувались у хворих з мономорбідною хворобою печінки, без урахування доцільності і можливості їх використання в гостру стадію ІМ(ГКС). Вищенаведені факти спонукали нас до вивчення ефективності медикаментозних засобів, які б патогенетично були виправдані для лікування хворих на ІМ, що перебігає на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки – НАСГ.

На сучасному етапі основними принципами лікування гострого ІМ є: а) відкриття інфарктзалежної коронарної артерії; б) попередження розвитку

ускладнень ІМ [104, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 137]. На сьогоднішній день тактика лікування гострого коронарного синдрому дещо змінилась завдяки широкому практичному впровадженню перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики зі стентуванням в гострому періоді ІМ, що суттєво покращує прогноз таких хворих [2, 99, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 411]. В ряді досліджень (DANAMI-2, PRAGUE, PRAGUE-2, STRESS, START, REST) було доведено переважаючу ефективність ЧКВ над фібрин-тромболітичною терапією щодо ризику ускладнень та смертності, при проведенні даних втручань у термін до 3 годин [9129, 188, 192]. На теперішній час в усьому світі проводиться понад 2 млн ЧКВ щорічно. Успішна реваскуляризація життєздатного міокарду сприяє збільшенню ФВ лівого шлуночка та поліпшенню прогнозу і якості життя таких хворих [171, 242]. В цілому результати мета аналізів свідчать на користь широкого використання стентування КА, що істотно знижує летальність і смертність при ІМ, а також покращує якість життя хворих [171, 283, 382].

Разом з тим зауважимо і про багато до кінця невирішених проблем, які виникають в процесі цього кардіохірургічного втручання. Так, при постановці стенту (чужорідної для організму хворого субстанції), розпочинається взаємодія компонентів крові і судинної стінки з поверхнею стента, що приводить до активації комплементу, цитокінової системи, чинників згортання крові, активації тромбоцитів і можливості тромбування стенту [280]. Для уникнення цієї проблеми запропоновано декілька способів: використання стентів із синтетичним покриттям, з якого повільно вивільняються речовини з антикоагулянтними, протизапальними, анти-проліферативними, імуносупресивними властивостями [327, 393], а також довготривалий прийом дезагрегантних засобів та статинів [129, 305].

Ще однією проблемою стентування є травматизація коронарної судини. Відновлення стінки судини після імплантації стента включає процеси, які відбуваються паралельно – утворення неоінтими та регенерація ендотелію. Утворення неоінтими починається з запуску реакції запалення і реорганізації

гематом в мембранозний муральний тромб, який покриває всю травмовану ділянку судини. Наростання проліферативних процесів та утворення фібрину, збільшення гладкомязевих клітин і матриксу вже протягом місяця повністю покриває стент неоінтимою [393], що, на думку авторів, є частою причиною рестенозів стентів.

Регенерація ендотелію після стентування відбувається протягом 2-3 тижнів. Добре відомо, що в нормі ендотелій судин виконує бар'єрну функцію, а також регулює судинний тонус та проліферацію гладкомязових клітин, а при його відсутності або зниженні функціональної здатності проліферація гладкомязових клітин збільшується, що приводить до негативного ремоделювання коронарної артерії після імплантації стента [416]. Таким чином, до рестенозів КА після інтервенційних процедур приводить біологічний процес, який включає пошкодження ендотелію з його дисфункцією, еластичне звуження судин з негативним ремоделюванням, організацію тромбу, формування неоінтими і наявність запальної реакції [91]. В цілому частота рестенозів при коронарному стентуванні досягає близько 19 % (за даними різних авторів – від 1 до 40 %) і залежить від комбінації таких чинників як наявність цукрового діабету, довжини стенозу, діаметру стентованої судини, діаметру судини після стентування, техніки стентування, тощо [91, 171, 200]. Наведені дані літератури слугують також обґрунтуванням для більш широкого використання медикаментозних засобів, які спроможні відновлювати функціональний стан ендотелію судин у хворих з ГКС до та після ЧКВ.

Окрім цього, негайна реперфузія, яка виникає при відновленні кровотоку після ЧТКА і ЧКВ, часто має грізні негативні наслідки, зокрема, від розвитку реперфузійних аритмій, тимчасової дисфункції міокарда («приглушений міокард»), до розвитку феномена «re-flow» не відновлення кровотоку та некрозу, летального реперфузійного пошкодження [129, 310]. Тому згідно з рекомендаціями ESC/ACC/AHA (2013-2017р.р.) дані втручання слід доповнювати додатковою антикоагулянтною та антитромбоцитарною медикаментозною терапією з накопиченою базою доказовості [33, 141]. Зокрема, за даними багатьох мета

аналізів прийом аспірину в дозі 75 мг/добу сприяє зниженню частоти ІМ і раптової серцевої смерті на 34 %, а інсультів та загальної смертності на 22-32 % [91, 162]. Ще більш ефективним вважається вжити тиклопідин або його комбінацію з аспірином (COMMIT-CCS-2) [311]. Разом з тим, незважаючи на безліч досліджень переваги аспірину для вторинної профілактики серцево-судинних подій, доцільність використання цих препаратів залишається дискусійною, особливо у хворих на НАЖХП [299], хоча згідно з рекомендаціями ЄТК аспірин розглядається як базовий антитромбоцитарний препарат при ГКС, після стентування та АКШ, стабільній ІХС [104, 105, 162, 292]. В цих же рекомендаціях та згідно з клінічним протоколом МОЗ України, ефективність лікування гострих форм ІХС суттєво зростає при комбінованому застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю [300]. Останній належить до похідних тієнопіридину і після трансформації у печінці інгібує аденозиндифосфат-індуковану агрегацію тромбоцитів, впливає на ліпідний спектр крові та структуру і функцію мембран тромбоцитів та гепатоцитів, підвищуючи в них рівень сфінгомеліну, арахідонової кислоти та інших НЖК [33, 274, 311], що може приводити до розвитку ускладнень [345].

Доказова база щодо використання нефракціонованого гепарину нечисленна, проте у великих РКД (TIMI 11B, ESSENCE, ExTRACT TIMI 25, ASSENT-3, ASSENT-3 PLUS), де порівнювали його ефективність з низькомолекулярними гепаринами, було доведено на 20 % вищу ефективність застосування еноксапарину в поєднанні з фібринолізом та без нього порівняно з низькомолекулярним гепарином. В європейському дослідженні MICHELANGELO – OASSIS-5, -6 доведено однакову ефективність селективного інгібітора фактора Ха (фондапаринукс) порівняно з еноксипарином, при чому використання першого асоціювалось із меншою частотою виникнення ранніх та пізніх кровотеч. Інші низькомолекулярні гепарини такої доказовості щодо зменшення смертності та ризику розвитку повторних інфарктів не мають (FRAX.I.S.). Додатково рекомендуються до використання інгібітори глікопротеїнових

рецепторів тромбоцитів (абсикцимаб) (EPIG, EPILOG), інгібіторів тромбіну (гірудин) (TIMI 9A, GUSTO 11a, OASSIS 1,2, HELVETICA) [2129].

Для забезпечення адекватної антикоагулянтної терапії у хворих на гострі форми ІХС застосовують як традиційні прямі антикоагулянти, так і нові, до яких відносять пероральні прямі інгібітори тромбіну (дабігатрану етексилат) та пероральні інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан та бетриксабан), ефективність і безпечність яких виявилась значно вищою ніж у варфарину [285, 287, 300, 337].

Всі хворі на ІМ за відсутності протипоказань повинні з першої доби отримувати β -адреноблокатори, які покращують перфузію міокарда, подовжують діастолу, зменшують біль та частоту виникнення ранніх аритмій, обмежують зону некрозу, тим самим попереджують ризик ранньої летальності. Це доводять численні дослідження, проведені ще до початку застосування фібринолітиків. Перевагу слід віддати короткодійним препаратам (COMMIT-CCS-2), достовірно більша ефективність доведена у хворих за наявності тахікардії, артеріальної гіпертензії, резистентного больового синдрому [99, 175, 188].

Велику доказову базу мають інгібітори АПФ, які згідно з результатами РКД (GISSI-3; ISSIS-4), слід застосовувати у 1 добу ІМ у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка, явищами гострої серцевої недостатності, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, переднім ІМ. Завдяки відомим властивостям зменшувати переднавантаження на серце, блокувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, зменшувати АТ забезпечується зменшення розвитку ускладнень та летальності у хворих на ІМ [20, 129, 292]. Доведено позитивний вплив використання сартанів (зокрема, валсартану) на систолічну функцію лівого шлуночка, шляхом збільшення фракції викиду ЛШ, та раннє постінфарктне ремоделювання ЛШ, шляхом зменшення КДО ЛШ. Їх ефективність щодо зменшення ризику розвитку кінцевих точок при ІМ однакова порівняно з каптоприлом і рекомендуються до використання при непереносимості ІАПФ (OPTIMAL, VALIANT) [15].

За результатами багатьох проведених рандомізованих досліджень (ESPRIM, GISSI-3, ISIS-4 та ін.) не доведено користі застосування нітратів щодо зменшення смертності від ІМ. Так, вони повинні застосовуватись за наявності у хворих больового синдрому, явищ гострої лівошлуночкової недостатності, артеріальної гіпертензії та для профілактики дисфункції ЛШ. Також метааналіз проведених РКВ виявив негативну тенденцію використання антагоністів Са, які в гострому періоді ІМ збільшують смертність. Не доведена також ефективність препаратів Mg (ISIS-4, MAGIC), глюкозо-інсуліно-калієвої суміші (окрім пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози) (CREATE, DIGAMI, DIGAMI 2) [129].

Лікування дисліпідемії, яка є невід'ємною складовою патогенезу ІХС і НАЖХП, необхідно проводити з метою зниження як кардіоваскулярного ризику, так і прогресування гепатоцелюлярної недостатності. Тому згідно з клінічними рекомендаціями NICE, рекомендують застосування статинів у дорослих з 10-річним ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань ≥ 20 % [10, 340]. Доведено, що терапія статинами знижує 5-річну загальну смертність, частоту коронарної патології, коронарної реваскуляризації та інсультів на понад 20 % [152]. Підвищення рівня трансаміназ, що нерідко спостерігається в пацієнтів, які отримують статини, вважається безпечним для пацієнтів з печінковими захворюваннями і в клінічній практиці рідко призводить до серйозного пошкодження печінки, проте при лікуванні пацієнтів із НАЖХП зі статинів слід обирати ті, що не взаємодіють із системою цитохрому Р-450 (правастатин, розувастатин) [168, 211].

В таких багато центрових дослідженнях як ALLHAT, ASCOT, LIPID, MIRACLE, достовірно доведена ефективність статинів у профілактиці серцево-судинних ускладнень [71, 192, 260, 345] та зниженні серцево-судинної смертності на 30 %. Під впливом статинотерапії відбувається покращення функції ендотелію, підвищення рівня NO, зниження запальних процесів, покращення перфузії міокарда тощо.

У дослідженні MIRACLE показано безпеку раннього призначення статинів при ГКС [380], у дослідженні REVERSAL у хворих з коронарним атеросклерозом і підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ агресивна гіполіпемічна терапія (аторвастатин 80 мг) асоціювалася зі статистично достовірним зниженням обсягу атеросклеротичної бляшки [341], а за результатами PROVE-IT [317] інтенсивне лікування аторвастатином сприяло зниженню більшої кількості серцево-судинних подій (смерть, ІМ, нестабільна стенокардія, реваскуляризація) в порівнянні зі звичайним режимом ліпідознижуючої терапії. Проте, у групі з аторвастатином частіше зустрічалися побічні ефекти у вигляді підвищення активності печінкових ферментів, рівня креатинфосфокінази або міалгії, що обґрунтовує ретельне моніторування стану печінки пацієнтів, особливо за умов наявності НАЖХП.

Таким чином, згідно із сучасними рекомендаціями, а також враховуючи дані останнього масштабного дослідження EUROASPIRE IV (2015), в якому вивчали спосіб життя, чинники ризику і стратегії статинотерапії у пацієнтів із ІХС з 24 країн Європи та США [301] і не було знайдено доказів щодо збільшення ризику розвитку важкого медикаментозно індукованого ураження печінки, статини можуть бути використані для лікування дисліпідемії у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ (рівень доказовості – 1В) [175, 178, 197, 303].

В цілому можна заключити, що хоча сучасні методи лікування ГКС (ІМ), включаючи ЧКВ, подвійну антиагрегантну терапію, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, статини і кардіореабілітацію, дозволили значо покращити клінічні результати, в багатьох випадках ще не вдається попередити життєво загрозові серцево-судинні ускладнення, що виникають при ГКС, а тому проблема лікування ІМ в гострому періоді та попередження розвитку ускладнень і сьогодні залишається серйозною кардіологічною проблемою [64, 344].

Одним з багатообіцяючих методів вирішення даної проблеми вважають застосування L-карнітину з метою оптимізації сполучного окислення вільних жирних кислот і глюкози [383]. Саме вплив на метаболічні процеси в серцевому м'язі завдяки L-карнітину є одним із варіантів зниження частоти ускладнень і

смертності серед хворих на гострий ІМ [64]. L-карнітин – це сполука з групи амінів, яка відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді – переносить вільні жирні кислоти в середину мітохондрій і тим самим збільшує доступність найбільш вигідного і найбільш енергоємного субстрату для окислювального метаболізму в серці [383]. Полегшуючи оксидацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SН, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків в пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоциті ефірів жирних кислот, які можуть приводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [176, 383]. При ішемії вміст L-карнітину в міокарді різко знижується, а прийом препаратів L-карнітину дозволяє відновити його необхідний рівень в серцевому м'язі, що позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [35, 73, 387]. Більше того, мета аналіз 4-х досліджень показав, що L-карнітин достовірно знижував швидкість післяінфарктного збільшення об'єму ЛШ протягом першого року після ГІМ [33], що було важливо, так як дилатація ЛШ є важливим фактором розвитку серцевої недостатності і смерті [30, 386].

Наведені експериментальні і клінічні дані стали обґрунтуванням для більш широкого використання L-карнітину в клінічній практиці при різноманітній серцево-судинній патології, а Дж. Дініколантоніо із співавт. [64] провели мета аналіз одинадцяти досліджень (n=3579) і встановили, що застосування L-карнітину у хворих на ІМ достовірно знижує смертність від серцевих причин на 27 % в порівнянні з контролем, частоту шлуночкових аритмій на 65 % і частоту післяінфарктної стенокардії на 40 % [35, 64]. В шести дослідженнях (n=3214), в яких вивчали вплив L-карнітину на частоту розвитку серцевої недостатності і в 4-х дослідженнях (n=829) щодо частоти розвитку повторного ІМ, було показано недостовірне зниження цих ускладнень, відповідно на 15 % і 22 % [64, 387].

Потенційним механізмом, що лежить в основі позитивного результату L-карнітину при ГІМ, автори пов'язують зі здатністю даної сполуки покращувати енергетичний метаболізм в мітохондріях кардіоміоцитів за рахунок посилення транспорту довголанцюгових жирних кислот з цитозолу в мітохондріальний матрикс, де проходить їх β -окиснення, видалення токсичних недоокислених залишків ЖК, зниження концентрації ненасичених ЖК, яка підвищується при ішемії [307, 318, 383]. Більше того, L-карнітин позитивно сприяв ремоделюванню ЛШ, що приводило до значного зменшення його об'єму після ГІМ [395]. В багатьох дослідженнях також було показано здатність L-карнітину зменшувати у хворих розміри зони інфаркту, яку оцінювали за рівнем серцевих ферментів [282, 383]. В дослідженні CEDIM-2 саме зниженням частоти шлуночкових аритмій пояснюють зниження смертності на 39 % протягом перших 5 днів ІМ (ВШ=0,6; 95 % при ДІ 0,37-0,98) [64].

Таким чином, не дивлячись на отримані переконливі дані щодо позитивних ефектів застосування L-карнітину при ГКС та ІМ, наведені дослідження обмежені результатами застосування препарату в мономорбідних хворих, тому, на нашу думку, на сучасному етапі є необхідність проведення додаткових досліджень щодо ефективності цього недорогого і безпечного препарату у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з патологією печінки.

Досягнення в розумінні механізмів прогресування пошкодження печінки при НАЖХП стимулювали вивчення ефективності гепатопротекторних засобів, таких як антиоксиданти, урсодезоксихолева кислота, рослинні гепатопротектори, есенціальні фосфоліпіди, адеметіонін, гепаризин та ін. [246]. Кілька пілотних досліджень різних антиоксидантних агентів, таких як бетаїн, вітамін Е показали їх потенційну ефективність [297, 371]. На жаль, контрольоване дослідження результатів комбінованого застосування вітамінів Е і С у пацієнтів з НАСГ не показало суттєвого поліпшення шкали фіброзу порівняно з плацебо [336, 374]. Те саме стосується і урсодезоксихолевої кислоти, яка тривалий час розглядалася як потенційний терапевтичний агент при НАСГ. Велике РКД не показало переваг 2-річного застосування

урсодезоксихолевої кислоти (у дозі 13-15 мг/кг/день) при НАСГ, зокрема її впливу на гістологічну картину печінки [261].

Ще одним напрямком, спрямованим на покращення функціонального стану гепатоцитів є застосування препаратів, які володіють мембрано-протективною та антиоксидантною активністю [22, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 142, 258, 351], проте доказової бази щодо використання цих засобів при ГКС на фоні НАЖХП досі немає. Згідно з рекомендаціями кардіологів України [99, 104, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**], у лікуванні ІМ доцільно використовувати наступні засоби метаболічної терапії: кверцетин, триметазидин, неотон, аскорбінова кислота в комбінації з токоферолом тощо [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 142]. Клінічна ефективність антиоксидантів визначається їх властивістю інгібувати прозапальні цитокіни [48, 1421], блокувати дію вільних радикалів кисню та захищати субстрати і клітини-мішені від вільних радикалів [351, 353]. Разом з тим, очікуваного клінічного ефекту від широкого використання антиоксидантів в гостру стадію ІМ щодо їх кардіопротекторної дії, стабілізації клітинних мембран та обмеження зони некрозу не отримано.

Для покращення функціональної активності печінки, зокрема при стеатогепатиті, пропонується до застосування цілий ряд гепатопротекторів [170, 185], які безсумнівно довели свою клінічну ефективність, проте жоден з них не відповідає вимогам до ідеального гепатопротектора і коригує лише певну ланку патогенезу порушень [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 33, 37]. Найчастіше в клінічній практиці використовуються рослинні гепатопротектори – антиоксиданти (54 %), фосфоліпідні препарати (16 %), які здійснюють репарацію мембран гепатоцитів, та інші – синтетичні, органопрепарати, амінокислоти, вітаміни, нуклеозиди, які стимулюють регенерацію печінкової паренхіми і складають 30 % всіх гепатопротекторів [33, 34, 81]. Недоліком всіх вище перерахованих засобів є те, що кожен з них впливає лише на окрему ланку патогенезу жирової дистрофії печінки, стеатогепатиту і не відновлює багатогранних функцій печінки (холепродукуючої, білково-синтетичної,

антитоксичної, тощо), що й обмежує їх широке використання в клінічній практиці, особливо у хворих з мікст-патологією [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**7, 185].

Враховуючи наявність багатьох спільних ланок патогенезу розвитку гострих форм ІХС та НАЖХП, їх взаємообтяжуючий вплив на системну, внутрішньосерцеву та печінкову гемодинаміку і центральну роль ендотеліальної дисфункції в цих процесах [115, 176, 208], то цілком логічним є корекція ендотеліальних порушень при цій коморбідній патології. Як вже вказувалось раніше, такими опосередковими регуляторами функції ендотелію виступають інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи Са, статини, полі-ненасичені жирні кислоти, антиоксидантні засоби, тощо [16, 33, 93, 170].

Зауважимо, що утворення вазоактивних речовин в ендотелії регулюється переважно напругою зсуву (швидкістю кровотоку) та дією біологічно активних речовин [64, 91] і роль регулятора активності і послідовності біологічно-активних реакцій в ендотелії належить оксиду азоту, який в організмі людини синтезується з L-аргініну при допомозі цитохром Р-450-подібних гемопротеїнів – NO-синтаз. Зниження синтезу або прискорений розпад NO приводить до вазоконстрикції, вільнорадикального пошкодження мембран клітин, зниженню протипухлинної та протиінфекційної активності імунної системи, пригніченню сексуальної функції [35, 176, 259], супроводжує такі важкі серцево-судинні захворювання як атеросклероз, гострі форми ІХС, АГ, діабетичні ангіопатії, тощо [27, 73, 75, 176]. Індукований в печінці синтез NO впливає на функції гепатоцитів, підвищуючи їх стійкість до ішемії-реперфузії, а блокування іNOS – різко посилює пошкодження печінки, що пов'язують з його властивістю попереджувати агрегацію тромбоцитів, а також нейтралізувати токсичні радикали кисню та послабляти токсикоз печінки, викликаний різними факторами [253]. Певною мірою ці ефекти зумовлені інгібуючим впливом NO на активність протеаз (каспаз-3) [126].

Одним із найбільш ефективних і безпечних засобів корекції ендотеліальної дисфункції на теперішній час вважають застосування L-аргініну

[1, 30, 64, 176], умовно незамінної амінокислоти, що має і лікувальні властивості при різних патологічних станах [253, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Більшість клінічних ефектів L-аргініну пояснюють тим, що він посилює синтез циклічної ГМФ, яка знижує концентрацію Ca^{++} в гладком'язових клітинах і приводить до їх розслаблення і вазодилатації [35, 73]. Крім того, цГМФ разом з передсердним натрій-уретичним гормоном взаємодіє зі специфічними рецепторами ендотелію і гладком'язових клітин печінки, легень, нирок і викликає різноманітні вищеописані біологічні ефекти [125, 176].

Препарати L-аргініну давно з успіхом використовуються в кардіології при лікуванні хворих на різні форми ІХС, в т.ч. гострому коронарному синдромі [14, 158, 221, 379], при інтервенційних коронарних втручаннях [228, 368, 370, 408], при серцевій недостатності [318, 379], при артеріальній гіпертензії [307, 350, 356, 410], ангіопатіях різного генезу [158], тощо. В наведених рандомізованих дослідженнях показано достатньо високу клінічну ефективність терапії L-аргініном. Разом з тим, клінічні аспекти застосування препаратів аргініну зачіпає широкий круг проблем, зокрема щодо особливостей та обґрунтованості його застосування при коморбідній серцево-судинній і гепатобіліарній патології, вибору лікарської форми, дози і тривалості вживання, сумісності з іншими медикаментами, що й стало одним із завдань даного дослідження.

Враховуючи дані літератури щодо високої клінічної ефективності препаратів, до складу яких входив L-аргінін або L-карнітин, а також наявність препарату з комбінованим вмістом L-аргініну та L-карнітину (Юрія-Фарм, Україна), окремими авторами проведено проспективні дослідження його ефективності у хворих на різні форми ІХС [30, 145, 384]. В процесі дослідження було встановлено, що у хворих на ІМ та ГКС, яким в лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином достовірно покращувались параметри центральної кардіогемодинаміки та відновлювалась ендотеліальна функція судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираженості таких ускладнень ГКС(ІМ) як реперфузійні аритмії та гостра

серцева недостатність, а після проведення ЧКВ зменшувалось число рестенозів [16, 158, 277, 384] завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності. Але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [245, 288].

Однак, незважаючи на велику доказову базу використання гепатопротекторних засобів, недостатньо вивченим залишається їх ефективність у складі комплексного лікування хворих із поєднаним перебігом гострих форм ІХС і НАЖХП, а також можливість їх призначення з позиції максимальної безпеки. Тому необхідним є розробка індивідуальних схем диференційованого гепатопротекторного лікування хворих із поєднаним перебігом ГКС(ІМ) і НАЖХП, які б враховували функціональний стан серця і печінки.

РЕЗІЮМЕ

Таким чином, аналіз даних літератури щодо патогенезу інфаркту міокарда і одночасного розвитку або поглиблення існуючих порушень функціонального стану печінки при коморбідному НАЖХП, свідчить про тісну взаємозалежність функціонування серця і печінки. Більше того, дослідники наводять спільні патогенетичні механізми пошкодження цих органів як при ІХС, так і при НАЖХП, а також вказують на взаємообтяжуючий вплив ураження кожного з органів. Найбільш вагомими і важливими ланками патогенезу (відповідно і саногенезу) при вищевказаній мікст-патології можна вважати ішемічно-гіпоксичне ураження тканин і органів, в першу чергу міокарда і печінки, порушення їх функціональної здатності, активацію про- та антиоксидантного захисту, стимуляцію низькоінтенсивного запалення і зниження енергозабезпеченості цих органів та організму в цілому. В свою чергу вказані патогенетичні механізми додатково стимулюють морфо-функціональні та регуляторні порушення ендотелію судин, що також може погіршувати клінічний перебіг коморбідної патології. Разом з тим, на сьогоднішній день дослідниками не запропоновано ефективних медикаментозних засобів для корекції вищевказаних порушень та не розроблено чітких програм лікування та

реабілітації хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з морфо-функціональними порушеннями печінки, які клінічно розцінюють як стеатогепатит. Вищевказані факти стали обґрунтуванням для проведення даного дослідження.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [421, 433].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та загальна клінічна характеристика обстежених груп хворих

Робота базується на обстеженні 143 хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда) віком від 36 до 75 років, госпіталізованих у кардіологічне відділення для інфарктних хворих Хмельницької обласної клінічної лікарні протягом 2016-2018 років, які відповідали критеріям включення у дослідження. Групу контролю склали 26 волонтерів – практично здорових осіб, всі чоловіки віком від 31 до 53 років. Дослідження проведено як відкрите, контрольоване, порівняльне у паралельних групах.

Діагноз ІМ верифіковано відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при ГКС з елевацією сегменту ST», затвердженого наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. [198] та з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Американської колегії кардіологів [104, 105, 152, 198, 265].

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [199] та Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [197] з урахуванням Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL-ALEN) [262, 266]. В дослідження включали пацієнтів з діагностованими неалкогольним стеатозом (НАС) та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом про дотримання правил безпеки пацієнтів, морально-етичних норм біоетики та збереження прав людської гідності у відповідності до основних положень СР (1996 р.), Конвенції

Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000 р.).

Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних і наукових досліджень та лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики, що засвідчено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 55 від 04.11.2019 року).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

а) верифікований діагноз гострого інфаркту міокарда на основі появи клінічної симптоматики (ангінозний напад тривалістю понад 20 хвилин), типової еволюції ЕКГ – кривої та лабораторних даних (рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда), – згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України та з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів;

б) поєднання ГІМ з клінічними проявами НАС та НАСГ (наявність диспепсичного, холестатичного, цитолітичного та астеновегетативного синдромів) – згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України та адаптованих клінічних настанов;

в) прихильність до запропонованої програми лікування та реабілітації;

г) письмова згода пацієнта.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

а) супутні гострі та хронічні захворювання печінки в анамнезі та діагностовані в процесі дослідження, у тому числі перенесений вірусний гепатит А,В,С (позитивні маркери вірусних гепатитів);

б) зловживання алкоголем;

в) тривалий прийом гепатотоксичних препаратів;

г) декомпенсація серцевої діяльності (ХСН ІІБ – ІІІ ст за класифікацією робочої групи асоціації кардіологів України, 2005), ФК ІV (NYHA);

д) неконтрольована АГ понад 160/100 мм рт.ст.;

е) гемодинамічно значущі порушення ритму й провідності;

- ж) вроджені та набуті вади серця;
- з) наявність онкологічних та інфекційних захворювань;
- и) вік понад 75 років.

Основні клініко-анамнестичні дані обстежуваних хворих подані у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Клініко-анамнестичні дані обстежених хворих

Показник (n = 143)	Значення
Вік хворих (років):	
Середній вік:	58,2 ± 3,4
до 45	34 (23,8 %)
46-60	68 (47,6 %)
Понад 60 років	41 (28,6%)
Стать:	
Чоловіків	118 (82,5 %)
Жінок	25 (17,5 %)
Локалізація зони пошкодження(некрозу):	
передня	69 (47,5 %)
задньо-діафрагмальна	51 (36,4 %)
бокова(базальна)	23 (16,1 %)
ІМ в анамнезі	21(14,7%)
Фактори ризику:	
Ожиріння або надлишкова маса тіла	41 (28,6 %)
Артеріальна гіпертензія	101 (70,1 %)
Паління 5 та більше років	48 (33,6 %)
Цукровий діабет II типу	36 (25,3 %)
Дис- або гіперхолестеринемія ЗХС > 4,5 ммоль/л	108 (75,5 %)
Комбінація 2 і більше ФР	128 (90,0 %)
Хронічна серцева недостатність	
I стадія	91(63,6 %)
IIA стадія	52 (36,4 %)
Гостра серцева недостатність (ступінь за Т. Killip)	
I ст.	30 (21,0 %)
II ст.	113 (79,0 %)
Примітка. Кількість хворих вказана в абсолютних числах, в дужках – відсоток до загальної кількості осіб.	

Для визначення функціонального класу серцевої недостатності застосовували класифікацію NYHA (New-York Heart Association Functional Classification, 1964). Клінічну стадію хронічної СН оцінювали згідно з критеріями класифікації хронічної недостатності кровообігу, запропонованої робочою групою асоціації кардіологів України [99]. Зауважимо, що у всіх обстежених пацієнтів діагностували II – III ФК за NYHA і у 125 обстежуваних хворих (87,4 %) визначались ознаки ХСН I – IIА стадії за модифікованою класифікацією М.Д. Стражеско і В.Х. Василенка. Для оцінки важкості ГСН в гострому періоді ІМ використовували клінічну класифікацію Т. Killip, J. Kimball (1975).

Середній вік обстежуваних хворих склав $(58,2 \pm 3,4)$ роки. Більшість із них знаходились у вікових групах 46-60 років (68 хворих – 47,6 %) та понад 60 років (41 хворий – 28,6 %). За статтю хворі розподілилися наступним чином: чоловіків було 118 (82,5 %) і жінок – 25 (17,5 %). Слід відмітити, що серед обстежуваних ІМ у чоловіків зустрічався у 4,7 раза частіше ніж у жінок, що співставимо з даними літератури. У більшості випадків ГКС розвинувся на фоні артеріальної гіпертензії – 101 особа (70,1 %). У 108 хворих (75,5 %) мала місце дис- або гіперхолестеринемія ($ЗХС \geq 4,5$ ммоль/л, $ХС ЛПНЩ \geq 1,8$ ммоль/л, $Т \geq 2,0$ ммоль/л). У 91 хворого (63,6 %) простежувалось поєднання цих двох факторів ризику ІХС. Серед інших несприятливих чинників у досліджуваних відмічали надлишкову масу тіла (у 28,6 %) або ожиріння (у 9,5 %), цукровий діабет 2 типу – у 36 (25,3 %), паління – у 48 хворих, що склало 33,6 % усіх досліджуваних. Серед жінок переважали особи середньої (8 хворих) та старшої (17 хворих) вікової категорії, що склало 32,0 % та 68,0 % усіх досліджуваних жінок відповідно. Слід зауважити, що 23 з них (92,0 %) знаходились у менопаузі. Поєднання даної передумови із артеріальною гіпертензією відмічено у 19 жінок (76,0 %).

Клінічна картина ГКС (ІМ) у більшості обстежених хворих проявлялась класичними ангінозними болями, характерними змінами електрокардіографічної кривої та некро-резорбтивним синдромом. У частини пацієнтів (11,2 %) діагностували атипичний клінічний початок інфаркту міокарда: гастралгічний (у 9

хворих), астматичний (у 5 хворих) та аритмічний (у 2 хворих) варіанти. У 7 хворих відмічено рецидивний перебіг хвороби.

Порушення ритму і провідності серця діагностували у 93 (65 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли (у 78,5 %), пароксизми фібриляції передсердь (у 11,8 %), шлуночкову тахікардію (у 5,4 %), блокади різного ступеня та локалізації (у 45,1 %).

Всім пацієнтам при поступленні в клініку протягом 30 хвилин проводили визначення параметрів показників загального аналізу крові (еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, ШОЕ), глюкози, аланінової та аспарагінової трансаміназ, креатинінфосфокінази та тропоніну, а також проводили ехокардіографічне дослідження серця і коронароангіографію. При цьому було встановлено, що у хворих на ГКС(ІМ) у вихідному стані рівні еритроцитів, гемоглобіну та ШОЕ були в межах референтної норми, а підвищені рівні креатинінфосфокінази ($0,57 \pm 0,12$), тропоніну (126 ± 24 нм/л), глюкози ($7,6 \pm 1,4$ ммоль/л) та трансаміназ АсАТ ($0,89 \pm 0,23$ ммоль/л) і АлАТ ($0,87 \pm 0,17$ ммоль/л) свідчили про наявність у них некро-резорбтивного синдрому і підтвердження діагнозу ІМ.

Результати вихідного Ехо-кардіографічного дослідження пацієнтів представлено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Сонографічні вихідні показники морфо-функціонального стану серця у обстежених хворих на ІМ з НАСГ та без нього (М \pm m)

Показники		Хворі на ГКС(ІМ) (n=143)	Контрольна група (n=26)	p
1		2	3	4
ТЗСлш, см	1	$1,15 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,04$	$>0,05$
	2	$1,09 \pm 0,06$		$>0,05$
ТМШП, см	1	$1,14 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,09$	$>0,05$
	2	$1,11 \pm 0,12$		$>0,05$
КДОлш, мл	1	<u>$148,5 \pm 1,5$</u>	$156,4 \pm 1,4$	$<0,05$
	2	$132,1 \pm 1,4$		$<0,05$
КСОлш, мл	1	<u>$89,6 \pm 2,7$</u>	$81,3 \pm 3,8$	$>0,05$
	2	$79,3 \pm 2,3$		$>0,05$

Продовження таблиці 2.2

1		2	3	4
IVRT,мс	1	<u>81,6 ± 1,3</u>	88,5 ± 2,1	<0,05
	2	74,7 ± 2,1		>0,05
DT,мс	1	<u>239,9 ± 5,3</u>	196,4 ± 4,7	<0,05
	2	179,5 ± 4,4		>0,05
E, см/сек	1	64,5 ± 1,8	45,67 ± 1,7	<0,05
	2	62,2 ± 1,3		<0,05
A, см/сек	1	<u>43,3 ± 1,2</u>	36,8 ± 1,1	<0,05
	2	32,7 ± 1,1		<0,05
E/A	1	<u>1,46 ± 0,04</u>	1,23 ± 0,04	<0,05
	2	1,89 ± 0,05		<0,05
ФВ, %	1	<u>47,9 ± 0,4</u>	59,8 ± 0,3	<0,05
	2	49,6 ± 0,4		<0,05
Примітка 1. 1,2 – параметри показників відповідно у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ(n=101) та без (n=42). Примітка 2. Підкреслені значення достовірно відрізняються від даних у хворих на ІМ без НАСГ(P<0,05).				

Як видно з представлених в таблиці даних, вихідні показники ехокардіограми у хворих на ІМ в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом(НАСГ) суттєво відрізняються від аналогічних у здорових людей контрольної групи і по більшості параметрів і в хворих на ІМ без морфо-функціональних порушень печінки. Отримані відмінності результатів кардіогемодинаміки між досліджуваними групами хворих на ІМ спонукали нас до роздільного дослідження ефективності медикаментозних та відновних(кардіореабілітаційних) програм лікування цих групах хворих.

За результатами проведеної ургентної коронароангіографії (КАГ) у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ та без морфо-функціональних порушень печінки було встановлено заключний діагноз для кожного хворого, а також можна констатувати, що кількість та анатомічна вираженість ураження коронарних артерій суттєво не відрізнялася між хворими вказаних груп (рис. 2.1). Разом з тим відмітимо, що комбіноване багато судинне ураження вінцевих артерій серця суттєво частіше зустрічалось (в 1,78 раза) у коморбідних хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ.

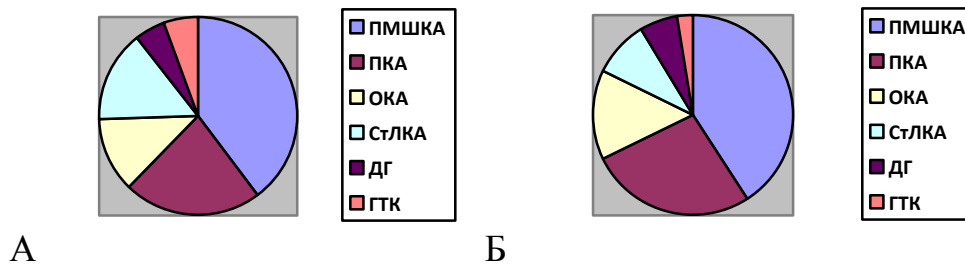


Рисунок 2.1 – Структура розподілу частоти ураження вінцевих артерій у обстежених груп хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з НАСГ (А) та без нього (Б)

Усі хворі на ГКС додатково проходили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження з метою підтвердження або виключення діагнозу неалкогольного стеатогепатиту. При цьому, у хворих основної дослідної групи до початку лікування найбільш вагомими суб'єктивними проявами НАСГ та функціональних порушень печінки були астено-вегетативний, диспепсичний синдроми та наявність печінкових стигм і зміни смаку та апетиту, які відповідно становили 94,9 %, 84,8 % та 77,8 %. За клініко-інструментальними даними збільшення печінки на $(2,17 \pm 0,21)$ см виявлено у 96 осіб (97,0 %), причому у 65,7 % гепатомегалія супроводжувалась болючістю (65 хворих). Ущільнення консистенції печінки спостерігали у 43 хворих (43,4 %).

Оцінка змін функціонального стану печінки проводилася також на основі аналізу параметрів біохімічного аналізу крові, результати яких наведені у таблиці 2.3. Згідно з представленими даними, у хворих на ІМ з функціональними порушеннями печінки при поступленні відмічалось підвищення загального білірубіну до $(22,12 \pm 1,37)$ мкмоль/л, переважно за рахунок прямого білірубіну $(8,19 \pm 0,18)$ мкмоль/л, активності АлАТ $(0,84 \pm 0,10)$ ммоль/л та АсАТ $(0,78 \pm 0,21)$ ммоль/л, що свідчить про наявність помірного цитолітичного синдрому і пошкодження гепатоцитів. Збільшення активності γ -ГТП $(51,89 \pm 3,45)$ ум. од./л та ЛФ $(1,19 \pm 0,05)$ мкмоль/л до початку лікування свідчать про наявність синдрому холестазу у обстежуваних даної групи.

Таблиця 2.3 – Вихідні рівні біохімічних показників крові у хворих на ГКС(ІМ) різних дослідних груп ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ІМ з НАСГ (n=101)	Хворі на ІМ без НАСГ (n=42)	Контрольна група (n=26)	P ₁	P ₂
Загальний білірубін, ммоль/л	22,12 ± 1,37	16,28 ± 1,46	4,23 ± 1,33	<0,05	<0,05
АсАТ, ммоль/(л·год)	0,78 ± 0,21	0,48 ± 0,23	0,34 ± 0,12	<0,05	<0,05
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,84 ± 0,10	0,41 ± 0,13	0,24 ± 0,06	<0,05	<0,05
Альбумін, г/л	31,22 ± 1,22	39,35 ± 1,17	41,12 ± 1,21	<0,05	<0,05
Загальний білок, г/л	63,24 ± 2,77	67,28 ± 2,32	69,15 ± 2,52	<0,05	<0,05
γ-ГТП, ум.од./л	51,89 ± 3,45	38,68 ± 1,75	35,18 ± 1,34	<0,05	<0,05
ЛФ, мкмоль/л	1,19 ± 0,05	0,78 ± 0,07	0,67 ± 0,06	<0,05	<0,05
Протромбіновий індекс, %	81,65 ± 1,14	88,42 ± 1,79	84,32 ± 1,62	<0,05	<0,05
Примітка: P ₁ та P ₂ – відповідно достовірність різниці між показниками у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та на ГКС(ІМ) без НАСГ і між хворими на ГКС(ІМ) з НАСГ та контрольною групою.					

Вищевказані показники достовірно відрізнялись від аналогічних у групі хворих на ІМ без НАСГ та групі контролю. Різниця між показниками загального білка, альбуміну та протромбінового індексу у хворих на ІМ з НАСГ також була суттєвою порівняно з хворими на ІМ без НАСГ та контрольною групою, проте відмічалась тенденція до їх зменшення, що пояснюється порушенням синтетичної функції печінки, зокрема білковоутворюючої.

Більш детальна клінічна характеристика обстежених груп хворих залежно від наявності чи відсутності досліджуваної патології та використаних методів медикаментозного лікування і кардіореабілітації подана нижче.

При порівнянні груп згідно з t-критерієм визначили, що досліджувані хворі не мали суттєвих відмінностей за віком, статтю, рівнями дисліпідемії та локалізацією інфаркту міокарда. За наявністю факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, менопауза у жінок, ожиріння досліджувані групи також були співставимі.

2.2 Методи дослідження

Після поступлення в стаціонар кожному хворому з підозрою на ГКС проводили загальноклінічне обстеження, яке включало опитування, загальний огляд хворого, вимірювання АТ на обох руках, визначення ЧСС, реєстрацію ЕКГ та ЕхоКГ, а також виконували коронароангіографію. Перші 1-3 доби стаціонарного лікування хворі на ІМ знаходились під моніторним спостереженням з реєстрацією АТ, ЧСС, ритму серця, частоти дихання, сатурації крові O_2 , погодинного діурезу. Визначення основних показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми проводилося за загальноприйнятими методиками щоденно.

Крім того, у базу даних вносили такі показники:

а) стандартне фізикальне обстеження проводили з визначенням віку, статі та основних антропометричних показників: зріст (см), маса тіла (кг), ОТ (см). Показник ОТ <88 см у жінок і <102 см у чоловіків приймали за норму. Визначали ІМТ: $\text{маса тіла}/(\text{зріст})^2$ (кг/м²). Показник у межах 18,5-24,9 кг/м² розцінювали як норма; 25,0-29,9 кг/м² – як надлишкова маса тіла, а >30 кг/м² – як ожиріння (I, II, III ступенів).

б) анамнестичні дані: дата госпіталізації, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, паління, ожиріння(за величиною індексу маси тіла), особливості перебігу післяінфарктного періоду (наявність післяінфарктної стенокардії, розвиток серцевої недостатності, порушень ритму і провідності, повторні госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому); крім того, відсутність алкогольного генезу гепатиту в обстежених хворих підтвержували за даними анамнезу (вживання етанолу менше 40 мл на день для чоловіків і 20 мл на день для жінок) і негативним результатом за опитувальником CAGE [199]. Дві та більше відповіді «так» при заповненні опитувальника CAGE свідчили про наявність у хворого прихованої алкогольної залежності та розцінювалось як критерій невключення пацієнта у дослідження.

в) основні клінічні дані: локалізація пошкодження(некрозу), систолічний та діастолічний артеріальний тиск та частота серцевих скорочень при поступленні та в динаміці, наявність ускладнень;

г) дані лабораторних обстежень: загальний аналіз крові (лейкоцити, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, ШОЕ), ліпідограма, коагулограма, активність сироваткових трансаміназ (АсАТ, АлАТ), рівень білірубіну, загального білка, альбуміну, активність γ – ГТП, лужної фосфатази;

д) показники, що характеризують окисно-відновні процеси: кінцеві ТБК – активні продукти (малоновий диальдегід), антиоксидантні ферменти (каталаза, супероксиддисмутаза, SH-групи, церулоплазмін);

е) показники, що характеризують стан ендотеліальної функції судин (ендотелін-1, оксид азоту(NO) за рівнями концентрації нітритів(NO₂) нітратів(NO₃) та їх загальної кількості(NO_x);

є) гемодинамічні показники, які визначали на 1, 10 та 28 добу захворювання: діаметри лівого передсердя та шлуночка, правого шлуночка у фазу діастоли, товщина міжшлуночкової перегородки та вільної стінки лівого шлуночка, систолічна (ударний об'єм, фракція викиду лівого шлуночка, кінцевий систолічний об'єм (КСО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), та діастолічна функція лівого шлуночка час ізвольюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT), час сповільнення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (DT), максимальну швидкість раннього наповнення лівого шлуночка (E), максимальну швидкість наповнення лівого шлуночка у період систоли передсердь (A), співвідношення E/A, тощо;

ж) з метою відновлення прохідності інфаркт-залежної вінцевої артерії в період гострого ІМ хворим проводили селективну поліпозиційну КАГ за методикою M.Judkins та реперфузійну терапію шляхом стентування у «Відділенні інвазивних методів діагностики і лікування та реперфузійної терапії» Хмельницького та Тернопільського кардіоцентрів. Результати КАГ оцінювались за ступенем звуження просвіту інфаркт-залежної вінцевої артерії, локалізації стенозу та кількості ураження судин. Всі отримані результати

узгоджували за шкалами SS I, SS II та алгоритму робочої групи ESC і рекомендацій ESC щодо вибору стратегії реваскуляризації міокарда.

Розрахунки SS I проводили в режимі онлайн за допомогою калькулятора. За шкалою SS I оцінювали анатомічний стан коронарних судин, а за шкалою SS II, окрім величини SS I, до уваги приймали вік і стать пацієнта, рівень кліренсу креатиніну, значення фракції викиду (ФВ) ЛШ, наявність периферійного судинного захворювання та хронічного обструктивного захворювання легень [<http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>].

з) показники ультрасонографічного дослідження печінки: розміри, сонощільність та рівномірність соноструктури печінкової паренхіми, розміри, положення, товщину стінок жовчного міхура, стан підшлункової залози, селезінки тощо, проводили на апараті Sonoline Elegra Ultrasound Imaging System (Siemens Medical Systems, Issaquah, США), software version 6, with a 3.5-MHz transducer за загальновизнаною методикою.

е) оцінку *функціональної здатності печінки* проводили за показниками білкового обміну (за вмістом у крові загального білка, альбуміну, фібриногену), наявністю холестатичного (за рівнем білірубіну, γ -ГТП, ЛФ) та цитолітичного (за активністю амінотрансфераз – АсАТ і АлАТ, рівнем холестерину) синдромів. Навантажувальних тестів для визначення функціонального стану печінки не проводили, у зв'язку з тим, що їх проведення протипоказано при гострому інфаркті міокарда.

Визначення вказаних показників проводили за загальноприйнятими методиками, рекомендованими А.И. Карпищенко [88] та Я.І. Гонським [55]. Так, вміст *білірубіну* досліджували за методом Єндрашика. Згідно з методикою, при взаємодії з прямим білірубіном діазореактив дає рожеве забарвлення. Непрямий білірубін переводили в розчинний стан додаванням до сироватки крові кофеїнового реактиву з подальшим проведенням діазореакції. За різницею між рівнями загального і прямого білірубіну визначали вміст непрямого білірубіну.

Рівень *загального білка* крові визначали біуретовим методом, який ґрунтується на утворенні комплексу пептидних зв'язків білка з сульфатом міді у

лужному середовищі. Інтенсивність фіолетового забарвлення кокомплексу прямопропорційна концентрації білка у сироватці крові і визначається фотометрично.

Досліджували також вміст амінотрансфераз – *АсАТ* і *АлАТ* за методом І.С.Балаховського [55, 88]. Згідно з методикою, в результаті переамінування під дією *АсАТ* аспарагінова кислота перетворюється в щавелевооцтову, а аланін під дією *АлАТ* – в піровиноградну кислоту. Щавелевооцтова кислота в процесі ферментативної реакції здатна перетворюватися в піровиноградну кислоту. При додаванні кислого 2,4 – динітрофенілгідразину ферментативний процес зупиняється і утворюється динітрофенілгідразон піровиноградної кислоти, який в лужному середовищі дає коричнево-червоне забарвлення, інтенсивність якого пропорційна кількості утвореної піровиноградної кислоти.

Метод визначення концентрації *ЛФ* (реактив виробництва PLIVA-Lachema, Чеська Республіка) ґрунтується на її здатності розщеплювати в *N*-метил-*D*-глюкаміновому буфері 4-нітрофенілфосфат з утворенням 4-нітрофенолу і фосфату. *ЛФ* активована хлоридом натрію. Показником каталітичної активності фермента є кількість вивільненого 4-нітрофенолу, який визначають колориметрично.

Вміст γ -*ГТП* визначали з використанням реактивів виробництва PLIVA-Lachema, Чеська Республіка. Активність γ -*ГТП* вимірюється за кількістю звільненого *p*-нітроаніліну в реакції переносу *L*- γ -глутамілового залишку з *L*- γ -глутаміл-*p*-нітроанілідом на гліцилгліцин.

і) індекс стеатозу печінки (ІСП) обчислювали за формулою Xiaolin H, Min X, Ying C (2015):

$$\text{ІСП} = (e^{0,953 \times \log_e(\text{ТГ})} [\text{мг/дл}] + 0,139 \times \text{ІМТ} [\text{кг/м}^2] + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) [\text{Од/л}] + 0,053 \times \text{ОТ} [\text{см}] - 15,745) \div (1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{ТГ})} [\text{мг/дл}] + 0,139 \times \text{ІМТ} [\text{кг/м}^2] + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) [\text{Од/л}] + 0,053 \times \text{ОТ} [\text{см}] - 15,745) \times 100 \quad (2.1)$$

к) стан ліпідного обміну оцінювали за показниками *ЗХС* і фракцій *ХС ЛПВГ*, *ТГ*, *ЛПНГ*. Вміст *ЗХС* в сироватці крові визначали за методом Ілька із застосуванням реактивів виробництва «Філісіт діагностика», Україна. Методика базується на здатності холестерину в присутності карбонового

ангідриду і суміші оцтової і сірчаної кислот утворювати реакційний розчин зеленого кольору, інтенсивність забарвлення якого пропорційна концентрації ЗХС і визначається колориметрично [55, 88].

Вивчення концентрації *ХС ЛПВГ* проводили з допомогою реактивів ELI-TECH diagnostics. Метод оснований на тому, що хіломікрони, ЛПДНГ і ЛПДНГ осаджуються під впливом фосфорновольфрамової кислоти та іонів магнію. Після центрифугування ЛПВГ знаходяться в супернатанті. ХС, який включений в цю фазу, визначається ензиматичним методом.

Застосована методика визначення рівня *ТГ* ґрунтується на тому, що внаслідок послідовної дії ліпази, гліцеролкінази, гліцерол-3-фосфатоксидази і пероксидази *ТГ* проходять ряд перетворень, в результаті чого утворюється хінонімін рожево-червоного кольору, інтенсивність кольору якого прямопропорційна концентрації *ТГ* і визначається колориметрично (реактиви PLIVA-Lachema, Чеська Республіка).

Визначення *ЛПНГ* проводили шляхом визначення на колориметрі ступеня помутніння розчину, який утворюється при осадженні ЛПНГ в присутності хлориду кальцію і гепарину.

Фракції холестерину ЛПНГ розраховували за формулою W. Friedwald [55, 88]:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВГ} + \text{ТГ}/2), \quad (2.2)$$

де: *ХС ЛПНГ* – холестерин ліпопротеїнів низької густини, ммоль/л;

ЗХС – загальний холестерин, ммоль/л;

ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїнів високої густини, ммоль/л;

ТГ – тригліцериди, ммоль/л.

л) *визначення продуктів ПОЛ* проводили за методом В.Б. Гаврилова в модифікації Е.Н. Коробейнікової [103] на спектрофотометрі „Specord-40”. Метод ґрунтується на розпаді ендоперекисів з утворенням МДА, який при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою формує забарвлений комплекс тіобарбітурової кислоти активних продуктів (ТБК-ап). МДА є маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів, як кінцевий продукт ланцюга пероксидації.

Для визначення стану АОСЗ досліджували активність ключових антиоксидантних ферментів крові – церулоплазміну (Ц), каталази (К), супероксид-дисмутази (СОД) та глутатіону відновленого (ГВ).

Церулоплазмін – мідьвмісна оксидаза крові, інгібує процеси ПОЛ, перехоплює супероксидні радикали, а також має властивість фероксидази, окислює двохвалентне залізо до трьохвалентного. Таким чином, фероксидазна активність церулоплазміну забезпечує насичення залізом трансферину та кровотворення. Церулоплазмін бере участь в регуляції рівня біогенних амінів в організмі, в реакціях „гострої фази”.

Для дослідження активності церулоплазміну в сироватці крові було використано метод Н.Равіна в модифікації Г.О. Бабенко [88], принцип якого полягає у появі забарвлення при реакції церулоплазміну крові з пара – фенілендіаміном з наступним додаванням гідроксиламіну і хлористого натрію (колориметрування проводять при довжині хвилі 530 нм).

Каталаза (К) – один з основних антиоксидантних ферментів крові, який функціонує разом з супероксиддисмутазою, інактивуючи активні форми кисню, що утворюються в умовах значної активації ПОЛ. Кількісне визначення каталази проводили за методикою А.Н. Баха, І.С. Зубкової [55]. Принцип методу базується на тому, що до проби, яка містить фермент, додають певну кількість перекису водню і через визначені інтервали часу за допомогою титрування перманганатом калію встановлюють кількість незруйнованого перекису водню. Розрахунок базується на встановленні різниці між кількістю перманганату калію, що пішов на титрування 2 мл 1% розчину перекису водню, і кількістю перманганату калію, затраченого на титрування досліджуваної проби.

Про активність *СОД* свідчить його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього при наявності НАДН₂ і фенозинметасульфату.

ГВ вивчали ґрунтуючись на тому, що при взаємодії 5,5-дитіотіс-2-нітробензойної кислоти з вільними SH-групами утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямопропорційна рівню SH-груп.

м) ступінь вираженості системного запального процесу оцінювали за показниками лейкоцитів, фібриногену, ШОЕ, α -ФНП та СРБ.

Кількість лейкоцитів підраховували у камері Горяєва після додавання 3 % розчину оцтової кислоти і генціанвіолету.

Визначення концентрації *фібриногену* проводили за методом Рутберга. При зсіданні цитратної плазми після додавання розчину хлориду кальцію утворювався повітряно-сухий згусток, який зважували на торзійних терезах.

ШОЕ вивчали за методом Панченкова. Кров з цитратом в капілярі поміщали в апарат Панченкова, рівень ШОЕ оцінювали через годину.

Рівень *α -ФНП* вивчали з допомогою реагентів виробництва ООО «Протеиновый контур», Росія. Використовували твердофазний імуноферментний метод з пероксидазою хрому як індикаторним ферментом. Один тип моноклональних антитіл був імобілізований на внутрішніх поверхнях лунок планшетів для мікротитрування. Другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули ФНП був кон'югований з біотином. Індикаторним компонентом виступав кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який володіє високою спорідненістю до біотину, активність зв'язаної пероксидази визначали з допомогою автоматичного фотометра [88].

Рівень *СРБ* визначали за допомогою методу імунотурбидиметрії із латексним підсиленням в мікропланшетному форматі (Orion Diagnostics, Фінляндія).

н) функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1(ET-1) в плазмі крові та вмістом стабільних метаболітів NO [58]. Визначення ендотеліну-1(ET-1) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech» та колонок для афінної хроматографії тієї ж фірми згідно з інструкцією. Для безпосереднього визначення концентрації ET-1 у досліджуваній плазмі робили перерахування з урахуванням ступеня концентрації зразка при проведенні хроматографії.

Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO в крові базується на відновленні нітратів(NO₃) до нітритів(NO₂) з визначенням останніх за

реакцією з реактивом Гріса. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі (Ф-46(ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту [58]. Отримували 3 результати: вміст нітрат-іонів(кмоль/л, вміст нітрит-іонів(кмоль/л) і загальний вміст нітрит- та нітрат-іонів(кмоль/л). Визначення систематичної похибки вимірювань проводили за методом зливної сироватки. Результати вимірювань відмічали в контрольній карті.

Для оцінки морфо-функціонального стану *печінки* застосовували ультразвукове дослідження на апараті „Aloka SSD – 2000”. Визначали її розміри, ехогенність, структурні зміни. Діагностику ступеня фіброзу печінки проводили за неінвазивною методикою, рекомендованою Ю.М. Степановим і співавт. [177].

З метою діагностики *порушень ритму* у хворих з ГІМ використовували приліжкові монітори UM 300, Patient Monitor UTAS, за допомогою яких здійснювалося безперервне моніторування серцевого ритму хворих. Запис ЕКГ здійснювався планово щодня в ранкові години за допомогою електродкардіографів CARDIMAX FX-326U в 12 загальноприйнятих відведеннях. Швидкість запису 50 мм/сек, підсилення 1 мВ = 10 мм. Проводили аналіз кожної ЕКГ з визначенням ЧСС, відхилення осі серця, аналізували динаміку змін сегменту ST та зубця T, верифікували порушення ритму та провідності серця, розширення зони некрозу або рецидив ІМ.

Для вивчення інтракардіальної гемодинаміки проводили *ехокардіографію* у В-режимі з використанням апарату Aloka SSD – 2000” (США) у спокої в I-у, 10-у і 28-у добу. Визначали кінцево-систолічний (КСО) і кінцево-діастолічний (КДО) об’єм лівого шлуночка, а також показник скоротності міокарда – фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка. Глобальну скорочувальну активність міокарда оцінювали відповідно до фракції викиду ЛШ за методом Simpson.

Всі обстеження проводили на 1, 10 добу лікування, а також – через 1 місяць від початку захворювання. У всіх хворих через 5-10 хвилин після поступлення здійснювали забір крові для лабораторних досліджень. Проводили загальний аналіз крові та визначення загальноприйнятих біохімічних

показників (глюкоза, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний холестерин, ліпопротеїди, концентрація іонів калію і натрію, а також ендотеліну-1 та стабільних метаболітів оксиду азоту) на біохімічному аналізаторі POINTE-180 (США) з використанням стандартних наборів реактивів HUMAN (Німеччина), ЕКГ обстеження в 12-и стандартних відведеннях з оцінкою динаміки сегменту ST та зубця Т, визначенням ЧСС, верифікацією порушень ритму та провідності.

2.3 Методи медикаментозного та відновного лікування обстежених хворих

Усім пацієнтам проводили загальноприйнятую стандартизовану терапію згідно з уніфікованим клінічним протоколом та врахуванням рекомендацій Європейського та Американського Товариства Кардіологів [188, 198, 265] із застосуванням антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти, тиклопідину), антикоагулянтів (гепарин, еноксапарин), бета-адреноблокаторів (метопролол), нітратів (при ознаках серцевої недостатності або рецидиві болю), інгібіторів АПФ (еналаприл), статинів (аторвастатин). У комплекси лікування ГСН II, III класу додатково включали діуретики і цілодобову інфузію препаратів нітрогліцерину (ізокету). Для корекції порушень ритму з урахуванням їх характеру і тяжкості використовували аміодарон.

Хворих, яким була проведена тромболітична терапія, а також з тимчасовою ЕКС у дослідження не включали.

Розподіл хворих залежно від проведеного лікування.

Для порівняння ефективності лікування у досліджуваних хворих на ГКС (інфаркт міокарда) в поєднанні з НАСГ та з порушеннями функціональної здатності печінки або без них були сформовані наступні групи хворих:

- група порівняння, до якої увійшли хворі на ГКС (ІМ) без НАСГ та порушень функціонального стану печінки (42 пацієнти);
- основна досліджувана група, яка складалась із 101 хворого на ГКС

(інфаркт міокарда), у яких діагностовано НАСГ і мало місце порушення функціонального стану печінки;

- контрольна група (26 волонтерів) практично здорових осіб.

42 хворих на ІМ без ознак НАСГ, які склали першу групу порівняння, отримали стандартну терапію: їм за результатами коронароангіографії проведено перкутанну ангіопластику інфарктзалежної вінцевої артерії та її стентування. ПКВ пацієнтам цієї групи хворих проведено в першу добу захворювання, в середньому через $(6,23 \pm 1,47)$ годин з моменту появи ангінозного синдрому. Післяопераційний медикаментозний курс лікування включав призначення прямих антикоагулянтів (гепарин 10000 Од довенно протягом першої доби лікування, з другої доби еноксипарин 1,6 мг/д підшкірно), антиагрегантів (тікагрелор(брилінта) по 180 мг/д або клопідогрель 75 мг/д, ацетилсаліцилова кислота 100 мг/д), інгібіторів АПФ (еналаприл по 10-20 мг/д), бета-адреноблокаторів (метопролол) у адекватних дозах, статинів (аторвастатин 40-80 мг/д), нітратів (при рецидивуванні больового синдрому або ознаках серцевої недостатності). Медикаментозне лікування та кардіореабілітацію пацієнтам даної групи проводили згідно з протоколом і рекомендаціями робочої групи Української асоціації кардіологів (2013) та Європейського товариства кардіологів(2012, 2017) [131, 198, 265].

35 хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, які склали другу групу порівняння, проведено вищенаведений курс ендovasкулярного та медикаментозного лікування. ПКВ у пацієнтів цієї групи проведено через $(7,16 \pm 1,32)$ години з моменту появи ангінозного синдрому. Крім того, хворі першої та другої груп порівняння у відновному періоді проходили кардіореабілітацію за загальноприйнятою в Україні програмою Л.Ф. Ніколаєвої, Д.М. Аронова [9, 138].

Дослідну групу № 1 склали 34 хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, яким одночасно з протокольним ПКВ та медикаментозним лікуванням проводили індивідуально-адаптовані кардіореабілітаційні заходи за розробленою та апробованою оригінальною програмою [202]. Детальніша її характеристика наведена в додатку А. ПКВ у пацієнтів цієї групи та дослідної групи № 2

проведено через $(6,54 \pm 1,42)$ години з моменту появи ангінозного синдрому.

Дослідну групу № 2 склали 32 хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, яким одночасно з протокольним ПКВ та медикаментозним лікуванням проводили індивідуально-адаптовані кардіореабілітаційні заходи та додатково призначали курс терапії L-аргініном в дозі 4,2 г/д та L-карнітином в добовій дозі 2 г (у вигляді комплексного препарату тіворель). Технологія виготовлення тіворелю («Юрія-Фарм», Україна) захищена патентом України (№ 66416), затвердженим Фармакологічним комітетом МОЗ України для застосування в медицині при лікуванні метаболічних та енергетичних порушень в організмі, в тому числі при ІХС, стенокардії, інфаркті міокарда, серцевій недостатності тощо. Реєстраційне посвідчення № UA15067/01/01 наказ МОЗ України № 85 від 17.01.2018 р.

Програма кардіореабілітації пацієнтів, які складали дослідні групи, передбачала застосування стандартних для Західно-Європейських програм фізичної реабілітації підходів. Так, стаціонарні фізичні навантаження зазвичай виконуються з інтенсивністю 2-3 МЕТ [359], тому саме в таких межах були підібрані дозування фізичної активності в гостру фазу реабілітації. Детальніше примірний набір фізичних вправ представлено в розроблених нами методичних рекомендаціях [202], основні положення яких наведено в Додатку А (табл. А.1- А.10).

Таким чином, залежно від способу запропонованого лікування та використаних кардіореабілітаційних заходів були сформовані наступні дослідні групи (рис. 2.2).

Загальноприйнятими лімітуючими реабілітаційні заходи показниками за традиційними пострадянськими програмами [138], які ми використовували при проведенні кардіореабілітації пацієнтів контрольних груп(табл. А.3-А.5), були клінічні та гемодинамічні маркери, які наведені в таблиці 2.4.

Лімітуючими маркерними ЕКГ-критеріями припинення навантаження були депресія або підйом сегменту ST на 1 мм і більше, поява частих і складних порушень ритму або значне посилення наявних у хворого аритмій.

Друга фаза (амбулаторна контролююча) у всіх пацієнтів відбувалася за місцем проживання під наглядом кардіолога. Пацієнтам контрольних груп реабілітаційні заходи проводили традиційно, згідно з рекомендаціями ЦНДІ курортології і фізіотерапії (Одеса, Україна) [131] щодо складання диференційованої програми фізичної реабілітації хворих, що перенесли інфаркт міокарда. Вона є продовженням госпітальної фази реабілітації.

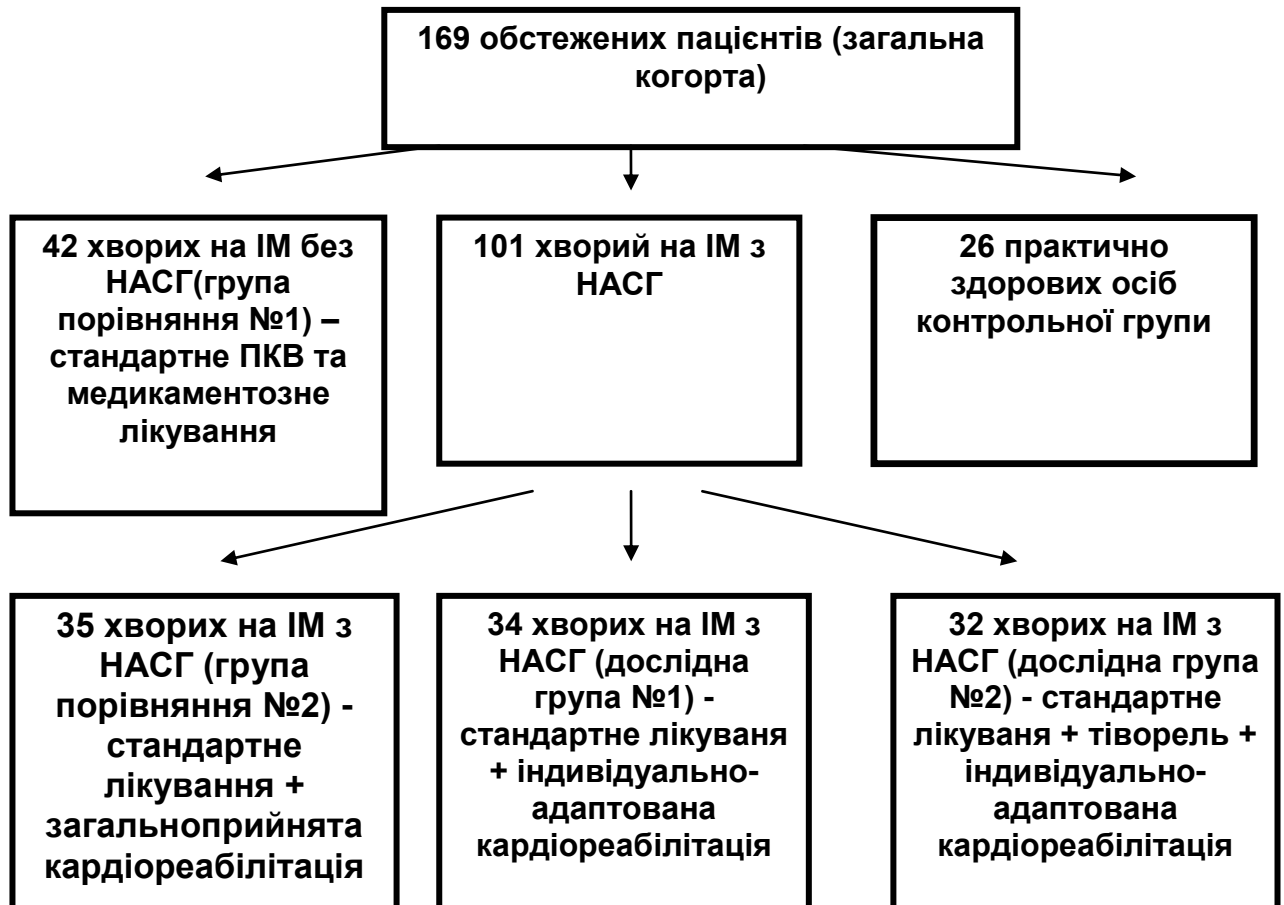


Рисунок 2.2 – Дизайн дослідження і розподіл хворих досліджуваних груп залежно від способу лікування

Усі хворі перед випискою із стаціонару були консультовані з основних положень медикаментозного лікування, модифікації стилю життя згідно з рекомендаціями Української та Європейської асоціацій кардіологів [131, 188, 198, 265]. Пацієнти дослідних груп отримували додаткове консультування перед виписуванням із клініки стосовно основних положень модифікації стилю

життя та вибору і дозування фізичних навантажень, розроблених нами та представлених в методичних рекомендаціях [202, 203].

Таблиця 2.4 – Загальні правила проведення реабілітаційних заходів у хворих на інфаркт міокарда

Адекватна реакція на правильне проведення реабілітаційних заходів у хворих на ІМ	
Клінічно негативних явищ не виникає	
Прискорення	пульсу не > ніж на 10-20 уд. за 1 хв;
	дихання не > ніж на 6-9 за 1 хв;
Підвищення	сistolічного АТ на 20-40 мм рт.ст.;
	діастолічного АТ на 10-12 мм рт.ст.;
Зниження	частоти пульсу на 10 уд. за хв;
	ДАТ не > ніж на 10 мм рт.ст.
Показники пульсу, частоти дихальних рухів та артеріального тиску в процесі фізичної реабілітації повинні змінюватися синхронно!	
Неправильне проведення реабілітаційних заходів у хворих на ІМ (несприятлива реакція):	
<ul style="list-style-type: none"> - виникнення нападу стенокардії; - виникнення нападу аритмії; - виникнення нападу різкої задишки; - зниження систолічного АТ! - виражена слабкість та відчуття дискомфорту; 	

Пацієнтів цих груп також навчали самовимірюванню ЧСС та артеріального тиску при допомозі автоматичного тонометра, дозуванню і контролю фізичного навантаження за шкалою Борга, оцінці реакції на фізичне навантаження та запису основних показників реабілітаційного процесу в «Щоденнику хворого, який переніс ГКС». Кожен пацієнт дослідної групи отримував індивідуальний щоденник з регламентуванням подальших візитів протягом 90 днів.

2.4 Статистичний аналіз результатів дослідження

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу, який здійснено за допомогою персонального комп'ютера Intel (R) Celeron (R) CPU 2.60 GHz та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2010 в середовищі Windows XP Professional (США, 2009).

Статистичне опрацювання показників проводили методом варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M) і стандартного відхилення середнього арифметичного (m). Середні величини представлені як ($M \pm m$). Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непарний t-тест Стьюдента, для оцінки змін показників у динаміці та під впливом лікування – парний t-тест Стьюдента, які входять до складу додаткового пакету аналізу даних програми Microsoft Excel 2003. При цьому застосовували формулу для апроксимації числа ступенів свободи. Результати вважали достовірними, якщо коефіцієнт p був меншим від 0,05. Для оцінки зв'язку між ознаками визначали коефіцієнт кореляції (r) та критерій його вірогідності (параметричний кореляційний метод Пірсона, непараметричний метод рангової кореляції Спірмена) [133, 160].

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [432, 433].

РОЗДІЛ 3
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНИХ МЕТОДІВ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТА ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА
ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ

3.1 Особливості клінічного перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування

Для дослідження ефективності стандартної медикаментозної та відновної терапії у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ при наявності у них порушень функціонального стану печінки методом випадкової вибірки відібрано 35 хворих (71,4 % чоловіків та 28,6 % жінок). Групою контролю для них було 42 пацієнти з ІМ без НАСГ (75 % чоловіків та 25 % жінок). Середній вік склав відповідно ($57,4 \pm 3,2$) років в першій групі та ($59,1 \pm 4,1$) років – у контрольній групі.

У вихідному стані (при поступленні на лікування) у хворих дослідної групи морфо-функціональні зміни печінки проявлялися астено-вегетативним (94,3 %), диспепсичним (80,0 %), синдромом малих печінкових ознак (82,8 %), збільшенням печінки, болючістю та ущільненням її при пальпації – у 33 осіб (94,3 %). Після проведеного стандартного ПКВ і медикаментозного лікування ГКС клінічні ознаки НАСГ мали тенденцію до зменшення до 10 дня і достовірно зменшувались до 28 доби лікування. Проте гепатомегалія та астено-вегетативний синдром продовжували спостерігатися майже у половини хворих (48,5 %), диспепсичний та синдром малих печінкових ознак – у 31,4 % пацієнтів. Динаміка основних клінічних проявів функціонального стану печінки у хворих з ГКС(ІМ) під впливом загальноприйнятого лікування зображена на рис. 3.1.

У хворих на ІМ з АГ в анамнезі відмічали меншу ефективність стандартного лікування порівняно з хворими на ІМ з НАСГ так і без НАСГ і без супутньої АГ. При цьому у хворих дослідної та контрольної груп з АГ в

анамнезі не спостерігалось істотних відмінностей САТ і ДАТ в 1-у добу лікування. З третьої доби стандартного лікування відмічено достовірну різницю між відповідними показниками САТ і ДАТ у хворих порівнюваних груп, проте їх рівні досягали цільових значень у групі хворих на ІМ без НАСГ уже на 3-4-у добу та на 10 добу у дослідній групі. У пацієнтів без артеріальної гіпертензії в анамнезі в процесі стандартної терапії не відмічено суттєвих змін АТ у основній та порівнюваній групах ($p > 0,05$).

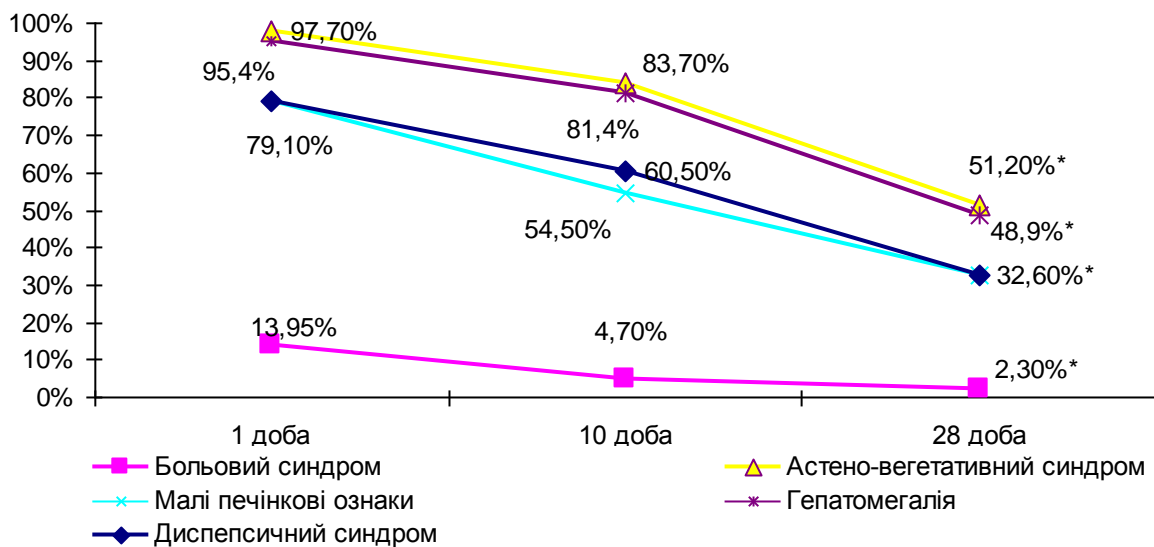


Рисунок 3.1 – Динаміка клінічних проявів НАСГ у хворих з ІМ під впливом стандартного лікування

Примітка. * – достовірність різниці показників порівняно з вихідними даними.

Динаміка АТ під впливом стандартного лікування у хворих з АГ в анамнезі залежно від наявності чи відсутності НАСГ представлена на рис. 3.2.

У хворих, які отримували стандартну терапію найбільш частими порушеннями ритму були синусна тахікардія, суправентрикулярна екстрасистолія, пароксизмальна форма фібриляція передсердь і порушення провідності по ніжках пучка Гіса. У хворих на ІМ з НАСГ аритмії виникали значно частіше ніж у хворих без НАСГ (рис. 3.3).

З даних, представлених у таблиці 3.1, видно, що ускладнення ІМ суттєво частіше виникали у хворих з передньою локалізацією ІМ. Також відмічили достовірно більшу частоту розвитку даних ускладнень у осіб з порушеною

функцією печінки ($p < 0,05$). Зауважимо, що розвиток гострої аневризми лівого шлуночка при передньому ІМ не залежав від наявності НАСГ. Неускладнений перебіг інфаркту міокарда спостерігався лише у хворих на ІМ без Q при нормальному функціональному стані печінки.

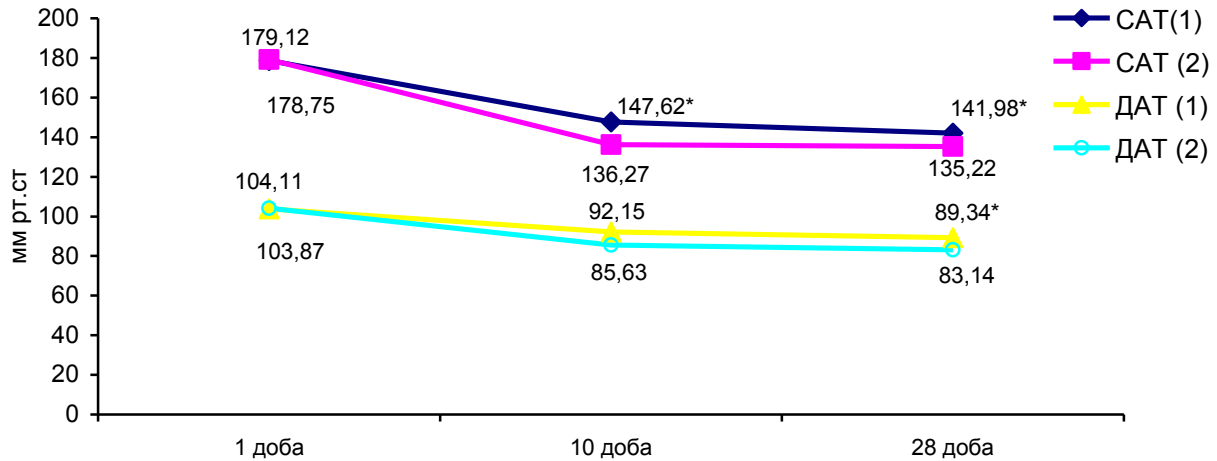


Рисунок 3.2 – Динаміка артеріального тиску у хворих на ІМ з АГ в анамнезі залежно від наявності чи відсутності НАСГ під впливом стандартного лікування

Примітка. 1 – показники АТ у хворих з НАСГ ($n=23$); 2 – показники АТ у хворих без порушень функціонального стану печінки ($n=26$); * – достовірність показників порівняно з вихідними даними.

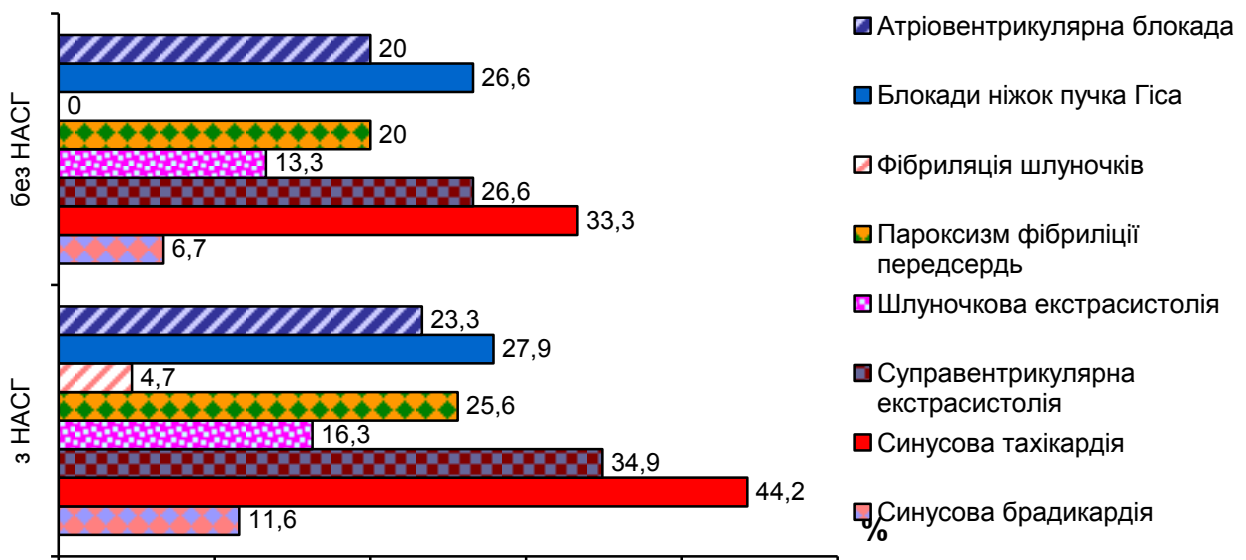


Рисунок 3.3 – Частота розвитку аритмій у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ та без порушень функціонального стану печінки, які отримували стандартне лікування

Таблиця 3.1 – Частота виникнення ускладнень ІМ в поєднанні з НАСГ з порушенням та без порушення функціонального стану печінки та різній локалізації зони пошкодження

Ускладнення		Локалізація ІМ									
		передній (n=21)		задній (n=15)		без Q (n=12)		ПІМ (n=10)		загалом (n=58)	
		абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%	Абс	%
Неускл. ІМ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	7	46,7	0	0	7	46,7
ЕП	1	9	<u>20,9</u>	6	<u>13,9</u>	1	2,3	3	6,9	19	<u>41,8</u>
	2	1	6,7	1	6,7	0	0	1	6,7	3	20
АС	1	3	6,9	1	2,3	0	0	1	2,3	5	11,6
	2	1	6,7	0	0	0	0	0	0	1	6,7
РПІС	1	4	9,3	2	4,7	1	2,3	1	2,3	8	18,6
	2	1	6,7	1	6,7	0	0	0	0	2	13,3
СН	1	18	<u>41,9</u>	13	<u>30,2</u>	4	9,3	8	18,6	43	<u>100</u>
	2	3	20	2	13,3	1	6,7	2	13,3	8	53,3

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ та без.
Примітка 2. Підкреслені показники достовірно відрізняються у хворих на ІМ з НАСГ та без НАСГ ($p < 0,05$).

Встановлено також, що розвиток гострої аневризми лівого шлуночка, гострої серцевої недостатності, епістенокардитичного перикардиту залежали від віку і достовірно частіше дані ускладнення виникали у хворих середньої і старшої вікової категорії. Неускладнений перебіг інфаркту міокарда відмічали частіше у хворих молодого віку без НАСГ (табл. 3.2). Залежності виникнення ускладнень ІМ від статі у хворих обох досліджуваних груп не було виявлено.

За даними, представленими на рисунку 3.4, видно, що в 1-у добу частота розвитку таких ускладнень як ЕП, ГА, ГСН була суттєво більшою у групі хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ.

У процесі стандартного медикаментозного та відновного лікування відмічено тенденцію до зменшення частоти ускладнень в обох групах, проте на 10 день терапії суттєво менше ускладнень відмічалось лише у групі без НАСГ. По закінченню 28 денного курсу стандартної терапії у 28,5 % хворих основної

групи мали місце прояви СН, тоді як у групі порівняння залишались лише у 16,7 % досліджуваних ($p < 0,05$). При порівнянні частоти розвитку інших ускладнень (ЕП, ГА, РПС) на 28 добу лікування суттєвої різниці між порівнюваними групами не виявлено.

Таблиця 3.2 – Вікова залежність частоти розвитку ускладнень у хворих на ІМ з НАСГ

Ускладнення		Вік хворих								p
		до 45 років (n=12)		46-65 років (n=22)		понад 65 (n=24)		Всього (n=58)		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Неускл. ІМ	1	3	20	2	13,4	2	13,4	7	46,7	<0,05
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЕП	1	1	2,3	9	20,9	8	18,6	18	<u>41,8</u>	<0,05
	2	1	6,7	2	13,4	-	-	3	20	<0,05
АС	1	1	2,3	2	4,7	2	4,7	5	11,6	<0,05
	2	-	-	-	-	1	6,7	1	6,7	<0,05
РПС	1	1	2,3	2	4,7	5	11,6	8	18,6	<0,05
	2	-	-	1	6,7	1	6,7	2	13,4	<0,05
СН	1	7	16,3	16	<u>37,2</u>	20	<u>46,5</u>	43	<u>100</u>	<0,05
	2	2	13,4	2	13,4	4	26,7	8	53,3	<0,05

Примітка 1. 1,2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ та без.
Примітка 2. підкреслені показники достовірно відрізняються у хворих на ІМ з НАСГ та без ($p < 0,05$); 3. p – достовірність між відповідними показниками різних вікових груп.

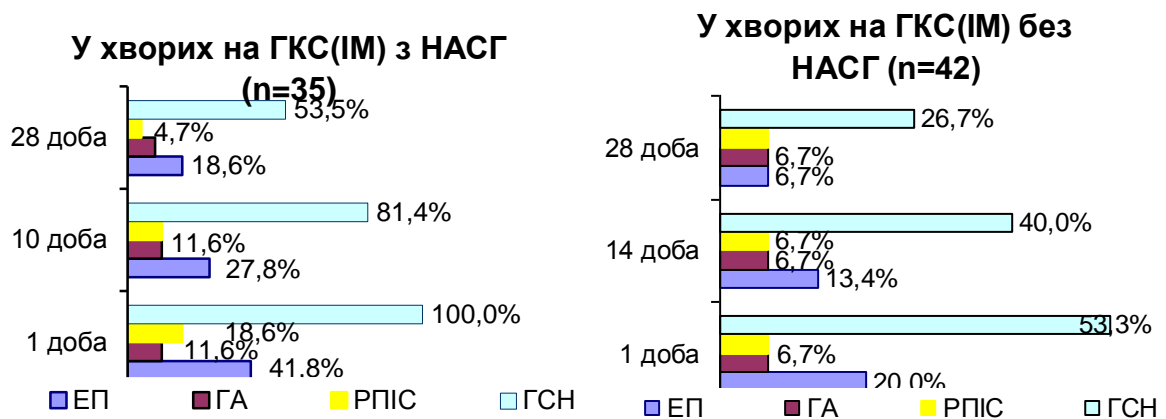


Рисунок 3.4 – Динаміка частоти ускладнень ІМ у хворих з НАСГ під впливом стандартного лікування

Хворим з передньою локалізацією ІМ та за наявності НАСГ притаманними були такі порушення ритму як синусна тахікардія (37,2 %), суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія (25,6 % і 20,9 %), частота яких була достовірно вищою ніж у групі без НАСГ, відповідно 13,3 %, 13,3 % та 6,7 %. При задньо-нижньому ІМ з НАСГ суттєво частіше спостерігалися АВ-блокада та порушення провідності по ніжках пучка Гіса – по 11, 6%, у групі порівняння частота розвитку даних порушень провідності суттєво не відрізнялась від основної. Частка інших порушень ритму і провідності була невагомою.

Під впливом стандартного лікування відмічено зменшення частоти порушень ритму і провідності у обох досліджуваних групах, проте достовірно більшу кількість порушень ритму наприкінці другого тижня лікування продовжували спостерігати у групі з НАСГ. По закінченню курсу лікування за стандартною схемою ускладнення в групі хворих на ІМ без НАСГ зустрічались суттєво рідше, ніж у хворих основної групи (рис. 3.5, рис. 3.6).

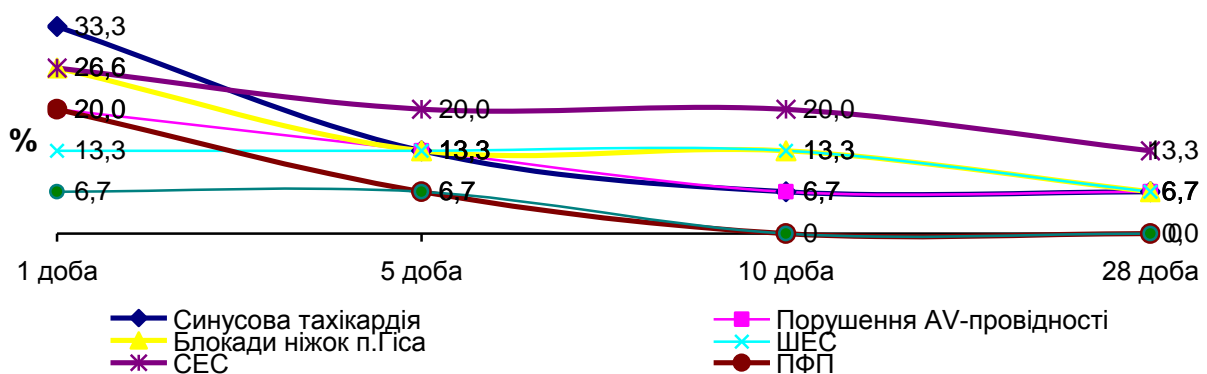


Рисунок 3.5 – Динаміка частоти порушень ритму у хворих на ІМ без НАСГ під впливом стандартного лікування

Ознаки ГСН у вихідному стані мали місце у 21(60,0 %) досліджуваного з ІМ в поєднанні з НАСГ і у 11 (26,2%) хворих групи контролю, при цьому ступінь її вираженості був більшим у хворих за наявності НАСГ. Так, ГСН І ст. спостерігалася у 2(13,3 %) чоловіків до 45 років з ІМ без ознак функціональних порушень печінки та у 3 (6,9 %) хворих з НАСГ, серед яких двоє були особами молодого віку та одна жінка середнього віку.

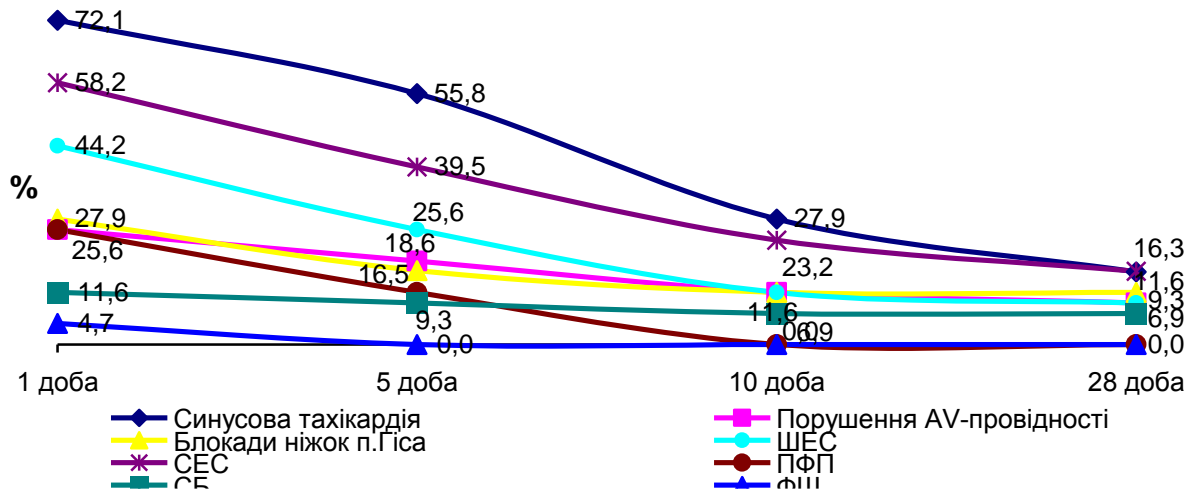


Рисунок 3.6 – Динаміка частоти порушень ритму у хворих на ІМ з НАСГ під впливом стандартного лікування

ГСН II ст. ускладнювала перебіг ГКС(ІМ) у 16 хворих з НАСГ, серед яких 9 були пацієнти середньої та старшої вікової категорії та 4 жінки – старшого віку. ГСН III ст. розвинулась у 2 обстежених хворих основної групи, старших 65 років. У хворих на ІМ без НАСГ ГСН II ст. мала місце у 6 хворих, її розвиток не залежав від віку та статі хворих. З наведених даних на рис. 3.7 бачимо, що СН I ФК частіше розвивалась у хворих на ІМ без НАСГ та суттєво не впливала на прогноз, тоді як СН II-III ФК достовірно частіше спостерігалась у осіб з НАСГ.

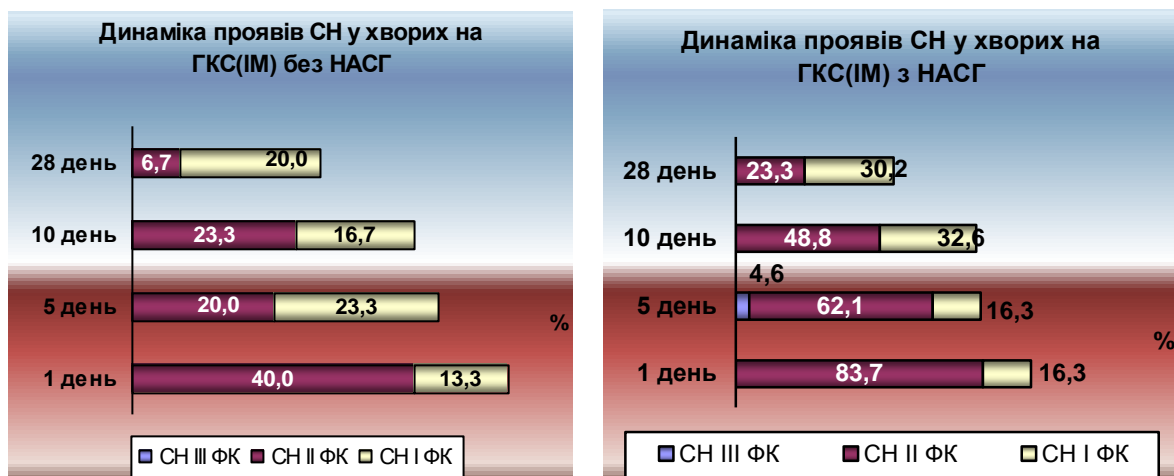


Рисунок 3.7 – Динаміка гострої серцевої недостатності у осіб обстежених груп під впливом стандартного лікування

Динаміка зменшення вираженості ГСН була більш суттєвою у хворих на ІМ без НАСГ. Так, наприкінці лікування за стандартною схемою прояви ГСН діагностовано у 25,6 % хворих основної та лише у 6,7 % хворих групи порівняння.

3.2 Динаміка гемодинамічних показників у процесі стандартного лікування у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом

У вихідному стані у хворих на ІМ діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, що засвідчує збільшення показників КСОлш, КДОлш, А, IVRT, DT та зниження ФВ, УО, Е, Е/А (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Динаміка гемодинамічних показників під впливом стандартної терапії у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ та порушенням функціонального стану печінки ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
1		2	3	4	5	6	7
КДОлш, мл	1	151,5 ± 1,2	156,3 ± 1,4	154,4 ± 1,4	<0,05	>0,05	>0,05
	2	132,1 ± 1,4	138,8 ± 1,6	139,2 ± 1,6	<0,05	<0,05	<0,05
КСОлш, мл	1	88,6 ± 2,7	86,5 ± 3,2	91,3 ± 3,8	>0,05	>0,05	>0,05
	2	79,3 ± 2,3	82,4 ± 2,5	83,9 ± 2,3	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT,мс	1	82,6 ± 1,3	86,3 ± 1,3	88,1 ± 2,1	<0,05	>0,05	<0,05
	2	74,7 ± 2,1	73,4 ± 1,5	68,3 ± 2,1	>0,05	>0,05	<0,05
DT,мс	1	249,9 ± 5,3	255,4 ± 5,2	264,4 ± 4,8	>0,05	>0,05	<0,05
	2	179,5 ± 4,4	176,6 ± 4,6	184,6 ± 4,5	>0,05	<0,05	>0,05
Е, см/сек	1	61,5 ± 1,8	53,2 ± 1,8	45,61 ± 1,6	<0,05	<0,05	<0,05
	2	62,2 ± 1,3	53,2 ± 1,3	48,7 ± 1,4	<0,05	>0,05	<0,05
А, см/сек	1	44,3 ± 1,3	47,2 ± 1,2	42,8 ± 1,1	<0,05	<0,05	>0,05
	2	32,7 ± 1,1	38,5 ± 1,2	34,8 ± 1,1	<0,05	>0,05	>0,05
Е/А	1	1,26 ± 0,04	1,13 ± 0,04	1,03 ± 0,04	<0,05	<0,05	<0,05
	2	1,84 ± 0,05	1,35 ± 0,06	1,19 ± 0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Продовження таблиці 3.3

1		2	3	4	5	6	7
ПЛП, см ²	1	33,7 ± 1,3	34,7 ± 1,4	34,9 ± 1,3	>0,05	>0,05	>0,05
	2	32,7 ± 1,2	33,2 ± 1,3	32,9 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %	1	44,9 ± 0,4	41,2 ± 0,2	43,8 ± 0,23	<0,05	<0,05	>0,05
	2	47,9 ± 0,4	46,5 ± 0,3	48,6 ± 0,6	>0,05	>0,05	>0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ (n=35) та без (n=42).							
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ГКС(ІМ) у 1й та 10 день лікування, у хворих на ІМ у 10 і 28 день та між хворими на 1 і 28 день.							

Під впливом проведеної стандартної терапії до 10 доби у хворих на ІМ з НАСГ суттєво зростали показники КДОлш, IVRT, DT, А та відповідно знижувалися такі показники, як Е, Е/А, ФВ. Таким чином, на 10 добу ІМ у хворих з порушеннями функціонального стану печінки на фоні медикаментозного та відновного лікування за стандартною схемою мало місце ремоделювання серця із збільшенням об'ємів його камер та зниженням скоротливої здатності. Одночасно у хворих розвивалася діастолічна дисфункція переважно за релаксаційним типом. Після завершення курсу стаціонарного лікування у хворих даної групи спостерігалось продовження постінфарктного ремоделювання ЛШ, що проявлялось достовірним збільшенням КДРлш, IVRT, DT та зменшенням Е, Е/А. ФВ дещо зростала до 28 дня проводимої терапії порівняно з показником на 10 добу стандартного лікування, проте і після стаціонарного лікування ФВ була достовірно нижчою, ніж в контролі. Отримані дані свідчать про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у групи хворих з НАСГ.

У хворих на ІМ без НАСГ на 10 добу стандартної терапії достовірно збільшувались КДОлш, DT і зменшувався коефіцієнт Е/А, зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічалась тенденція до збільшення КДРлш, КСОлш, ФВ, УО та зменшення ПЛП. Це свідчить про ремоделювання серця внаслідок ІМ з незначним зниженням скоротливої функції. Одночасно відмітили розвиток діастолічної дисфункції за релаксаційним типом. Так, на 28 добу застосованої

терапії достовірно зростав показник IVRT та зменшувалися E, E/A. ФВ зростала несуттєво порівняно з вихідним значенням.

Отримані результати різнонаправлених змін параметрів центральної гемодинаміки під впливом стандартного лікування у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ та без таких порушень стали обґрунтуванням для більш детального їх аналізу залежно від віку та статі хворих, локалізації та величини зони некрозу міокарда, наявності у них супутньої АГ та клінічних ознак ГСН.

При цьому було встановлено, що в процесі застосування стандартної програми медикаментозного та відновного(кардіореабілітації) лікування найбільш наближені до норми показники ФВ, УО, E/A, КДОлш, КСОлш, КДРлш було досягнуто у хворих на ІМ молодого віку (до 45 років) з ГКС без елевації сегмента ST та у пацієнтів без ФПП. У них переважно мала місце діастолічна дисфункція за релаксаційним типом (зниження E/A, зростання IVRT і DT). Одночасно зауважимо, що у хворих дослідної групи, у яких діагностували НАСГ, зміни залишались вірогідно більш виражені.

Залежно від статевої ознаки не відмічено суттєвих відмінностей між показниками гемодинаміки у жодній віковій категорії. При цьому, у хворих на ІМ старшого віку спостерігали суттєве зниження ФВ, УО, IVRT, DT, та збільшення КДОлш, КСОлш, КДРлш, E/A, E, A і ПЛП, що свідчить про більш виражені процеси ремоделювання ЛШ. У цих хворих переважала діастолічна дисфункція за рестриктивним типом (зниження IVRT, DT з одночасним збільшенням E/A, E, A), яка, ймовірно, пов'язана зі склеротичною ригідністю серцевого м'яза та систолічною дисфункцією ЛШ. Крім того, у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ порівняно з відповідними показниками у хворих без ФПП зареєстровано суттєво нижчі параметри ФВ та ударного об'єму серця.

При аналізі залежності змін параметрів гемодинаміки від величини зони пошкодження(некрозу) та ступеня гострої серцевої недостатності встановлено, що СН ІІІ ФК ускладнювала перебіг ГКСз елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ та виникала на фоні виражених змін показників гемодинаміки, а саме, зниження ФВ, УО, IVRT, DT та наростання ПЛП, КДОлш, КСОлш, КДРлш,

Е/А, які достовірно відрізнялися від відповідних значень у хворих на ГКС(ІМ), ускладнений ГСН І-ІІ ФК ($p < 0,05$). У пацієнтів з ІІ ФК СН достовірно більш виражені зміни спостерігали у хворих з Q-ІМ. У цих осіб показники ФВ, УО були суттєво нижчими, а ПЛП більшою від аналогічних показників у хворих на ІМ без елевації сегмента ST незалежно від функціонального стану печінки.

У пацієнтів обох груп, в анамнезі у яких реєструвалась АГ, після завершення курсу стаціонарного лікування відмічено достовірно збільшення ФВ (як у хворих з НАСГ, так і без НАСГ), проте, достовірно зростання УО, Е/А та зниження КДОлш, КДРлш, ПЛП, ІVRT, DT відмічено також лише у групі хворих без НАСГ.

У хворих на ІМ без АГ в анамнезі після проведення курсу стандартного лікування та реабілітації відмічено достовірно збільшення УО, ФВ, Е/А та зменшення КДРЛШ незалежно від функціонального стану печінки.

3.3 Динаміка основних лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартного лікування

Оцінка змін функціонального стану печінки проводилася на основі динаміки параметрів біохімічного аналізу крові (табл. 3.4).

У хворих дослідної групи у вихідному стані відмічалось незначне підвищення загального білірубину, γ -ГТП та ЛФ, що свідчило про наявність помірно вираженого цитолітичного та холестатичного синдромів, з переважанням першого. Відмітимо також, що не дивлячись на проведення стандартного лікування ІМ в перші 2 тижні хвороби продовжувала зростати активність АлАТ, γ -ГТП і ЛФ, які є маркерами як поглиблення дисфункції печінки у таких хворих, так і некробіотичних змін у міокарді.

Після проведеного курсу стаціонарного лікування у хворих основної групи відмічено тенденцію до нормалізації показників, що характеризують функціональну здатність печінки (АлАТ, ЛФ та загального білірубину).

Таблиця 3.4 – Вплив стандартної терапії на зміни лабораторних показників у хворих на ІМ з урахуванням функціональної здатності печінки ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
Загальний білірубін, мкмоль/л	1	22,77 ± 1,24	19,88 ± 1,68	16,76 ± 0,57	>0,05	>0,05	>0,05
	2	16,38 ± 1,37	16,98 ± 1,27	16,57 ± 0,73	>0,05	>0,05	>0,05
АсАТ, ммоль/(л·год)	1	0,87 ± 0,32	0,85 ± 0,35	0,61 ± 0,32	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,89 ± 0,13	0,76 ± 0,13	0,44 ± 0,23	<0,05	>0,05	<0,05
АлАТ, ммоль/(л·год)	1	0,84 ± 0,18	0,81 ± 0,13	0,78 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,45 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,42 ± 0,02	>0,05	>0,05	>0,05
Альбумін, г/л	1	34,3 ± 0,2	26,4 ± 0,2	24,6 ± 0,4	<0,05	>0,05	<0,05
	2	37,6 ± 0,3	36,4 ± 0,3	37,6 ± 0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Загальний білок, г/л	1	66,8 ± 2,4	67,6 ± 3,2	64,5 ± 2,8	>0,05	<0,05	<0,05
	2	66,4 ± 2,31	67,2 ± 2,3	68,4 ± 2,3	>0,05	>0,05	>0,05
Г-ГТП, ум. од/л	1	72,9 ± 3,5	188,8 ± 11,3	80,7 ± 5,6	<0,05	<0,05	<0,05
	2	39,7 ± 1,5	37,4 ± 1,5	37,3 ± 2,6	>0,05	>0,05	>0,05
ЛФ, мкмоль/л	1	2,26 ± 0,05	2,74 ± 0,08	1,87 ± 0,07	<0,05	<0,05	<0,05
	2	1,22 ± 0,04	1,43 ± 0,05	1,35 ± 0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Протромбіновий індекс, %	1	91,4 ± 1,1	86,7 ± 0,9	83,7 ± 0,8	<0,05	<0,05	<0,05
	2	89,6 ± 1,4	88,3 ± 0,9	86,7 ± 0,8	>0,05	>0,05	>0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на ІМ з порушеннями функції печінки (n=35) та без них (n=42).							
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							

Достовірно зменшилась активність γ -ГТП (в 2,35 рази) порівняно з показником на 10 день лікування, проте все ще залишались порушення функціональної здатності печінки переважно за холестатичним типом. Показники АсАТ та АлАТ на 28 добу ІМ після проведеної стандартної терапії продовжували залишатись високими. Рівень загального білка у досліджуваних хворих основної групи в процесі спостереження залишався в межах норми,

проте відмічено зниження його рівня у пацієнтів віком понад 65 років. В той же час, рівень альбуміну та протромбіновий індекс достовірно знижувалися, що свідчить про депресію синтетичної, зокрема білковоутворюючої функції печінки. У хворих на ІМ без НАСГ суттєвих змін між вихідними показниками та їх значеннями на 10 і 28 день лікування не виявлено (за виключенням активності АсАТ).

У вихідному стані у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ всіх вікових категорій спостерігаються достовірно вищі показники білірубіну, АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, ЛФ та суттєво нижчі рівні альбуміну, загального білка та протромбіну порівняно з відповідними даними у хворих на ІМ без ФПП. При цьому, у пацієнтів середнього та похилого віку рівні загального білка, альбуміну та протромбіну були достовірно нижчими ніж відповідні показники у осіб молодого віку ($p < 0,05$). Крім того, у хворих на ІМ без НАСГ зміни показників, що характеризують функціональну здатність печінки не залежали від статевої ознаки.

Виразність порушень функціонального стану печінки у хворих на ІМ залежала від величини некрозу міокарда та ступеня ГСН. Так, достовірно вищі показники загального білірубіну, АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, ЛФ та суттєво нижчі рівні альбуміну, загального білка і протромбіну відмічено у хворих на Q-ІМ з НАСГ, ускладнений СН III та II ФК порівняно з показниками у хворих на ІМ без Q. Ступінь порушення функціонування печінки був пропорційний ступеню вираженості явищ ГСН та величини зони некрозу ІМ ($r = 0,455 - 0,343$). Отримані дані свідчать про те, що вираженість холестатичного та гепатодепресивного синдромів залежить від ступеня ГСН та величини некрозу міокарда. У хворих на ІМ без Q, ускладнений ГСН II ФК відмічено суттєво вищу активність АлАТ та нижчий рівень протромбіну у хворих за наявності НАСГ, а також достовірно вищі рівні загального білка та протромбіну та нижчу активність γ -ГТП у хворих на ІМ без НАСГ.

3.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартної терапії

Одним із найбільш вивчених і найбільш активних вазоконстрикторів в організмі людини є ендотелін-1, важливо також, що його визначення доступне в широкій клінічній практиці. Антагоністом цього медіатора у фізіологічних умовах є оксид азоту, який на відміну від ендотеліну-1 є вазодилітатором. Сама молекула NO є дуже нестабільною хімічною сполукою і швидко розпадається до нітритів та нітратів, тому в клінічній практиці для оцінки функціонального стану ендотелію судин частіше всього в крові хворих визначають рівень саме цих метаболітів оксиду азоту.

У вихідному стані показники функціонального стану ендотелію як у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ, так і без морфо-функціональних порушень печінки, були суттєво порушені (табл. 3.5). Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ був у 2,1 раза вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентного ПКВ та в наступному стаціонарному етапі в процесі застосування загальноприйнятих в Україні медикаментозної та кардіореабілітаційної програм. У пацієнтів цієї групи і після одномісячного лікування активність ендотеліну-1 в плазмі крові була майже в 2 рази вище, ніж в осіб контрольної групи.

На відміну від цього у пацієнтів на ГКС (ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані концентрація ендотеліну-1 також була високою і перевищувала норму в 1,9 раза, але в процесі лікування з використанням загальноприйнятих медикаментозних програм та кардіореабілітаційних методик активність ET-1 знижувалась на 32 %, а до 28 доби лікування – ще на 27 % і суттєво не відрізнялася від показника у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.5 – Вплив стандартної програми терапії на зміни показників ендотеліальної функції у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушенням функціональної здатності печінки ($M \pm m$)

Показники		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Ендотелін-1, нг/мл	1	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,04	0,45 ± 0,03	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>0,97 ± 0,04</u>	<u>0,86 ± 0,06</u>	<u>0,89 ± 0,05</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	3	<u>0,88 ± 0,07</u>	<u>0,69 ± 0,07</u>	0,62 ± 0,05	>0,05	>0,05	<0,05
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,46 ± 0,34	11,56 ± 0,43	12,04 ± 0,38	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>4,87 ± 0,32</u>	<u>4,85 ± 0,35</u>	<u>5,61 ± 0,32</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	3	<u>5,89 ± 0,43</u>	<u>6,76 ± 0,43</u>	<u>8,44 ± 0,41</u>	<0,05	<0,05	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	25,46 ± 0,53	25,58 ± 0,63	25,48 ± 0,57	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>12,84 ± 0,48</u>	<u>16,81 ± 0,53</u>	<u>18,78 ± 0,52</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>14,45 ± 0,42</u>	<u>18,42 ± 0,43</u>	<u>21,47 ± 0,51</u>	<0,05	<0,05	<0,05
NO _ε , мкмоль/л	1	36,92 ± 0,37	37,14 ± 0,47	37,52 ± 0,37	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>17,71 ± 0,42</u>	<u>21,66 ± 0,52</u>	<u>24,19 ± 0,54</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>20,34 ± 0,43</u>	<u>25,18 ± 0,53</u>	<u>30,26 ± 0,54</u>	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники в групі контролю та хворих на ГКС(ІМ) з порушеннями функції печінки (n=35) та без них (n=42).
Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.
Примітка 3. підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.

Крім того, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з НАСГ в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так концентрація нітратів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 2,0 раза, нітритів – в 2,35 раза, а загальний їх вміст в плазмі крові знижувався на 48,0 %. Відмітимо також, що застосування стандартних програм лікування та реабілітації пацієнтів цієї групи суттєво не впливали на концентрацію нітритів в плазмі крові, водночас рівень нітратів до 10 та 28 доби лікування достовірно зростає, але в жодному випадку не досягав норми. У хворих на ГКС (ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,8 та 2,0 раза) в плазмі крові, але

суттєве($p<0,05$) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів. Разом з тим зауважимо, що така програма лікування не забезпечувала повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з ІМ, загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 17 % нижчою референтного показника ($p<0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на ГКС (ІМ) розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту. При цьому у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ порушення ендотеліальної дисфункції достовірно більш виражені, ніж в пацієнтів на ГКС (ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки. Застосування загальноприйнятих в Україні медикаментозної та кардіореабілітаційної програм у хворих на ГКС (ІМ) у відновний період після проведеного ПКВ приводило до суттєвого відновлення ендотеліальної функції судин у хворих на ІМ без морфо-функціональних порушень печінки, але були недостатньо ефективними у хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з НАСГ, що обґрунтовує доцільність пошуку більш ефективних програм медикаментозного та відновного (кардіореабілітаційного) лікування.

3.5 Динаміка показників ліпідного обміну, пероксидації ліпідів та активності системної запальної реакції у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартного лікування

Порушення ліпідного обміну відіграють неабияку роль у прогресуванні ІХС, а пероксидному стресу та активації низькоінтенсивного запального процесу відводять роль триггеру в активації ІХС та розвитку гострого коронарного синдрому. Крім того, дисліпідемії є маркерами порушення функціональної здатності печінки та призводять до поглиблення окисних

процесів. Порушення окисно-відновної рівноваги негативно впливає на перебіг гострого інфаркту міокарда, зокрема, на частоту та важкість розвитку ускладнень, вираженість систолічної та діастолічної дисфункції, ступінь серцевої недостатності. Тому у нашому дослідженні ми визначали зміну параметрів ПОЛ (МДА) та АОСЗ (церулоплазмін, SH-групи, каталаза, супероксиддисмутаза) у хворих на ГКС (ІМ) залежно від порушення функціонального стану печінки та їх динаміку під впливом загальноприйнятого лікування (табл. 3.7). У вихідному стані (до початку лікування) нами виявлено помірні порушення показників ліпідограми у хворих на ГКС(ІМ) обох досліджуваних груп. При цьому зауважимо, що у пацієнтів з НАСГ рівень загального холестерину був суттєво нижчим, а концентрація ТГ достовірно вищою ніж у хворих на ІМ без ФПП. Одночасно мала місце достовірно більша активність окисних процесів у хворих на ІМ з НАСГ (активність МДА зростала на 26%), що, на нашу думку, було зумовлено відповіддю на стрес та ішемію міокарда і печінки. В процесі стандартного лікування спостерігалось достовірне зниження концентрації МДА у хворих основної і контрольної груп до 28 доби спостереження, проте рівень МДА у хворих з НАСГ був суттєво вищим ніж у групі порівняння.

Таблиця 3.7 – Вплив стандартної терапії на показники ліпідного обміну та системи ПОЛ-АОЗ у хворих на ІМ в поєднанні та без НАСГ ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
1		2	3	4	5	6	7
ЗХС, ммоль/л	1	5,98 ± 0,15	5,57 ± 0,12	<u>5,76 ±</u> <u>0,14</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	5,68 ± 0,16	5,36 ± 0,22	4,25 ± 0,12	>0,05	<0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	1	<u>1,89 ±</u> <u>0,10</u>	<u>1,77 ±</u> <u>0,11</u>	<u>1,71 ±</u> <u>0,09</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	1,42 ± 0,08	1,36 ± 0,04	1,27 ± 0,07	<0,05	<0,05	<0,05

Продовження таблиці 3.7

1		2	3	4	5	6	7
ЛПВГ, ммоль/л	1	<u>1,04 ± 0,05</u>	<u>0,84 ± 0,02</u>	<u>0,81 ± 0,03</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	1,19 ± 0,04	1,26 ± 0,04	1,29 ± 0,03	<0,05	<0,05	<0,05
ЛПНГ, ммоль/л	1	<u>4,02 ± 0,12</u>	2,91 ± 0,13	<u>2,67 ± 0,12</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,61 ± 0,11	2,73 ± 0,12	2,11 ± 0,13	<0,05	>0,05	<0,05
Малоновий диальдегід, мкмоль/л	1	<u>7,34 ± 0,22</u>	<u>6,18 ± 0,31</u>	<u>5,82 ± 0,17</u>	>0,05	>0,05	<0,05
	2	5,43 ± 0,12	5,14 ± 0,23	4,77 ± 0,16	>0,05	>0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	<u>174,2 ± 1,5</u>	<u>168,3 ± 2,6</u>	<u>165,3 ± 2,6</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	192,5 ± 1,1	217,4 ± 1,5	236,1 ± 2,1	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100мл	1	<u>15,94 ± 0,12</u>	<u>16,51 ± 0,14</u>	<u>15,22 ± 0,15</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	21,82 ± 0,21	28,53 ± 0,23	37,64 ± 0,22	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	<u>12,34 ± 0,14</u>	<u>11,67 ± 0,12</u>	<u>11,16 ± 0,20</u>	<0,05	>0,05	>0,05
	2	14,52 ± 0,21	15,88 ± 0,13	16,78 ± 0,12	<0,05	<0,05	<0,05
Супероксиддисмутаза, ум.од.	1	<u>28,54 ± 0,31</u>	<u>25,61 ± 0,34</u>	<u>26,46 ± 0,18</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	31,47 ± 0,32	43,38 ± 0,22	49,32 ± 0,19	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з порушенням функції печінки (n=35) та без (n=42).							
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.							

Таким чином, перебіг ІМ відбувався на фоні високої активності ПОЛ, а рівень МДА продовжував перевищувати норму і після завершення курсу лікування у хворих обох досліджуваних груп. Крім цього, в першу добу ІМ відмічали значне пригнічення активності системи АОЗ (про що свідчило суттєве зниження вмісту та активності каталази, церулоплазміну,

супероксиддисмутази та SH-груп) у всіх досліджуваних пацієнтів. Однак, достовірно більш виражені зміни відмічено у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ.

Зауважимо, що до 28 дня лікування параметри ліпідограми нормалізувались лише у пацієнтів на ІМ без НАСГ і ФПП. Водночас, під впливом стандартного лікування спостерігалось достовірне зростання активності церулоплазміну, каталази і СОД у хворих як основної, так і групи порівняння, проте ці показники і в кінці лікування не приходили до норми. Більш значне пригнічення активності САОЗ продовжували спостерігати у хворих з ФПП. Більше того, рівень SH-груп у хворих даної підгрупи в процесі стандартного лікування суттєво не збільшувався.

Порушення ліпідного обміну у досліджуваних хворих залежало від їх віку та статі. Так найбільш високий рівень холестерину, ТГ та ЛПНГ спостерігався у хворих молодого та середнього віку, при чому у середній віковій категорії достовірно вищі рівні вказаних показників відмічались у чоловіків. У жінок середньої та старшої вікової категорії спостерігали достовірно низчі показники ЛПВГ. Ступінь активації ПОЛ теж залежав від віку хворих, проте не відмічено залежності змін показників ПОЛ та ферментної системи АОЗ від статі. У осіб молодого віку у вихідному стані відмічено достовірно більший вміст МДА порівняно з особами середнього та похилого віку ($p < 0,05$). У хворих старшої вікової категорії МДА підвищувався незначно, при чому більш значне його зростання відмічено у хворих на ІМ з НАСГ.

Зауважимо також, що застосування стандартної терапії у осіб молодого та середнього віку сприяло більш суттєвому зниженню активності ПОЛ, особливо у хворих без ФПП, проте у хворих всіх вікових груп ІМ протікав на фоні пригнічення активності ферментів системи АОЗ. При цьому активність систем АОЗ найбільш наближалась до норми у хворих молодого віку, про що свідчать достовірно вищі рівні активності каталази, СОД, ЦП та ГВ порівняно з особами середнього та похилого віку. При цьому зауважимо, що у досліджуваних всіх

вікових категорій найбільш значне пригнічення активності систем АОЗ спостерігалось у хворих на ІМ з порушенням функціонального стану печінки.

При аналізі ліпідограми у хворих на ГКС(ІМ) залежно від локалізації та величини зони пошкодження (некрозу), а також від ступеня серцевої недостатності ми не виявили суттєвих відмінностей. Лише у пацієнтів з ІІ та ІІІ ФК ГСН на фоні Q-ІМ спостерігали достовірне зниження загального холестерину та ЛПВГ і суттєве зростання ЛПНГ та ТГ. Одночасно, найвищі показники ПОЛ спостерігали у хворих на Q-ІМ з НАСГ, ускладнений ГСН ІІІ ФК. У цих пацієнтів також відмічали найбільш значне пригнічення активності систем АОЗ. У всіх досліджуваних з НАСГ, незалежно від ФК СН спостерігали достовірно більшу активність окисних процесів на фоні значного пригнічення активності ферментних систем АОЗ ніж у хворих групи порівняння. Найменша вираженість ПОЛ та найбільш наближені до норми показники систем АОЗ відмічали у хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ та ІМ без Q, що протікав на фоні ГСН ІІ ФК. Суттєво більшими були показники МДА та нижчими рівні каталази, СОД, ЦП, SH-груп у хворих на ІМ, ускладнений ГСН ІІІ ФК.

Виявлене суттєве підвищення активності ПОЛ та зниження захисної здатності ферментних САОЗ спонукали нас до дослідження активності системної запальної реакції у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ і порушеннями функціональної здатності печінки та динаміку цих показників під впливом стандартного лікування. При цьому було встановлено, що у вихідному стані показники системного запалення, зокрема рівні ФНП- α , СРБ, ФГ, лейкоцитів були суттєво вищими у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та ФПП (табл. 3.8).

В процесі стандартної терапії відмічено достовірне зростання ШОЕ, рівнів ФГ та несуттєве зменшення концентрації СРБ, ФНП- α та лейкоцитів. По завершенні стаціонарного лікування показники СЗП нормалізувались лише у хворих на ІМ без НАСГ.

Відмічено, що рівень α -ФНП був суттєво вищим у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ у всіх вікових групах. У хворих без НАСГ не відмічено залежності вираженості некорозо-резорбтивного синдрому від віку і статі, але

досліджувані показники СЗР (α -ФНП, СРБ, ШОЕ, рівень лейкоцитів) суттєво залежали від віку пацієнтів. Так, рівень фібриногену був достовірно вищим у хворих старшої вікової категорії, що свідчить про переважання у цієї когорти запального процесу та гіперкоагуляції.

Таблиця 3.8 – Вплив стандартного лікування на динаміку показників системної запальної реакції у хворих на ІМ в поєднанні та без НАСГ ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
Фібриноген, г/л	1	<u>5,74 ± 0,31</u>	<u>6,86 ± 0,33</u>	<u>5,44 ± 0,27</u>	<0,05	>0,05	>0,05
	2	4,76 ± 0,13	5,11 ± 0,14	4,23 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	1	11,33 ± 0,64	<u>10,16 ± 0,17</u>	8,45 ± 0,31	>0,05	<0,05	<0,05
	2	9,98 ± 0,25	9,16 ± 0,27	8,11 ± 0,65	>0,05	>0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	1	12,3 ± 0,4	<u>23,7 ± 1,3</u>	<u>25,8 ± 2,8</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	13,4 ± 0,4	18,3 ± 1,3	11,6 ± 1,4	<0,05	<0,05	<0,05
СРБ, мг/л	1	2,51 ± 0,14	<u>2,42 ± 0,23</u>	1,78 ± 0,15	>0,05	<0,05	<0,05
	2	2,23 ± 0,11	1,65 ± 0,14	1,29 ± 0,21	<0,05	<0,05	<0,05
α -ФНП, пкг/мл	1	<u>88,62 ± 1,35</u>	<u>76,26 ± 1,42</u>	67,52 ± 1,34	<0,05	<0,05	<0,05
	2	75,85 ± 1,22	69,11 ± 1,24	67,27 ± 1,37	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на ІМ з порушеннями функції печінки (n=35) та без (n=42).							
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.							

В осіб середнього та молодого віку залежність від статевої ознаки не виявлено. Тоді як у чоловіків з ГКС(ІМ) та НАСГ молодого віку спостерігали достовірно вищі рівні лейкоцитів і ШОЕ.

Водночас, вираженість системної запальної реакції залежала від величини зони пошкодження і некрозу. У хворих з НАСГ показники рівня ФГ, лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, α -ФНП були суттєво вищими ніж відповідні показники у групі порівняння. В той же час для ІІІ ФК ГСН були притаманні більш високі значення СЗР порівняно з відповідними показниками у групі хворих на ІМ, ускладнений ГСН ІІ ФК. Найменша активність СЗР відмічалась у хворих на ІМ без НАСГ, що супроводжувався помірними ознаками СН.

РЕЗЮМЕ

Отримані результати дослідження свідчать, що у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки інфаркт міокарда частіше протікає з патологічним ремоделюванням серця, його функціональною недостатністю та розвитком ускладнень (ГСН, аритмії, післяінфарктна стенокардія). Окрім цього, у таких хворих діагностуються більш виражені зрушення у системі ПОЛ-АОЗ та більш виражена активація СЗП. Вказані клінічні, гемодинамічні та лабораторно-біохімічні зміни в організмі коморбідного хворого супроводжуються вираженою дисфункцією ендотелію судин.

Застосування стандартних програм медикаментозної терапії та загальноприйнятих кардіореабілітаційних заходів виявилось ефективним лише у хворих з неускладненим перебігом ІМ та без НАСГ і ФПП. У пацієнтів на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки таке лікування зумовлювало покращання клінічного стану та регрес окремих лабораторно – інструментальних показників, проте у більшості хворих ці порушення залишались некоригованими.

Така клінічна ситуація обґрунтовує доцільність розробки та апробації нових медикаментозних та відновних програм кардіореабілітації у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з коморбідною патологією, в т.ч. у хворих з НАСГ та ФПП.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [420, 422, 423, 428, 429, 430, 434].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ПРОТОКОЛЬНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ІНДИВІДУАЛЬНО-АДАПТОВАНУ ПРОГРАМУ КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЇ

4.1 Динаміка клінічного перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та функціональними змінами печінки під впливом індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації

У дану дослідну групу увійшло 34 пацієнти з ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ. Серед хворих даної групи було 25(73,4 %) чоловіків, решту 9 (26,7 %) осіб склали жінки. За віком хворих розподілено наступним чином: до 45 років – 7 (20,6 %) пацієнтів, 46-65 років – 18 (52,8 %) хворих та 9 (26,7 %) осіб віком старше 65 років. Середній вік хворих у обстежуваній групі становив $(58,8 \pm 2,6)$ років. Групу порівняння (II група) склали 35 хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки, яким після коронарної реваскуляризації (ангіопластика інфаркт залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну терапію та кардіореабілітаційні заходи за стандартною програмою (більш детальний опис цієї групи та методів лікування представлено в розділі 2 і 3).

У хворих дослідної групи при поступленні превалювали такі суб'єктивні ознаки порушення функціонального стану печінки як астено-вегетативний (94,1 %) та диспепсичний (88,2 %) синдроми. В процесі лікування більшість хворих (94,1 %) відмітили покращення стану за рахунок зменшення проявів астено-вегетативного синдрому. На 85,2 % зменшилась і частота диспепсії; малі печінкові ознаки після проведеного лікування діагностували лише у 8,8 % обстежуваних. При поступленні на лікування у всіх хворих даної групи діагностували гепатомегалію, яка у 45,3 % поєднувалась з болючістю печінки при пальпації. Результати динамічних змін клінічної симптоматики (враховували

зміни основних суб'єктивних та об'єктивних ознак порушення функціонального стану печінки) у хворих на ІМ під впливом проведеного комплексного лікування (коронарна ангіопластика зі стентуванням інфаркт залежної вінцевої артерії та медикаментозної терапії із включенням індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації представлено на рис. 4.1.

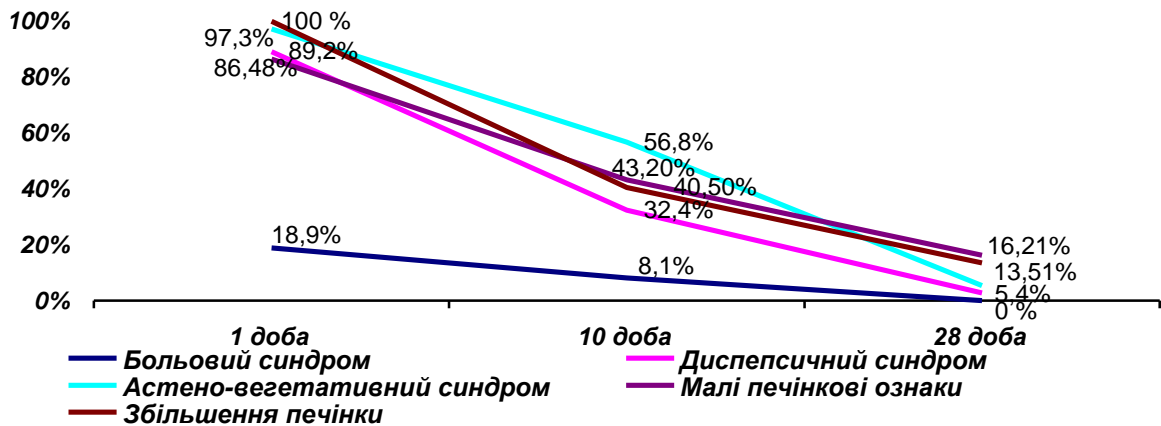


Рисунок 4.1 – Динаміка клінічних проявів НАСГ у хворих на ІМ під впливом медикаментозного лікування та реабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою програмою

Після проведеного вищевказаного комплексного лікування відмічено регрес структурних змін печінки, що проявлялись зниженням ехогенності та більшою однорідністю структури, а також достовірно зменшення гепатомегалії на 85,3 % та частоти діагностики малих печінкових проявів на 70,6 %. Отримані при ультразвуковому дослідженні дані підтверджували результати фізикального обстеження.

Залежно від наявності у хворих артеріальної гіпертензії в анамнезі у них визначались особливості динаміки АТ під впливом комплексного медикаментозного та відновного лікування. При цьому в усіх хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та без НАСГ та підвищенням АТ в анамнезі не спостерігалось істотних відмінностей САТ і ДАТ у 1-у добу лікування (рис. 4.2), але вже починаючи з третьої-п'ятої доби перебігу ІМ у порівнюваних групах діагностували достовірну різницю між відповідними показниками САТ і ДАТ, що потребувало додаткової медикаментозної корекції.

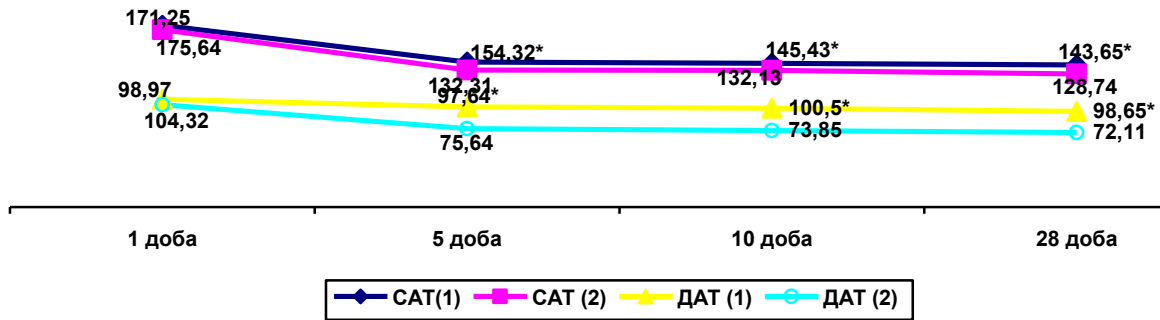


Рисунок 4.2 – Динаміка артеріального тиску у хворих на ІМ з АГ в анамнезі залежно від наявності чи відсутності НАСГ під впливом комплексного медикаментозного та відновного лікування

Примітка. 1 – показники АТ у хворих з функціональними порушеннями печінки (n=34), 2 – показники АТ у хворих без порушень функціонального стану печінки (n=42).

На 28-у добу комплексного лікування нормалізації САТ і ДАТ вдалося досягнути у пацієнтів на ІМ без порушень функціонального стану печінки, тоді як у хворих на ІМ з НАСГ дані показники залишались високими та суттєво відрізнялися від аналогічних у групі порівняння. У хворих на ІМ з ФПП та без них, у яких в анамнезі не було артеріальної гіпертензії суттєвих змін АТ впродовж лікування із застосуванням індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації не відмічено ($p > 0,05$).

З даних, представлених у таблиці 4.1 видно, що найбільш часто ускладнення виникали у хворих на Q – інфаркт міокарда передньої та задньої локалізації. Епістенокардитичний перикардит відмічено у 15 (44,0 %) пацієнтів з НАСГ та у 4 (26,7%) хворих контрольної групи. При цьому достовірно частіше ЕП ускладнював перебіг ІМ у осіб з інфарктом міокарда передньої локалізації (на 30 %) та з ПІМ (на 33,3 %). Розвиток аневризми лівого шлуночка, післяінфарктної стенокардії відмічено відповідно у 4 (9,6 %) та 6 (21,1 %) хворих з НАСГ проти 1 і 3 пацієнтів без НАСГ.

Аневризма серця розвивалась переважно у хворих з передньою локалізацією ІМ, при чому у всіх 4 діагностовано порушення функціонального стану печінки. Розвиток гострої аневризми не спостерігали у хворих з інфарктом міокарда без Q незалежно від наявності чи відсутності НАСГ. Неускладнений

перебіг ІМ мав місце у 9 хворих (26,4 %), серед яких особи без порушень функціонального стану печінки становили 75 %. Ознаки гострої серцевої недостатності відмічались у 26 (76,4 %) хворих даної групи. Згідно з отриманими даними стенокардія в ранньому постінфарктному періоді ІМ спостерігалася у 17,6 % хворих даної групи (6 осіб), у пацієнтів без НАСГ – у 3 (7,2 %) ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1 – Частота виникнення ускладнень у хворих на ГКС (ІМ) з урахуванням функціонального стану печінки та локалізації зони некрозу

Ускладнення		Локалізація ІМ									
		передній		задній		ІМ без Q		ПІМ		Загалом	
		<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Неускл. ІМ	1	0	0	0	0	1	2,7	0	0	1	<u>2,7</u>
	2	0	0	1	2,3	3	20	1	6,7	5	33,3
ЕП	1	7	18,9	4	10,8	0	0	4	10,8	15	<u>44,0</u>
	2	2	13,3	1	6,7	0	0	1	6,7	4	26,7
ГА	1	2	5,4	1	2,7	0	0	1	2,7	4	<u>10,8</u>
	2	1	6,7	0	0	0	0	0	0	1	6,7
РПІС	1	2	8,1	2	5,4	0	0	2	8,1	6	<u>17,6</u>
	2	1	2,3	1	2,3	0	0	1	2,3	3	7,2
ГСН	1	14	37,8	6	16,2	3	8,1	9	24,3	32	<u>86,5</u>
	2	6	40,0	3	20,0	1	6,7	4	26,7	14	33,3

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ (n=34) та без них (n=42).
Примітка 2. Підкреслені показники достовірно відрізняються у хворих на ІМ з НАСГ та без ($p < 0,05$).

Аналіз даних таблиці 4.2 дозволяє відмітити, що більшість випадків неускладненого перебігу ІМ складала особи молодого віку. Частота РПІС була істотно більшою у осіб похилого віку (45,4 %), при чому в основному це були хворі з НАСГ.

Гостра аневризма та ГСН розвивались суттєво частіше у хворих середнього та старшого віку, здебільшого перебіг ІМ у яких супроводжувався ФПП. У хворих на ІМ без ФПП частота розвитку ГСН зростала пропорційно до віку хворих. Розвиток ускладнень не залежав від статі хворих. Виключенням стало істотно більша частота РПІС у жінок з ІМ та ФПП. В цілому, як у чоловіків так і в жінок, достовірно більша кількість ускладнень виникала у осіб з НАСГ, а неускладнений перебіг ІМ істотно частіше спостерігали у хворих без ФПП.

Таблиця 4.2 – Частота виникнення ускладнень залежно від віку хворих на ГКС (ІМ) з різним функціональним станом печінки

Ускладнення		Вік хворих								p ₁	p ₂	p ₃
		до 45 років (n=13)		46-65 років (n=18)		старші 65 років (n=21)		загалом				
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Неускл. ІМ	1	1	2,7*	0	0	0	0	1	2,7	<0,05	>0,05	<0,05
	2	3	20	2	13,3	0	0	5	33,3	>0,05	-	-
ЕП	1	4	10,8	5	13,5*	6	16,2	15	40,5	<0,05	<0,05	<0,05
	2	2	13,3	1	6,7	1	6,7	4	26,7	<0,05	>0,05	<0,05
ГА	1	1	2,7	1	2,7*	2	5,4	4	10,8*	<0,05	<0,05	<0,05
	2	0	0	1	6,7	0	0	1	6,7	-	-	-
РПС	1	2	5,4	2	5,4	4	10,8	8	21,6	>0,05	<0,05	<0,05
	2	1	6,7	1	6,7	1	6,7	3	20	>0,05	>0,05	>0,05
ГСН	1	8	21,6	11	29,7	13	35,2	32	86,5	<0,05	<0,05	<0,05
	2	3	20	5	33,3	6	40	14	93,3	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ (n=34) та без (n=42).
Примітка 2. *- різниця достовірна між показниками хворих на ІМ з НАСГ та без (p<0,05).
Примітка 3. p₁ – достовірність різниці між показниками у хворих групи молодого та середнього віку; p₂ – достовірність різниці між показниками у хворих групи середнього та похилого віку; p₃ – достовірність різниці між показниками у хворих групи молодого та похилого віку.

З результатів, представлених на рис. 4.3, видно, що до 10 дня лікування у хворих на ІМ відмічено регрес частоти ускладнень як в основній, так і в порівнюваній групі.

До 28 дня комплексного лікування спостерігали достовірне зменшення частоти СН на 72,2 % в групі хворих на ІМ з НАСГ та на 87,9 % у хворих на ІМ, які не мали ФПП. Суттєвої різниці між частотою розвитку ускладнень після закінчення курсу стаціонарного комплексного лікування у хворих обох груп не виявлено.

У хворих даної групи на 5 та 10 добу комплексного лікування відмічено достовірне зменшення частоти порушень ритму порівняно з вихідними даними, при чому більш суттєвим воно було у осіб без ФПП (рис. 4.4, рис. 4.5). Після закінчення курсу стаціонарного лікування частота виникнення порушень ритму і провідності була незначною як в основній так і в контрольній групі (p>0,05).

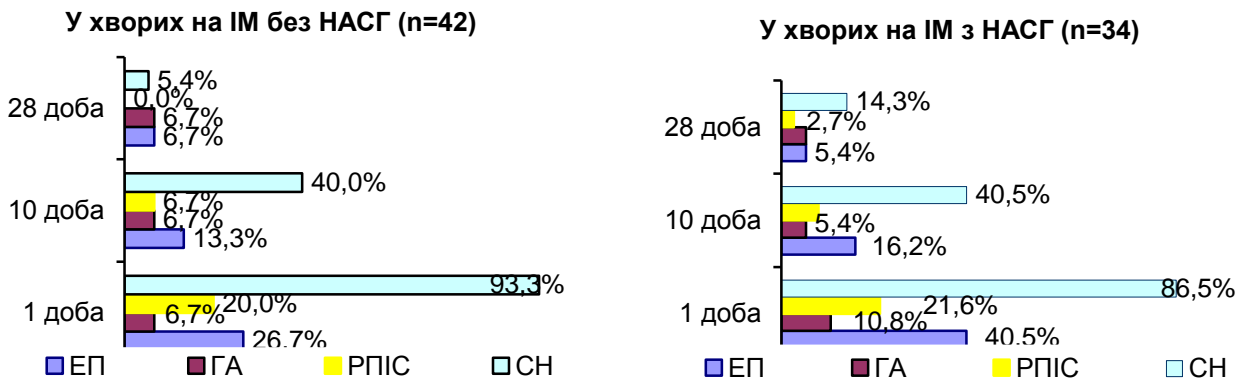


Рисунок 4.3 – Динаміка частоти розвитку ускладнень ІМ у хворих з наявністю НАСГ та без нього під впливом комплексного лікування

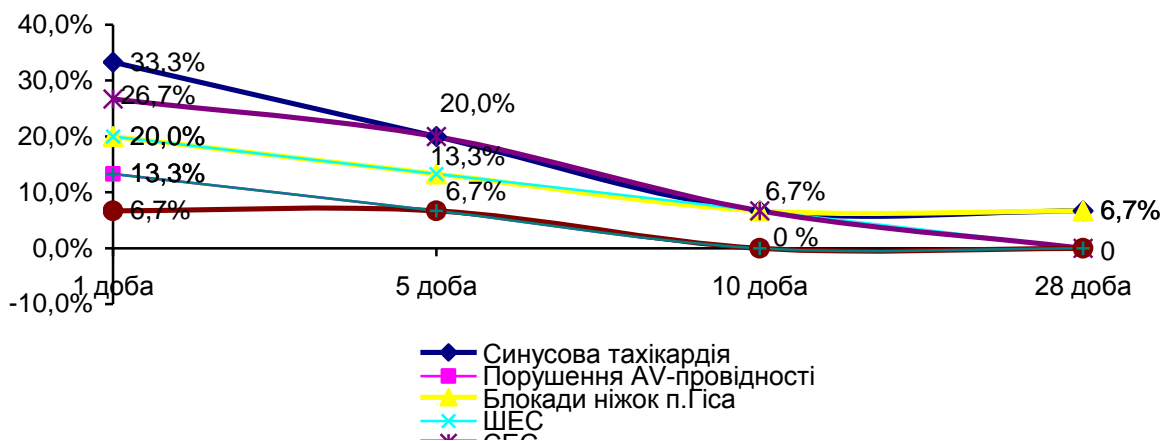


Рисунок 4.4 – Динаміка частоти порушень ритму у хворих на ІМ без НАСГ під впливом комплексного медикаментозного та відновного лікування

Як видно з таблиці 4.3, у хворих даної групи ГКС(ІМ) найчастіше ускладнювався такими порушеннями ритму як синусна тахікардія (63,5 %), суправентрикулярною (50 %) та шлуночковою (36,5 %) екстрасистолією та порушеннями провідності по правій і лівій ніжках пучка Гіса (28,9 %). При цьому порушення ритму достовірно частіше супроводжували перебіг ІМ з НАСГ.

Перебіг ІМ з передньою локалізацією суттєво частіше ускладнювався синусною тахікардією (37,8 %), суправентрикулярною (24,3 %) та шлуночковою (16,2 %) екстрасистолією. У хворих з задньою локалізацією істотно частіше діагностували синусну брадикардію та порушення АВ-провідності. Найменша частота порушень ритму зустрічалась у осіб з ІМ без НАСГ.

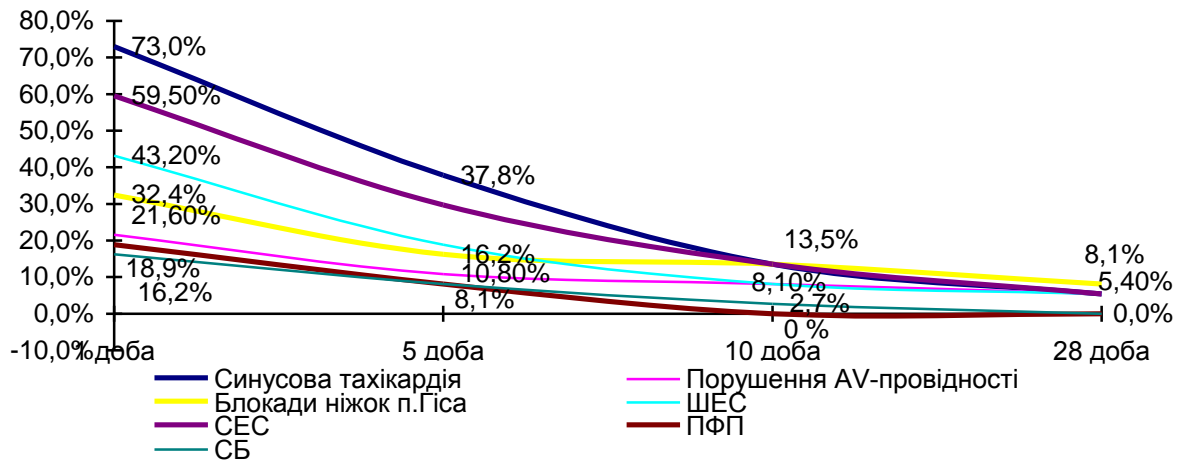


Рисунок 4.5 – Динаміка частоти порушень ритму у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ під впливом комплексного медикаментозного та відновного лікування

Таблиця 4.3 – Частота порушень ритму залежно від локалізації пошкодження (некрозу) у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушенням функціонального стану печінки під впливом комплексного лікування

Порушення ритму		Локалізація ІМ									
		передній (n=20)		задній (n=14)		без Q (n=6)		ПІМ (n=12)		Загалом	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синусова тахікардія	1	14	37,8	2	5,4	5	13,5	6	16,2	27	72,97*
	2	2	13,3	1	6,7	1	6,7	1	6,7	5	33,3
Порушення AV-провідності	1	2	5,4	4	10,8	1	2,7	1	2,7	8	21,6*
	2	1	6,7	1	6,7	0	0	0	0	2	13,3
Блокади ніжок пучка Гіса	1	4	10,8	4	10,8	2	5,4	2	5,4	12	32,4*
	2	1	6,7	1	6,7	0	0	1	6,7	3	20
Шлуночкова екстрасистолія	1	6	16,2	3	8,1	3	8,1	4	10,8	16	43,2*
	2	1	6,7	1	6,7	0	0	1	6,7	3	20
Суправентрикуляр на екстрасистолія	1	9	24,3	5	13,5	3	8,1	5	13,5	22	59,5*
	2	1	6,7	1	6,7	1	6,7	1	6,7	4	26,7
Пароксизмальна форма ФП	1	3	8,1	2	5,4	0	0	2	5,4	7	18,9*
	2	0	0	1	6,7	0	0	0	0	1	6,7
Синусова брадикардія	1	1	2,7	3	8,1	1	2,7	1	2,7	6	16,2
	2	0	0	1	6,7	0	0	1	6,7	2	13,3

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та без.
Примітка 2. * – різниця між даними хворих на ІМ з НАСГ та без достовірна ($p < 0,05$).

У всіх чоловіків та жінок похилого віку діагностувались ознаки ГСН. В основному мала місце СН II ФК (66,7 %), проте в 2 хворих з ФПП перебіг ІМ ускладнився СН III ФК. У середній віковій категорії СН розвинулась у всіх чоловіків та у 75 % жінок, при цьому СН II ФК становила 61,1 %, а співвідношення СН I ФК до СН II ФК становило 1:3,6. У чоловіків молодого віку СН ускладнювала перебіг ІМ у 61,5 %, при чому переважала СН II ФК (53,9 %). Слід відмітити, що частота розвитку СН із збільшенням віку хворих спостерігалась достовірно частіше у хворих з НАСГ у всіх вікових категоріях.

Як видно з даних, представлених на рисунку 4.6, у першу добу лікування гостра серцева недостатність I ФК переважала у хворих на ІМ без НАСГ (53,3 %). У хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ достовірно частіше мала місце ГСН II ФК (63,8 %), причому достовірно більшою її частота була у хворих основної групи.

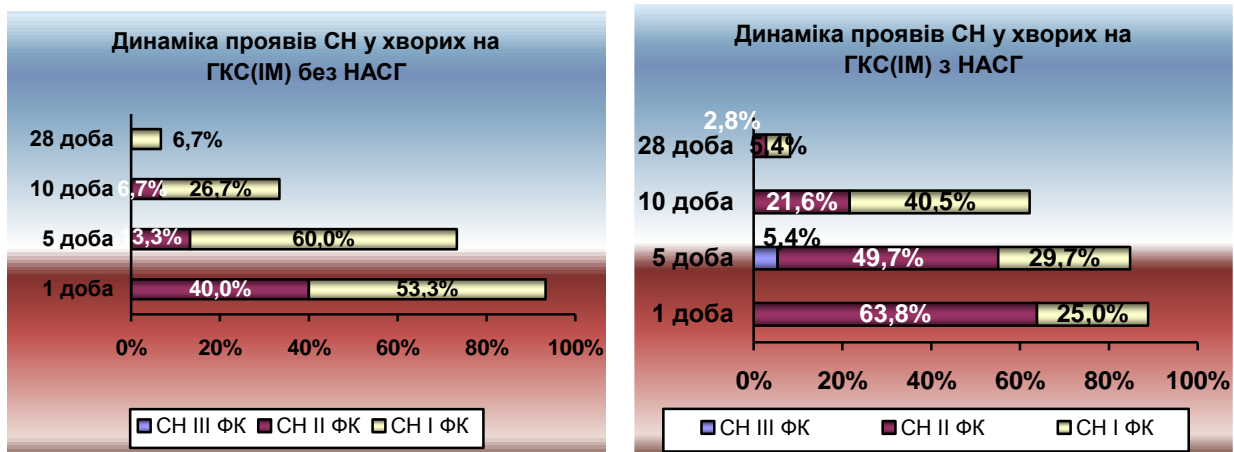


Рисунок 4.6 – Динаміка проявів гострої недостатності лівого шлуночка в процесі комплексного медикаментозного та відновного лікування у обстежених осіб на ГКС(ІМ) залежно від функціонального стану печінки

Таким чином, наявність у хворих на ІМ НАСГ сприяла поглибленню ГСН. На 5 та 10 добу комплексного лікування у хворих обох груп зменшувалась вираженість серцевої недостатності, проте у 5,4 % хворих з НАСГ розвинулась ГСН III ФК. По закінченню стаціонарного лікування прояви СН зустрічались переважно у осіб з НАСГ(у 2,8 %).

4.2 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на інфаркт міокарда з неалкогольним стеатогепатитом у процесі комплексного медикаментозного та відновного лікування

З даних таблиці 4.4 видно, що вже у першу добу лікування хворих на ГКС(ІМ) мали місце процеси ремоделювання міокарда, збільшення розмірів камер серця, які супроводжувались зниженням систолічної функції ЛШ та порушенням діастолі.

Таблиця 4.4 – Вплив запропонованої терапії на динаміку гемодинамічних показників у хворих на ІМ з НАСГ ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
КДОлш, мл	1	128,18 ± 0,13	118,32 ± 0,13	117,82 ± 0,13	<0,05	>0,05	<0,05
	2	123,35 ± 0,25	118,32 ± 0,24	117,72 ± 0,26	<0,05	>0,05	<0,05
КСОлш, мл	1	73,45 ± 2,16	71,12 ± 2,21	62,78 ± 2,32	>0,05	<0,05	<0,05
	2	88,36 ± 2,38	82,54 ± 3,05	65,85 ± 3,13	>0,05	>0,05	<0,05
IVRT, мсек	1	<u>83,14 ± 1,13</u>	<u>76,23 ± 1,24</u>	<u>75,49 ± 1,26</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	86,32 ± 1,13	75,25 ± 1,16	73,21 ± 1,26	<0,05	>0,05	<0,05
DT, мсек	1	<u>242,15 ± 3,12</u>	<u>219,12 ± 3,34</u>	<u>192,28 ± 4,02</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	197,31 ± 3,25	178,15 ± 3,43	168,22 ± 3,65	<0,05	>0,05	<0,05
Е, м/сек	1	<u>57,82 ± 1,13</u>	<u>69,21 ± 1,25</u>	<u>72,39 ± 1,22</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	64,78 ± 1,31	74,88 ± 1,41	76,54 ± 1,36	<0,05	>0,05	<0,05
А, м/сек	1	<u>49,87 ± 1,42</u>	40,55 ± 1,19	37,25 ± 1,22	<0,05	>0,05	<0,05
	2	39,02 ± 1,24	37,86 ± 1,14	36,97 ± 1,21	>0,05	>0,05	<0,05
Е/А	1	<u>1,19 ± 0,08</u>	1,44 ± 0,08	1,51 ± 0,04	<0,05	>0,05	<0,05
	2	1,43 ± 0,07	1,49 ± 0,05	1,58 ± 0,09	>0,05	>0,05	<0,05
ПЛП, см ²	1	36,26 ± 0,25	34,34 ± 0,23	33,74 ± 0,16	<0,05	<0,05	<0,05
	2	26,83 ± 0,11	25,67 ± 0,42	24,65 ± 0,27	>0,05	>0,05	<0,05
ФВ, %	1	<u>45,32 ± 0,27</u>	49,21 ± 0,27	52,38 ± 0,12	<0,05	>0,05	<0,05
	2	43,16 ± 0,17	48,33 ± 0,12	51,67 ± 0,16	<0,05	>0,05	<0,05
УО, мл	1	46,87 ± 0,32	50,29 ± 0,47	52,03 ± 0,82	<0,05	<0,05	<0,05
	2	46,49 ± 1,34	48,95 ± 1,53	49,95 ± 1,25	>0,05	>0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ (n=34) та без них (n=42).

Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ІМ у 1й та 10 день лікування, у хворих на ІМ у 10 і 28 день та між хворими на ІМ у 1 і 28 день.

Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.

Спостерігалось зниження ФВ, УО, Е/А, А та збільшення КСОлш, КДОлш у хворих на ІМ як з НАСГ, так і без ФПП. Також відмічали розвиток діастолічної дисфункції переважно за релаксаційним типом у обох порівнюваних групах, що проявлялось збільшенням ІVRT, DT, А та зменшенням А, Е/А. В процесі комплексного медикаментозного та відновного лікування у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ відмічали достовірне зниження показників КДОлш, ІVRT, DT, А, Е/А, ПЛП та збільшення Е, ФВ, УО на 10 та на 28 добу комплексного лікування порівняно з вихідними даними. Одночасно у хворих на ІМ без ФПП відмічено суттєве збільшення Е, ФВ, УО на 10 добу, а в кінці курсу стаціонарного лікування ці показники наближались до норми.

У хворих інфарктом міокарда всіх вікових категорій з НАСГ спостерігалось зниження ФВ та УО, проте у хворих старшого віку вони були достовірно більше виражені ніж відповідні показники у осіб середнього та молодого віку. Водночас збільшувалось ремоделювання серця у хворих похилого віку, що проявлялося збільшенням КДОлш, КСОлш, КДРлш(як у чоловіків, так і у жінок даної групи).

У хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ спостерігали суттєво вищі показники ФВ, УО та нижчий коефіцієнт Е/А порівняно з відповідними у хворих з НАСГ у всіх вікових групах. ФВ достовірно не залежала у хворих з НАСГ від віку і статі, але була значно нижчою за норму. Одночасно діагностували діастолічну дисфункцію ЛШ переважно за релаксаційним типом у пацієнтів з ІМ та НАСГ середнього віку незалежно від статі, що проявлялось збільшенням значень ІVRT, DT, А та зменшенням Е/А та Е. У хворих на ІМ старшої вікової категорії з НАСГ частіше розвивалась діастолічна дисфункція за рестриктивним типом, на що вказували зменшені ІVRT, DT, та збільшення Е/А. У осіб, функція печінки у яких не була порушена, ознаки діастолічної дисфункції були незначними, окрім жінок старшого віку, у яких суттєво вищими були Е/А та нижчим DT, що свідчило про рестриктивний тип дисфункції.

Виявлено пряму залежність змін показників гемодинаміки від вираженості ГСН, що ускладнювала перебіг ГКС зі STEMI у хворих з НАСГ.

Так, достовірно збільшувались КДРлш, КДОлш, КСОлш, Е/А, ПЛП та знижувалися ФВ, УО пропорційно до збільшення вираженості ГСН. Найбільш виражена систолічна дисфункція ЛШ та ознаки ремоделювання серця відмічені у хворих на ІМ з НАСГ, ускладнений ІІІ ст ГСН. У них також діагностовано прояви рестриктивної діастолічної дисфункції (зменшення IVRT, DT, збільшення А, Е, Е/А). У пацієнтів на ГКС nSTEMI з НАСГ показники гемодинаміки достовірно не змінювались залежно від ступеня вираженості ГСН. Виключенням стали показники УО, Е/А, які були суттєво нижчими, незалежно від функціонального стану печінки, та ПЛП у осіб з НАСГ, яка була істотно більшою у хворих на ГКС, ускладнений ГСН ІІ ст. У хворих на ГКС(ІМ) nSTEMI та ГКС зі STEMI, що ускладнювались ГСН ІІ ступеня, достовірно відрізнялися такі досліджувані показники як ФВ, УО, IVRT, DT, ПЛП та коефіцієнт Е/А, так у пацієнтів з ГКС без STEMI спостерігали суттєво вищі показники ФВ, УО та нижчий індекс Е/А незалежно від функціонального стану печінки, а також ПЛП і коефіцієнт Е/А у хворих з НАСГ.

Залежно від наявності у досліджуваних хворих АГ у вихідному стані показники гемодинаміки відрізнялися суттєво, зокрема, ТСлш, КДРлш, КДОлш, ПЛП, DT, IVRT були достовірно більшими, ніж відповідні показники у хворих без АГ, незалежно від функціонального стану печінки. Водночас достовірно нижчим був коефіцієнт Е/А та вищими DT, IVRT, що свідчить про переважання у хворих з АГ ДД за релаксаційним типом, тоді як у хворих без АГ ознаки порушення релаксації були несуттєвими. Після проведеного комплексного медикаментозного та відновного лікування спостерігали достовірне збільшення ФВ, УО у хворих з АГ та без неї незалежно від функціонального стану печінки. Також у хворих обох груп з АГ достовірно збільшувались Е/А та знижувалась ПЛП, незалежно від наявності ФПП. Тобто, наявність у пацієнтів обстежених груп АГ більш суттєво впливало на стан кардіогемодинаміки, ніж прояви неалкогольного стеатогепатиту.

4.3 Динаміка основних лабораторних показників функціонального стану печінки у хворих на інфаркт міокарда під впливом стандартної медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою програмою

Як видно з наведених даних у таблиці 4.5, в першу добу комплексного лікування у хворих основної групи достовірно вищими були такі показники як загальний білірубін, прямий і непрямий білірубін, АлАТ, ЛФ, γ -ГТП, та суттєво меншим був рівень альбумінів порівняно з хворими групи порівняння. Отримані результати свідчать про наявність цитолітичного та холестатичного синдрому, а також зниження білковопродукуючої функції печінки у обстежуваних даної групи. Під впливом проведеного лікування на 10 добу у хворих з НАСГ достовірно знижувався вміст білірубіну та активність ферментів АлАТ, γ -ГТП і ЛФ, а також зростав рівень альбумінів, проте активність γ -ГТП і ЛФ все ще перевищували норму.

Таблиця 4.5 – Зміни показників функціональної здатності печінки у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ під впливом медикаментозної та відновної терапії ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	P1	p2	p3
	1	2	3	4	5	6	7
Загальний білірубін, мкмоль/л	1	<u>22,3 ± 1,8</u>	17,3 ± 1,1	15,3 ± 0,9	<0,05	>0,05	<0,05
	2	17,2 ± 1,1	15,2 ± 1,1	13,5 ± 0,8	>0,05	>0,05	>0,05
АсАТ, ммоль/(л·год)	1	0,93 ± 0,03	0,76 ± 0,04	0,74 ± 0,03	>0,05	<0,05	<0,05
	2	0,82 ± 0,04	0,70 ± 0,03	0,65 ± 0,03	<0,05	>0,05	<0,05
АлАТ, ммоль/(л·год)	1	<u>0,96 ± 0,04</u>	<u>0,78 ± 0,03</u>	0,71 ± 0,03	<0,05	>0,05	<0,05
	2	0,64 ± 0,04	0,55 ± 0,03	0,54 ± 0,03	>0,05	>0,05	>0,05
Альбумін, г/л	1	<u>28,1 ± 0,4</u>	<u>34,4 ± 0,5</u>	<u>35,2 ± 0,6</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	34,5 ± 0,5	35,6 ± 0,6	35,8 ± 0,4	>0,05	>0,05	>0,05
Загальний білок, г/л	1	65,8 ± 2,2	65,9 ± 2,9	68,5 ± 2,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	66,8 ± 2,2	67,3 ± 2,3	67,3 ± 2,3	>0,05	>0,05	>0,05
γ -ГТП, U/L	1	<u>97,6 ± 2,4</u>	<u>65,6 ± 3,2</u>	<u>41,7 ± 4,3</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	36,3 ± 1,2	34,6 ± 1,6	34,8 ± 1,3	>0,05	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 4.5

1		2	3	4	5	6	7
ЛФ, мкмоль/л	1	<u>2,42 ± 0,05</u>	<u>2,14 ± 0,05</u>	1,19 ± 0,04	>0,05	<0,05	<0,05
	2	1,23 ± 0,06	1,34 ± 0,04	1,25 ± 0,04	>0,05	>0,05	>0,05
Протромбіновий індекс, %	1	86,2 ± 1,4	88,7 ± 0,9	86,7 ± 0,4	>0,05	>0,05	>0,05
	2	86,2 ± 1,2	86,7 ± 0,6	85,8 ± 0,6	>0,05	>0,05	>0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з ФПП (n=34) та без (n=42). Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ІМ у 1й та 10 день лікування, у хворих на ІМ у 10 і 28 день та між хворими на ІМ у 1 і 28 день. Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.							

У хворих групи порівняння суттєвої різниці показників на 10 добу не виявлено, окрім зниження активності АсАТ. Отримані дані свідчать про достовірне покращення функціональної здатності печінки на 10 добу у хворих основної групи під впливом запропонованого медикаментозного та відновного лікування, зменшувались прояви цитолітичного синдрому та холестазу. Слід зауважити, що після проведеного 28-денного курсу лікування у хворих основної групи відмічено суттєве зниження γ -ГТП і ЛФ, та нормалізацію всіх показників, що характеризують функціональну спроможність печінки.

Таким чином, в перший день лікування порушення функціонального стану печінки у хворих на ГКС(ІМ) проявлялися синдромом цитолізу та холестазу, а також зниження синтетичної функції печінки. Після проведення стаціонарного лікування порушень функціональної здатності печінки у хворих як основної, так і порівнюваної групи не діагностували.

У хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ показники загального, прямого та непрямого білірубину, АсАТ, АлАТ, γ -ГТП, ЛФ були підвищені у хворих усіх вікових категорій. Різниця між відповідними показниками у хворих різного віку була недостовірною, проте суттєво відрізнялися від відповідних показників групи порівняння. Одночасно у хворих на ІМ з НАСГ усіх вікових груп були знижені показники загального білка, альбумінів та протромбіну, при чому, суттєво більше виражена гіпоальбумінемія, гіпопротромбінемія, гіпопротеїнемія були у старшій віковій категорії, що свідчить про пригнічення синтетичної функції печінки у осіб

похилого віку. Залежність від статі відмічено лише у хворих середнього віку за рівнем альбуміну та загального білка, які були суттєво нижчими у чоловіків ніж у жінок даної групи незалежно від функціонального стану печінки.

У хворих на ІМ без ФПП достовірної різниці між рівнями альбумінів, загального білка та протромбіну у хворих різного віку не виявлено, проте у старшій віковій категорії вищевказані показники були дещо знижені. Суттєво вищу активність γ -ГТП спостерігали у чоловіків середнього та молодого віку порівняно з хворими похилого віку. У чоловіків середньої та старшої вікової категорії відмічено достовірно вищу активність γ -ГТП порівнянні з відповідними показниками у жінок як з порушеннями, так і з нормальною функцією печінки. Таким чином, у всіх хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ спостерігали більшу вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів у осіб молодого та середнього віку та переважання гепатодепресивного синдрому у хворих похилого віку.

ГСН, яка ускладнювала ІМ, суттєво впливала на функціональний стан печінки. Так, у хворих на ГКС(ІМ) з STEMI та III ступенем ГСН відмічали найвищі значення загального білірубину, АлАЛ, АсАТ, γ -ГТП та ЛФ, а також найбільш виражені гіпопротромбінемію, гіпоальбумінемію, гіпопротеїнемію. Найбільш численною була група хворих, ГКС(ІМ) у яких ускладнювався ГСН II ст (65,4 %), при чому 74,1 % з цих хворих були особи з ІМ зі STEMI.

Відмітимо також, що обширність і глибина ураження міокарду також впливала на вираженість цитолітичного, холестатичного та гепатодепресивного синдромів. У хворих на Q-інфаркт міокарда, у яких діагностували НАСГ, відмічено суттєво вищі показники загального білірубину, АлАТ, γ -ГТП, а також нижчі рівні альбумінів та протромбіну ніж у пацієнтів з ГКС(ІМ) без STEMI. У хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ з II ст ГСН суттєво вищою була активність γ -ГТП та нижчим рівень альбумінів у хворих на ІМ зі STEMI, решта показників достовірно не відрізнялись. В цілому параметри досліджуваних лабораторних показників у хворих з НАСГ були суттєво вищими, ніж відповідні дані у хворих без ФПП незалежно від вираженості ГСН.

4.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартної медикаментозної та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації

Одним із завдань даного дослідження було проаналізувати особливості змін показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) при його ізольованому та коморбідному перебізі, а також уточнити можливості впливу та терапевтичну ефективність кардіореабілітаційних заходів від запропонованої індивідуально-адаптованої програми відновного лікування. В процесі дослідження було встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію як у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, так і без нього, були суттєво порушені (табл. 4.6). Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ був у 2,0 раза вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалась безпосередньо після ургентного ПКВ та в процесі застосування загальноприйнятої медикаментозної терапії. І лише після курсу комплексного лікування активність ендотеліну-1 в плазмі крові достовірно знижувалась (на 28 %), але все ж залишалась суттєво вищою, ніж в осіб контрольної групи ($p < 0,05$). На відміну від цього у пацієнтів з ІМ без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані концентрація ендотеліну-1 також була високою і перевищувала норму в 1,9 раза, але в процесі лікування з використанням загальноприйнятих медикаментозних програм та запропонованих кардіореабілітаційних заходів його активність достовірно знижувалась до 10 доби лікування (на 26 %), а до 28 доби лікування – на 43 % і суттєво не відрізнялася від показників контролю.

Крім того, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів.

Таблиця 4.6 – Вплив стандартної медикаментозної терапії та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації на зміни показників ендотеліальної функції у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ (М ± m)

Показники		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Ендоте- лін-1, нг/мл	1	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,04	0,45 ± 0,03	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>0,93 ± 0,04</u>	<u>0,76 ± 0,06</u>	<u>0,67 ± 0,05</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	3	<u>0,89 ± 0,07</u>	<u>0,66 ± 0,06</u>	0,51 ± 0,05	<0,05	>0,05	<0,05
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,46 ± 0,34	11,56 ± 0,43	12,04 ± 0,38	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>4,89 ± 0,33</u>	<u>4,92 ± 0,38</u>	<u>5,93 ± 0,36</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	3	<u>5,84 ± 0,42</u>	<u>7,36 ± 0,43</u>	<u>9,48 ± 0,41</u>	<0,05	<0,05	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	25,46 ± 0,53	25,58 ± 0,63	25,48 ± 0,57	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>12,84 ± 0,48</u>	<u>16,81 ± 0,51</u>	<u>18,78 ± 0,52</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>14,55 ± 0,44</u>	<u>19,42 ± 0,45</u>	<u>22,54 ± 0,51</u>	<0,05	<0,05	<0,05
NO _ε , мкмоль/л	1	36,92 ± 0,37	37,14 ± 0,47	37,52 ± 0,37	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>17,43 ± 0,42</u>	<u>21,34 ± 0,52</u>	<u>24,71 ± 0,54</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>20,39 ± 0,43</u>	<u>26,78 ± 0,53</u>	<u>32,02 ± 0,54</u>	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники в групі контролю та хворих на ГКС(ІМ) з порушеннями функції печінки (n=34) та без них (n=42).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.							

Так, концентрація нітратів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 1,75 раза, нітритів – в 1,9 раза, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 42,0 %. Відмітимо також, що застосування стандартних програм лікування та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації пацієнтів цієї групи суттєво не впливали на концентрацію нітритів в плазмі крові, водночас рівень нітратів до 10 та 28 доби лікування достовірно зростав, але по завершенні стаціонарного етапу відновного лікування залишався нижче норми на 26 %. У хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,7 та 2,0 раза) в плазмі крові, але спостерігалось суттєве (p<0,05) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних

заходів за індивідуально-адаптованою програмою. Разом з тим зауважимо, що така програма лікування не забезпечувала повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з ГКС(ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 14 % нижчою референтного показника ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на ГКС(ІМ) у вихідному стані розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту. При цьому у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ порушення ендотеліальної дисфункції достовірно більш виражені, ніж в пацієнтів на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки. Застосування загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою програмою у хворих на ГКС(ІМ) у відновний період після проведеного ПКВ приводило до суттєво кращого відновлення ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки, але було недостатньо ефективним у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ, що обґрунтовує доцільність пошуку більш ефективних програм медикаментозного лікування виявлених у них порушень ендотеліальної функції судин.

4.5 Динаміка показників ліпідного обміну, пероксидації ліпідів та активності системної запальної реакції у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом стандартної медикаментозної терапії та індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації

Дані, представлені у таблиці 4.8, свідчать про те, що у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ, порівняно з групою хворих без порушень функції печінки, на початку лікування мала місце більш виражена дисліпопротеїнемія у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та змішаної гіперліпопротеїдемії.

Таблиця 4.8 – Вплив стандартної медикаментозної терапії та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації на динаміку показників ліпідного обміну у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушенням функціонального стану печінки ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок).

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
ЗХС, ммоль/л	1	5,63 ± 0,24	4,73 ± 0,13	4,26 ± 0,13	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,84 ± 0,15	4,98 ± 0,33	4,71 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1	<u>2,37 ± 0,12</u>	<u>1,85 ± 0,07</u>	<u>1,29 ± 0,07</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	1,48 ± 0,11	1,28 ± 0,08	1,23 ± 0,08	<0,05	>0,05	<0,05
ЛПВГ, ммоль/л	1	1,13 ± 0,05	<u>1,24 ± 0,07</u>	<u>1,39 ± 0,06</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,23 ± 0,07	1,63 ± 0,08	1,79 ± 0,05	<0,05	>0,05	<0,05
ЛПНГ, ммоль/л	1	3,36 ± 0,13	2,85 ± 0,11	2,56 ± 0,13	<0,05	>0,05	<0,05
	2	3,18 ± 0,11	2,66 ± 0,14	2,42 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
МДА, мкмоль/л	1	<u>6,94 ± 0,42</u>	<u>4,49 ± 0,25</u>	<u>4,23 ± 0,23</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	4,86 ± 0,32	4,21 ± 0,18	3,71 ± 0,24	>0,05	>0,05	>0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	<u>157,8 ± 0,3</u>	<u>189,1 ± 0,6</u>	<u>212,6 ± 0,3</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	186,4 ± 0,2	227,8 ± 0,4	234,8 ± 0,5	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100 мл	1	<u>34,2 ± 0,2</u>	46,8 ± 0,2	<u>52,4 ± 0,2</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	38,9 ± 0,2	47,2 ± 0,2	58,3 ± 0,3	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	<u>12,2 ± 0,3</u>	<u>14,4 ± 0,2</u>	<u>15,8 ± 0,3</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	13,6 ± 0,2	16,8 ± 0,2	17,4 ± 0,3	<0,05	<0,05	<0,05
Супероксиддис мутаза, ум.од.	1	<u>34,8 ± 0,4</u>	<u>47,8 ± 0,2</u>	<u>54,3 ± 0,1</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	43,2 ± 0,2	46,2 ± 0,3	56,3 ± 0,3	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ (n=34) та без (n=42).
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день;
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.

На 10 та 28 добу терапії у хворих обох груп спостерігалася позитивна динаміка показників, зокрема достовірно знижувались рівні ТГ, ЛПНГ та підвищувався вміст ЛПВГ у хворих з НАСГ. У хворих без ФПП досліджувані показники після курсу запропонованого лікування нормалізувались.

Одночасно у хворих основної та групи порівняння у перший день лікування спостерігали активацію ПОЛ та пригнічення активності САОЗ, на що вказували достовірно вищі показники МДА та нижчі – активність каталази,

СОД, ЦП та ГВ, особливо у хворих з НАСГ. Впродовж запропонованого лікування спостерігали достовірне зниження МДА у основній групі на 10 добу комплексного лікування, проте ще й на 28 добу його рівень продовжував утримуватись на високому рівні. Водночас відмічали підвищення активності ферментів системи АОЗ до 10 доби лікування. Проте і після завершення курсу лікування на 28 добу у хворих з НАСГ рівні СОД, каталази, ЦП та ГВ залишались нижчими за норму. У хворих без ФПП спостерігали більш значне зростання активності ферментів системи АОЗ та зниження рівня МДА. На 28 добу лікування досліджувані показники у хворих даної групи наближались до норми.

Відмічено залежність деяких показників ліпідного обміну від віку хворих. Так, рівень холестерину був суттєво вищим у осіб молодого та середнього віку незалежно від функціонального стану печінки та статевої ознаки порівняно з старшою віковою групою. Рівень ЛПНГ у чоловіків середньої та старшої вікової категорії з НАСГ був істотно вищим порівняно з відповідними показниками у жінок. В той час як у хворих без ФПП такої залежності виявлено не було. Найвищий рівень атерогенних ЛП серед чоловіків спостерігали у осіб середньої вікової категорії. Вміст ТГ достовірно вищим був у чоловіків молодого та похилого віку з НАСГ, у жінок основної групи рівень холестерину достовірно збільшувався з віком. Суттєво вищі значення ЛПВГ спостерігали у жінок середнього віку порівняно з відповідними показниками у чоловіків даної вікової категорії та жінок старшого віку. У хворих на ГКС(ІМ) без ФПП показники ліпідного обміну несуттєво відрізнялись від норми. Найбільша активність ферментів системи АОЗ спостерігалася у осіб молодого віку. В той час як у хворих похилого віку діагностували більш суттєве пригнічення активності системи АОЗ та меншу вираженість окисних процесів. У пацієнтів з НАСГ усіх вікових груп концентрація МДА була суттєво вищою, а активність ферментів АОЗ достовірно нижчою порівняно з відповідними показниками у хворих без ФПП. За статевою ознакою відрізнялись лише показники ЦП, СОД та ГВ у чоловіків середнього віку, які були суттєво нижчими за відповідні у жінок.

У хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ, ускладнений ГСН ІІІ ст., мали місце достовірно вищий рівень ТГ та нижчі ЛПВГ і холестерину порівняно з відповідними показниками у хворих з менш вираженими проявами ГСН. У осіб з ГКС(ІМ), ускладненим ГСН І ст., показники ліпідного обміну були близькими до норми. Рівень ЛПВГ у хворих на ГКС зі STEMI в поєднанні з НАСГ був істотно нижчим від такого у осіб з ГКС без STEMI. Крім того відмічено, що у всіх хворих у вихідному стані активність ПОЛ зростала відповідно до ступеня ГСН. Достовірно вищі показники МДА та пригнічення активності системи АОЗ відмічено у хворих на Q-ІМ з НАСГ, ускладнений ГСН ІІІ ст. Відмічено також достовірно нижчу ефективність запропонованої програми лікування у хворих на ГКС зі STEMI та наступним розвитком Q-ІМ, що проявлялося високою активністю ПОЛ та зниженням функціональної здатності АОЗ і в кінці курсу лікування.

Вважають, що ще одним із пускових механізмів розвитку ГКС(ІМ) є активація низько інтенсивного системного запального процесу. За отриманими нами даними вже в перший день розвитку ГКС(ІМ) відмічено активацію процесів системного запалення, зокрема зростання α -ФНП, СРБ, ШОЕ, рівня паличкоядерних нейтрофілів, лейкоцитів, та фібриногену (табл. 4.9). При цьому вже з першої доби відмічено достовірну різницю між показниками α -ФНП, СРБ, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ у хворих з НАСГ, які були суттєво вищими ніж у хворих без ФПП. В процесі запропонованої комплексної програми лікування у хворих до 10 дня достовірно знижується рівень усіх гострофазових показників, зокрема α -ФНП, СРБ, ШОЕ, паличкоядерних нейтрофілів та лейкоцитів у хворих обох груп. Проте в групі без ФПП дані показники знижувалися більш суттєво або нормалізувались. До закінчення курсу лікування всі досліджувані параметри були в межах норми, окрім показника ШОЕ, який у 13,5 % хворих основної групи залишався дещо підвищеним.

В ході дослідження виявлено залежність між вираженістю показників СЗП та віком і статтю хворих. Так, у пацієнтів похилого віку з НАСГ достовірно вищим був рівень ФГ порівняно з особами молодого та середнього віку. Водночас вираженість показників некро-резорбтивного синдрому була

істотно більш виражена у осіб молодого віку. У цих хворих відмічено суттєво вищі рівні лейкоцитів, ФНП- α , СРБ, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ ніж відповідні показники у хворих середнього та похилого віку. Достовірних відмінностей між показниками у хворих на ІМ без ФПП різних вікових категорій не виявлено. У хворих на ІМ з НАСГ середньої вікової категорії рівні лейкоцитів та ФГ були достовірно вищі у чоловіків. У старшій чоловічій віковій категорії суттєво більшими були показники ФГ та меншими – ШОЕ за відповідні у жінок.

Таблиця 4.9 – Вплив стандартної медикаментозної терапії та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації на динаміку показників системного запального процесу у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Фібриноген, г/л	1	5,16 ± 0,18	5,21 ± 0,22	4,72 ± 0,21	>0,05	>0,05	>0,05
	2	4,85 ± 0,11	5,17 ± 0,12	4,53 ± 0,13	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	1	9,34 ± 0,21	<u>7,66 ± 0,19</u>	6,24 ± 0,18	<0,05	>0,05	<0,05
	2	9,88 ± 0,14	6,71 ± 0,13	5,72 ± 0,15	<0,05	<0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	1	<u>16,9 ± 1,4</u>	<u>20,9 ± 1,6</u>	<u>12,7 ± 1,4</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	13,4 ± 0,4	12,7 ± 1,3	10,4 ± 1,2	<0,05	<0,05	<0,05
СРБ, мг/л	1	2,53 ± 0,17	<u>1,37 ± 0,11</u>	<u>0,68 ± 0,07</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	2,19 ± 0,11	1,14 ± 0,09	0,48 ± 0,08	<0,05	<0,05	<0,05
α -ФНП, пкг/мл	1	<u>90,16 ± 1,54</u>	<u>65,26 ± 1,44</u>	<u>56,12 ± 1,05</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	76,32 ± 1,06	58,42 ± 1,11	45,21 ± 1,23	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ (n=34) та без (n=42).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.							

Відмітимо також, що зі збільшенням ступеня вираженості ГСН зростала і активність системного запального процесу. Так, у хворих на ГКС(ІМ) зі STEMI та НАСГ, ускладненими ГСН III ступеня, відмічено достовірно вищі всі досліджувані показники СЗП, ніж відповідні у хворих з меншим ступенем ГСН. У хворих на ГКС(ІМ), перебіг якого супроводжувався ГСН I ступеня

залежності змін активності показників СЗП від величини зони пошкодження(некрозу) не виявлено, хоча рівні лейкоцитів, ФГ та ШОЕ дещо відрізнялись від аналогічних контрольної групи. У пацієнтів з ГКС(ІМ), ускладненим ГСН ІІ ст., усі зміни показників СЗП були суттєво більше виражені у осіб з НАСГ, ніж відповідні у пацієнтів без ФПП.

РЕЗЮМЕ

У хворих на ГКС(ІМ) застосування комплексного курсу стандартного медикаментозного лікування та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації приводило до суттєвого регресу клінічних, гемодинамічних і лабораторних проявів ураження серця та печінки, зменшення порушень ліпідного профілю, помірного підвищення активності ферментів АОСЗ, зниження активності СЗП та відновлення функціональної здатності ендотелію судин.

Запропонована програма медикаментозного та реабілітаційного лікування ефективно відновлювала функціональну здатність організму хворого на ГКС(ІМ) без поєднання з коморбідною патологією, але досліджувані параметри недостатньо стабілізувалися у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та АГ і у пацієнтів старших вікових категорій.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану програму медикаментозного лікування та кардіореабілітаційних заходів для застосування у хворих на ГКС(ІМ) без поєднання з коморбідною патологією та з нормальним функціональним станом печінки.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [422, 426, 428, 430, 434, 435, 436].

РОЗДІЛ 5
ДИНАМІКА ПЕРЕБІГУ ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З
НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, ЯКИМ ПРОВОДИЛИ
ІНДИВІДУАЛЬНО-АДАПТОВАНУ КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЮ
ТА ПРОТОКОЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ L-АРГІНІНУ
ТА L-КАРНІТИНУ

5.1 Динаміка клінічного перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Ще одним напрямком нашого дослідження було визначення ефективності комплексного лікування ІМ у хворих з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки шляхом додавання до стандартизованої терапії препарату тіворель, до складу якого входить 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину. До дослідної групи увійшло 32 хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ (27 (84,3 %) чоловіків та 5 (15,7 %) жінок).

Групу порівняння для цієї дослідної групи склали 35 хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки, яким після коронарної реваскуляризації (ангіопластика інфаркт залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну терапію та кардіореабілітаційні заходи за стандартною програмою (більш детальний опис цієї групи та методів лікування представлено в розділі 2 і 3). Співставлення результатів лікування у пацієнтів цих груп дозволяє оцінити ефективність додаткового призначення хворим L-аргініну та L-карнітину на стаціонарному етапі кардіореабілітації хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ.

У всіх хворих дослідної групи при клінічному обстеженні діагностовано НАСГ та порушення функції печінки, які проявлялись больовим, диспепсичним, астено-вегетативним, холестатичним та цитолітичним синдромами. При поступленні в стаціонар серед суб'єктивних проявів

функціональних змін печінки у хворих переважали астено-вегетативний (у 96,9 %), диспепсичний (у 87,5 %) та синдром малих печінкових проявів (87,5 %). Збільшення печінки за клініко-інструментальними даними виявлено у 31 (96,9 %) хворого даної групи.

На рис. 5.1 представлено динаміку клінічних проявів НАСГ під впливом запропонованих кардіореабілітаційних заходів і комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину.

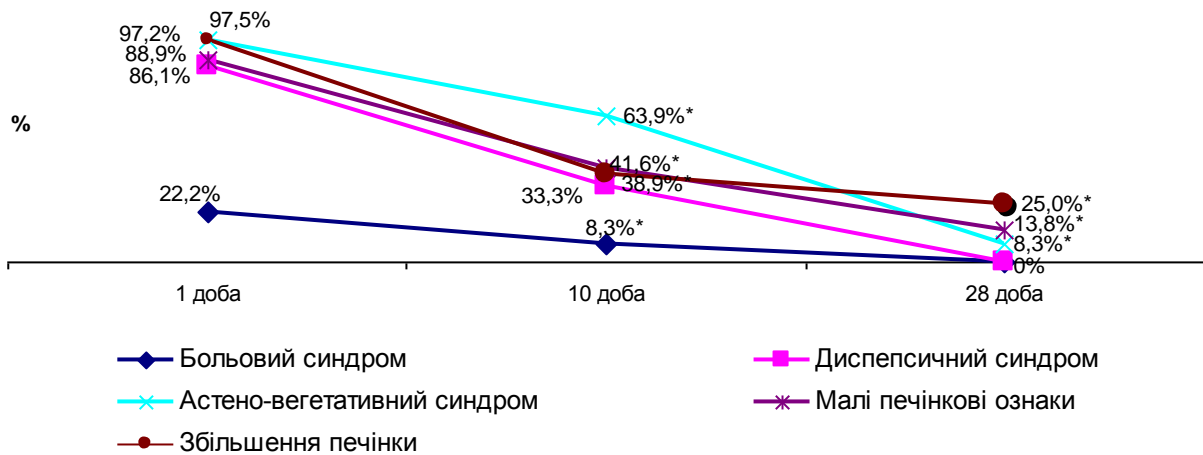


Рисунок 5.1 – Динаміка клінічних проявів НАСГ у хворих на ІМ під впливом кардіореабілітаційних заходів і комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Примітка. * – показники достовірно відрізняються від вихідних даних.

При цьому відмічено, що до 10 доби лікування прояви досліджуваних синдромів ураження печінки суттєво знижувались, а по завершенні стаціонарного етапу кардіореабілітації спостерігали майже повну ліквідацію таких проявів НАСГ як больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів і достовірне зменшення сонографічних розмірів печінки та малих печінкових ознак.

Прослідковували також динаміку АТ, в т.ч. окремо у хворих з АГ в анамнезі залежно від наявності НАСГ (рис. 5.2). У хворих на ІМ основної та порівнюваної груп з АГ в анамнезі не спостерігалось істотних відмінностей САТ і ДАТ в 1-у добу, проте вже на 5 добу лікування ці показники були достовірно вищими у пацієнтів основної групи з НАСГ ($p < 0,05$), в порівнянні з хворими на

ІМ без ураження печінки. На 28-у добу лікування із застосуванням запропонованої програми кардіореабілітації та медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину цільових значень як САТ, так і ДАТ вдалося досягти у пацієнтів на ІМ без порушень функціонального стану печінки, тоді як у хворих на ІМ з НАСГ рівні САТ і ДАТ залишались дещо вищими за норму.

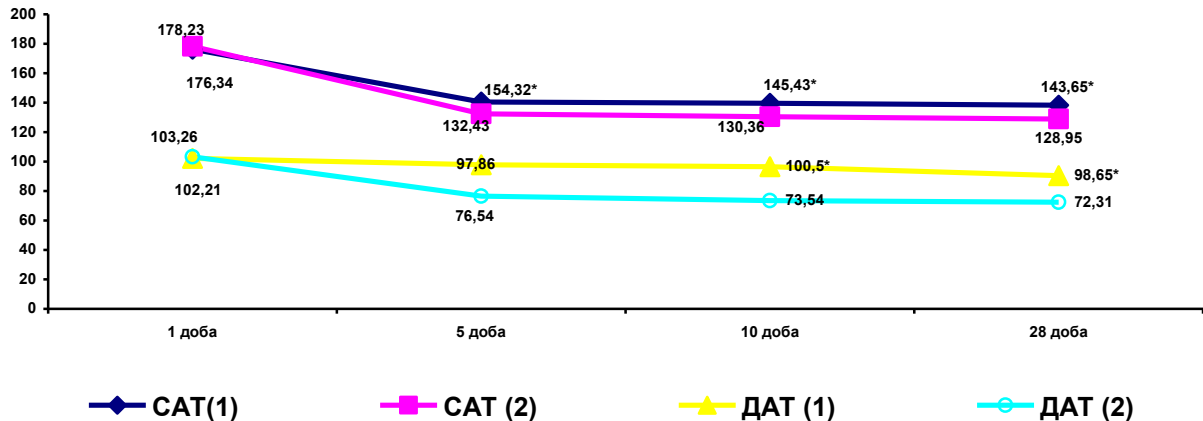


Рисунок 5.2 – Динаміка артеріального тиску у хворих на ІМ з АГ в анамнезі залежно від наявності чи відсутності НАСГ під впливом курсу кардіореабілітації та комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Примітка. 1 – показники АТ у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ (n=32); 2 – показники АТ у хворих на ГКС(ІМ) без ФПП(n=42).

Неускладнений перебіг ІМ спостерігався лише у 9,4 % хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ (табл. 5.1).

Серед частих ускладнень, які супроводжували перебіг ІМ в поєднанні з НАСГ зустрічався епістенокардитичний перикардит – у 13 хворих основної групи (38,8 %) та у 4 пацієнтів групи порівняння (26,8 %), при чому, дане ускладнення суттєво частіше діагностували у хворих на ІМ з елевацією ST (71,4 %). Розвиток гострої аневризми лівого шлуночка відмічали у 3 пацієнтів ((9,4 %), це були хворі на Q-ІМ в поєднанні з НАСГ). У хворих на ІМ без елевації ST епістенокардитичний перикардит та аневризма лівого шлуночка не виникали. Поновлення ангінозного синдрому в ранньому постінфарктному періоді спостерігали у 15,6 % хворих даної групи (5 осіб) і в 2 хворих – без ФПП. Найбільший відсоток хворих із РПІС був зареєстрований у хворих з

передньою локалізацією пошкодження(некрозу) – у 60,0 %. Виникнення РПС погіршує прогноз хворих на ІМ, оскільки у них значно вищий ризик розвитку повторного ІМ та на 50 % вища смертність впродовж першого року. ГСН також достовірно частіше супроводжувала перебіг переднього Q-ІМ (88,9 %).

Таблиця 5.1 – Частота виникнення ускладнень у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ та залежно від локалізації зони пошкодження

Ускладнення		Локалізація ІМ									
		передній (n=18)		задній (n=9)		без Q (n=12)		ПІМ (n=12)		загалом	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неускл. ІМ	1	0	0	1	3,1	2	6,2	0	0	3	9,4
	2	0	0	1	6,7	1	6,7	1		3	20
ЕП	1	7	<u>19,4</u>	3	8,3	0	0	4	11,1	14	<u>38,8</u>
	2	1	6,7	2	13,3	0	0	1	6,7	4	26,8
ГА	1	2	6,2	0	0	0	0	1	3,1	3	9,4
	2	0	0	0	0	0	0	1	6,7	1	6,7
РПС	1	4	11,1	2	5,6	1	2,8	2	5,6	9	25
	2	1	6,7	1	6,7	0	0	1	6,7	3	20
ГСН	1	12	33,3	7	19,4	6	16,6	7	19,4	32	<u>88,9</u>
	2	4	26,7	2	13,3	2	13,3	3	20	11	73,3

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та без.
Примітка 2. Підкреслені показники достовірно відрізняються у хворих на ІМ з НАСГ ($p < 0,05$).

У процесі дослідження встановлено, що частота розвитку ускладнень у хворих з НАСГ була суттєво вищою(майже в 2 рази) і лише призначення запропонованого комплексного медикаментозного та відновного кардіореабілітаційного лікування приводило до достовірного зниження частоти розвитку ускладнень у хворих з НАСГ.

Як видно з таблиці 5.2 з віком у хворих на ІМ зростала частота розвитку ускладнень у пацієнтів обох досліджуваних груп. Так у осіб, старших 65 років достовірно частіше діагностували ГСН, ЕП, РПС порівняно з молодими та середнього віку хворими, а неускладнений перебіг спостерігали лише в 9,4 % молодих пацієнтів, які при цьому мали функціональні порушення печінки. У середній віковій категорії серед ускладнень переважали ГСН та ЕП, тоді як у

молодих – ГСН, при чому у цих групах хворих частота ускладнень була суттєво більшою у хворих з НАСГ. Частота виникнення ускладнень суттєво не залежала від статі досліджуваних хворих.

Таблиця 5.2 – Залежність частоти виникнення ускладнень у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ від віку та наявності порушень функціонального стану печінки ($M \pm m$)

Ускладнення	Вік хворих									p ₁	p ₂	p ₃
	до 45 років (n=9)		46-65 років (n=14)		старші 65 років (n=9)		загалом					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Неускл. ІМ	1	2	6,2	1	3,1	0	0	3	9,4	<0,05	-	-
	2	1	6,7	1	6,7	1	6,7	3	20	>0,05	>0,05	>0,05
ЕП	1	3	9,4	4	12,5	5	15,6	12	<u>37,5</u>	<0,05	<0,05	>0,05
	2	1	6,7	1	6,7	2	13,3	4	26,8	>0,05	<0,05	<0,05
ГА	1	0	0	1	2,8	2	5,6	3	8,3	-	<0,05	-
	2	0	0	0	0	1	6,7	1	6,7	-	-	-
РПС	1	2	6,2	3	9,4	3	9,4	8	25*	<0,05	<0,05	<0,05
	2	0	0	1	6,7	2	13,3	3	20	-	<0,05	-
СН	1	6	<u>21,9</u>	10	31,0	8	38,9	32	<u>88,9</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	2	13,3	11	25,7	9	23,8	11	63,8	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та без.
Примітка 2. *- достовірність різниці між показниками хворих на ІМ з НАСГ та без (p<0,05).
Примітка 3. p – достовірність різниці між відповідними показниками вікових груп.

В цілому зауважимо, розвиток ускладнень ІМ тісно залежав від наявності НАСГ і достовірно частіше виникав у хворих, які мали порушення функції печінки. Так, частота ускладнень на 10 добу у групі без НАСГ була суттєво меншою, ніж у хворих з НАСГ. На 28 добу запропонованого комплексного медикаментозного лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації суттєвої різниці між частотою ускладнень не виявлено.

Найастішими порушеннями ритму у хворих (табл. 5.3), які отримували запропоновану комплексну терапію з включенням L-аргініну та L-карнітину на

фоні кардіореабілітаційних заходів, закономірно була помірна синусна тахікардія – у 18 (56,4%) пацієнтів, при цьому зауважимо, що тахікардія при ІМ підвищує потребу міокарда в кисні, приводить до зменшення коронарного кровотоку за рахунок скорочення діастолі. Дане ускладнення було більш притаманне для хворих з передньою локалізацією пошкодження(некрозу) – у 85,3 %.

Таблиця 5.3 – Частота порушень ритму та провідності у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ залежно від локалізації пошкодження під впливом запропонованого лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Порушення ритму		Локалізація ІМ									
		Передній (n=18)		Задній (n=9)		без Q(n=12)		ПІМ (n=12)		Всього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синусова тахікардія	1	13	36,1*	1	2,7	4	11,1	8	22,2	26	72,2*
	2	3	20	0	0	1	6,7	2	13,3	6	40
Порушення AV-провідності	1	2	5,6	3	8,3	1	2,7	2	5,6	8	22,2
	2	1	6,7	2	13,3	0	0	0	0	3	20
Блокади ніжок пучка Гіса	1	4	11,1	2	5,6	1	2,7	2	5,6	9	27,8
	2	1	13,3	1	6,7	1	6,7	1	6,7	4	26,7*
Шлуночкова екстрасистолія	1	7	19,4	3	8,3	2	4,7	4	9,3	16	44,4
	2	2	13,3	1	6,7	0	0	0	0	3	20
Суправентрикул. екстрасистолія	1	9	25	4	9,3	2	4,7	7	19,4	22	61,1*
	2	3	20	2	13,3	1	6,7	2	13,3	8	33,3
Пароксизмальна форма фібриляції передсердь	1	4	11,1	1	2,7	1	2,7	2	2,7	8	22,2*
	2	2	13,3	0	0	0	0	1	6,7	3	13,3

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та без.
Примітка 2. *- різниця між показниками у хворих на ІМ з НАСГ та без ФПП достовірна (p<0,05).

У госпітальному періоді ІМ порушення провідності у вигляді атріовентрикулярної блокади I-II ступенів спостерігалось у 12 хворих обох досліджуваних груп, при чому у 75 % – це були особи із ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ (8 хворих). AV- блокади різного ступеня реєстрували лише при задній локалізації ГКС(ІМ). Блокади правої та лівої ніжок пучка Гіса відмічено у 14 хворих на ІМ, у 71,4 % з них спостерігали порушення функціонального стану

печінки. Частота реєстрації ШЕ у хворих основної та групи порівняння була однаковою, проте суттєво частіше дане ускладнення виникало в осіб з передньою локалізацією Q-ІМ (у 80 %). Пароксизмальна форма фібриляції передсердь ускладнювала перебіг ІМ у 10 хворих обох груп (17,6 %), з них – у 8 хворих з НАСГ та 2 – без ФПП. Поява даного ускладнення залежала від локалізації ІМ та суттєво частіше виникала у хворих з переднім ІМ (у 60 %). Інші порушення ритму і провідності мали місце в поодиноких випадках.

З рис. 5.4. та 5.5. видно, що частота порушень ритму у першу добу в основній дослідній групі була достовірно більшою, ніж у групі порівняння. Під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих основної групи вже на 5 добу відмічали суттєве зменшення частоти таких порушень ритму як синусова тахікардія (на 36 %), суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія (відповідно на 28 % та на 25 %), порушення провідності по ніжках пучка Гіса (на 5 %) та AV – блокад (на 11 %). На 28-ю добу лікування у хворих обох досліджуваних груп порушення ритму зустрічались з однаковою частотою ($p > 0,05$).

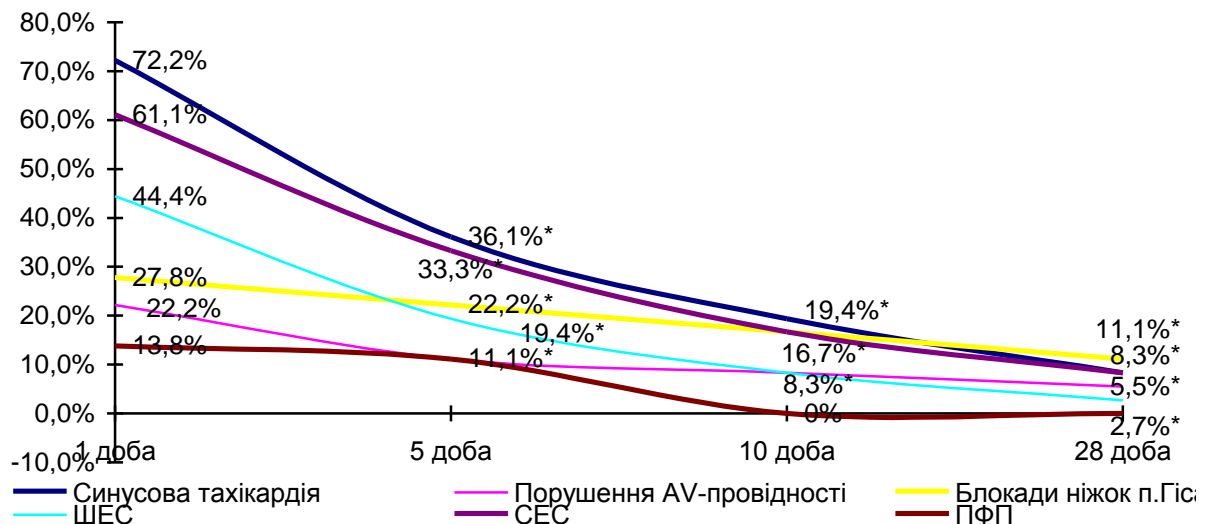


Рисунок 5.4 – Динаміка частоти порушень ритму та провідності у хворих на ІМ з НАСГ під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Примітка. * – різниця показників порівняно з вихідними даними достовірна.

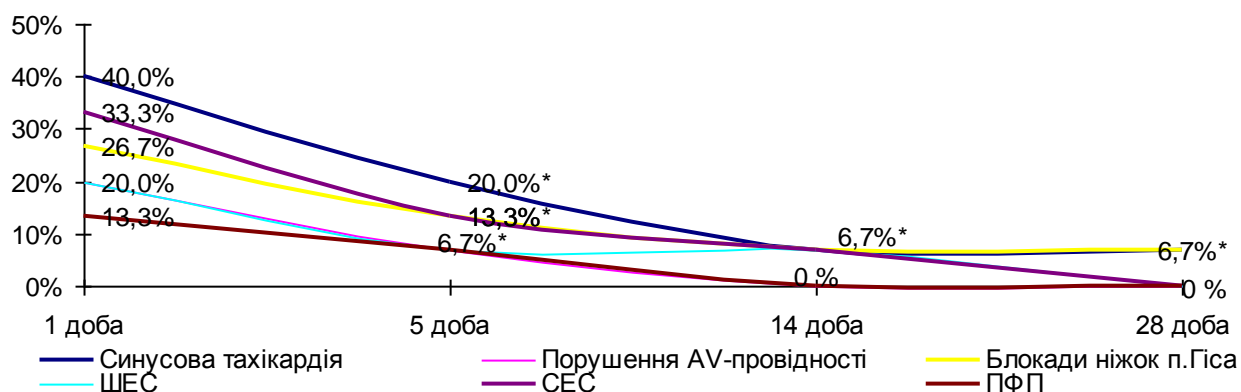


Рисунок 5.5 – Динаміка частоти порушень ритму та провідності у хворих на ІМ без НАСГ під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Примітка. * – різниця показників порівняно з вихідними даними достовірна.

Як було показано в попередніх розділах, серцева недостатність при ІМ зумовлена в першу чергу пошкодженням структури серця і супроводжується порушенням його основних функцій – скоротливості та розслаблення. При надходженні в стаціонар у більшості досліджуваних хворих на ГКС(ІМ), як основної, так і порівнюваної групи, спостерігали ознаки ГСН (84,3%), проте ступінь її вираженості залежав від наявності чи відсутності у хворих НАСГ. Так ГСН I ст. спостерігали у 2 осіб, які не мали функціональних порушень печінки, II ст. – у 6 хворих без НАСГ та у 24 – зі НАСГ, що склало відповідно 15% та 75%. СН III ст. відмічена у 3 хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ (рис. 5.7). У першу добу захворювання у 28 хворих (87,5 %) на ГКС(ІМ) з НАСГ спостерігались ознаки ГСН, при чому у 94,7 % це була ГСН II-III ступеня, тоді як у хворих без ФПП достовірно частіше діагностувалась ГСН I-II ступеня.

Динаміка зменшення вираженості ГСН в процесі комплексного лікування була більш значною у хворих на ГКС(ІМ) без ФПП, так після 10-ї доби від початку лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих без ФПП спостерігалися поодинокі випадки (у 3 хворих) прояви ознак ГСН, тоді як серед хворих основної дослідної групи СН діагностували у 20 пацієнтів, а суттєве зменшення частоти ГСН відмічено лише до 28 доби – у 93,3 % хворих.

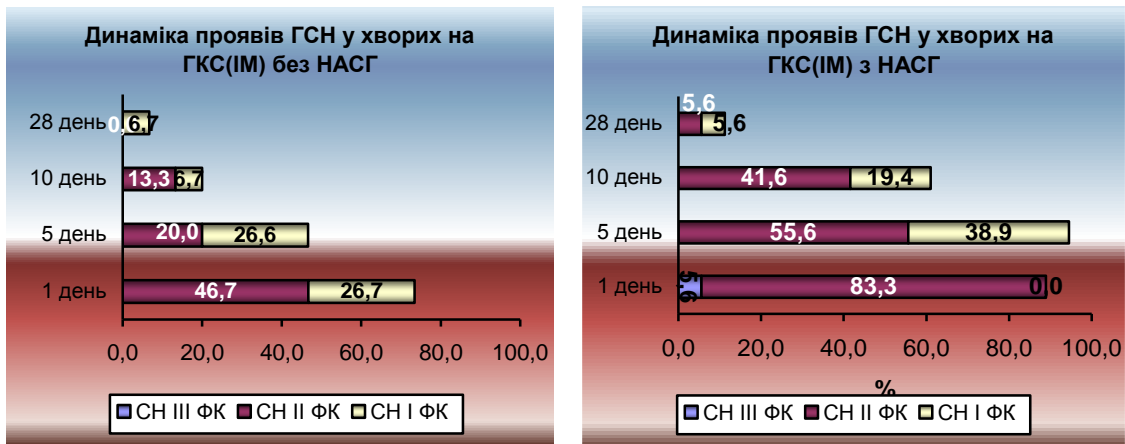


Рисунок 5.7 – Динаміка проявів гострої серцевої недостатності у хворих на ГКС(ІМ) залежно від наявності чи відсутності НАСГ під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні кардіореабілітаційних заходів

5.2 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації

Дані, представлені у таблиці 5.4, свідчать про те, що у першу добу захворювання у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ в результаті ремоделювання серця та розвитку систолічної дисфункції збільшується КСОлш, ПЛП та зменшуються УО і ФВ. Також спостерігали розвиток діастолічної дисфункції переважно за релаксаційним типом. В процесі лікування із застосуванням запропонованого комплексного лікування на 10 добу відмітили тенденцію до зменшення КДОлш, КСОлш, ПЛП та суттєве зростання ФВ, УО, Е/А. По закінченню вказаного комплексного лікування достовірно покращувались показники, що характеризують скоротливість міокарда, зокрема суттєво зростали ФВ, УО та зменшувались КСОлш, ПЛП. Одночасно збільшувалась спроможність міокарда до розслаблення, зокрема збільшувався коефіцієнт Е/А, зменшувався КДРлш та КДОлш.

Таблиця 5.4 – Динаміка гемодинамічних показників у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	P2	p3
КДОЛШ, мл	1	148,7 ± 2,3	129,7 ± 2,6	126,8 ± 3,1	>0,05	>0,05	>0,05
	2	131,6 ± 3,7	120,5 ± 3,3	117,6 ± 3,4	>0,05	>0,05	>0,05
КСОЛШ, мл	1	79,8 ± 2,2	65,2 ± 2,3	60,8 ± 2,7	>0,05	>0,05	>0,05
	2	78,6 ± 2,8	56,8 ± 3,4	55,7 ± 3,3	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT, мс	1	82,1 ± 1,2	78,4 ± 1,1	76,5 ± 1,1	<0,05	>0,05	<0,05
	2	75,2 ± 1,2	76,4 ± 1,2	69,7 ± 1,3	>0,05	>0,05	<0,05
DT, мс	1	237,8 ± 4,3	225,6 ± 4,3	214,2 ± 4,3	<0,05	<0,05	<0,05
	2	176,3 ± 4,2	178,2 ± 4,3	173,6 ± 4,2	>0,05	<0,05	>0,05
Е, м/сек	1	56,5 ± 1,2	59,6 ± 1,3	61,3 ± 1,4	>0,05	>0,05	>0,05
	2	54,5 ± 1,2	53,8 ± 1,4	63,3 ± 1,2	>0,05	>0,05	<0,05
А, м/сек	1	46,3 ± 1,8	43,5 ± 1,5	41,7 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	38,2 ± 1,2	36,8 ± 1,8	36,4 ± 1,4	>0,05	>0,05	>0,05
Е/А	1	1,13 ± 0,05	1,23 ± 0,05	1,33 ± 0,04	<0,05	<0,05	<0,05
	2	1,35 ± 0,03	1,38 ± 0,04	1,39 ± 0,06	>0,05	>0,05	>0,05
ПЛП, см ²	1	32,3 ± 1,5	29,8 ± 1,3	28,4 ± 1,2	<0,05	<0,05	<0,05
	2	32,8 ± 1,1	28,7 ± 1,4	27,6 ± 1,7	>0,05	<0,05	<0,05
ФВ, %	1	46,88 ± 1,43	48,29 ± 0,77	49,98 ± 0,82	<0,05	<0,05	<0,05
	2	48,64 ± 1,23	49,81 ± 1,22	51,65 ± 0,62	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1,2 – відповідно показники у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ (n=32) та без (n=42). Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ГКС(ІМ) у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							

У 1-у добу захворювання у хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ також відмічено зростання показників КДОЛШ, КСОЛШ, А, ПЛП та зменшення Е/А, ФВ, УО, УІ, що свідчило про розвиток і у хворих на ГКС(ІМ) без ФПП систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ. Разом з тим, на 28 добу лікування у цих пацієнтів спостерігалось суттєве зменшення проявів постінфарктного ремоделювання ЛШ, що проявлялося достовірним зростанням ФВ, УО та зменшенням розмірів лівих камер серця.

Зміна гемодинамічних показників у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ та без ФПП суттєво не залежали від статі і віку хворих. Виключенням стали значення

коефіцієнта E/A , $ФВ$, $УО$, $IVRT$, DT , які були достовірно нижчими у осіб старшої вікової категорії, що, можливо, пов'язано із склеротичною ригідністю стінок ЛШ і нездатністю їх до адекватного скорочення та розслаблення у осіб похилого віку. Даний факт підтверджується тим, що у хворих молодого віку частіше відмічали ознаки діастолічної дисфункції за релаксаційним типом (зменшувались E , E/A та зростали $IVRT$, DT , A), тоді як у осіб похилого віку переважала діастолічна дисфункція за рестриктивним типом, що супроводжувалось збільшенням E/A та зменшенням $IVRT$, DT . Найменше відхилення від норми показників гемодинаміки спостерігали у хворих молодого віку без ФПП. В той же час значення E/A , $ФВ$, $УО$, $IVRT$, DT були суттєво вищими, а ПЛП значно нижчою у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ, ніж відповідні показники у хворих без ФПП у всіх вікових категоріях хворих.

Крім того, встановлено пряму залежність між ступенем вираженості ГСН і зміною гемодинамічних показників у хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ. Так, пропорційно зростанню ступеня СН достовірно збільшувалися $КДРлш$, $КДОлш$, $КСОлш$, E/A , ПЛП, зменшувалися $УО$ та $ФВ$. Найбільш виражені зміни скоротливої функції ЛШ діагностували у хворих на $Q - ІМ$ в поєднанні з НАСГ і ускладнений ГСН ІІІ ступеня. Одночасно у цих хворих розвивалася діастолічна дисфункція за рестриктивним типом.

У хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ, ускладнений ГСН І-ІІ ст. показники $КДОлш$, $КДРлш$, E/A , ПЛП, $IVRT$, DT були суттєво вищими, а $ФВ$, $УО$ нижчими, ніж відповідні значення у хворих з ІМ без елевації сегмента ST в поєднанні з НАСГ, діастолічна дисфункція у них розвивалась переважно за релаксаційним типом. Більшість показників у хворих на ІМ без елевації сегмента ST достовірно відрізнялись від відповідних у хворих на ІМ без елевації сегмента ST та без ФПП, зокрема у останніх були достовірно вищими $ФВ$, $УО$ та нижчими E/A , ПЛП, $КДРлш$. Найменші відхилення від норми показників гемодинаміки спостерігали у хворих на ІМ без елевації сегмента ST та без НАСГ, що протікав на фоні ГСН І ст. Із зростанням вираженості ГСН у хворих даної дослідної групи достовірно змінювались показники

гемодинаміки з поглибленням систолічної та діастолічної дисфункції.

У вихідному стані між відповідними показниками гемодинаміки у хворих на ІМ з АГ та без неї відмітили суттєві відмінності. Так, у хворих із АГ в анамнезі достовірно більшими були КДРлш, ПЛП, УО, IVRT, DT, а також нижчим – коефіцієнт Е/А, при чому як у хворих з НАСГ, так і без ФПП. Після проведеного курсу лікування у хворих на ІМ з АГ та без АГ достовірно зменшились показники КСОлш, ПЛП та збільшились УО, ФВ, Е/А. При порівнянні цих показників після проведеного комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації відмітили, що у хворих з АГ показники КДРлш, КСОлш, IVRT, DT, Е/А, УО залишались суттєво вищими порівняно з відповідними у хворих на ІМ без АГ. ФВ після лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації достовірно покращувалась у хворих обох груп, проте у осіб без НАСГ вона була достовірно вищою.

5.3 Зміни лабораторних показників, що визначають функціональний стан печінки у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації

Для визначення змін функціонального стану печінки проводили аналіз динаміки окремих показників біохімічного аналізу крові (табл. 5.5). У хворих на ІМ з порушеннями функціонального стану печінки при поступленні всі показники достовірно відрізнялись від аналогічних у групі порівняння. Суттєвої різниці не відмічено між такими вихідними даними як рівень загального білка, протромбіновий індекс та активність АсАТ.

В основній дослідній групі на початку лікування відмічалось незначне підвищення загального білірубину ($22,5 \pm 1,3$) мкмоль/л в основному за рахунок

його прямої фракції ($7,5 \pm 1,1$) мкмоль/л), збільшення активності АлАТ ($0,94 \pm 0,06$) ммоль/л, γ -ГТП ($73,7 \pm 3,3$) ум. од./л та ЛФ ($2,81 \pm 0,05$) мкмоль/л, що свідчило про наявність цитолітичного та холестатичного синдромів.

Таблиця 5.5 – Динаміка лабораторних показників у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	P2	p3
Загальний білірубін, мкмоль/л	1	$22,5 \pm 1,3$	$17,8 \pm 1,1$	$15,7 \pm 0,5$	<0,05	>0,05	<0,05
	2	$17,5 \pm 1,3$	$15,7 \pm 1,3$	$15,6 \pm 0,7$	>0,05	>0,05	>0,05
АсАТ, моль/(л·год)	1	$0,89 \pm 0,01$	$0,87 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,02$	>0,05	<0,05	<0,05
	2	$0,87 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,03$	<0,05	>0,05	<0,05
АлАТ, моль/(л·год)	1	$0,94 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,02$	<0,05	>0,05	<0,05
	2	$0,57 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,02$	>0,05	>0,05	>0,05
Альбумін, г/л	1	$28,3 \pm 0,2$	$35,6 \pm 0,5$	$34,5 \pm 0,2$	<0,05	<0,05	<0,05
	2	$34,7 \pm 0,3$	$36,4 \pm 0,4$	$35,4 \pm 0,3$	>0,05	>0,05	>0,05
Загальний білок, г/л	1	$65,8 \pm 2,2$	$67,9 \pm 2,2$	$69,7 \pm 2,3$	>0,05	>0,05	>0,05
	2	$67,8 \pm 2,3$	$68,3 \pm 2,3$	$69,7 \pm 2,2$	>0,05	>0,05	>0,05
γ -ГТП, ум. од./л	1	$73,7 \pm 3,3$	$64,4 \pm 6,2$	$43,9 \pm 5,6$	<0,05	<0,05	<0,05
	2	$38,6 \pm 1,4$	$36,2 \pm 1,3$	$35,3 \pm 1,6$	>0,05	>0,05	>0,05
ЛФ, мкмоль/л	1	$2,81 \pm 0,05$	$2,18 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,05$	<0,05	<0,05	<0,05
	2	$1,25 \pm 0,05$	$1,33 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,07$	>0,05	>0,05	>0,05
Протромбіновий індекс, %	1	$89,3 \pm 1,2$	$88,5 \pm 1,7$	$85,7 \pm 1,5$	>0,05	>0,05	<0,05
	2	$87,8 \pm 1,5$	$86,7 \pm 1,7$	$86,8 \pm 1,6$	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ (n=32) та без (n=42).
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ІМ у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.

Початковий вміст альбуміну був зниженим і становив ($28,3 \pm 0,2$) г/л, що підтверджувало депресію синтетичної функції печінки. В той же час у хворих групи порівняння відмітили лише зростання рівня АсАТ ($0,87 \pm 0,04$) ммоль/л, решта досліджуваних показників суттєво не відрізнялись від аналогічних у хворих контрольної групи.

На 10 добу у хворих на ІМ з НАСГ лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину призводило до достовірного зниження рівня білірубіну, активності

АлАТ, γ -ГТП і ЛФ, що свідчило про зменшення вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів у цих хворих. Одночасно, суттєво зростала концентрація альбуміну, що свідчило про покращення синтетичної функції печінки. У групі порівняння спостерігали достовірне зменшення активності АсАТ вже на 10 добу запропонованого комплексного лікування.

Таким чином, комплексна медикаментозна терапія з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації досить ефективно позначилась на показниках цитолітичного та холестатичного синдромів у основній дослідній групі, що проявлялось достовірним зниженням загального білірубіну, активності АсАТ, АлАТ, ЛФ та зростанням рівня альбуміну у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ. Виключенням стало незначне підвищення у цих хворих активності γ -ГТП до $(43,9 \pm 5,6)$ ум. од./л. Слід відмітити, що після проведеного курсу лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих основної дослідної групи в кінці курсу лікування всі досліджувані показники функціональної здатності печінки суттєво не відрізнялися від таких контрольної групи.

Відмічено достовірні відмінності за наступними показниками: рівнів альбуміну, загального білка, γ -ГТП та протромбіну залежно від віку хворих даної дослідної групи, які були достовірно нижчими у осіб похилого віку з НАСГ в порівнянні з відповідними значеннями у хворих середнього та молодого віку, що свідчить про синтетичну неспроможність печінки забезпечити потреби організму в умовах гіпоксії. У чоловіків похилого віку відмічено суттєво нижчий вміст альбумінів, загального білка, протромбіну, а також вищу активність ЛФ та γ -ГТП порівняно з відповідними показниками у жінок даної вікової категорії.

У досліджуваних пацієнтів середньої вікової групи відмічено суттєву відмінність за статевою ознакою в рівнях альбуміну, загального білка та протромбіну, які були суттєво нижчими у чоловіків незалежно від функціонального стану печінки. Найвища активність γ -ГТП та ЛФ, а також рівні загального, прямого та непрямого білірубіну, АсАТ, АлАТ ($p < 0,05$)

відмічено у хворих молодого віку з НАСГ, в той час як рівні загального білка, протромбіну та альбуміну у них наближалися до норми, що свідчить про переважання у осіб даної вікової групи цитолітичного та холестатичного синдромів. Слід відмітити, що всі досліджувані показники у хворих з НАСГ були достовірно вищими, ніж відповідні у осіб контрольної групи.

Вираженість СН суттєво впливала на ступінь змін усіх показників, що характеризують функціональний стан печінки, особливо у хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ. Найбільша частка ГСН II ст. припадала на Q-ІМ (23 особи), тоді як I ступінь ГСН частіше діагностували у хворих з ГКС(ІМ) без елевації сегмента ST (9 осіб). У хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН III ступеня реєстрували достовірно вищі показники загального білірубіну, АсАТ, АлАТ та суттєво нижчі рівні альбуміну, загального білка і протромбіну, що свідчило про більш суттєву вираженість холестатичного та цитолітичного синдромів з одночасним зниженням білковоутворюючої функції печінки. Крім того, у вихідному стані та після проведеного курсу лікування у хворих на ІМ з НАСГ, ускладненим ГСН II ступеня, достовірно більшими були показники загального білірубіну, АсАТ, АлАТ та суттєво нижчими рівні альбуміну, протромбіну та загального білка порівняно з хворими на ІМ без НАСГ.

5.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації

Перспективним завданням даного дослідження було уточнити особливості змін показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) при його ізольованому та коморбідному перебігу(в поєднанні з НАСГ), а також дослідити терапевтичну ефективність комплексного впливу на ендотеліальну дисфункцію судин L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми

кардіореабілітації. В процесі дослідження було встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію як у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, так і без морфо-функціональних порушень печінки, були суттєво порушені (табл. 5.6). Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ був в 2,1 раза вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування.

Таблиця 5.6 – Вплив комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації на зміни показників ендотеліальної функції судин у хворих на ІМ з урахуванням функціональної здатності печінки ($M \pm m$)

Показники		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
Ендотелін-1, нг/мл	1	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,04	0,45 ± 0,03	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>0,96 ± 0,04</u>	<u>0,64 ± 0,06</u>	0,52 ± 0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	3	<u>0,87 ± 0,06</u>	<u>0,68 ± 0,06</u>	0,51 ± 0,06	<0,05	>0,05	<0,05
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,46 ± 0,34	11,56 ± 0,43	12,04 ± 0,38	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>4,89 ± 0,42</u>	<u>7,85 ± 0,39</u>	11,65 ± 0,37	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>5,88 ± 0,44</u>	<u>6,74 ± 0,32</u>	<u>8,64 ± 0,43</u>	<0,05	<0,05	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	25,46 ± 0,53	25,58 ± 0,63	25,48 ± 0,57	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>12,86 ± 0,46</u>	<u>18,89 ± 0,51</u>	23,83 ± 0,62	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>14,41 ± 0,42</u>	<u>18,72 ± 0,43</u>	<u>21,67 ± 0,51</u>	<0,05	<0,05	<0,05
NO _ε , мкмоль/л	1	36,92 ± 0,37	37,14 ± 0,47	37,52 ± 0,37	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>17,75 ± 0,42</u>	<u>25,74 ± 0,52</u>	35,49 ± 0,64	<0,05	>0,05	<0,05
	3	<u>20,39 ± 0,43</u>	<u>25,46 ± 0,53</u>	<u>30,48 ± 0,54</u>	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники в групі контролю та хворих на ІМ з порушеннями функції печінки (n=32) та без них (n=42).							
Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.							

У наступні 10 діб стаціонарного етапу медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні проведення індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у пацієнтів цієї групи активність ET-1 знижувалась на 33,3 % ($p < 0,05$), а після одномісячного лікування його актив-

ність в плазмі крові достовірно знижувалась ще на 43 %) і досягала рівня в осіб контрольної групи ($p > 0,05$) та у пацієнтів на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки. Тобто, застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 в плазмі крові цих пацієнтів.

Разом з тим, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так концентрація нітратів та нітритів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 2,0 раза, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 45,0 %. Відмітимо також, що застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у пацієнтів цієї групи суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів в плазмі крові, їх рівень достовірно зростав вже до 10 доби лікування і по завершенні стаціонарного етапу комплексного медикаментозного (з включенням L-аргініну та L-карнітину) та відновного кардіореабілітаційного лікування досягав референтної норми і суттєво не відрізнявся від даних у осіб контрольної групи. У хворих на ІМ без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,8 та 2,0 раза) в плазмі крові, але спостерігалось суттєве ($p < 0,05$) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою програмою. Разом з тим зауважимо, що застосування стандартної медикаментозної та відновної програм лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з ГКС(ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 19 % нижчою референтного показника ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на ГКС(ІМ) у вихідному стані розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту. При цьому у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ порушення ендотеліальної дисфункції достовірно більш виражені, ніж в пацієнтів на ІМ без морфо-функціональних порушень печінки. Застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на ІМ у відновний період після проведеного ПКВ приводило до повного відновлення досліджуваних показників ендотеліальної функції судин у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ, що обґрунтовує доцільність широкого впровадження запропонованої медикаментозної терапії для відновлення виявлених у них порушень ендотеліальної функції судин.

5.5 Динаміка показників ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів та активності системної запальної реакції у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації

Аналізуючи динаміку показників ліпідного обміну при комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації, відмітимо ефективність запропонованого лікування у хворих на ІМ з НАСГ (табл. 5.7). Так, на початку лікування виявлені помірні порушення показників ліпідограми у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та функціональними змінами печінки, що проявлялись достовірним підвищенням рівня ЗХС та ТГ відносно групи порівняння. Впродовж лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину достовірно знижувались ТГ, ЛПНГ та суттєво збільшувався рівень ЛПВГ на 10 та 28 добу.

Таблиця 5.7 – Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	p2	p3
ЗХС, ммоль/л	1	5,98 ± 0,22	4,96 ± 0,21	4,46 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,67 ± 0,19	5,47 ± 0,35	4,64 ± 0,17	>0,05	<0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	1	2,97 ± 0,11	1,86 ± 0,09	1,28 ± 0,08	<0,05	>0,05	<0,05
	2	2,47 ± 0,15	1,96 ± 0,09	1,46 ± 0,08	<0,05	>0,05	<0,05
ЛПВГ, ммоль/л	1	1,31 ± 0,07	1,37 ± 0,08	1,48 ± 0,08	>0,05	<0,05	<0,05
	2	1,23 ± 0,06	1,44 ± 0,07	1,57 ± 0,09	<0,05	>0,05	<0,05
ЛПНГ, ммоль/л	1	3,23 ± 0,11	2,87 ± 0,12	2,68 ± 0,13	<0,05	>0,05	<0,05
	2	3,47 ± 0,19	2,94 ± 0,17	2,56 ± 0,15	<0,05	>0,05	<0,05
МДА, мкмоль/л	1	7,36 ± 0,26	4,79 ± 0,25	3,63 ± 0,26	<0,05	<0,05	<0,05
	2	5,27 ± 0,26	4,36 ± 0,27	3,28 ± 0,25	<0,05	<0,05	<0,05
ЦП, мг/л	1	165,5 ± 0,4	223,9 ± 0,6	286,6 ± 0,5	<0,05	<0,05	<0,05
	2	193,7 ± 0,2	329,7 ± 0,4	368,3 ± 0,3	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100 мл	1	14,4 ± 0,2	32,5 ± 0,4	44,4 ± 0,2	<0,05	<0,05	<0,05
	2	18,9 ± 0,2	35,4 ± 0,3	47,9 ± 0,2	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	11,37 ± 0,24	13,42 ± 0,17	16,86 ± 0,22	<0,05	<0,05	<0,05
	2	13,45 ± 0,23	16,19 ± 0,22	17,94 ± 0,33	<0,05	<0,05	<0,05
СОД, у.о.	1	24,66 ± 0,14	32,58 ± 0,21	46,47 ± 0,13	<0,05	<0,05	<0,05
	2	29,37 ± 0,12	36,57 ± 0,22	47,63 ± 0,21	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1,2 – відповідно показники у хворих на ІМ з НАСГ (n=32) та без (n=42). Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							

Крім цього, у 1-у добу захворювання більш суттєва активація ПОЛ (підвищення рівня МДА) відмічалась у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ. Одночасно у них спостерігали достовірно більше пригнічення активності ферментів систем АОЗ. В процесі лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на 10 добу відмічено суттєве зниження рівня МДА у цих хворих та наближення його до норми до 28 доби лікування. При цьому у хворих з НАСГ даний показник був достовірно вищим. Активність каталази, супероксиддисмутази та вміст SH-груп достовірно зростали у всіх хворих вже на 10 добу лікування. Проте у хворих основної дослідної групи всі досліджувані показники, які характеризують

активність систем АОЗ були достовірно нижчими за відповідні у групі порівняння. Тож слід відмітити, що застосування L-аргініну та L-карнітину мало позитивний ефект для зменшення ПОЛ та активації ферментів АОЗ у хворих досліджуваних груп.

Водночас, суттєво більша активація ПОЛ відмічена в осіб молодого віку з НАСГ (МДА 8,69 мкмоль/л) і була достовірно вищою від відповідних показників у чоловіків середнього та похилого віку. У хворих молодого віку спостерігали достовірно більшу активність ферментів систем АОЗ, ніж у інших вікових категоріях. У жінок середньої вікової групи вміст МДА був достовірно вищим за його рівень у жінок похилого віку. Найменша активність ПОЛ відмічена у хворих похилого віку незалежно від статі та функціонального стану печінки. Достовірно більше пригнічення активності систем АОЗ спостерігали у осіб похилого віку, при чому суттєво нижчі показники були у хворих з НАСГ. Від статі залежали рівень МДА, який у середній віковій категорії був суттєво вищим у чоловіків, активність ЦП, яка була суттєво нижчою у чоловіків середньої і старшої вікової груп незалежно від функціонального стану печінки. Активність СОД та каталази була достовірно нижчою у чоловіків середнього віку порівняно з жінками відповідної вікової категорії. У старшій віковій категорії активність усіх ферментів систем АОЗ була суттєво нижчою у чоловіків незалежно від функціонального стану печінки.

У хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ, ускладнений ГСН III ступеня спостерігали достовірно нижчі рівні ЗХС та ЛПВГ з одночасним суттєвим збільшенням вмісту ЛПНГ порівняно з відповідними значеннями у осіб з ГКС(ІМ), ускладненим I-II ст ГСН. У хворих на Q-ІМ з НАСГ, ускладнений I-II ст. ГСН достовірно вищими були рівні ЛПВГ та ТГ, порівняно з відповідними показниками у хворих на ІМ без STEMI. Одночасно рівні ЛПВГ у хворих на Q-ІМ з НАСГ, ускладненим II ст ГСН були суттєво нижчими ніж відповідні у хворих на ІМ без STEMI.

Виразність ГСН також відіграла значну роль у активації ПОЛ та пригніченні активності систем АОЗ. Так, найвищий вміст МДА відмічено у

хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ, ускладненим ГСН ІІІ ФК. Пригнічення активності систем АОЗ у хворих цієї групи теж було більш суттєвим. Найменш вагомим зрушення рівноваги системи ПОЛ-САОЗ відмічено у хворих на ІМ без елевації сегмента ST, що протікав на фоні ГСН І ФК, проте більш значну активацію ПОЛ та пригнічення активності АОСЗ у цій групі спостерігали у хворих з НАСГ.

У вихідному стані відмічено активацію показників системного запального процесу у хворих на ІМ з порушеннями функціонального стану печінки (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Динаміка показників активності системного запального процесу у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації ($M \pm m$) (за критерієм парних виборок)

Показник		1 день	10 день	28 день	p1	P2	p3
Фібриноген, г/л	1	5,31 ± 0,24	5,85 ± 0,25	4,56 ± 0,27	>0,05	<0,05	<0,05
	2	4,65 ± 0,12	5,24 ± 0,11	4,37 ± 0,14	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	1	9,85 ± 0,42	10,67 ± 0,45	8,41 ± 0,41	<0,05	<0,05	<0,05
	2	9,86 ± 0,33	9,71 ± 0,39	8,25 ± 0,34	>0,05	<0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	1	16,8 ± 0,5	23,2 ± 0,4	15,9 ± 0,7	<0,05	<0,05	<0,05
	2	13,4 ± 0,4	14,3 ± 1,4	12,6 ± 1,4	>0,05	>0,05	>0,05
СРБ, мг/л	1	2,47 ± 0,21	1,39 ± 0,13	0,79 ± 0,25	<0,05	<0,05	<0,05
	2	2,11 ± 0,12	1,87 ± 0,16	1,69 ± 0,15	<0,05	<0,05	<0,05
α-ФНП, пкг/мл	1	89,46 ± 1,96	69,27 ± 1,54	57,88 ± 1,26	<0,05	<0,05	<0,05
	2	77,87 ± 1,22	69,26 ± 1,24	57,43 ± 1,27	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1,2 – відповідно показники хворих на ІМ з НАСГ (n=32) та без (n=42). Примітка 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							

Зокрема, були підвищеними ШОЕ та рівень фібриногену, спостерігався лейкоцитоз із зміщенням формули вліво, зростала концентрація СРБ та α-ФНП. Як видно із представлених даних, у процесі лікування з включенням в комплексну медикаментозну терапію L-аргініну та L-карнітину на фоні

індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на ІМ з НАСГ до 10 дня достовірно збільшувалися ШОЕ, рівень СРБ, лейкоцитів, незначно підвищувалися рівень α -ФНП та фібриногену. У пацієнтів групи порівняння вихідні значення досліджуваних показників були суттєво нижчими, а стандартна програма медикаментозного та відновного лікування приводила до незначного зниження СРБ, α -ФНП, лейкоцитозу на 10 добу лікування.

Слід відмітити, що у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ були достовірно вищі значення СРБ, α -ФНП ШОЕ, лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, ніж у групі порівняння, на всіх етапах дослідження. Це свідчить про достовірно більш значну активацію системної запальної відповіді у хворих зі зміненою функцією печінки. По закінченні стаціонарного курсу лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих основної дослідної групи суттєво знижувалися ШОЕ, вміст паличкоядерних нейтрофілів, лейкоцитів та фібриногену, але при цьому показники лейкоцитозу, ШОЕ, ФНП- α та СРБ були значно вищими за норму та аналогічні дані у хворих групи порівняння. У пацієнтів без порушень функції печінки після проведеного лікування показники активності системної запальної відповіді несуттєво відрізнялися від норми.

В осіб старшої вікової категорії рівень фібриногену був суттєво вищим ніж у молодих та середнього віку хворих. Гіперфібриногенемія у чоловіків середнього та похилого віку була суттєво вищою ніж у жінок відповідних вікових категорій. В більшості показники активності СЗП у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ були достовірно вищими ніж відповідні показники у хворих без ФПП у всіх вікових групах. Найбільша активація СЗП відбувалась серед чоловіків молодого віку з НАСГ, зокрема достовірно вищими були рівні ФНП- α , лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів порівняно з відповідними показниками у середньому та похилому віці.

Суттєво більша активація СЗП відмічалась у хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST та НАСГ, ускладнений ГСН III ст. порівняно з відповідними показниками у хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST та

НАСГ, ускладнений ГСН II-I ст. В цілому зі збільшенням ступеня ГСН спостерігали зростання активності системної запальної реакції. У хворих на ІМ без STEMI в поєднанні з НАСГ, ускладнений ГСН II ст рівні лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ були достовірно вищими ніж у хворих без морфо-функціональних порушень печінки. Разом з тим зауважимо, що під впливом запропонованої комплексної медикаментозної та відновної терапії вже до 10 дня лікування вищезазначені показники досягли референтної норми у хворих обох досліджуваних груп.

РЕЗЮМЕ

При застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ досягнуто вираженої позитивної динаміки клінічних, гемодинамічних проявів не лише основного захворювання, а й власне відновлення функціональної здатності ураженої печінки.

Високу клінічну ефективність застосованої програми терапії можна пояснити кардіо- та гепатоцитопротекторними властивостями L-аргініну та L-карнітину, їх значною антиоксидантною ефективністю з відповідним пригніченням перекисних процесів, зменшенням активності системного запального процесу та нормалізацією функціональної здатності ендотелію судин. При цьому слід зауважити, що більш виражений клінічний ефект спостерігали у осіб молодого віку, з ГКС(ІМ) без елевації сегмента ST та неускладненим перебігом ІМ.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану програму медикаментозного та відновного лікування до застосування у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та з порушенням функціональної здатності печінки, особливо у тих випадках, коли діагностують виражені зрушення в системі ПОЛ-АОЗ та при ендотеліальній дисфункції.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [424, 425, 427, 431, 435, 436, 437, 438, 439].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинні захворювання займають провідне місце серед причин смертності та виходу на інвалідність в усьому світі [51, 179, 411], а гострі коронарні синдроми та ІМ, за даними вітчизняної статистики, – головні чинники захворюваності, смертності та інвалідності в Україні [97, 98]. Натомість, НАЖХП займає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17-33 % людей у загальній популяції [414]. Відомо, що у пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіо-васкулярної патології [214, 415]. Більше того, показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки збільшується в чотири рази, а у групі хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки, складаючи при цьому 36 % проти 6,8 % [105, 106, 191].

Тому на сучасному етапі наукових досліджень значна увага спрямовується на вивчення спільних патогенетичних механізмів формування гострих форм ІХС та НАСГ із метою розробки комплексного та індивідуального підходу до лікування та профілактики цієї коморбідної патології [77, 271]. Відомо, що НАЖХП, уражаючи 20-40% дорослого населення в загальній популяції, тісно пов'язана з ожирінням, ЦД, ІР і кардіо-васкулярною патологією, тому і розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому [216, 328]. Встановлено, що у 90,0% хворих із серцево-судинною патологією, атеросклерозом, дисліпопротеїнемією виявляється жирова інфільтрація печінки з елементами фіброзу, яка, розглядається як початкова стадія стеатогепатиту [12, 396]. З іншого боку, гіперліпідемія спостерігається при НАЖХП в 20-81 % випадків [240].

У цілому, НАЖХП не тільки слугує фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань і коронарного атеросклерозу, але й, як свідчать результати останніх досліджень, часто визначає їх результат [200, 243, 283, 301, 363],

що обумовлює перспективу наукового пошуку в плані своєчасної діагностики та адекватного лікування цієї коморбідної патології. Залишаються недостатньо вивченими механізми взаємообтяжуючого впливу ІХС та стеатогепатиту, їх залежності від функціонального стану міокарда та печінки, а також вплив цих супутніх патологій на частоту розвитку ускладнень інфаркту міокарда. Тому актуальним є вивчення особливостей ремоделювання міокарда у пацієнтів на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ залежно від структурно-функціонального стану печінки та розробка адекватних, патогенетично обґрунтованих методів медикаментозної та фізичної корекції порушених функцій організму.

Вище зазначені невирішені проблеми зумовили визначення мети дисертаційної роботи – підвищення ефективності раннього відновного лікування хворих на інфаркт міокарда та неалкогольний стеатогепатит шляхом корекції гемодинамічних, метаболічних та ендотеліальних порушень застосуванням індивідуалізованої програми реабілітації в поєднанні з цитопротекторною терапією.

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Виявити особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому(інфаркту міокарда) та стан систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з неалкогольним стеатогепатитом;
2. Дослідити стан ендотеліальної функції, ліпідного обміну, систем вільнорадикального окислення ліпідів та параметрів системного запалення у хворих на ГКС(ГІМ), що розвинувся на фоні НАСГ;
3. Проаналізувати динаміку перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) та функціонального стану печінки під впливом стандартної програми реабілітації;
4. Дослідити клінічну ефективність індивідуалізованої програми реабілітації в комбінації з цитопротекторною терапією у хворих на ГІМ в поєднанні з НАСГ;
5. Розробити адекватну програму відновного лікування в ранньому періоді для хворих на ГІМ та НАСГ, які перенесли перкутанне коронарне втручання.

Для виконання поставлених завдань проведено комплексне обстеження хворих із використанням низки сучасних інформативних методів дослідження за спеціально розробленою структурою, рандомізації груп хворих, визначені критерії включення пацієнтів у дослідження, проведено детальний аналіз результатів дослідження.

Мети роботи досягнуто шляхом обстеження 143 хворих на ГКС (інфаркт міокарда в гостру стадію) після коронарної ангіопластики та стентування інфаркт залежної судини та 26 здорових осіб контрольної групи. Серед відібраних згідно з критеріями включення–виключення у дослідження хворих на ГКС (ІМ) у 101 за клініко-лабораторними та інструментальними даними діагностовано неалкогольний стеатогепатит з порушеннями функціонального стану печінки (основна досліджувана група). Решта 42 пацієнти, у яких функція печінки не була порушена, склали групу порівняння №1). Хворим цієї групи проведено перкутанне коронарне втручання з ангіопластикою вінцевої артерії та її стентуванням, а також проведено курс медикаментозного лікування та застосовано загальноприйняту в Україні програму кардіореабілітації згідно з протоколом і рекомендаціями робочої групи Української асоціації кардіологів(2013) та Європейського товариства кардіологів (2012, 2017).

В подальшому, згідно з дизайном дослідження, загальну когорту включених в дослідження хворих на ІМ в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом залежно від проведеної програми лікування та реабілітації розподілено на три групи: в першу дослідну групу увійшло 35 хворих на ІМ та НАСГ, у яких використали вищеописані методики лікування та кардіореабілітації; другу дослідну групу склали 34 хворих на ІМ в поєднанні з НАСГ, яким провели ПКВ з наступним протокольним медикаментозним лікуванням і використали індивідуально-адаптовану програму кардіореабілітації; у третю дослідну групу увійшло 32 хворих на ІМ з НАСГ, у яких після проведеного ПКВ використали комбіноване медикаментозне лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину і проведення індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації.

При порівнянні груп згідно з t-критерієм визначили, що досліджувані групи не мали суттєвих відмінностей за віком, статтю, рівнями дисліпідемії та локалізацією інфаркту міокарда. За наявністю факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, менопауза у жінок, ожиріння досліджувані групи також були співставимі. Дослідження проведено як відкрите, контрольоване, порівняльне у паралельних групах. Усі хворі були обстежені на 1, 10 добу лікування, а також – через 1 місяць від початку захворювання.

Середній вік обстежуваних хворих склав ($58,2 \pm 3,4$) роки. Більшість із них знаходились у вікових групах 46-60 років (68 хворих – 47,6 %) та понад 60 років (41 хворий – 28,6 %). За статтю хворі розподілилися наступним чином: чоловіків було 118 (82,5 %) і жінок – 25 (17,5 %). Слід відмітити, що серед обстежуваних ГКС(ІМ) у чоловіків зустрічався у 4,7 раза частіше ніж у жінок, що співставимо з даними літератури. У більшості випадків ГКС(ІМ) розвинувся на фоні артеріальної гіпертензії – 101 особа (70,1 %). У 108 хворих (75,5 %) мала місце дис- або гіперхолестеринемія ($ЗХС \geq 4,5$ ммоль/л, $ХС ЛПНЩ \geq 1,8$ ммоль/л, $ТГ \geq 2,0$ ммоль/л). У 91 хворого (63,6 %) простежувалось поєднання цих двох факторів ризику ІХС. Серед інших несприятливих чинників у досліджуваних відмічали надлишкову масу тіла (у 28,6 %), цукровий діабет 2 типу – у 36 (25,3 %), паління – у 48 хворих, що склало 33,6 % усіх досліджуваних. Серед жінок переважали особи середньої (8 хворих) та старшої (17 хворих) вікової категорії, що склало 32,0 % та 68,0 % усіх досліджуваних жінок відповідно. Слід зауважити, що 23 з них (92,0 %) знаходились у менопаузі. Поєднання даної передумови із артеріальною гіпертензією відмічено у 19 жінок (76,0 %).

Клінічна картина ГКС(ІМ) у більшості обстежених хворих проявлялась класичними ангінозними болями, характерними змінами електрокардіографічної кривої та некро-резорбтивним синдромом. У частини пацієнтів (11,2 %) діагностували атипичний клінічний початок інфаркту міокарда: гастралгічний (у 9 хворих), астматичний (у 5 хворих) та аритмічний (у 2 хворих) варіанти. У 7 хворих відмічено рецидивний перебіг хвороби. Порушення ритму і провідності серця діагностували у 93(65 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували

шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли (у 78,5 %), пароксизми фібриляції передсердь (у 11,8 %), шлуночкову тахікардію (у 5,4 %), блокади різного ступеня та локалізації (у 45,1 %).

За результатами проведеної ургентної коронароангіографії (КАГ) у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та без морфо-функціональних порушень печінки було встановлено заключний діагноз для кожного хворого, а також можна констатувати, що кількість та анатомічна вираженість ураження коронарних артерій суттєво не відрізнялася між хворими вказаних груп, переважали хворі з ураженням передньої міжшлуночкової та правої КА (біля 60 %) і дещо рідше огинаючої та стовбура лівої КА (біля 20 %).

Всі хворі на ГКС додатково проходили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження з метою підтвердження або виключення діагнозу НАСГ. При цьому, у хворих основної дослідної групи до початку лікування найбільш вагомими суб'єктивними проявами НАСГ та функціональних порушень печінки були астено-вегетативний, диспепсичний синдроми та наявність печінкових стигм і зміни смаку та апетиту, які відповідно становили 94,9 %, 84,8 % та 77,8 %. За клініко-інструментальними даними збільшення печінки на $(2,17 \pm 0,21)$ см виявлено у 96 осіб (97,0 %), причому у 65,7 % гепатомегалія супроводжувалась болючістю (65 хворих). Ущільнення консистенції печінки спостерігали у 43 хворих (43,4 %). Крім того, у хворих на ІМ з функціональними порушеннями печінки при поступленні відмічалось підвищення загального білірубіну до $(22,12 \pm 1,37)$ мкмоль/л, переважно за рахунок прямого білірубіну $(8,19 \pm 0,18)$ мкмоль/л, активності АлАТ $(0,84 \pm 0,10)$ ммоль/л та АсАТ $(0,78 \pm 0,21)$ ммоль/л, що свідчило про наявність помірного цитолітичного синдрому і пошкодження гепатоцитів. Збільшення активності γ -ГТП $(51,89 \pm 3,45)$ ум. од./л та ЛФ $(1,19 \pm 0,05)$ мкмоль/л до початку лікування свідчило про наявність синдрому холестазу у обстежуваних даної групи. Вищевказані показники достовірно відрізнялись від аналогічних у групі хворих на ІМ без НАСГ та групі контролю. Різниця між показниками загального білка, альбуміну та протромбінового індексу у хворих на ІМ з НАСГ також була

суттєвою порівняно з хворими на ІМ без НАСГ та контрольної групи, проте відмічалась тенденція до їх зменшення, що пояснюється порушенням синтетичної функції печінки, зокрема білковоутворюючої.

Таким чином, після проведення комплексу клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень в рамках дослідження вдалося з'ясувати, що у значної частини хворих на ГКС(ІМ) (72,1 %) діагностують порушення функціонального стану печінки, які проявляються помірно-вираженими астено-вегетативним, диспепсичним, цитолітичним, холестатичним синдромами, супроводжуються збільшенням печінки у розмірах, її болючістю та ущільненням консистенції, які розцінювали як наявність у хворих неалкогольного стеатогепатиту.

Серед суб'єктивних проявів ФПП у хворих основної групи на початку лікування найбільш вагомими були астено-вегетативний – у 97,4 %, диспепсичний – у 84,5 % синдроми та зниження апетиту – 78,5 %. За клініко-інструментальними даними збільшення печінки виявлено у 113 осіб (97,4 %), що супроводжувалась болючістю у 70 хворих (60,3 %) та ущільненням її консистенції у 48 хворих (41,4 %). У 84,5 % даної групи виявлено «малі печінкові симптоми»: згладженість сосочків, гіркота в роті, почервоніння долоней, субіктеричність шкіри та склер, телеангіектазії, тощо.

Виявлені у хворих суб'єктивні та об'єктивні ознаки НАСГ супроводжувались змінами лабораторних маркерів порушення функції печінки. Зокрема, відмічалось підвищення загального білірубіну ($21,26 \pm 1,78$ мкмоль/л) (переважно за рахунок прямого білірубіну ($7,92 \pm 0,16$ мкмоль/л)), активності АлАТ ($0,81 \pm 0,01$ ммоль/(л·год)) та АсАТ ($(0,89 \pm 0,16)$ ммоль/(л·год)), що свідчило про наявність цитолітичного синдрому. Окрім цього у обстежуваних даної групи збільшувалась активність γ -ГТП ($(52,94 \pm 3,57)$ ум. од./л) та ЛФ ($(1,21 \pm 0,06)$ мкмоль/л), що свідчило на користь синдрому холестазу. Слід відмітити також наявність діагностованих порушень синтетичної функції печінки, зокрема білковоутворюючої, про що свідчить зниження загального білка (60,29 г/л), альбуміну (32,02 г/л) та протромбінового індексу (80,59 %).

Частота розвитку ускладнень у хворих на інфаркт міокарда, які мали порушення функціонального стану печінки, була істотно більшою у порівнянні з пацієнтами без таких порушень. Так, ГСН ускладнювала перебіг ІМ у досліджуваних основної групи на 25 % частіше ніж у групі порівняння, відповідно епістенокардитичний перикардит – на 16,1 %, порушення ритму і провідності – на 20 % частіше діагностували у хворих з ФПП. В той же час у третини хворих на ІМ без порушень функціональної здатності печінки мав місце неускладнений перебіг, тоді як у основній групі – лише у 3,4 %.

Одночасно у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ значно частіше спостерігали розвиток порушень ритму та провідності ніж у хворих групи порівняння. Зокрема, у них в 2 рази частіше діагностували синусну тахікардію (у 72,4%) та суправентрикулярну екстрасистолію (у 54,5 %) порівняно з відповідним показниками у групі порівняння (35,5 % та 28,9 %). Шлуночкова екстрасистолія у хворих групи порівняння зустрічалась у 2,5 рази рідше, ніж у основній (відповідно 17,8 % та 43,9 %). Інші порушення ритму і провідності також частіше спостерігались у пацієнтів з НАСГ, зокрема, пароксизмальна форма фібриляції передсердь – на 9,1 %, порушення AV-провідності – на 7,7 %, синусова брадикардія – на 6,7 %, блокади ніжок пучка Гіса – на 4,9 %. Фібриляція шлуночків розвинулась у 2 пацієнтів на ГКС(ІМ) з НАСГ.

При аналізі показників кардіогемодинаміки та процесів ремоделювання серця у пацієнтів різних досліджуваних груп встановлено, що вихідні параметри у хворих на ГКС(ІМ) статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи, незалежно від наявності чи відсутності НАСГ. Отримані дані свідчать, що в першу добу від початку ІМ має місце ремоделювання лівого шлуночка із збільшенням об'єму його камери та зниженням скоротливої та релаксаційної здатності. Вираженість післяінфарктного ремоделювання серця на початку лікування була суттєво більшою у хворих на ІМ з НАСГ. Важливе значення у патогенезі вищеописаних змін кардіогемодинаміки та порушень функціонального стану печінки у хворих на ГКС або в гостру стадію ІМ, на нашу думку, крім наявності самої зони ішемії або некрозу,

мають також розлади перекисного окислення ліпідів та ендотеліальної дисфункції, тощо. Дане припущення підтверджується даними інших науковців [369, 346, 369] та результатами наших подальших досліджень [149, 205]. Так, у хворих на ІМ з ФПП до початку лікування виявлено достовірно вищі показники активації ПОЛ і нижчі можливості антиоксидантного захисту. Відмічено також суттєву активацію параметрів системного запального процесу у хворих на ГКС(ІМ) як з НАСГ, так і без до початку лікування, на що вказували достовірно вищі параметри фібриногену, лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів порівняно з хворими на ГКС(ІМ) без НАСГ.

Наступним завданням нашого дослідження було визначити ефективність різних способів медикаментозного та відновного кардіореабілітаційного лікування у хворих на ГКС(ІМ) залежно від функціонального стану печінки при НАСГ. При цьому зауважимо, що було виявлено позитивний ефект у динаміці клінічних проявів ГКС(ІМ) у хворих без НАСГ, яким проводили стандартну медикаментозну терапію згідно з Протоколом. Зокрема в періоді до 28 доби спостерігали зменшення частоти таких ускладнень, як явищ серцевої недостатності на 33,3 % та епістенокардитичного перикардиту на 13,3 %, в той час як у хворих на ІМ з НАСГ по закінченню курсу стандартного лікування у 53,5 % хворих зберігались симптоми СН та на 11,9 % частіше діагностували епістенокардитичний перикардит. У пацієнтів основної групи частіше фіксували розлади ритму та провідності, зокрема, синусову тахікардію у 72,1 %, що на 38,8 % більше ніж у групі порівняння, порушення провідності – у 25,6 % (відповідно на 12,3 % частіше), синусову брадикардію – на 6,7 %, шлуночкову та суправентрикулярну екстрасистолію – на 21,3 % частіше ніж у пацієнтів групи порівняння.

Позитивна динаміка проявів гострої серцевої недостатності також була більш суттєвою у хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ. Так, на 5 добу частота СН II ФК зменшувалась на 20 %, а по закінченню курсу стандартного лікування явища СН легкого ступеня залишались у 23,3 % хворих даної групи, в той же час у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ динаміка проявів СН була менш значною, на

5–10 добу симптоми СН I-II ФК зменшувались лише у 34,9 % хворих і на 28 добу вони мали місце у 53,5 % випадків.

Курс стандартної терапії виявився недостатньо ефективним і для корекції функціонального стану печінки у обстежених хворих. Так, по закінченню курсу стандартного лікування у 51,2 % хворих відмічали астено-вегетативний синдром та у 32,6 % – диспепсичний. Клініко-інструментально на 28 добу стандартного лікування гепатомегалію діагностували у 48,9 % хворих, яка супроводжувалась болючістю при пальпації – 37,2 % та ущільненням консистенції печінки – у 23,3 % хворих. Дані клінічного обстеження узгоджувались із результатами динаміки біохімічних маркерів ушкодження печінки. Так, на 10 добу стандартного лікування у хворих основної групи відмічено лише тенденцію до нормалізації показників АлАТ, АсАТ та білірубіну, а на 28 добу у цих хворих продовжували діагностувати ознаки холестатичного синдрому (γ -ГТП ($80,69 \pm 5,62$) ум. од./л, ЛФ 1,85 мкмоль/л), депресію синтетичної функції (протромбіновий індекс 83,11 %, зниження рівня загального білка – 64,49 г/л, та альбумінів – 24,36 %). Ступінь порушення функціонування печінки був пропорційний ступеню вираженості явищ ГСН та величини зони некрозу ІМ ($r=0,455-0,343$). Можна припустити, що недостатня ефективність стандартної терапії щодо усунення клініко-лабораторних ознак порушення функції печінки у хворих на ІМ пов'язана з її незначним впливом на такі важливі патогенетичні ланки патологічного процесу, як скоротлива функція міокарду, вільнорадикальне окислення ліпідів та функціональний стан ендотелію.

Наведені результатами цілком узгоджуються і частково пояснюються станом кардіогемодинаміки у обстежених групах хворих. Так, у всіх хворих на ГКС(ІМ) діагностували явища патологічного постінфарктного ремоделювання ЛШ, які були значно більш виражені у осіб похилого віку, з великовогнищевим ІМ та НАСГ, діагностованими порушеннями функціонального стану печінки, явищами лівошлуночкової недостатності, супутньою АГ. Після завершення 1-місячного стандартного лікування все ще залишались ознаки порушень показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ІМ з НАСГ, що прояв-

лялось достовірним збільшенням КДРлш, IVRT, DT та зменшенням E, E/A, ФВ та свідчило про порушення систолічної і діастолічної дисфункції серця та формування умов для розвитку ХСН. Отримані дані свідчать про недостатню ефективність стандартної медикаментозної та відновної терапії у хворих цієї групи. Разом з тим, у хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ після завершення стаціонарного протокольного лікування відмітили відновлення систолічної функції серця, але залишались ознаки діастолічної дисфункції переважно за релаксаційним типом (достовірно зростали IVRT, DT, A та зменшувалися E, E/A).

У вихідному стані показники функціонального стану ендотелію як у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, так і без морфо-функціональних порушень печінки, були суттєво порушені. Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ був в 2,1 раза вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентного ПКВ та в наступному стаціонарному етапі в процесі застосування загальноприйнятих в Україні медикаментозної та кардіореабілітаційної програм. У пацієнтів цієї групи і після одномісячного лікування активність ендотеліну-1 в плазмі крові була майже в 2 рази вище, ніж в осіб контрольної групи. На відміну від цього у пацієнтів на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані концентрація ендотеліну-1 також була високою і перевищувала норму в 1,9 раза, але в процесі лікування з використанням загальноприйнятих медикаментозних програм та кардіореабілітаційних методик активність ET-1 знижувалась на 32 %, а до 28 доби лікування – ще на 27 % і суттєво не відрізнялася від показника у контрольної групи.

Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так концентрація нітратів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 2,0 раза, нітритів – в 2,35 раза, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 48,0 %. Відмітимо

також, що застосування стандартних програм лікування та реабілітації пацієнтів цієї групи суттєво не впливали на концентрацію нітритів в плазмі крові, в той же час рівень нітратів до 10 та 28 доби лікування достовірно зростав, але в жодному випадку не досягав норми. У хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,8 та 2,0 раза) в плазмі крові, але суттєве($P<0,05$) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів. Разом з тим зауважимо, що така програма лікування не забезпечувала повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з ГКС(ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 17 % нижчою референтного показника($P<0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на ГКС(ІМ) розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту. При цьому у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ порушення ендотеліальної дисфункції достовірно більш виражені, ніж в пацієнтів на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки. Застосування загальноприйнятих в Україні медикаментозної та кардіореабілітаційної програм у хворих на ГКС(ІМ) у відновний період після проведеного ПКВ приводило до суттєвого відновлення ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки, але були малоефективними у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, що обґрунтовує доцільність пошуку більш ефективних програм медикаментозного та відновного (кардіореабілітаційного) лікування.

Загальновідомо, що порушення функціонального стану ендотелію тісно пов'язані з порушеннями ліпідного обміну та перекисного окислення ліпідів, а дисліпідемії та гіпертригліцеридемія є маркерами порушення функціональної здатності печінки та призводять до поглиблення окисних процесів [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. У обстежених нами хворих на ГКС(ІМ) з

НАСГ до початку лікування дійсно мала місце достовірно вища активність процесів ПОЛ (МДА ($7,31 \pm 0,23$) мг/мл). В процесі застосування стандартного курсу лікування та кардіореабілітації спостерігалось поступове достовірне зниження концентрації МДА до 28 доби. Проте даний показник у хворих з НАСГ був суттєво вищим, ніж у групі порівняння та перевищував норму у 2 рази. Одночасно з підвищенням вмісту продуктів ПОЛ значно пригнічувалась активність ферментів САОЗ у всіх досліджуваних пацієнтів, про що свідчило суттєве зниження вмісту каталази, церулоплазмину, супероксиддисмутази та SH-груп. Під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування спостерігалось достовірне зростання активності церулоплазмину, каталази і СОД у хворих групи порівняння, проте ці показники і в кінці лікування все ж не приходили до норми.

Таким чином у хворих на ІМ застосування стандартної медикаментозної та реабілітаційної терапії забезпечує покращення клініко-лабораторних показників у хворих на ГКС(ІМ), який протікав без ускладнень та без порушення функціонального стану печінки. Проте така терапія була недостатньо ефективною у хворих похилого віку, з ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, які ускладнювалися ГСН, аритміями та ФПП, таке лікування не коригувало змін таких важливих метаболічних складових, як дисфункція ендотелію, ПОЛ та САОЗ, системного запального процесу та власне функціонального стану печінки. Вказані патологічні процеси обумовлюють ускладнений перебіг ІМ, сприяють розвитку ХСН, що і стало обґрунтуванням для включення в лікувальну програму комплексного препарату з кардіопротекторною та гепатопротекторною дією.

Наступним завданням дослідження було встановити ефективність запропонованої індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та функціональними змінами печінки. В дану дослідну групу увійшло 34 пацієнти, у яких були діагностовані порушення функції печінки у вигляді больового, астено-вегетативного, холестатичного та цитолітичного синдромів і які за віком, статтю, локалізацією

і об'ємом зони ішемії(некрозу), наявністю факторів ризику(куріння, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія), вираженістю морфо-функціональних порушень печінки були співставимі з хворими групи порівняння, яким після коронарної реваскуляризації (ангіопластика інфаркт залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну терапію та кардіореабілітаційні заходи за стандартною програмою.

У хворих даної дослідної групи при поступленні серед суб'єктивних ознак порушення функціонального стану печінки превалювали астено-вегетативний (94,1%) та диспепсичний (88,2 %) синдроми, вираженість яких в процесі лікування у більшості хворих (94,1 %) суттєво зменшувалась, частота гепатомегалії та болючості печінки при пальпації зменшувались в 2,5 рази. Покращення загального клінічного стану коморбідних хворих даної групи під впливом стандартних методів медикаментозного та відновного лікування супроводжувалось суттєвим регресом частоти ускладнень вже в період до 10 дня лікування, а до 28 дня комплексного лікування спостерігали зменшення частоти ГСН на 62,2 % в групі хворих на ІМ з НАСГ та на 73,3 % у хворих на ІМ, які не мали ФПП. У хворих даної групи відмічено також достовірне зменшення частоти порушень ритму, при чому більш суттєвим воно було у осіб без ФПП. Безсумнівно, що одним із факторів позитивного результату комплексного медикаментозного та відновного лікування у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ досягнуто за рахунок покращення показників кардіогемодинаміки, про що свідчило достовірне зниження показників КДОлш, IVRT, DT, А, Е/А, ПЛП та збільшення Е, ФВ, УО на 10 та на 28 добу комплексного лікування порівняно з вихідними даними. Одночасно у хворих на ГКС(ІМ) без ФПП відмічено суттєве збільшення Е, ФВ, УО на 10 добу лікування, а в кінці курсу лікування ці показники наближались до норми. Тобто, виявлено пряму залежність змін показників гемодинаміки від вираженості ГСН, що ускладнювала перебіг ГКС зі STEMI у хворих з НАСГ. Найбільш виражена систолічна дисфункція ЛШ та ознаки ремоделювання серця відмічені у хворих на Q-ІМ з НАСГ, ускладнений III ст ГСН. У них також діагностовано прояви рестриктивної діастолічної

дисфункції (зменшення IVRT, DT, збільшення A, E, E/A). Крім того, при наявності у досліджуваних хворих АГ у вихідному стані такі показники гемодинаміки як КДРлш, КДОлш, ПЛП, DT, IVRT були достовірно більшими, ніж у хворих без АГ, незалежно від функціонального стану печінки. Водночас достовірно нижчим був коефіцієнт E/A та вищими DT, IVRT, що свідчить про переважання у хворих з АГ діастолічної дисфункції за релаксаційним типом, тоді як у хворих без АГ ознаки порушення релаксації були несуттєвими. Після проведеного комплексного медикаментозного та відновного лікування спостерігали достовірно збільшення ФВ, УО, E/A та зниження ПЛП у хворих з АГ та без неї незалежно від функціонального стану печінки. Тобто, наявність у пацієнтів обстежених груп АГ більш суттєво впливало на стан кардіогемодинаміки, ніж прояви неалкогольного стеатогепатиту в фазі ремісії.

Застосоване комплексне медикаментозне лікування та кардіореабілітаційні заходи за індивідуально-адаптованою програмою супроводжувались суттєвим покращенням функціонального стану печінки. Так, уже на 10 добу у хворих з НАСГ достовірно знижувався вміст білірубіну та активність ферментів АлАТ, γ -ГТП і ЛФ, а також зростав рівень альбумінів. Отримані дані свідчать про суттєве зменшення проявів цитолітичного синдрому та холестазу.

В процесі дослідження також було встановлено, що при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ був в 2,0 раза вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалась безпосередньо після ургентного ПКВ та в наступному стаціонарному етапі в процесі застосування загальноприйнятої медикаментозної терапії. Разом з тим, у пацієнтів цієї групи після одномісячного лікування активність ендотеліну-1 в плазмі крові достовірно знижувалась (на 28 %), але все ж залишалась суттєво вищою, ніж в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). На відміну від цього у пацієнтів на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані концентрація ендотеліну-1 також була високою і перевищувала норму в 1,9 раза, але в процесі лікування з використанням загальноприйнятих медикаментозних

програм та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою методикою занять активність ET-1 достовірно знижувалась до 10 доби лікування (на 26 %), а до 28 доби лікування – на 43 % і суттєво не відрізнялася від показника у осіб контрольної групи.

Крім того, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так концентрація нітратів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 1,75 раза, нітритів – в 1,9 раза, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 42,0 %. Відмітимо також, що застосування стандартних програм лікування та індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації пацієнтів цієї групи суттєво не впливали на концентрацію нітритів в плазмі крові, в той же час рівень нітратів до 10 та 28 доби лікування достовірно зростав, але по завершенні стаціонарного етапу відновного лікування залишався нижче норми на 26 %. У хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,7 та 2,0 раза) в плазмі крові, але спостерігалось суттєве($p < 0,05$) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою програмою. Разом з тим зауважимо, що така програма лікування не забезпечувала повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з ГКС(ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 14 % нижчою референтного показника($p < 0,05$).

Таким чином, застосування загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів за індивідуально-адаптованою програмою у хворих на ГКС(ІМ) у відновний період після проведеного ПКВ приводило до суттєво кращого відновлення ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки, але було недостатньо

ефективним у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, що обґрунтовує доцільність пошуку більш ефективних програм медикаментозного лікування виявлених у них порушень ендотеліальної функції судин.

Більшість дослідників вважають, що зміни ендотеліальної функції судин тісно пов'язані з порушеннями ліпідного обміну, ПОЛ та активністю системної запальної реакції [369, 27, 72, 121, 245, 277]. Отримані нами дані свідчать, що у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ, в порівнянні з групою хворих без порушень функції печінки, на початку лікування мала місце більш виражена дисліпопротеїдемія у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та змішаної гіперліпопротеїдемії. На 10 та 28 добу терапії у хворих обох груп спостерігалася позитивна динаміка показників, зокрема достовірно знижувались рівні ТГ, ЛПНГ та підвищувався вміст ЛПВГ у хворих з НАСГ. У хворих без ФПП досліджувані показники після курсу запропонованого лікування нормалізувались. Одночасно у хворих основної та групи порівняння у перший день лікування спостерігали активацію ПОЛ та пригнічення активності САОЗ, на що вказували достовірно вищі показники МДА та нижчі – активність каталази, СОД, ЦП, вміст SH-груп, особливо у хворих з НАСГ. Впродовж запропонованого лікування спостерігали достовірне зниження МДА у основній групі на 10 добу комплексного лікування, проте ще й на 28 добу його рівень продовжував утримуватись на високому рівні. Водночас відмічали зниження активності ферментів системи АОЗ до 10 доби лікування. Проте і після завершення стаціонарного лікування на 28 добу у хворих з НАСГ рівні СОД, каталази, ЦП, SH-груп залишались нижчими за норму. У хворих без ФПП спостерігали більш значне зростання активності ферментів системи АОЗ та зниження рівня МДА, які на 28 добу лікування наближались до норми.

Щодо активації низько інтенсивного системного запального процесу, то зауважимо, що вже в перший день розвитку ГКС(ІМ) відмічено зокрема зростання α -ФНП, СРБ, ШОЕ, рівня паличкаядерних нейтрофілів, лейкоцитів, та фібриногену. При цьому у хворих з НАСГ ці показники були суттєво вищими ніж у хворих без ФПП. В процесі запропонованої комплексної

програми лікування у хворих до 10 дня достовірно знижується рівень усіх гострофазових показників, а до закінчення курсу лікування всі досліджувані параметри досягали меж норми, окрім показника ШОЕ, який у 13,5 % хворих основної групи залишався дещо підвищений.

Таким чином, у хворих на ГКС(ІМ) застосування комплексного протокольного медикаментозного лікування та індивідуально-адаптованої програми кардіо-реабілітації приводило до суттєвого регресу у них клінічних, гемодинамічних і лабораторних проявів ураження серця та печінки, зменшення порушень ліпідного профілю, помірного підвищення активності ферментів АОСЗ, зниження активності СЗП та відновлення функціональної здатності ендотелію судин. При цьому зауважимо, що запропонована програма медикаментозного та відновного лікування ефективно відновлювала функціональну здатність організму хворого на ГКС(ІМ) без поєднання з коморбідною патологією, але досліджувані параметри недостатньо стабілізувалися у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та АГ і у пацієнтів старших вікових категорій. Отримані результати співпадають з даними досліджень інших науковців [6, 15, 48, 99, 302] і дозволяють рекомендувати запропоновану програму медикаментозного лікування та кардіореабілітаційних заходів для застосування у хворих на ГКС(ІМ) без поєднання з коморбідною патологією та з нормальним функціональним станом печінки.

Враховуючи отримані результати недостатньої клінічної ефективності комплексного стандартного медикаментозного та відновного лікування ГКС(ІМ) у хворих з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки нами проведено дослідження щодо можливості підвищення ефективності лікування шляхом комбінованого використання індивідуально-адаптованої кардіореабілітації та протокольного лікування з включенням препарату тіворель, до складу якого входить 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину. До даної дослідної групи увійшло 32 хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ. Групу порівняння для цієї дослідної групи склали 35 хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки, яким після коронарної

реваскуляризації (ангіопластика інфаркт залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну терапію та кардіореабілітаційні заходи за стандартною програмою.

У всіх хворих даної дослідної групи при клінічному обстеженні було діагностовано НАСГ та порушення функції печінки, які проявлялись больовим, диспепсичним, астено-вегетативним, холестатичним та цитолітичним синдромами. При поступленні в стаціонар серед суб'єктивних проявів функціональних змін печінки у хворих переважали астено-вегетативний (у 96,9 %), диспепсичний (у 87,5 %) та синдром малих печінкових проявів (87,5 %). Збільшення печінки за клініко-інструментальними даними виявлено у 31 (96,9 %) хворого даної групи. Під впливом запропонованих кардіореабілітаційних заходів і комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину вже до 10 доби лікування прояви досліджуваних синдромів ураження печінки суттєво знижувались, а по завершенні стаціонарного етапу кардіореабілітації спостерігали майже повну ліквідацію таких проявів НАСГ як больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів і достовірно зменшення сонографічних розмірів печінки та малих печінкових ознак. Одночасно на 28-у добу лікування цільових значень АТ вдалося досягти у пацієнтів на ГКС(ІМ) без порушень функціонального стану печінки, тоді як у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ рівні АТ були дещо вищими за норму.

Неускладнений перебіг ІМ спостерігався лише у 9,4 % хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, у решти пацієнтів діагностували епістенокардитичний перикардит – у 38,8 % хворих основної групи та у 26,8 % пацієнтів групи порівняння, гостру аневризму лівого шлуночка – у 9,4 % пацієнтів хворих на Q-ІМ в поєднанні з НАСГ, ранню постінфарктну стенокардію спостерігали у 15,6 % хворих даної групи і в 5,7% хворих – без ФПП, що могло суттєво погіршувати прогноз у цих хворих. СН також достовірно частіше супроводжувала перебіг переднього Q-ІМ в поєднанні з НАСГ (88,9 %). Тобто, частота розвитку ускладнень залежала від наявності НАСГ і достовірно частіше виникала у хворих, які мали порушення функції

печінки. При цьому відмічено, що ефективність лікування також залежала від наявності чи відсутності у них НАСГ. Так, частота ускладнень на 10 добу лікування у групі без ФПП була суттєво меншою ніж у хворих з НАСГ, а на 28 добу запропонованого комплексного відновного та медикаментозного лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину суттєвої різниці між частотою ускладнень уже не спостерігали. Найбільш частими порушеннями ритму у хворих, які отримували запроповану комплексну терапію закономірно була помірна синусна тахікардія – у 18 (56,4%) пацієнтів та порушення провідності у вигляді атріовентрикулярної блокади I-II ступенів (у 12 хворих), при чому у 75 % – це були особи із ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ.

Серцева недостатність при ГКС(ІМ) зумовлена в першу чергу пошкодженням структури серця і супроводжується порушенням його основних функцій – скоротливості та розслаблення. При надходженні у стаціонар у більшості досліджуваних хворих на ГКС(ІМ), як основної, так і порівнюваної групи, спостерігалися ознаки ГСН (84,3 %), проте ступінь її вираженості залежав від наявності чи відсутності у хворих НАСГ. Так, ГСН I ступеня спостерігалася у 3 осіб, які не мали функціональних порушень печінки, II ст. – у 6 хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ та у 24 – з НАСГ, що склало відповідно 15 % та 75 %. ГСН III ст відмічена у 3 обстежених хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ. Динаміка зменшення вираженості СН в процесі комплексного лікування була більш значною у хворих на ГКС(ІМ) без НАСГ, так після 10-ї доби від початку лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих без ФПП спостерігалися поодинокі випадки (у 3 хворих) прояви ознак СН, тоді як серед хворих основної дослідної групи СН I-II ФК діагностували у 20 пацієнтів, а суттєве зменшення частоти СН відмічено лише до 28 доби – у 75 % хворих.

Описані клінічні прояви серцевої недостатності у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ у першу добу захворювання настають в результаті ремоделювання серця та розвитку систолічної та діастолічної дисфункції, про що свідчили збільшення КСОлш, ПЛП, зменшення УО і ФВ та порушення релаксації. В процесі лікування із застосуванням запропонованого

комплексного лікування на 10 добу відмітили тенденцію до зменшення КДОлш, КСОлш, ПЛП та суттєве зростання ФВ, УО, Е/А. По закінченню вказаного комплексного лікування достовірно покращувались показники, що характеризують скоротливість міокарда, зокрема суттєво зростали ФВ, УО та зменшувались КСОлш, ПЛП. Одночасно збільшувалась спроможність міокарда до розслаблення, зокрема збільшувався коефіцієнт Е/А, зменшувався КДРлш та КДОлш. Зауважимо також, що більш виражені зміни показників систолічної і діастолічної функції серця у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ у вихідному стані у пацієнтів з АГ в анамнезі після проведеного комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації суттєво нівелювались. ФВ після такого лікування достовірно покращувалась у хворих обох груп, проте у осіб без НАСГ вона була достовірно вищою. Тобто, застосований нами препарат впливав як на систолічну, так і діастолічну функцію серця[64, 169, 378, 386].

Покращення кардіогемодинаміки та вплив комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації приводили до суттєвого покращення функціонального стану печінки у хворих даної групи. Вже на 10 добу у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ дане лікування призводило до достовірного зниження рівня білірубіну, активності АлАТ, γ -ГТП і ЛФ, що свідчило про зменшення вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів у цих хворих. Одночасно, суттєво зростала концентрація альбуміну, що свідчило про покращення синтетичної функції печінки. У групі порівняння спостерігали лише достовірне зменшення активності АсАТ. При цьому зауважимо, що вираженість ГСН суттєво впливала на ступінь змін усіх показників, що характеризують функціональний стан печінки, особливо у хворих на ГКС(ІМ) з елевацією сегмента ST в поєднанні з НАСГ, у цих пацієнтів спостерігали більш суттєву вираженість холестатичного та цитолітичного синдромів з одночасним зниженням білковоутворюючої функції печінки. Більше того, у частини таких хворих(34,8%) не вдалося досягти нормалізації функціонального стану печінки після запропонованого курсу лікування.

Перспективним завданням даного дослідження було уточнити особливості змін показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) при його ізольованому та коморбідному перебігу(в поєднанні з НАСГ), а також дослідити терапевтичну ефективність комплексного впливу на ендотеліальну дисфункцію судин L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації. Встановлено, що у вихідному стані функціональний стан ендотелію за показниками ендотеліну-1 та концентрацією нітратів і нітритів в плазмі крові як у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ, так і без морфо-функціональних порушень печінки, був суттєво порушений: рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ був в 2,1 рази вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. В наступні 10 діб стаціонарного етапу медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у пацієнтів цієї групи активність ET-1 знижувалась на 33,3 % ($P < 0,05$), а після одномісячного лікування його активність достовірно знижувалась ще на 43 % і досягала рівня осіб контрольної групи та у пацієнтів на ГКС(ІМ) без ФПП.

Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту(на 45%), що також могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів, а застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у пацієнтів цієї групи суттєво підвищувало їх рівень вже до 10 доби лікування і відновлювало до референтної норми протягом місяця. У хворих на ГКС(ІМ) без морфо-функціональних порушень печінки в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії та кардіореабілітаційних заходів не спостерігалось достовірного відновлення вмісту в крові ET-1 та метаболітів оксиду азоту. Загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 19 % нижчою референтного показника($P < 0,05$). Тобто, застосування кардіореабілітації та комплексної медикаментозної терапії з включенням L-

аргініну та L-карнітину у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 та підвищенню концентрації нітритів і нітратів в плазмі крові цих пацієнтів. Отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність широкого впровадження запропонованої медикаментозної терапії для відновлення виявлених порушень ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ.

Аналізуючи динаміку показників ліпідного обміну та активності ПОЛ /АОЗ в процесі лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину відмічено суттєве зниження їх рівня у цих хворих на 10 добу та наближення до норми до 28 доби лікування. При цьому у хворих з НАСГ вихідні показники були достовірно вищими, але під впливом комплексної терапії активність АОС захисту достовірно зростала у всіх хворих вже на 10 добу лікування. Тож слід відмітити, що застосування L-аргініну та L-карнітину мало позитивний ефект для зменшення рівня ПОЛ та активації ферментів АОСЗ у хворих досліджуваних груп, що сприяло відновленню функціонального стану не лише печінки, але й ендотелію судин[14, 30, 64, 176, 210, 221, 367, 408].

Позитивному клінічному ефекту у хворих на ГКС(ІМ) з порушеннями функціонального стану печінки сприяло і суттєве зниження показників активності системного запального процесу, зокрема, концентрації СРБ, рівня α -ФНП, ШОЕ, фібриногену, у процесі запропонованого лікування та кардіореабілітації. При цьому слід відмітити, що у хворих на ГКС(ІМ) з НАСГ були достовірно вищі значення СРБ, α -ФНП ШОЕ, лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів, ніж у групі порівняння, на всіх етапах дослідження. Це свідчить про достовірно більш значну активацію системної запальної відповіді у хворих зі зміненою функцією печінки. По закінченні стаціонарного курсу лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих основної дослідної групи суттєво знижувалися ШОЕ, вміст паличкоядерних нейтрофілів, лейкоцитів та фібриногену, але при цьому показники лейкоцитозу, ШОЕ, ФНП-

а та СРБ були значно вищими за норму та аналогічні дані у хворих групи порівняння. У пацієнтів без порушень функції печінки після проведеного лікування показники активності системної запальної відповіді несуттєво відрізнялися від норми.

Підсумовуючи отримані результати, слід зауважити, що при застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ досягнуто вираженої позитивної динаміки клінічних проявів не лише основного захворювання, а й ураження печінки. Застосована програма терапії зумовлювала значне підвищення активності ферментів АОСЗ з відповідним пригніченням перекисних процесів, зменшення активності системного запального процесу, нормалізувала функціональну здатність ендотелію судин. При цьому більш виражений клінічний ефект спостерігали у осіб молодого віку, з ГКС(ІМ) без елевації сегмента ST та неускладненим перебігом ІМ.

Вищенаведені позитивні клінічні результати нашого дослідження в цілому співпадають з даними літератури [30, 64, 169, 319]. При цьому позитивні клінічні ефекти отримали в більшості проведених випробуваннях і дискусії йдуть лише щодо визначення оптимальної дози препарату та можливості комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з коморбідною патологією [145, 158, 169]. Так В. Bednarz et al. [228] встановили підвищення здатності переносити фізичні навантаження у пацієнтів із стабільною стенокардією та застійною СН II-III ФК після перорального прийому 9 г/добу L-аргініну протягом 7 днів. В іншому РКД автори досягли клінічного ефекту (зниження значних клінічних подій на 24 %) у хворих на ІМ з елевацією сегменту ST при прийомі L-аргініну в дозі 3,0 тричі на добу протягом 30 днів. J. George et al. [277], дослідивши пацієнтів з нестабільною стенокардією, яким проведено ПКВ зі стентуванням, виявили зниження ознак системного запального синдрому і маркерів оксидативного стресу при терапії L-аргініном у дозі 6 г/добу протягом місяця. В.А. Слободським [169] проведено дослідження ефективності L-аргініну (тівортину) в дозі 4 г/добу у 38 хворих на стенокардію і

досягнуто покращення функції ендотелію, толерантності до фізичних навантажень та якості життя. Грунтуючись на вищенаведених та інших дослідженнях було встановлено, що L-аргінін у дозі менше 4 г/добу здійснює в основному гепатопротекторний ефект, а в більш високих дозах (понад 4,2 г/добу) проявляє і кардіоцитопротекторні властивості [30, 158, 207].

Щодо дози L-карнітину, яка б забезпечувала енергетичні потреби міокарда, то думки дослідників більш однакові. Так, показано, що рівень L-карнітину в міокарді знижується при різних формах ІХС, ГКС(ІМ) і серцевій недостатності [370, 375, 387, 394], а вживання L-карнітину в дозі 2 г/добу генерує позитивний клінічний ефект при ГКС(ІМ) [159, 294, 367, 386, 395]. При цьому підкреслюється, що антиангінальний і антиішемічний ефекти L-карнітину не пов'язані зі змінами артеріального тиску і частоти серцевих скорочень [225, 248, 298], а зумовлені лише покращенням метаболізму міокарда і збереженням запасів АТФ в період ішемії. Так, А. Rebuzzi і співав. [367] виявили, що введення L-карнітину протягом 8 годин після появи симптомів ГКС зменшує поширеність зони некрозу(ішемії) та попереджує патологічне ремоделювання лівого шлуночка і, за результатами РКД CEDIM(2005), знижує летальність та частоту розвитку серцевої недостатності на 3,6 % [294].

Отже, дані наукової літератури та результати наших досліджень свідчать, що комбінація амінокислоти L-аргініну в дозі 4,2 г/добу та аміну L-карнітину в дозі 2,0 г/добу може успішно використовуватись як кардіо-ендотеліо-протекторний метаболічний засіб при поєднаній серцевій та печінковій патології, коли необхідно одночасно підвищити енергозабезпеченість кардіоміоцитів, гепатоцитів та відновити ендотеліальну функцію судин організму.

Отримані нами результати апробації ефективності комплексного лікування хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні проведення індивідуально адаптованої програми кардіореабілітації, дозволяють запропонувати наступний діагностично-лікувальний алгоритм для таких коморбідних пацієнтів (рис. 6.1).



Рисунок 6.1 – Алгоритм тактики післяопераційного (ПКВ зі стентуванням) медикаментозного та кардіореабілітаційного лікування хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та з урахуванням функціонального стану печінки

Суть його полягає в тому, що усім хворим на ГКС(ІМ) необхідно проводити додаткові обстеження для діагностики наявності чи відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу, стеатогепатиту) визначати функціональний стан печінки. Пацієнтам, у яких діагностують дані коморбідні захворювання і виявляють порушення функціонального стану печінки, необхідно додатково визначати стан системи ПОЛ/АОЗ та ступінь ендотеліальної дисфункції. У разі надмірної активації ПОЛ та пригнічення САОЗ та/або порушення ендотеліальної функції судин до стандартної(протокольної) медикаментозної терапії слід включати антиоксидантний і кардіо- гепатоцитопротекторний препарат тіворель, який нормалізує ендотеліальну функцію судин та забезпечує енергетичний обмін в кардіо- та гепатоцитах.

Отриманий клінічний ефект та покращення функціонального реабілітаційного класу пацієнта за рахунок зниження частоти життєзагрозливих ускладнень гострого періоду ГКС(ІМ), в т.ч. реперфузійного синдрому, на фоні підвищення скоротливої функції серця та відновлення функціонального стану печінки, дозволяє своєчасно розпочати і адекватно розширяти індивідуально-адаптовану програму фізичної кардіореабілітації в ранньому післяопераційному (вже в першу добу після ПКВ зі стентуванням) періоді, що дає змогу не лише підвищити безпосередню ефективність лікування таких пацієнтів, але й забезпечує кращий прогноз.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування та кардіореабілітації гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом шляхом диференційованого застосування індивідуально-адаптованої програми фізичної реабілітації та комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори прогресування даних патологічних процесів – порушення функціональної здатності печінки, параметрів центральної та периферичної гемодинаміки, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системної запальної відповіді, які лежать в основі даної коморбідної патології.

1. Особливістю клінічного перебігу інфаркту міокарда при поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом є достовірно більша частота і комбінація таких факторів ризику коморбідної патології як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, надлишкова маса тіла та атерогенна дисліпідемія. У цих пацієнтів відмічено в 1,78 разу частіше багатосудинне ураження вінцевих артерій та більш пізню діагностику ГКС і їх госпіталізацію (на 2,47±0,26 годин), що супроводжувалось суттєво виразнішими ($p < 0,05$) розладами ремоделювання і параметрів систоло-діастолічної функції серця (збільшення КСО, КДО, IVRT, DT і зниження ФВ, E, E/A) та частішим розвитком таких ускладнень як серцева недостатність (на 46,7 %), аневризма лівого шлуночка (на 4,9 %), епістенокардитичний перикардит (на 21,8 %), порушення ритму і провідності (синусної тахікардії на 38,3 %, екстрасистолії на 30,9 %, пароксизмів фібриляції передсердь на 5,6 % та а/в-блокад на 12,3 %).

2. Виявлені порушення центральної та периферичної гемодинаміки в гострому періоді інфаркту міокарда неминуче призводять до прогресування порушень білковосинтезуючої, дезінтоксикаційної, енергозабезпечуючої функції печінки, обміну ліпідів та одночасної надмірної активації процесів

переокиснення ліпідів(на 26 %) на фоні пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту(на 27 %), що супроводжується виразною ендотеліальною дисфункцією судин(активність ендотеліну-1 зростала на 52,6 %, а концентрація нітратів/нітритів знижувалась на 52,0 %) і активацією системної запальної відповіді(рівень СРП зріс на 11,2 %, ТНФ- α на 14,4 % і фібриногену на 17,1 %), які поглиблюють патологічні процеси як в серці, так і в печінці. Так, в гострому періоді хвороби у пацієнтів дослідної групи астено-вегетативний синдром діагностується у 94,3 %, диспепсичний – у 80,0 %, синдромом малих печінкових ознак – у 82,8 %, збільшення печінки, її болючість та ущільнення – у 94,3 %, а їх клініко-лабораторні прояви корелюють із параметрами кардіогемодинаміки (ФВ, УО, КДРлш, КДОлш, КСОлш, А, IVRT, DT) ($r=0,383-0,764$), що обґрунтовує своєчасне призначення адекватної терапії.

3. Застосування курсу стандартного(протокольного) медикаментозного та реабілітаційного лікування інфаркту міокарда після ПКВ зі стентуванням дозволяє досягнути позитивного результату лише у хворих з неускладненим перебігом хвороби і без стеатогепатиту. У пацієнтів з відстроченим проведенням ПКВ(понад 6 годин), розвитком обширного Q-інфаркту міокарда та наявністю стеатогепатиту з дисфункцією печінки під впливом такої терапії не досягнуто нормалізації як клінічного перебігу основної хвороби, так і відновлення функціонального стану печінки, про що свідчили високі показники активності ПОЛ, системного запального синдрому, виражена ендотеліальна дисфункція, наявність синдромів ураження печінки і гемодинамічних порушень (зниження ФВ, УО, Е, Е/А та збільшення КДРлш, КДОлш, КСОлш, А, ПЛП) і після лікування. У таких хворих діагностують достовірно вищу частоту ускладненого перебігу інфаркту міокарда та залишаються передумови до прогресування і розвитку ускладнень, що відстрочувало та обмежувало об'єм кардіореабілітаційних заходів.

4. Включення в терапію хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом комплексного препарату L-аргініну та L-

карнітину забезпечує покращення клінічного перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) за рахунок їх кардіо- та гепатопротекторної дії, що проявилось відновленням ендотеліальної функції судин (активність ендотеліну-1 знизилась на 33,3 %, а рівень нітратів/нітритів в плазмі крові зріс на 31,1 %), покращенням скоротливої функції серця (збільшення ФВ на 3,1 %), зниженням проявів системного запального синдрому і нормалізацією функціональної здатності антиоксидантних систем захисту організму (зниження СРП на 43,7 %, ТНФ- α на 22,6 %, фібриногену на 9,3 %, МДА на 34,9 %, підвищення активності СОД на 24,3 % та SH-груп на 55,7 %), що в кінцевому результаті покращувало перебіг даної коморбідної патології серця і печінки.

5. Показаннями для призначення лікування комплексним препаратом L-аргініну та L-карнітину хворих на ГКС(ІМ) є діагностика наявності неалкогольного стеатогепатиту з клінічними або лабораторно-інструментальними проявами порушень функціонального стану печінки (гіпертригліцеридемія, активація ПОЛ на фоні пригнічення САОЗ, підвищення рівня АлАТ, АсАТ та γ -ГТП) та ендотеліальної дисфункції за активністю ендотеліну-1 і концентрацією нітратів/нітритів в плазмі крові. І лише після нормалізації цих параметрів та відсутності життєвоzagрозливих ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда, в т.ч. реперфузійного синдрому, доцільно розпочинати і адекватно розширяти індивідуально-адаптовану програму фізичної кардіореабілітації в ранньому післяопераційному періоді (вже в першу добу після ПКВ зі стентуванням).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивізації клінічного стану хворих на гострий коронарний синдром(інфаркт міокарда) та диференційованого призначення адекватних кардіореабілітаційних і лікувальних заходів рекомендується використовувати запропонований діагностично-лікувальний алгоритм, який передбачає, крім загальноприйнятого клінічного обстеження пацієнта, визначення показників кардіогемодинаміки, ступеня ендотеліальної дисфункції, активності перекисного окиснення ліпідів, маркерів системного запального процесу та функціонального стану печінки:

2. Для досягнення швидшого і більш повного відновлення функцій міокарда у хворих на ГКС(ІМ) в поєднанні з НАСГ та порушеннями функціонального стану печінки і вираженими змінами параметрів окисно-відновної рівноваги та ендотеліальної дисфункції судин, доцільним є включення в медикаментозне лікування комплексного препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у дозі по 4,2 г L-аргініну і 2,0 г L-карнітину в 100 мл розчинника, внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів.

3. У хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та порушеннями функціонального стану печінки доцільно розпочинати і адекватно розширяти індивідуально-адаптовану програму фізичної кардіореабілітації в ранньому післяопераційному періоді (вже в першу добу після ПКВ зі стентуванням) лише після нормалізації вищевказаних параметрів кардіогемодинаміки і метаболізму та при відсутності життєвозагрозливих ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда, в т.ч. реперфузійного синдрому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авни ХМ Атман. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца. [Автореф. дис. к. мед. н]. Харьков; 2013. 21 с.
2. Азизов ВБ, Антонюк ИВ, Бараненко АВ, и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: сравнительный анализ 2014-2015 гг. Региональные реперфузионные сети в Украине – динамика развития. Серце і судини. 2016;3:14-34.
3. Амбалов ЮМ, Алексеева НН, Терентьев ВП. Сердечно-сосудистая система у больных хроническим гепатитом С. Успехи современного естествознания. 2008;5:73.
4. Амосова ЕН, Запорожец ОБ. Влияние раннего ремоделирования левого желудочка на состояние его систолической и диастолической функции у больных с острым инфарктом миокарда в динамике госпитального периода. Укр. кардиол. журн. 2010;1:17-20.
5. Амосова КМ, Запорожець ОБ. Раннє ремоделювання лівого шлуночка («EXPANSION») при гострому інфаркті міокарда: клінічне значення і вплив на морфофункціональний стан міокарда. Галицький лікарський вісник. 2010;8(2):15-7.
6. Амосова КМ, Сиченко ЮО, Руденко ЮВ, та ін. Резолюція сегмента ST після первинних перкутаних коронарних втручань: частота досягнення, клінічне значення і незалежні предиктори. Укр. кардіологічний журнал. 2016;6:25-31.
7. Амосова КМ, Чоп'як ВВ, Рокита ОІ. Показники системного запалення у хворих з гострим інфарктом міокарда, ускладненим ранньою постінфарктною стенокардією. Укр. мед. часопис. 2009;3(47)V/VI:90-2.
8. Анохина ГА, Харченко ВВ, Коруля ІА, и др. Инсулинорезистентность, ее роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом, пути коррекции. Гастроентерологія. 2014;3:79-83.
9. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Красницкий ВБ. Новые подходы к реоби-

литации и вторичной профилактики у больных, переносших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиология, 2015;55(12):5-11.

10. Аронов ДМ. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС. Русский мед.журн. 2012;4:1-7.

11. Бабак ОЯ. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2010;4(54):8-16.

12. Базилевич АЯ. Неалкогольний стеатогепатит як новий фактор розвитку ішемічної хвороби серця. ScienceRise. 2015;10/3(15):171-5.

13. Барабаш ОЛ, Кашталап ВВ, Каретникова ВН. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007;2:28-33.

14. Барна ОМ, Сірик ВО, Гдирия ОВ. L-аргінін: нові можливості застосування. Ліки України. 2018;3(219):24-8.

15. Батушкін ВВ. Гострий інфаркт міокарду у хворих похилого та старечого віку: клінічні особливості, гемокоагуляційні, ендотеліальні, прозапальні порушення та їх корекція [Автореф. дис. ... д. мед. н.]. Київ; 2009. 21 с.

16. Батушкін ВВ. Цитопротекція при гострому інфаркті міокарда після відкриття інфаркт-залежної артерії: нові горизонти. Ліки України (Medicine of Ukraine). 2017;8(214):33-40.

17. Башкірова Л, Руденко А. Біологічна роль деяких есенціальних макро- та мікроелементів (огляд). Ліки України. 2004;10:59-65.

18. Бедзай АО. Нестабільна стенокардія у жінок-курців: особливості клінічного перебігу та фармакотерапії. [Автореф. дис. к. мед. н.]. Львів; 2019. 24 с.

19. Безродний АБ. Рання систолічна дисфункція лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда: клінічне значення, патофізіологічні механізми та ефективність лікування з включенням β-адреноблокаторів із різними фармакологічними властивостями [Автореф. дис. ... к. мед. н.]. Київ; 2009. 22 с.

20. Бейшенкулов МТ, Баитова МТ, Савченко ЖВ, Балтаев ТБ. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных передним инфарктом

миокарда и медикаментозная профилактика застойной сердечной недостаточности. РКЖ. 2013;4(42):49-54.

21. Березин АЕ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. Укр.мед.часопис. 2015;№5(109):50-4.

22. Бизенкова МН. Общие закономерности метаболических расстройств при гипоксии разного генеза и патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции [Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.16]. Саратов: Саратов. госуд. мед. ун-т; 2008. 21 с.

23. Бідзіля ПП. Дисфункція ендотелію, стан агрегації тромбоцитів та гемодинамічні зміни у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю [Автореф. дис. ... к. мед. н.]. Дніпро. 2007. 20 с.

24. Бідзіля ПП. Стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на Q- інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю. Український кардіологічний журнал. 2011;5:155.

25. Близнецова ГН. Пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени [Автореф. дисс.... канд.. биол. наук.]. Москва. 2007. 18 с.

26. Боднар ПМ, Михальчишин ГП, Кобиляк НМ. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування. Ендокринологія. 2012;17(1):94-101.

27. Бойко ВВ. Клініко-патогенетичні і генетичні аспекти обґрунтування метаболічних порушень та оптимізації їх корекції при артеріальній гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом типу 2. [Автореф. дис.. к. мед. н.]. Тернопіль; 2019. 21 с.

28. Бочар ОМ. Оцінка стану жирової інфільтрації печінки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ожирінням. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014;2:64-8.

29. Буеверов АА. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени. РЖГГК. 2012;4:21-5.

30. Вакалюк ИП. Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией. Здоровье Украины. 2016;4:50-3.

31. Вакалюк П, Вірстюк НГ. Ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектру крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу. Львівський клінічний вісник. 2018;1(21)-2(22):14-9.

32. Вакалюк П. Вплив поєданого перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та неалкогольної жирової хвороби печінки на якість життя пацієнтів після реваскуляризаційних втручань. Буковинський медичний вісник. 2016;20,4(80):34-8.

33. Вакалюк П. Стабільна ІХС на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки: клініко-патогенетичні особливості, прогнозування перебігу та диференційований підхід до антитромботичної та непаатопротектоної терапії. [Автореф. дис.. к. мед. н]. Львів; 2018. 36 с.

34. Вакалюк ПП, Іжицька НВ, Бичков МА. Патогенетичні та клінічні передумови розвитку дисфункції міокарда при цирозі печінки (огляд літератури). Український бальнеологічний журнал. 2005;3(4):42-6.

35. Ванин АФ. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник РАМН. 2008;4:3-5.

36. Ватутин НП. С-реактивный белок и атеросклероз. Український кардіологічний журнал. 2015;1:110-5.

37. Венгеровский АИ. Фармакологические подходы к регуляции функции печени. Бюллетень сибирской медицины. 2012;1:25-9.

38. Визе-Хрипунова МА, Пащенко ИГ, Денисов АА, Григорьев МЮ, та. Кардиогемодинамические нарушения у больных циррозом печени и их коррекция ингибиторами АПФ. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015;26:70.

39. Викентьев ВВ. Ишемия миокарда и нарушение диастолической

функции левого желудочка. Рус.мед.журн. 2010;8(2):218-22.

40. Викторов ВА. Роль витаминов в метаболической терапии поврежденных миокарда. Науч.-практ. журн. для врачей «Практическая ангология». 2008;2(1):3-10.

41. Вірстюк НГ, Вакалюк П. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на ліпідний обмін у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г.О. Бабенка; 2017 жовт. 26-27; Івано-Франківськ; 2017, с. 27.

42. Вірстюк НГ, Вакалюк П. Вплив способу життя на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Укр. мед. часопис. [Інтернет]. 2017;2(118)–III-IV. Доступно на: <https://www.umj.com.ua/article/106041/vpliv-sposobu-zhittya-na-perebig-nealkogolnoyi-zhirovoyi-hvorobi-pechinki-u-patsiyentiv-zi-stabilnoyu-ishemichnoyu-hvoroboyu-sertsya>.

43. Волков ВИ, Исаева АС. Рациональная статинотерапия: точка зрения. Рациональна фармакотерапія. 2018;1(46):5-12.

44. Волков ВИ. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение. Лікування та діагностика. 2002;2:13-22.

45. Воронцова НЛ, Бернс СА, Барбараш ОЛ. Свободнорадикальное окисление и миокард. М.: Кемерово; 2006. 159 с.

46. Гавриленко ТИ, Рыжкова НА, Довгань НВ, Якушко ЛВ, Михалкина ОА. Участие иммунных факторов в патогенезе острого коронарного синдрома [Інтернет]. Доступно на: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2009/1D/theses1.htm

47. Гавриленко ТІ, Слободський ВА, Корніліна ОМ, та ін. Цитокінпродукуюча властивість мононуклеарних клітин та рівень ендотеліну в плазмі крові у хворих на стабільну стенокардію напруження. Укр. мед. часопис. 2012;2(88):134-6.

48. Гаврилюк ЕВ, Конопля АИ, Михин ВП. Использование цитопротекторов в иммуномодулирующей терапии больных острым инфарктом миокарда. Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». 2013;2:109-15.

49. Гаврилюк СО, Чекман ІС, Горчакова НО, Іванов СВ, Олійник СА, Барабой ВА. Роль оксидативного стресу в патогенезі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Укр. біохімічний журнал. 2005;77(6):16-23.

50. Гандзюк ВА, Дячук ДД, Кондратюк НЮ. Динаміка захворюваності і смертності внаслідок хвороб системи ковообігу в Україні (регіональний аспект). Вісник проблем біол. і мед. 2017;2(136):319-22.

51. Гафаров ВВ, Благинина МЮ. Смертность от острого инфаркта миокарда. Кардиология. 2005;5:49-51.

52. Гетьман ОИ, Гирич ВВ. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией. Укр. терапевт. ж. 2011;3:89-92.

53. Глушко ЛВ, Сулима ВС, Скрипник ЛМ. Порухення ліпідного обміну та судинно-тромбоцитарного гемостазу при різних формах перебігу стенокардії. Галицький лікарський вісник. 2016;3:16-9.

54. Голубчиков МВ. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 рік. МОЗ України. ДЗ «Центр медичної статистики» 5 [Інтернет]. 2016. Доступно на: http://medstat.gov.ua/file/PDF_dov/02.pdf

55. Гонський ЯІ, редактор. Біологічна хімія: лабораторний практикум. Тернопіль: Укрмедкнига;2001. 288с.

56. Горбась ІМ, Барна ОМ, Сакалош ВЮ, та ін. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів. Ліки України. 2010;1:4-9.

57. Горбась ІМ. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. Здоров'я України [Інтернет]. 2015. Доступно на: <http://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcyu-epdemologiya--statistika>

58. Горбунов НВ. Определение стабильных метаболитов оксида азота по Гриссу в биологическом материале. Бюлл. Эксперим. биол. и мед. 1995; 7:40-48.

59. Грацианский НА. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными («традиционными») факторами, причем одинаковыми во

всём мире. 2004;10:79-82.

60. Дзяк ГВ, Коваль ЕЛ. Атеросклероз и воспаление. Проблемы старения и долголетия. 1999;3:316-26.

61. Дегтярева И, Козачок М, Куц Т, Осьодло Г. Гепатопротекторна терапія хронічних дифузних захворювань печінки. Ліки України. 2009;11:100-3.

62. Денисов АА. Оценка функции левого и правого желудочков с позиций структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения. Вестник новых медицинских технологий. 2007;XIV(2):30-2.

63. Денисюк ВІ, Ковальчук ОВ, Денесюк ОВ. Ендотеліальна функція судин при ішемічній хворобі серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Практ. ангіологія. 2008;6(17):26-9.

64. Диниколантонио Дж, Лави КДж, Фарес Х, Менезес АР, Окиф Дж Х. L-карнитин для вторичной профилактики ССЗ: систематический обзор литературы и метанализ. РМЖ. 2013;12:651-6.

65. Динник НВ, Свінціцький АС, Соловйова ГА. Модифікація способу життя шляхом підвищення фізичної активності пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Клін. та експерим. патологія. 2016;XV,3(57):34-8.

66. Долженко ММ, Базилевич АЯ, Лимар ЮВ, та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця. Ліки України. 2011;8(154):73-7.

67. Долженко ММ, Базилевич АЯ, Носенко НМ. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження. Укр. кардіол. журнал. 2011;2:67-70.

68. Долженко МН, Шипулин ВП, Соколова ЛК. Роль энтеросорбции в гиполипидемической терапии у больных с неалкогольным стеатогепатитом и сопутствующими ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа. [Интернет]. Доступно на: <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-5470/article-5622/>

69. Драпкина ОМ, Задорожная ОО, Ивашкин ВТ, Манухина ЕБ, Малышев ИЮ. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда.

2010;3:19-23.

70. Драпкина ОМ, Маевская МВ, Либет ЯА, Тутнов ДА, Руденко КС, Ляпон ДО, и др. Ишемическая гепатопатия и фульминантная печёночная недостаточность у больных с синдромом малого выброса. РЖГТК. 2003;5:87-91.

71. Дубровінська ТВ. Оптимізація гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. [Автореф. дис]. Івано-Франківськ; 2015. 23 с.

72. Ельський ВН, Ватутин НТ, Калинкина НВ, и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосуд. заболеваний. Журн. АМН України. 2008;14:51-62.

73. Журавлева ИА, Мелентьев ИА, Виноградов НА. Роль оксида азота в кардиологии и гастроэнтерологии. Клини. мед. 2017;4:18-21.

74. Журавлева ЛВ, Огнева ЕВ. Преимущества и недостатки современных методов диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Укр. мед. часопис. 2014;10(92):19-21.

75. Журавльова АК. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу і ожиріння. Ліки України. 2012;7(163):16-20.

76. Зайченко ОЕ. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2014;1:130-6.

77. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Хронические диффузные заболевания печени сочетанной этиологии: подходы к лечению с позиций доказательной медицины. Здоров'я України. 2011;11-12:50-1.

78. Зербіно ДД, Соломенчук ТМ, Скибчик ВА. Інфаркт міокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу. Укр. кардіол. журн. 2014;4:89-94.

79. Зербіно ДД, Соломенчук ТМ, Скибчик ВА. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі). Укр. кардіол. журн. 2013;1:14-20.

80. Зяблов ЮИ, Округин СА, Орлова СД. Возникновение, течение и ближайший исход острого инфаркта миокарда у мужчин и женщин. Клинич.

медицина. 2011;11:26-8.

81. Іжицька НВ. Клініко-гемодинамічні закономірності медикаментозної корекції дисфункції міокарда у хворих на алкогольний цироз печінки. [Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.36.]. Івано-Франківськ; 2009. 21 с.

82. Ілащук ТО. Корвітин у лікуванні пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим гострою лівошлуночковою недостатністю. Буковинський медичний вісник. 2007;11(2):48-50.

83. Іркін ОІ. Рання постінфарктна дилатація порожнини лівого шлуночка: причини виникнення та можливості профілактики. [Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.11.]. Київ; 2005. 40 с.

84. Какулія МШ. Распространенность ИБС у лиц с факторами риска ее развития. Клинич. медицина. 2011;7:25-8.

85. Калачник ДМ. Матриксна металопротеїназа та інші маркери запалення при ішемічній хворобі серця в динаміці лікування статинами. [Автореф. дис. ... к. мед. н.]. Харків; 2007. 17 с.

86. Калюжин ВВ, Тепляков АТ, Соловцев МА. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Терапевтический архив. 2012;12:15-8.

87. Карлинская ЕГ. Клинические и патогенетические аспекты ремоделирования миокарда в остром периоде инфаркта миокарда. [Автореф. дис... канд. мед. наук]. Харьков: 2012. 23 с.

88. Карпищенко АИ. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Санкт-Петербург: Интермедика; 2001. 124 с.

89. Катеренчук ІП, Циганенко НВ. Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування й профілактика. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2017. 256 с.

90. Катеринчук ІП. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря. Ліки

України. 2014;7-8(184-184):43-6.

91. Кацюба ЮВ. Особливості ремоделювання лівого шлуночка та стан ендотеліальної функції у хворих на ішемічну хворобу серця після аортокоронарного шунтування та стентування коронарних артерій. [Автореф. дис. к.мед.н]. К; 2010. 24с.

92. Кинзерская МЛ. Взаимосвязь ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристикам печени при хронической сердечной недостаточности. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016;6:65-70.

93. Кисельов СМ. Дисфункція ендотелію, зміни добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки у хворих на ГКС без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією та їх медикаментозна корекція. [Автореф. дис.. к. мед. н]. Запоріжжя; 2005. 22 с.

94. Клименко ВІ, Денисенко ІМ. Актуальні питання організації медичної реабілітації кардіологічних хворих у сучасних умовах. Україна. Здоров'я нації. 2010;2(14):79-83.

95. Князькова ІІІ. Динамика ендотеліальних факторів и предсердного натрийуретического пептида у больных острым инфарктом миокарда. Вісник ;Вінницького державного медичного університету. 2013;7(2/1):408-10.

96. Князькова ІІ. Клініко-гемодинамічні, патогенетичні механізми розвитку післяінфарктної дисфункції лівого шлуночка та можливість її фармакологічної корекції [Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.11.]. Харків; 2007. 23 с.

97. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Укр. кардіол. ж. 2016;3:5-14.

98. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні (посіб.). Київ: «Національний науковий центр інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска»; 2018. 216 с.

99. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС, редактори. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та

лікування. К.:Моріон; 2016. 192 с.

100. Коваленко ВМ. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому. Укр. кардіол. журнал. 2015;2:9-16.

101. Коваленко ВМ. Медико-соціальні аспекти хвороб кровообігу: Аналітико-статистичний посібник. Київ; 2009. 146 с.

102. Корнева ВА. Особенности липидного обмена у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Клиническая медицина. 2015;2:44-7.

103. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лаборат. дело. 1989;7:8-10.

104. Кравченко ВВ, Соколов ЮМ, Талаєва ТВ, та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST. Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 року. [Інтернет]. 2016. Доступно на: http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/%D0%A3%D0%9A%D0%9F%D0%9C%D0%94_NSTEMI_04.03.16.pdf

105. Кравченко ВВ, Соколов ЮМ, Талаєва ТВ. Уніфікований клінічний протокол "Стабільна ішемічна хвороба серця". Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року. [Інтернет]. 2016. Доступно на: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf

106. Кравчун ПГ, Шевченко ОС, Ярмиш НВ. Функція печінки і прогресування хронічної серцевої недостатності. Сучасна гастроентерологія. 2005;5(25):44-7.

107. Кресюн ВВ. Механізми стрес-індукованих уражень печінки [Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.04.]. Харків; 2002. 18 с.

108. Кузьминова НВ, Серкова ВК. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью. Укр. терапевт. ж. 2008;2:21-7.

109. Куликов ВЕ. Системные изменения гемодинамики у больных с

хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии [Автореф. дис... д. мед. н: 14.00.05]. В-Новгород; 2008. 42с.

110. Кульчицька ТК, Грузева ТС, Слабкий ГО, та ін. Особливості захворюваності дорослого населення України на хвороби системи кровообігу. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. 2011;2:34–8.

111. Курашвили ЛВ, Ушакова СВ, Болотов ВИ, Олейников ВЭ. Свободнорадикальное перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при остром инфаркте миокарда (обзорная статья). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2016;1:159–175. 200

112. Курашвили ЛВ., Васильков ВГ. Липидный обмен при неотложных состояниях. Пенза; 2008. 198 с.

113. Лазебник ЛБ, Ильченко ЛЮ. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты). Клин. геронтология. 2007;1:3–8.

114. Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Беленков ЮН. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2010;7:48–61.

115. Летік ІВ. Метаболічні порушення печінки у хворих на ішемічну хворобу серця. Експериментальна і клінічна медицина. 2005;2:89–92.

116. Липовецкий БМ, Чураков ГА. Клиническая оценка сниженного и повышенного уровня ЛПВП в плазме крови. Кардіол. 2011;3:33–5.

117. Лиховський ОІ, Середюк ВМ. Особливості протікання гострого інфаркту міокарда у хворих із супутньою гепатобіліарною патологією. Зб. Наук. праць Київської мед. акад. післядипл. освіти ім П. Л. Шупика. 2010;9(2):306-10.

118. Лиховський ОІ. Ураження серцево-судинної системи у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки. Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Укр. військ.-мед. акад. Київ. 2016;15:258-63.

119. Лишнеvский В.Ю. Эндотелиальная функция и возраст. Врачебная практика. 2003;4:5-10.

120. Лукашенко ЛВ. Особенности изменений структуры и функции левого желудочка у больных, перенёсших инфаркт миокарда. Вестник

неотложной и восстановительной медицины. 2015;8(4):550-2.

121. Лутай МИ, Голикова ИП, Слободской ВА. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. [Интернет]. 2007. Доступно на: http://www.rql.com.ua/cardio_j/2007/5/lutay.htm

122. Лутай МИ. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Укр. кардіол. журн. 2014;1:22-34.

123. Лутай МІ, Бучаєнко ВВ, Моїсеєнко ОІ, Муштенко ЛО, Слободський ВА. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. Укр. кардіол. ж. 2011;4:96-107.

124. Лядошук ВА, Денисенко АД. Содержание асимметричного диметил-аргинина в плазме крови больных ИБС. Мед. академ. ж. 2011;11(1):30-3.

125. Малая ЛТ, Корж АН, Балковая ЛБ. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Форсинг; 2000. 432 с.

126. Малышев ИЮ, Манукина ЕБ. Стресс, адаптация и оксид азота. Биохимия. 2008;17:992-1006.

127. Марков ХМ. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота. Кардиол. 2011;3:86-94.

128. Махнов НА. Эндотелиальная дисфункция: значение при атеросклерозе и методы ее определения. Труды 1Междунар. Научн. Конфер. Кардиохирургия и ангиология. С-Птб.; 2003, с.110-113.

129. Мета Ш. Острый инфаркт миокарда. Кардиология. 2012;1:111-20.

130. Михалкина НИ. Состояние перекисного окисления липидов при гипокинезии и других видах стресса. [Интернет]. 2010. Доступно на: www.kaznu.kz/content/files/pages/folder261/Mihalkina.doc

131. Михно ЛЕ, Бабов КД, Колесник ЕА, Фисенко ЛИ. Санаторный этап реабилитации больных ИБС. В: Бобров ВА, Следзевская ИК, редакторы. К: Здоровье; 1995, с. 90-101.

132. Мітченко ОІ, Лаврик АС, Романов ВЮ, та ін. Чинники серцево-судинного ризику у хворих з морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, не медикаментозної і хірургічної корекції. Серце і судини. 2013;2:98-105.

133. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Глубчиков МВ. Біостатистика. К: Книга Плюс; 2009. 184 с.
134. Мостбауер ГВ. Імунні та вільнорадикальні процеси при гострому інфаркті міокарда з різним клінічним перебігом [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця; 1997. 16 с.
135. Мохамед Мохамед Феді. Турбулентність і варіабельність серцевого ритму, системне запалення та ре моделювання серця у хворих на інфаркт міокарда. [Автореф. дис. к.мед.н]. Дніпро; 2015. 26 с.
136. Небиеридзе ДВ. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. *Consilium medicum: Системные гипертензии (прилож.)*. 2005;1:31-8.
137. Нетяженко ВЗ, Мальчевская ТИ. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования. *Здоров'я України*. 2010;22 (25):3-5.
138. Николаева ЛФ, Аронов ДМ. Реабилитация больных ИБС. Руководство для врачей. М: Медицина; 1988. 234 с.
139. Оганов РГ, Марцевич СЮ. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *Рос. кардиол. журн*. 2011;4:8-11.
140. Парахонский АП, Цыганок СС. Изменения перекисного окисления липидов у больных с функциональной и органической патологией. *Успехи современного естествознания*. 2004;10:48.
141. Пархоменко А, Иркин О, Кожухов С, Брыль Ж. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии – реперфузии в эксперименте и клинической практике. *Ліки України*. 2002;7-8:2-11.
142. Пархоменко АН. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Укр. мед. часопис*. 2008;4(66):15-9.
143. Пархоменко ОМ, Гур'єва ОС, Іркін ОІ, Пономарьова ГВ, Гавриленко ТІ, Рижкова НО. Виділення хворих з високим ризиком ускладнень

при тривалому спостереженні після гострого інфаркту міокарда: значення маркерів системного запалення. Укр.кардіол.журнал. 2008;4:21-8.

144. Пилипчак ЕМ, Гирина ОН, Брюзгина ТС. Особенности жирно-кислотных спектров липидов липопротеинов низкой плотности у больных, перенёсших инфаркт миокарда. Клиническая и лабораторная диагностика. 2014;7:15-6.

145. Площенко ЮО, Клигуненко ОМ. Спосіб кардіопротективної приопераційної терапії хворих похилого віку з високим серцево-судинним ризиком при абдомінальних оперативних втручаннях. Інформ. лист. №378. Київ; 2017. 4с.

146. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 р – МОЗ України. ДЗ «Центр медичної статистики»

147. Поташев СВ. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у хворих після гострого інфаркту міокарда [Автореф. дис. канд. мед. наук]. Київ; 2005. 21 с.

148. Приступа ЛН, Грек АВ, Атаман ЮС.Клінічне значення гомоцистинемії в атеросклеротичному процесі(огляд літератури). Вісн. СумДУ, серія «Медицина». 2012;1:54-61.

149. Прокопович ОА. Порушення функціонального стану печінки та його корекція у хворих на інфаркт міокарда. [Автореф. дис. к. мед. н]. Івано-Франківськ; 2012. 22 с.

150. Просоленко КО. Сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні метаболічного синдрому. Ліки України. 2012;3-4(1):30-4.

151. Протопопов АП. Особенности ремоделирования левого желудочка, ближайшего и отдаленного прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q [Автореф. дисс.... канд. мед. наук]. М.; 2004. 19 с.

152. Рекомендації української асоціації кардіологів з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемії. Метод. рекомендації. Київ; 2012. 48 с.

153. Ройт ОА, Бростофф Дж, Мейл Д. Иммунология. М.: Мир; 2000. 582 с.

154. Рябов ВВ, Сулова ТЕ, Марков ВА. Опеделение белка,

связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда. Бюлл.Сибирского отдел. РАМН. 2015;3:26-9.

155. Рябова ТР, Соколов АА, Дудко ВА, и др. Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2012;9:30-4.

156. Сапатий АЛ, Купновицька ІГ. Показники системного запалення у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Ліки. 2007;1-2:122-6.

157. Северов МВ. Неалкогольная жировая болезнь печени. Клиническая фармакология и терапия. 2008;17(1):11-5.

158. Селюк ММ, Козачок ММ, Льовкін ІМ, Селюк ОВ. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. Сім. медицина. 2017;2(70):60-4.

159. Семиголовский НЮ, Верцинский ЮК, Азанов БА, и др. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012;1:3-69.

160. Сердюк АМ, Антомонов МЮ, Бардов ВГ. Подання результатів математичної та статистичної обробки даних медичних і біологічних досліджень у дисертаційних роботах. Бюл. ВАК України. 2010;6:31-3.

161. Середюк НМ, та ін. Внутрішня медицина. Київ; 2009. 1104 с.

162. Серик СА. Аспирин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность. Рациональна фармакотерапія. 2017;3(44):28-44.

163. Серкова ВК, Вознюк ЛА. Взаємозв'язок протизапальних реакцій та показників ліпідного обміну у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (огляд літератури) [Интернет]. 2012. Доступно на: <http://www.umj.com.ua/ukr/archive/73/1469.html>.

164. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004;2:16-22.

165. Сіренко ЮМ, Швець ОВ, Волошина ІМ. Рекомендації Української асоціації кардіологів і дієтологів щодо дієти з пониженим вмістом солі. Артеріальна гіпертензія. 2017;5(55):73-5.

166. Склез ЕА. Функциональное состояние левых и правых отделов сердца у больных инфарктом миокарда по данным тканевой доплерографии. [Дисс... к. мед. н.: 14.00.06]. М.: МГМСУ; 2008. 20 с.

167. Склярів ЄЯ, Бочар ОМ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії на тлі ожиріння та неалкогольної жирової хвороби печінки. Практична медицина. 2013;XIX(1):9-14.

168. Склярів ЄЯ, Файник АФ, Курляк НВ. Вплив аторвастатину на функціональний стан печінки у пацієнтів з ІХС у поєднанні з НАЖХП. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2015;4(52):112-24.

169. Слободський ВА. Досвід застосування препарату Тівортін аспаратат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Укр. мед. часопис. 2009;5(73):40-3.

170. Смалюх ОВ. Патогенетичні аспекти обґрунтованого застосування гепатопротекторів у комплексному лікуванні хворих на нестабільну стенокардію. [Автореф. дис. К. мед. н]. Львів; 2018. 21 с.

171. Соколов ЮМ, Соколов МЮ, Терентьев ВГ, и др. Влияние фактора времени на результаты реперфузионной терапии (первичного перкутанного коронарного вмешательства) у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2015;1:15-24.

172. Соломенчук ТМ, Беш ДІ. Інфаркт міокарда у молодих: ксенобіотики як етіологічний стимул розвитку. Практична медицина. 2010;1:79-82.

173. Соломенчук ТМ, Чигрян ГВ, Білавка ІВ, Процько ВВ і співавт. Покращення скоротливої здатності гібернованого міокарда у хворих на гострий коронарний синдром: можливості івабрадину. Ліки України. 2014;4:6-9.

174. Соломенчук ТМ. Інфаркт міокарда у молодому та середньому віці (до 50 років): епідеміологія, клінічний перебіг, патоморфологія, етіологія

[Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.11]. Львів; 2007. 41 с.

175. Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр МОЗ України. ННЦ «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеско». НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України, 2016.

176. Степанов ЮМ, Кононов ИН, Журбина АИ, Филипова АЮ. Аргинин в медицинской практике (обзор л-ры). Журнал АМН Украины. 2004;10(1):340-52.

177. Степанов ЮМ, Недзвецька НВ, Ягмур ВБ, та ін. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. Гастроентерологія. [Інтернет]. 2017;51(3). Доступно на: <http://csm-uldc.com.ua/uk/all-articles/220-neinvazivna-diagnostika-fibrozu-pechinki-ukhvorikh-iz-nealkogolnoyu-zhirovoyu-khvoroboyu-pechinki.html>

178. Степанов ЮМ, Філіппова ЮМ. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу. Гастроентерологія. 2013;2(48):98-106.

179. Стрюк РИ, Бурлакова БН, Бернс СА, и др. Динамика риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE у мужчин с нарушением жирового обмена. Кардиол. 2014;6:49-51.

180. Сумин АН, Галимзянов ДМ, Кобякова ОВ. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка при остром инфаркте миокарда у больных старших возрастных групп. Кардиология. 2013;2:22-8.

181. Тарасов НИ, Тепляков АТ, Малахович ЕВ. Состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенных недостаточностью кровообращения. Тер. арх. 2012;12:12-5.

182. Ташук ВК, Хашмі М. Ремоделювання лівого шлуночка за умов гострого інфаркту міокарда. Вікові особливості гемодинаміки та розподілу біомаркерів. Клінічна та експериментальна патологія. 2006;5(4):82-5.

183. Телегіна ГВ, Телегін ЄМ, Зенін В. Холестерол крові і типи адапційних реакцій в динаміці гострого інфаркту міокарду. Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць Укр. військ.-мед. акад. К. 2006;15:391-6.

184. Титов ВН. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза:

настоящее и перспективы. Терапевтический архив. 2011;12:78-82.

185. Ткач СМ(2009) Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. Здоровье Украины. 2009;6:7-10.

186. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. Клін. ендокринологія та ендокр. хірургія. 2016;1(53):60-71.

187. Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП, Белоусова ЛН, Петренко ВВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008;2:92-6.

188. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». МОЗ України; 2014. 78 с.

189. Фадєєнко ГД, Гріднев ОЄ, Несен АО, та ін. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини. Укр. терапев. журнал.2013;1:102-7.

190. Фадєєнко ГД, Кравченко НА. Патогенетические механизмы фиброзирования печени. Инновационные диагностические и прогностические критерии. Укр. Терап. Журн. 2010;1:19-26.

191. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Укр. терапев. журнал. 2014;2:11-20.

192. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Шляхи оптимізації гіполіпідемічної терапії при коморбідній патології. Укр. терапев. журнал. 2012;2:123-7.

193. Федоров ИГ, Байкова ИЕ, Никитин ИГ, и др. Неалкогольный стеатогепатит: вопросы клиники, диагностики, лечения. Клин. фармакология и терапия. 2004;1:33-8.

194. Фиापшева ЭА. Прогностическое значение диастолической функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда. [автореф. дис.... к. мед. н.: 14.00.06]. Нальчик: Кабард.-Балкар. гос. ун-т им. Х.М. Беркова; 2004. 21 с.

195. Хайтович МВ. Персоналізована медицина: сучасний стан та перспективи. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015;2(88):6-11.

196. Харченко НВ, Анохіна ГА, Харченко ВВ. Особливості харчування хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією. Здоров'я України. 2014;1(31):38-9.

197. Харченко НВ, Ліщишина ОМ, Анохіна ГА, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах "Неалкогольна жирова хвороба печінки". [Інтернет]. 2014. Доступно на: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf

198. Хобзей МК, Сіренко ЮМ, Степаненко АВ. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року. [Інтернет]. 2014. Доступно на: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMO_GKS.pdfBiophysics

199. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ, та ін. Уніфікований клінічний протокол "Неалкогольний стеатогепатит". Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року. [Інтернет]. 2014. Доступно на: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf

200. Целуйко ВЙ, Дьолог ММ, Леоненко ОА. Феномен невідновленого кровотоку після первинних ЧКВ. Ліки України. 2017;3(209):34-44.

201. Цивенко ОИ. Состояние кардиогемодинамики и метаболические нарушения при хронических заболеваниях печени алкогольного генеза в динамике лечения [Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02]. Харків: Харк. держ. мед. ун-т.; 2012. 23 с.

202. Швед МІ, Левицька ЛВ, Кланца АІ, Цуглевич ЛВ. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (метод. рекомендації). Хмельницький: Підручники і посібники; 2018; 40 с.

203. Швед МІ, Левицька ЛВ. Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом. Київ: Медкнига. 218. 176 с.

204. Швед МІ, Мазур ЛП. Особливості ліпідного обміну та імунного статусу у хворих на цукровий діабет з морфо-функціональними змінами печінки. Вісник наукових досліджень. 2007;3:91-3.

205. Швед МІ, Прокопович ОА. Взаємозв'язок між порушенням функціонування печінки та перебігом гострого інфаркту міокарда (огляд літератури та власні дані). Здобутки клініч. та експерим. медицини. 2010;1(12):26-30.

206. Швед МІ, Ткачук ЗЮ, Прокопович ОА. Особливості імунної відповіді та зміна перекисного окислення ліпідів в гостру стадію інфаркту міокарда у хворих з функціональними порушеннями печінки. Вісник наукових досліджень. 2010;2:21-4.

207. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Геряк СМ, та ін. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Здобутки клініч. та експерим. медицини. 2019;1:173-81.

208. Шевченко ЛМ. Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих молодого віку з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з ішемічною хворобою серця. [Автореф. дис. к. мед. н]. Луганськ; 2009. 22 с.

209. Шипулин ВП, Долженко МН. Хронический стеатогепатоз: проспективное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Крымский мед. журн. 2013;3:12-6.

210. Щербак ОВ. Оптимізація лікування хворих на ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом з урахуванням функціонального стану печінки. [Автореф. дис. к. мед. н]. Івано-Франківськ; 2018. 21 с.

211. Ягмур ВБ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування. Гастроентерологія. 2013;3(49):138-47.

212. Ярема НІ, Пасечко НВ, Гречух АМ, та ін. Стан центральної і

внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на дифузні захворювання печінки. Здобутки клініч. та експерим. медицини. 2010;5:157-60.

213. Ярошно НН, Бондарева Г, Терентьев ГБ, Рифель АА, Морозова ОВ. Систолическая и диастолическая дисфункция левого и правого желудочков как предикторы постинфарктного ремоделирования сердца. Бюлл. Сибирского отдел. РАМН. 2013;2:54-7.

214. Adams Leon A, Quentin M Anstee. A Fatty Liver May Result in a Broken Heart. *J of Hepatology*. 2016;65(1):14-6.

215. Alkhoury N, De Vito R, Alisi A. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:1312-8.

216. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: Is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology*. 2010;51(2):373-5.

217. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-44.

218. Armuten F, Akyol S, Ucar F, et al. Markers in nonalcoholic steatohepatitis. *Adv Clin Chem*. 2013;61:67-125.

219. Arteel GE. Beyond reasonable doubt: who is the culprit in lipotoxicity in NAFLD/NASH? *Hepatology*. 2012;55:2030-2.

220. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010;376:1916-22.

221. Bai Y, Sun L, Yang T, et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilatation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Amer. J. Clin. Nutr*. 2009;89(1):77-84.

222. Baig MS, Yaqoob U, Cao S, et al. Non-canonical role of matrix metalloprotease (MMP) in activation and migration of hepatic stellate cells

(HSCs). *Life Sci.* 2016;5:155-60.

223. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol Suppl.* 2014;7:185-90.

224. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1724-45.

225. Bartels GL, Remme NJ, Pillay M, et al. Effects of L-propionyl-carnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1994;74(2):125-30.

226. Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology.* 2003;189(1-2):113-27.

227. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *Journal of Human Hypertension.* 2003;17:223-30.

228. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Gebalska J, et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. *Kardiol. Pol.* 2014;60(4):348-53.

229. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 2006;24(2):289-93.

230. Berges A, Van Nassauw L, Timmermans JP, et al. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction. *Eur.J. of Pharmacology.* 2013;516(1):60-70.

231. Bernardi M, Li BS, Arienti V, et al. Systemic and regional hemodynamics in pre-ascitic cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol.* 2003;39(4):502-8.

232. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Amer. Heart J.* 2013;145(6):1094-101.

233. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic

insulin resistance and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59:713-23.

234. Böger RH, Ode-Böger SM, Tsao PS, et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36:2287-95.

235. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007;137:1650-5.

236. Böhm F, Beltran E, Pernow J. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients in angiotensin converting enzyme inhibition. *J. of Internal Med.* 2005;257(3):263-71.

237. Bonetti PO, Lerman IO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23:131-9.

238. Borow KM. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;242:357-66.

239. Borselli C, Storrie H, Benesch-Lee F, et al. Functional muscle regeneration with combined delivery of angiogenesis and myogenesis factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(8):3287-92.

240. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(4):1132-44.

241. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front. Biosci.* 2009;14:1-18.

242. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65:1038-48.

243. Buzzetti E, Lombardi R, Luca L, et al. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:343828.

244. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2013;108(16):1930-2.

245. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;30:325-33.
246. Chang CJ, Chen YC, Lin YK, et al. Rivaroxaban modulates electrical and mechanical characteristics of left atrium. *J Biomed Sci.* 2013;20:17.
247. Chatterjee A, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol.* 2008;49:134-40.
248. Cherchi A. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic-stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 1985;23(10):569-72.
249. Chiao-Po Hsu, Pai-Feng Hsu, Ming-Yi Chung, et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control. *Cardiovasc. Diabetol.* [Internet]. 2014;13(156). Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/838754>
250. Cleland J, Torabi A, Khan N. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a MI. *Heart.* 2005;91(2):7-13.
251. Cokkinos DV, Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice. *Heart Fail Rev.* 2013;12:345-62.
252. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2015;19(9):1-409.
253. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery.* 2012;112:56-67.
254. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014; 350:1387-97.
255. Darmaun D, Matthews DE, Bier DM. Glutamine and glutamate kinetics in humans. *Am. J. Physiol.* 2015;151:117-26.

256. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2014;109(23/1):27-32.
257. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*. 1998;114:842-5.
258. Depre C, Vatner SF. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev*. 2007;12:307-17.
259. Dobashi K, Pahan K, Chahal A, Singh I. Modulation of Endogenous Antioxidant Enzymes by Nitric Oxide in Rat C6 Glial Cells. *J. of Neurochemistry*. 2007;68:1806-1903.
260. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *Hepatology*. 2015;63:705-12.
261. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5:211-8.
262. EALS-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
263. Ebert E. Hypoxic Liver Injury. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1232-6.
264. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
265. ESC guidelines 2013 on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949-3003.
266. European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237-64.
267. Farrell G. Should We Lower Lipids in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12:152-5.
268. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2006;21:377-85.
269. Frangogiannis N. Targeting the inflammatory response in healing myocardial infarcts. *Cur. Med. Chem*. 2010;13:1877-93.

270. Frants S, Bauersachs F, Ertj G. Post-infarct remodeling. Contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2011;81(3): 474-81.
271. Franzese A, Vajro P, Argenziano A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 2007;42:1428-32.
272. Fredman G, Tabas I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. *Am J Pathol.* 2017;187(6):1211-21.
273. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
274. Fujihara M, Fukata M, Odashiro K, et al. Reduced plasma eicosapentaenoic acid-arachidonic acid ratio in peripheral artery disease. *Angiol.* 2013;64(2):112-8.
275. Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond).* 2012;102:213-22.
276. Gaudio E, Nobili V, Franchitto A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):297-305.
277. George J, Shmuel SB, Roth A, Herz I, et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and antioxidantized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis.* 2014;174:323-37.
278. Gheorghide M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 2016;114(11):1202-13.
279. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart.* 2003;89:231-8.
280. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, et al. Six and twelve month results from first human experience using Everolimus-eluting-stents with bioabsorbable polymer. *Circulation.* 2014;109:2168-71.
281. Guilherme MC, Kiran B. A clinical scoring system for predicting non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patient. *Hepatology.* 2018;47(6):1916-23.
282. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Correction of endothelial

dysfunction in chronic heart failure: Additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2010;35(3):706-13.

283. Hannan I, Racz MJ, Walford G et al. Long term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantations. *N.Engl.J.Med*. 2005;352:2174-83.

284. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(16):1685-95.

285. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):639-46.

286. Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized prospective trial. *Hepatology*. 2009;49:80-6.

287. Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Namba S, et al. Rivaroxaban inhibits angiotensin II-induced activation in cultured mouse cardiac fibroblasts through the modulation of NF- κ B pathway. *Int Heart J*. 2015;56(5):544-50.

288. Haynts WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J. of Hypertension*. 2008;16:1081-98.

289. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;36:513-20.

290. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, et al. Diagnosis and treatment of Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int. Heart J*. 2010;51(1):1-6.

291. Hu W, Sun X, He J, Ma Y, Wang L. The study by echocardiography in 44 patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;5(A):653.

292. Ibanez B, James S, Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation – Web Addenda. *Eur. Heart J*. 2017;00:1-8.

293. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Cur.Vasc.Pharmacol*.2013;1(1):65-70.

294. Iliceto S, Serutinio D, Bruzzi P, et al. Effects of L-carnitine

administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine eco- cardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial //JACC.1995;26(2):380-7.

295. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016;14(9):1021-33.

296. Jhund P, McMurray J. Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure? *Circulation.* 2013;118(20):2019-21.

297. Jian Gao FA, Ji Dong JI, You Ming LI, et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *J. of Digestive Diseases.* 2010;12:38-44.

298. Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn. Heart J.* 1984;25:587-97.

299. Khukhlina O, Antoniv A. The Condition of Extracellular Matrix Components and the Intensity of Fibrous Formation in the Liver in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis and Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2017;7(5):258.

300. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *E.Heart J.* 2016;37(38):2893-962.

301. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. Journal of Preventive Cardiology.* 2015;0:1-13.

302. Kwan G, Balady GJ. Cardiac Rehabilitation Advancing the Field Through Emerging Science. *Circulation.* 2012;125:369-73.

303. Le TA, Loomba R. Management of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2:156-73.

304. Lee J, Hong SW, Chae SW, et al. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high fat diet-induced obese mice. *PLOS One.* 2012;7(2):63-72.

305. Lee SS, Liu H. Cardiovascular determinants of survival in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:746-8.
306. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*. 1999;43:542-8.
307. Lekakis JP, Papathanassiou TG, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2012;86(2):317-32.
308. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med*. 2014;116(6A):9-16.
309. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-8.
310. Liem D, Honda H, Zhang J, et al. Past and present course of cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *J. Appl. Physiol*. 2017;103:2129-36.
311. Lijnen HR, Helsen S, Hoylaerts MF. Antithrombotic effect of clopidogrel in a vena cava thrombosis model in obese mice. *Thromb Res*. 2009;123(5):763-4.
312. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):837-42.
313. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47:181-90.
314. Lonardo A, Ballestri S, Targher G, et al. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:629-50.
315. Loomba R, Abraham M, Unalp A, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatol*. 2012;56:943-51.
316. Lopez-Farre AJ, Rodriguez-Sierra P, Modrego J, et al. Effects of factor Xa on the expression of proteins in femoral arteries from type 2 diabetic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1366-77.
317. Lotli A, Schweiger MJ, Giugliano GR, et al. Disclosures high-dose

atorvastatin does negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients – a Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Analysis. *Am Heart J.* 2008;155(5):954-8.

318. Lucotti P, Monti L, Setola E, et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathy nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. *Metabolism.* 2009;58(9):1270-6.

319. Luo L, Chen B, Huang Y, Liang Z, et al. Cardioprotective activity of placental growth factor combined with oral supplementation of L-arginine in a rat model of acute myocardial infarction. *Drug Desing, Development and Therapy.*2016;10:3483-92.

320. Machado MV, Coutinho J, Carepa F, et al. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1166-72.

321. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Iitovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship. *Tex Heart Inst J.* 2014;31:4-13.

322. Madjid M, Awan I, Ali M, Frazier L, Casscells W. Influenza and atherosclerosis: vaccination for cardiovascular disease prevention. *Expert Opin Bid Ther.* 2005;5:91-6.

323. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol.* 2015;62(1):15-7.

324. Martin C, Schulz R, Post H, et al. Effect of NO synthase inhibition on myocardial metabolism during moderate ischemia. *Amer. J. Physiology.* 2013;284:2320-4.

325. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon T-G, et al. Secondary Prevention Strategy of Cardiovascular Disease Using Endothelial Function Testing. *Circ. J.*2015;79(4):685-94.

326. Matsuzawa Y, Gudetti RR, et al. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015;57(5):431-42.

327. Mehilli J, Kastrati A, Wessely K, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2004;113:273-89.
328. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: an analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol* 63(2):470-6.
329. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, et al. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiology*. 2003;92(4):368-72.
330. Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Cesare E, De Castro S, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol*. 2012;97(1):142-8.
331. Miele L, Targher G. Understanding the association between developing a fatty liver and subsequent cardio-metabolic complications. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1243-5.
332. Miyake T. Non-alcoholic fatty liver disease: Factors associated with its presence and onset. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:71-8.
333. Momboli JV, Vanhoutte PM. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 2006;18;1:35-40.
334. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006;114(5):381-7.
335. Murphy E, Steenbergen C. Cardioprotection in females: a role for nitric oxide and altered gene expression. *Heart Fail Rev*. 2017;12:293-300.
336. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):430-45.
337. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2017;32(8):977-82.

338. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J.* 2010;140:111-20.
339. Neuman_MG, Cohen LB, Nanau RM. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(11):607-18.
340. NICE. NICE clinical guidelines. Type 2 diabetes: management. 2018:44.
341. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama.* 2014;291:1071-80.
342. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus in prospective study. *Lancet.* 2012;359:2140-4.
343. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013;230:258-67.
344. Opie IH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am. Heart J.* 1999; 97(3):375-88.
345. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, et al. COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):289-303.
346. Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K, et al. Nonalcoholic hepatic steatosis is a strong predictor of high-risk coronary-artery plaques as determined by multidetector CT. *PLoS One.* 2015; 10:e0131138.
347. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001;141(5):711-21.
348. Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E, et al. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. *Arch Med Res.* 2013;44:273-80.
349. Packer L, Cadenas E. Oxidant and antioxidant revisited. New concept of oxidative stress. *Free Rad. Research.* 2007;9:951-2.
350. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, et al. Links effects of oral L-arginine

on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Amer. J. Cardiol.* 2014;93(7):933-45.

351. Pantos C, Mourouzis I. Protection of the abnormal heart. *Heart Fail Rev.* 2013;12:319-30.

352. Patsulaia I, Lobadze M, et al. Lipid profile and cytokines interactions during successful aging. *Georgian Med. News.* 2015;243:46-51.

353. Parkhomenko A, Kozhukhov S, Gurjeva O. Clinical efficacy of intravenous lipoxigenase inhibitor quercetin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial. *Seminars in Cardiology.* 2015;11(4):154-8.

354. Perello A, Inserte J, Godoy A, Puigfel Y, Garcia-Pagan JC, Garcia-Dorado D, et al. Cardiac structure and function in experimental intra-hepatic portal hypertension. *J hepatol.* 2010;32:65.

355. Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of argininsteat? *Cardiovasc. Res.* 2013;98(3):334-43.

356. Pezza V, Bernardini F, Pezza E, et al. Study of supplemental oral L-arginine in hypertensives treated with enalapril hydrochlorothiazide. *Amer. J. Hypertension.* 2008;11(10):1267-70.

357. Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, et al. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:33-9.

358. Piscaglia F, Serra C, Celli N, et al. Cardiac abnormalities in cirrhosis. *Am. J. gastroenterology.* 2011; 96(8):2503-5.

359. Pollak ML, Wilmore J. Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation. Philadelphia: Saunders. 1990:485-620.

360. Pozzi M, Grassi G, Ratti L, Favini G, Dell'Oro R, Redaelli E, Calchera I, et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J. Gastroenterol.* 2015;100:1110-6.

361. Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time-course of diastolic dysfunction

in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51(2):179-86.

362. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121-9.

363. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiol.* 2015;274:693-701.

364. Rabie R, Cazzaniga M, Salerno F, et al. Effect of cirrhotic cardiomyopathy on post-TIPS outcome of patients treated for complications of portal hypertension. *Hepatology.* 2006;44(1):444A.

365. Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM. Say NO to Obesity-Related Hypertension Role of the L-Arginine – Nitric Oxide Pathway. *Hypertension.* 2016;67(5):813-9.

366. Ratziu VA, deLedingen V, Obertyetal F. The randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;10:1010-6.

367. Rebuzzi AG, Schiavoni G, Amico CM, et al. Beneficial effects of L-carnitine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1984;10:219-23.

368. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, et al. Randomized, duo-ble-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation.* 2006;93:2135-41.

369. Redwan F. Liver and the heart. [Internet]. 2009. Available from: <http://www.authorstream.com>

370. Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and vascular heart diseases. *Am. Cardiol.* 1990;65:755-60.

371. Review T, LaBrecque DR, Abbas Z, et al. *World Gastroenterology*

Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:467-73.

372. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2013;107(3):391-7.

373. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.

374. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10:219-27.

375. Rizzon P, Biaseo G, Bascia F, et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J*. 2009;10:502-8.

376. Roffi M, Patrono C, Collet J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation – Web Addenda. *European Heart Journal*. 2016; 37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320

377. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2015;42(2):439-47.

378. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HS, et al. L-arginine Therapy in Acute Myocardial Infarction (The Vascular Interaction With in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) Randomized Clinical Trial). *JAMA*. 2006;1(295):58-64.

379. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia – reperfusion injury. *Cardiovasc. Res*. 2014;61:402-13.

380. Schwartz GG, Olson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial ischemia Reduction with Agressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigator. Effect of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a Randomized controlled trail. *Diabetologia*.

2005;48(12):2482-5.

381. Shen CX, Chen HZ, Ge JB. The role of inflammatory stress in acute coronary syndrome. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2014;117(1):133-9.

382. Shroff AR. Does stenting save lives? Understanding the strengths and limitation of meta-analysis. *Am. Heart J*. 2014;147:756-68.

383. Shug AL, Thomsen JH, Folts JD et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys*. 1978; 187(1):25-33.

384. Shved M, Tsuglevych L, Heryak S. Clinical Effectiveness of Cardiocytoprotective Therapy in Patients with Acute Coronar Syndrome (ACS) – Myocardial Infarction (MI), Who Were Performed Balloon Angioplasty and Coronary Artery Stenting. *Archive of Clinical Medicine*. 2019;25(1):25-33.

385. Silva VM, Scanavacca M, Darrieux F, et al. Effects of rivaroxaban on coagulation tests in patients with non-valvular atrial fibrillation under real-life conditions. *Thromb Res*. 2017;154:26-7.

386. Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, et al. A randomized, doubleblind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction. *Postgrad. Med. J*. 1996;72(843):45-50.

387. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi, et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1982;1:1419-20.

388. Stefan N, Schick F, Haring HU. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia and cardiometabolic disease. *N End J Med*. 2014;371:2236-7.

389. Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it – almost. *J. Lipid. Res*. 2006;47(1):1-14.

390. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. *J. Lipid. Res*. 2014;45(9):1583-93.

391. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence

linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J. Lipid. Res.* 2005;46(2):179-90.

392. Suman A, Barnes DS, Zein NN, et al. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:719-23.

393. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formations in a porcine coronary model. *Circulation.* 2011;104:1188-93.

394. Suzuki Y, Masumura Y, Kobayashi A, et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet.* 1982;1:116.

395. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology.* 2006;106(4):215-33.

396. Targher G, Byrne CD. A Perspective on metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord.* [Internet]. 2015;13(6). Available from: <https://doi.org/10.1089/met.2015.1502>

397. Thuiller C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *J. of Human Hypertension.* 2005;19:521-5.

398. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-46

399. Torabi A, Cleland J, Khan N, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2018;29(7):859-70.

400. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, Castell J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42:68-74.

401. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2012;29(23):2909-45.

402. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-83.
403. Vatter H, Seifert V. Ambrisentan, a Non-peptide Endothelin Receptor Antagonist. *Cardiovascular Drug. Reviews*. 2016;24(1):63-76.
404. Velagaleti R, Pencina M, Murabito J, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2013;118(20):2057-62.
405. Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):2031-44.
406. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol*. 2015;27(3):184-93.
407. Wang Y, Li YY, Nie YQ, et al. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2013;6:77-84.
408. Watanabe G, Tomiyama H, Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertension*. 2010;18(2):229-34.
409. Weisberg I. Cardiovascular Diseases and the Liver. *Clinics in Liver Disease*. 2011;15(1):1-20.
410. West SG, Likos-Krick A, Brown P, Mariotti F. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. *J. Nutr*. 2015;135(3):212-7.
411. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2008;372:570-84.
412. Willebrords J, Pereira IV, Maes M, et al. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research. *Prog Lipid Res*. 2015;59:106-25.
413. Williams CD, Stenger J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic

fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124-31.

414. World Gastroenterology Organization Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: World Gastroenterology Organization Global Guidelines. [Internet]. 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>

415. World Gastroenterology Organization. Obesity: World Gastroenterology Organization Global Guidelines. [Internet]. 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>

416. Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Suzuki E, et al. Histological evidence of foreign body granulation tissue and de novo lesions in patients with coronary artery restenosis. *Cardiology*. 1999;92:171-7.

417. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;126:749-55.

418. Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, et al. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;279:28-39.

419. Швед МІ, Сидоренко ОЛ, Ковбаса НМ, Бенів МЯ, Цуглевич ЛВ. Антитромботична терапія та ризик геморагічних ускладнень у хворих із неклапанною формою фібриляції передсердь на фоні коморбідної патології. *Вісник наукових досліджень*. 2016;4:13-6.

420. Швед МІ, Бенів МЯ, Левицька ЛВ, Цуглевич ЛВ. Вплив основних факторів ризику на перебіг інфаркту міокарда у хворих із надмірною масою тіла. *Вісник наукових досліджень*. 2017;1(86):21-7.

421. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Левицька ЛВ. Сучасні принципи кардіореабілітації пацієнтів після гострого коронарного синдрому (огляд літератури та власн дослідження). *Вісник наукових досліджень*. 2018;4:6-12.

422. Цуглевич ЛВ. Ендотеліальна дисфункція та її корекція у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Вісник наукових досліджень. 2019;1:39-44.

423. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Киричок ІБ, Бойко ТВ, Левицька ЛВ. Кардіореабілітація хворих на гострий коронарний синдром, яким проведено реваскуляризацію коронарних артерій. Галицький лікарський вісник. 2017;4(24):34-8.

424. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Геряк СМ, Ковбаса НМ, Прокопович ОА, Ястремська ІО. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1(37):173-81.

425. Швед МІ, Левицька ЛВ, Цуглевич ЛВ. Механізми впливу кардіоцитопротекторної терапії на інотропну функцію міокарда при кардіореабілітації хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли коронарну реперфузію. Матеріали X наук.-практ. конф. (з міжнар. участю) Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2017 жовт. 5-6; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2017, с. 47-48.

426. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Киричок ІБ, Левицька ЛВ, Бойко ТВ, Кицак ЯМ. Особенности кардиореабилитации и коррекции нарушений систоло-диастолической функции и вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом с реваскуляризацией коронарных артерий. Georgian medical news. 2017;4(265):46-53.

427. Shved MI, Dobrianskyi TO, Tsuglevich LV, Heryak SM. Expediency of citoprotective treatment of patients with acute myocardial infarction, who were performed percutaneous coronary intervention. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(2):259-71.

428. Швед МІ, Левицька ЛВ, Бенів МЯ, Киричок ІБ, Левицький ІБ, Павлов ВТ, Цуглевич ЛВ. Особливості кардіореабілітації хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на амбулаторному етапі спостереження. Збірник

матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф. Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах; 2017 берез. 3; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2017; с. 136-137.

429. Швед МІ, Левицька ЛВ, Киричок ІБ, Цуглевич ЛВ. Особливості ремоделювання серця у хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли стентування коронарних артерій. Збірник матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф. Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах; 2017 берез. 3; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2017; с. 138-140.

430. Швед МІ, Левицька ЛВ, Липовецька СЙ, Гах ТТ, Царенко ОМ, Левицький ІБ, Цуглевич ЛВ, Радіонова ІВ, Наконечна ІВ. Кардіореабілітація хворих на гострий інфаркт міокарда на амбулаторному (підгострому) етапі спостереження. Матеріали XVII міжнар. наук.-практ. конф. Реорганізація фізичної реабілітаційної медицини в Україні згідно світових стандартів: гострий, підгострий і довготривалий етапи реабілітації; 2017 груд. 14-15; Київ. Київ; 2017; с. 117-118.

431. Швед МІ, Пельо МЯ, Ковбаса НМ, Цуглевич ЛВ, Садлій ЛВ. Ефективність кардіопротекторної метаболічної терапії для утримання синусового ритму у хворих на інфаркт міокарда із фібриляцією передсердь. Український кардіологічний журнал. 2018;додаток 1:103-4.

432. Швед МІ, Левицька ЛВ, Кланца АІ, Цуглевич ЛВ. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації). Хмельницький: Підручники і посібники; 2018. 40 с.

433. Швед МІ, Левицька ЛВ, Цуглевич ЛВ. Сучасний стан проблеми реабілітації хворих на інфаркт міокарда (огляд літератури). Сучасні здоров'я збережувальні технології; Бойчук ЮД, редактор. Харків: Оригінал; 2018; с. 647-658.

434. Shved M, Levytska L, Myhajliv L, Tsuglevych L, Kyrychok I, Levytskyi I. Doswiadczenie rehabilitacji kardiologicznej u pacjentow z zawalem

miesnia sercowego ze znaczaca funkcja skurczowa lewej komory. IX konferencja Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego“Kardiologii Polskiej”, 2017 maja 19-20; Warszawa. Warszawa; 2017; s.25-26.

435. Левицька ЛВ, Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Левицький ІБ. Особливості кардіореабілітації хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на підгострому етапі спостереження. Збірник наук. праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 берез. 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018; с. 136-137.

436. Швед МІ, Левицька ЛВ, Цуглевич ЛВ, Земляк ОС. Шляхи покращення ефективності кардіореабілітації хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли коронарну реперфузію. Збірник наук. праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 берез. 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018; с. 141-143.

437. Shved MI, Tsuglevich LV, Heryak SM, Prokopovich OA. Effectiveness of metabolic therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) – myocardial infarction (MI) with disfunctional liver conditions. The Pharma Innovation Journal. 2019;8(2):200-4.

438. Shved M, Tsuglevych L, Heryak S. Clinical Effectiveness of Cardiocytoprotective Therapy in Patients with Acute Coronar Syndrome (ACS) – Myocardial Infarction (MI), Who Were Performed Balloon Angioplasty and Coronary Artery Stenting. Archive of Clinical Medicine. 2019;25(1):25-33.

439. Швед МІ, Ястремська ІО, Цуглевич ЛВ. Підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (ІМ), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Український кардіологічний журнал. 2019;26(додаток 1):106-7.

ДОДАТОК А

Використані в дослідженні програми відновного лікування хворих на гострий коронарний синдром(інфаркт міокарда) (Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації). Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 47с.).

Перед початком включення в програму відновного лікування усіх хворих стратифікували на групи ризику. Пацієнти групи порівняння для подальшого проведення реабілітаційних заходів були розподілені на функціональні класи за загальноприйнятою в Україні реабілітаційною класифікацією Л.Ф. Ніколаєвої, Д.М. Аронова [138] (табл. А.1).

Пацієнтам дослідної групи для включення в певний підрозділ програми визначали ризик серцево-судинних подій згідно із стратифікаційною класифікацією ААСРР (табл. А.2).

Пацієнтам дослідної групи для включення в певний підрозділ програми визначали ризик серцево-судинних подій згідно із стратифікаційною класифікацією ААСРР (табл. А.2).

Що стосується основних показників функціональних резервів серцево-судинної системи обстежених (функціональні класи за реабілітаційною класифікацією, за АНА, за NYHA, за фракцією викиду ЛШ), а також ступенем серцево-судинного ризику, оціненого за шкалою ААСРР, то вони були співставимими в контрольних та дослідних групах (табл. А.3).

Реабілітаційні заходи у хворих першої та другої контрольних груп проводилися згідно з програмою реабілітації для відповідного пацієнту функціонального класу (табл. А.4, А.5), а хворим першої та другої дослідних груп – залежно від групи ризику серцево-судинних подій (табл. А.8).

Примірний комплекс вправ для цього блоку фізичної реабілітації подається у таблиці А.5.

Програма реабілітації, яку отримували пацієнти контрольних груп, була адекватною щодо регламентування фізичного навантаження, однак доволі громіздка і складна у використанні. Переносимість даної програми хворими досліджуваної вибірки була задовільною.

Що стосується типу навантаження, то ми використовували «золотий стандарт» для реабілітації хворих на ІХС: субмаксимальне строго аеробне навантаження на рівні 50-70 % пікового (індивідуального максимального) споживання кисню (табл. А.6).

Останнім часом в програмах кардіореабілітації все частіше використовуються силові навантаження, як додатковий метод тренування. Вони вважаються безпечними в групах низького ризику, проте для пацієнтів середнього і високого ризику необхідно оцінити співвідношення користь-ризик. Враховуючи контингент досліджуваних хворих, який складався переважно із осіб високого ризику, для фізичного компоненту реабілітації ми використовували лише аеробне субмаксимальне навантаження. Що стосується інтенсивності тренувальних навантажень, то хворим на ішемічну хворобу серця рекомендовані аеробні фізичні навантаження помірної інтенсивності. На підставі результатів опублікованих досліджень [359] визначено режим цих тренувань, які ми і використовували для проведення фізичної реабілітації пацієнтам дослідної групи на усіх етапах реабілітації (табл. А.7).

У наших пацієнтів ми використовували мінімальні орієнтовні дозування за тривалістю занять з подальшим коригуванням залежно від індивідуальної переносимості.

Протокол ранньої реабілітації хворих на ІМ включав як фізичні тренування, так і рекомендовані рівні побутової активності на кожному рівні фізичної реабілітації, а також просвітницьку програму (табл. А.8).

Таблиця А.1 – Характеристика функціональних класів хворих на інфаркт міокарда на стаціонарному етапі реабілітації.

Функціональний клас	Глибина і поширеність ураження	Ускладнення	Кількість пацієнтів I та II груп порівняння
ФК I	Інфаркт міокарда (без Q) (дрібновогнищевий)	Без ускладнень або легкі (рідка екстрасистолія, АВ-блокада I ст., синусова брадикардія, СН не вище I ст., епістенокардитичний перикардит, ізольована блокада ніжок пучка Гіса)	13 і 11
ФК II	Інфаркт міокарда (без Q) (дрібновогнищевий) Інфаркт міокарда(Q) (великовогнищевий нетрансмуральний)	Одне ускладнення середньої тяжкості (рефлекторний шок, АВ-блокада вище I ст. при задньому ІМ або на фоні блокади ніжок пучка Гіса, пароксизмальні порушення ритму крім пароксизмальної шлуночкової тахікардії, міграція водія ритму, часта, політопна або групова екстрасистолія, СН IIА ст., синдром Дреслера, гіпертонічний криз, стабільна АГ вище 200/110 мм рт.ст.) Без ускладнень або легкі (див. вище) Без ускладнень або легкі (див. вище)	12 і 11
ФК III	Інфаркт міокарда (без Q) (дрібновогнищевий) Інфаркт міокарда(Q) (великовогнищевий нетрансмуральний) Інфаркт міокарда(Q) (великовогнищевий трансмуральний)	Без ускладнень або легкі (див. вище) Одне ускладнення середньої тяжкості (див. вище) Без ускладнень або легкі (див. вище) Одне ускладнення середньої тяжкості Без ускладнень або легкі (див. вище) Одне ускладнення середньої тяжкості	10 і 8
ФК IV	Інфаркт міокарда будь-якої глибини і поширеності Інфаркт міокарда(Q) (великовогнищевий нетрансмуральний та трансмуральний)	Наявність будь-якого тяжкого ускладнення (клінічна смерть, гостра аневризма серця, повна АВ-блокада, АВ-блокада вище I ст. при передньому інфаркті міокарда, серцева недостатність, тромбо-ендокардит, тромбоемболія, істинний кардіогенний шок, набряк легенів, шлуночкова пароксизмальна тахікардія, шлунково-кишкова кровотеча, наявність 2-х і > ускладнень середньої тяжкості) Без ускладнень або легкі (див. вище) Одне ускладнення середньої тяжкості	7 і 5

Таблиця А.2 – AACPR-критерії ризик-стратифікації хворих дослідних груп та кількість обстежених пацієнтів з відповідним ризиком

Низький ризик, n = 13 і 10	Помірний ризик, n = 14 і 13	Високий ризик, n = 7 і 9
Немає значної дисфункції лівого шлуночка (ФВ>50%); Немає складних порушень ритму; Неускладнений ІМ, коронарне шунтування, ангіопластика чи стентування при відсутності СН або симптомів ішемії міокарда; Адекватна гемодинамічна реакція при навантаженнях; Безсимптомні пацієнти, без ознак депресії	Помірне зниження функції ЛШ (ФВ=40-49%); Ознаки стенокардії при середньому рівні навантаження (5,0-6,9 MET) чи у відновному періоді	Зниження функції ЛШ (ФВ<40%); Ті, що вижили після зупинки серця; Складні шлуночкові порушення ритму в спокої чи при навантаженні; ІМ чи коронарне шунтування, ускладнені КШ, СН і/або з ознаками ішемії; Патологічна гемодинамічна реакція на навантаження (особливо відсутність приросту або зниження САТ чи хронотропна недостатність при збільшенні навантаження); Ознаки ішемії міокарда, включаючи стенокардію під час навантаження чи у відновному періоді; Працездатність <5 MET; Клінічні ознаки депресії
Низький ризик встановлюється при наявності всіх критеріїв	Помірний ризик встановлюється для пацієнтів, яких не можна віднести до групи низького чи високого ризику	Високий ризик встановлюється, коли один із критеріїв присутній
Примітка. Критерії ризик-стратифікації Американської асоціації серцево-судинної профілактики та реабілітації розрізняють три групи ризику на підставі ступеня дисфункції ЛШ, симптомів, індукованих навантаженням, і наявності шлуночкових аритмій. Змінено (з дозволу): AACPR, Guidelines, 3rd edn, 1999. – Champaign, IL: Human Kinetics, 1999.		

Таблиця А.3 – Розподіл хворих за основними показниками функціональних резервів серцево-судинної системи ($M \pm m$)

Показник, бали	Контрольні групи (n=77)	Дослідні групи (n=66)	P
ФК реабілітаційний	2,94 ± 0,65	2,87 ± 0,71	0,39
ФК ризику за АНА	2,76 ± 0,74	2,66 ± 0,63	0,16
ФК за NYHA	3,24 ± 0,61	3,35 ± 0,57	0,37
Фракція викиду ЛШ, %	48,25 ± 3,72	46,18 ± 4,62	0,16

Таблиця А.4 – Програма загальноприйнятої фізичної реабілітації хворих інфарктом міокарда на стаціонарному етапі реабілітації

Ступінь рухової активності	Функціональний клас	День реабілітації	Програма реабілітації
1	2	3	4
I PP	I – II ФК III ФК IV ФК	1-2 1-4 1-6	Повороти на бік, рухи кінцівками, користування підкладним судном, вмивання лежачи на боці, періодично – підняття головного кінця ліжка. Через день – присаджування з допомогою медичної сестри 2-3 рази на день по 5-10 хв, бриття, чищення зубів, вмивання, дефекація сидячи на приліжковому стільці. Користування навушниками, читання. Комплекс ЛФК №1: лежачи на спині, – статичні дихальні вправи, вправи для дрібних і середніх груп м'язів, навчання активному повороту на правий бік.
II PP	I ФК II ФК III ФК IV ФК	3-4 3-5 5-7 7-9	Сидіння на краю ліжка, звисивши ноги (по 20хв. 2-3 рази на день), приймання їжі сидячи, пересаджування на стілець, пізніше – ходьба по палаті, прийом їжі за столом, миття ніг при допомозі іншої особи. Дозволяється прийом рідних, настольні ігри, вишивання, малювання за столом. Ранкова гігієнічна гімнастика. Комплекси ЛФК №1-2: виконуються з положення лежачи-сидячи-лежачи.
III PP	I ФК II ФК III ФК IV ФК	5-12 6-14 8-18 індивідуально	Перебування в сидячому положенні без обмежень, вихід в коридор, користування загальним туалетом, ходьба по коридору від 50 до 200 м (темп 60 кр./хв.), спочатку в 2-3 прийоми, потім – без обмежень, освоєння одного прольоту, а пізніше і одного поверху східцями, повне самообслуговування, прийом душу. Дозволяється прийом відвідувачів, користування загальним телефоном, групові розваги. Комплекс ЛФК №3: виконується з положення сидячи.

Продовження таблиці А.4

1	2	3	4
IV РР	I ФК II ФК III ФК IV ФК	13-15-30 15-20-35 19-21-40 індивіду- ально	Вихід на прогулянку, ходьба в темпі 70-80 кроків за хв. на відстань 500-600 м, а пізніше – на 1-1,5 км в темпі 80-90 кроків за хв., і нарешті, прогулянки надворі на відстань 2-3 км в 2-3 прийоми в темпі 80-100 кроків за 1 хв., або в оптимальному для хворого темпі. Комплекс ЛФК №4: виконується з положення сидячи і стоячи, групові заняття. Дозвілля урізноманітнюється заняттями в кабінеті працетерапії (в'язання, різьблення і ін.).
Примітка. 1) за умови адекватної реакції на навантаження руховий режим може розширюватися швидше вказаних в таблиці термінів; 2) у хворих, яким більше 61 року, а також пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом або перенесеним раніше інфарктом міокарда (незалежно від віку) вказані терміни збільшують на 2-4 дні.			

Таблиця А.5 – Примірний протокольний комплекс вправ лікувальної гімнастики для хворих інфарктом міокарда (ліжковий режим, комплекс ЛФК № 1)

№ п/п	Вихідне положення	Рахунок	Опис вправи	Дозування (к-ть повторень)	Примітка
1	2	3	4	5	6
1	Лежачи на спині		Зробити 3-4 спокійні, глибокі вдихи і розслабитися.		
2	Лежачи на спині, руки вздовж тулуба	1 2	Тильне згинання стоп Підошвенне згинання стоп	4-6	Темп повільний дихання ритмічне
3	Лежачи на спині, руки вздовж тулуба	1 2	Зігнути пальці китиць рук Розігнути пальці китиць рук	4-6	Темп повільний дихання довільне
4	Лежачи на спині, руки вздовж тулуба дещо розведені	1 2 3-4	Зігнути ліву ногу в колінному та кульшовому суглобах. П'ятка ковзає по ліжку В.п. Те саме з правою ногою	4-6	Темп повільний дихання довільне
5	Лежачи на спині, руки вздовж тулуба	1 2	Зігнути руки до плечей, лікті розвести в сторони – вдих В.п. – видих	3-4	Темп повільний
6	Лежачи на спині, ноги на ширині плечей	1 2	Повернути руки долонями вгору, стопи повернути назовні – вдих В.п. – видих	4-6	Темп повільний

Продовження таблиці А.5

1	2	3	4	5	6
7	Лежачи на спині, руки зігнуті в ліктях, пальці стиснуті в кулаки		Оберткові рухи китиць з променезап'ястних суглобах з одночасним обертанням стоп.	8-10	Темп повільний
8	Лежачи на спині		Спокійне дихання, розслабитись		
9	Лежачи на спині, ноги зігнуті в колінних і кульшових суглобах	1 2 3 4-6	Підняти праву руку вгору – вдих Потягнутись правою рукою до лівого коліна – видих В.п. Те саме для лівої руки		
10	Лежачи на спині, ноги прямі, руки вздовж тулуба	1 2 3-4	Одномоментно відвести праву руку в сторону, повернути голову вправо, відвести ліву ногу в сторону, – вдих В.п. – видих Те саме для лівої руки і правої ноги	3-5	Темп повільний
11	Лежачи на спині, ноги зігнуті в колінних суглобах	1 2 3-4	Нахилити коліна вправо В.п. Те саме вліво	4-6	Темп повільний
12	Лежачи на спині, руки вздовж тулуба долонями вверху. Вдих	1 2	Підняти руки вгору- вперед, долоні донизу, потягнутися до колін, напружуючи м'язи тулуба і ніг – видих В.п. – вдих	2-3	Темп повільний. Починати виконувати з 3-4 заняття
13	Лежачи на спині, ноги зігнуті в колінних і кульшових суглобах	1 2 3 4-6	Підняти праву ногу Зігнути праву ногу В.п. Те саме для лівої ноги	4-6	Темп повільний, дихання довільне. Вправу виконують не раніше 3-4 заняття
14	Лежачи. Ноги прямі на ширині плечей. Руки вздовж тулуба	1 2 3	Праву руку на голову – вдих Торкнутись правою рукою протилежного краю ліжка – видих В.п.	3-4	Темп повільний
15	Лежачи на спині, ноги прямі, руки вздовж тулуба	1-2 3-4	Напружити м'язи сідниць та ніг Розслабити їх	4-5	Дихання довільне
16	Лежачи на спині, ноги прямі, руки вздовж тулуба	1 2	Підняти руки вгору – вдих В.п. – видих	2-3	Темп повільний

Таблиця А.6 – ЧСС при різних рівнях споживання кисню під час фізичного навантаження (Andersen К. і співавт., 1971)

Відсоток максимального навантаження	Вік									
	20-29		30-39		40-49		50-59		60-69	
	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.	Ч.	Ж.
	ЧСС за хвилину									
75 % (субмаксимальна ЧСС)	160	166	155	149	151	153	144	144	139	140
100% (максимальна ЧСС)	195	198	187	189	178	179	170	172	162	163
Примітка. Максимальне навантаження (100%) використовується лише при обстеженні практично здорових осіб або для виявлення ранніх ознак ІХС. Ч. – чоловіки, Ж. – жінки.										

Таблиця А.7 – Компоненти тренувального заняття для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за М.Л. Поллок і Дж.Х. Уїлмор (1990)

Компонент	Етап	Тривалість, хв
Розминка	I	15-20
Розминка	II-IV	10-15
Вправи для укріплення м'язів	II-IV	10-20
Вправи аеробного спрямування	I	5-20
Вправи аеробного спрямування	II	10-60
Вправи аеробного спрямування	III і IV	30-60
Розминка в кінці заняття	I-IV	15

Таблиця А.8 – Протокол ранньої реабілітації хворих на ІМ (гостра фаза)

	Побутові навантаження	Просвітницька програма
1	2	3
I ступінь В палаті. Пасивні рухи в основних суглобах, вправи для гомілково-ступневих суглобів, по 5 повторів для кожного; глибоке дихання (в положенні лежачи на спині) двічі на день	Ліжковий режим. Спроби їсти самостійно	Орієнтувати хворого на фізичні навантаження.
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		
II ступінь В палаті. Активний (при допомозі) діапазон рухів в основних суглобах, вправи для гомілково-ступневих суглобів, по 5 повторів для кожного; глибоке дихання (в положенні лежачи на спині/сидячи) двічі на день	Самостійний прийом їжі. Миття рук і обличчя, чищення зубів в ліжку. Користування тумбочкою, яка знаходиться біля ліжка.	Відповіді на запитання хворого і членів сім'ї відносно прогресу, процедур, причин обмеження рівня активності. Пояснення, що таке шкала зусилля.
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		
III ступінь В палаті. Активний (при допомозі) діапазон рухів в основних суглобах, вправи для гомілково-ступневих суглобів, по 5 повторів для кожного; глибоке дихання (в положенні лежачи на спині/сидячи) двічі на день	Спроби сидіти на кріслі протягом невеликої кількості часу (2 рази в день). Вмивання. Користування тумбочкою, що біля ліжка.	
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		
IV ступінь 1,5 MET В палаті: активні вправи – згинання і відведення рук в плечовому суглобі; згинання рук в ліктьовому суглобі; згинання ніг в кульшовому суглобі; випрямлення ніг в колінному суглобі; рух пальцями ніг; вправи для гомілково-стопних по 5 повторів для кожного; глибоке дихання (стоячи) два рази/день.	Користування ванною. Сидіння на кріслі 3 рази в день. Їжа, сидячи на кріслі. Вмивання, одягання, причісування (в положенні сидячи).	
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		

Продовження таблиці А.8

1	2	3
<p>V ступінь: 1,5 MET В палаті: активні вправи – згинання, розгинання, відведення, обертання і циркумдукція рук в плечовому суглобі; згинання рук в ліктьовому суглобі; латеральне згинання тулуба; згинання ніг в кульшовому суглобі і відведення їх; випрямлення ніг в колінному суглобі; рух пальцями ніг; вправи для гомілковостопних суглобів, по п'ять повторів кожного (в положенні стоячи) 2 рази на день. Контролююче пересування на 100-200 метрів, 2 рази вдень з дозволу лікаря.</p>	<p>Користування ванною. Перебування в положенні стоячи (стільки скільки можливо) в палаті. Бриття і причісування, стоячи біля умивальника. Вмивання і одягання.</p>	<p>Відповіді на запитання хворого і членів сім'ї. Орієнтація на етап відновлення у відділенні інтенсивної кардіотерапії. Вручення хворому спецрекомендацій і інших друкованих видань по проблемах серця. Рекомендації хворому і членам його родини по відвідуванню групових занять чи проведенню їх 1:1</p>
<p>Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження</p>		
<p>VI ступінь: 1,5-2,0 MET В палаті: виконання вправ, описаних вище (V ступінь), в положенні стоячи, по 5-10 повторень кожної, 1 раз вдень. Контрольоване пересування протягом 5 хвилин (440 метрів). У спортивному центрі: транспортування в центр для виконання вправ, вказаних вище (V ступінь), по 5-10 повторень кожної; вправи на розтягнення м'язів ніг (м'язів задньої поверхні стегна, литкових), по 10 повторень кожної; виконання вправ на тредмілі і/або велоергометрі по 5 хвилин; підйом по сходах (2-4 сходинки) з дозволу лікаря.</p>	<p>Ті ж самі види активності, що і на попередньому ступені. Збільшення дистанції пересування до 120 метрів, 2 рази вдень (з допомогою, якщо потрібна). Ходьба на коротку дистанцію в холі.</p>	<p>Інструктаж по вимірюванню пульсу. Пояснення значення фізичних вправ. Вручення футболки і щоденника заняття фізичними вправами. Пояснення хворому і членам його родини перед випискою хворого. Рекомендації відвідування групових занять чи проведення їх 1:1.</p>
<p>Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження</p>		
<p>VII ступінь: 1,5-2,5 MET В палаті: в положенні стоячи – виконання вправ 5-го ступеня з обтяженням в кожній кінцівці (0,5 кг), по 5-10 повторень кожної, 1 раз в день. Контролюємо пересування протягом 5-10хв. (100-300 метрів). У спортивному центрі: транспортування в центр, вправи з обтяженням в кожній кінцівці масою 0,5 кг по 5-10 повторень кожної; вправи на розтягування м'язів ніг, 10 повторень; вправи на тредмілі і/або велоергометрі 5-10 хвилин і підйом по сходинках (4-8 сходинок).</p>	<p>Ті ж самі види активності, що і на попередньому ступені. Проведення більшої частини часу сидячі на стільці. Збільшення дистанції пересування до 330 метрів щоденно.</p>	
<p>Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження</p>		

Продовження таблиці А.8

1	2	3
<p>VIII ступінь: 1,5-2,5 МЕТ</p> <p>В палаті: в положенні стоячи: виконання вправ 5-го ступеня з обтяженням в кожній кінцівці (по 0,5 кг), по 10 повторень кожної 1 раз в день. Контролюємо пересування протягом 10 хв. (до 600м).</p> <p>У спортивному центрі: пересування в центр для виконання вправ VI ступеня з обтяженнями (0,5 кг) в кожній кінцівці, по 10 повторень; вправи на розтягування м'язів ніг, по 10 повторень; вправи на тредмілі і/або велоергометрі 10-20хвилин і підйом по сходинках (10-12 сходинок).</p>	<p>Виконання вправ 7-го ступеня. Збільшуючи відстань пересування до 600 метрів щоденно.</p>	<p>Інструктаж з приводу домашньої програми рухової активності. Ознайомлення з програмою II етапу, якщо це доцільно. Пояснення дійсності тесту за ступеневим збільшенням навантаження і верхньої границі ЧСС.</p>
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		
<p>IX ступінь: 1,5-2,5 МЕТ</p> <p>В палаті в положенні стоячи – виконання вправ V ступеня з обтяженням (0,5кг) в кожній кінцівці, по 10 повторень 1 раз/день. Контролюємо пересування, якщо доцільно.</p> <p>Спортивний центр: пересування в центр для виконання вправ VI ступеня з обтяженнями (1кг) в кожній кінцівці, по 10 повторень; вправи на розтягування м'язів ніг, 10 повторень; вправи на тредмілі і/або велоергометрі 20-25хвилин і підйом по сходинках (12-14 сходинок).</p>	<p>Перебування на ногах в палаті. Збільшення відстані пересування до 800 м щоденно.</p>	
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		
<p>X ступінь: 1,5-3,0 МЕТ</p> <p>В палаті: виконання вправ 5-го ступеня з обтяженнями(1кг) в кожній кінцівці, по 10 повторень, 1 раз в день. Контролюємо пересування якщо доцільно. Спортивний центр: пересування в центр для виконання вправ VI ступеня з обтяженнями (1кг) в кожній кінцівці, по 10 повторень; вправи на розтягування м'язів ніг, 10 повторень; вправи на тредмілі і/або велоергометрі 25-30хвилин і підйом по сходинках (14-15 сходинок).</p>	<p>Перебування на ногах в палаті. Збільшення відстані пересування до 1000 м щоденно</p>	
Об'єм освоєння програми, реакція на навантаження		

Програма реабілітації пацієнтів, які склали дослідні групи, передбачала застосування стандартних для Західно-Європейських програм фізичної реабілітації підходів. Так, стаціонарні фізичні навантаження зазвичай виконуються з інтенсивністю 2-3 МЕТ [359], тому саме в таких межах були підібрані дозування фізичної активності в гостру фазу реабілітації. Більш детально примірний набір фізичних вправ представлено в розроблених нами методичних рекомендаціях [202]. Лімітуючі значення ЧСС при виконанні фізичних вправ з амплітудою руху, а також при переміщенні хворого в перші дні реабілітації не повинні перевищувати рівень ЧСС в спокої більше, ніж на 10 уд/хв. Систолічний артеріальний тиск не повинен підвищуватися більше ніж на 10 мм рт. ст. протягом виконання вправ з амплітудою руху і більше ніж на 20 мм рт. ст. протягом пересування. Зниження систолічного артеріального тиску може бути наслідком фізичних зусиль при дисфункції лівого шлуночка і слугувало критерієм для припинення занять.

Загальноприйнятими лімітуючими реабілітаційні заходи показниками за традиційними пострадянськими програмами [138], які ми використовували при проведенні кардіореабілітації пацієнтів контрольних груп, були клінічні та гемодинамічні маркери, які наведені в таблиці 2.4 (розділ 2).

Лімітуючими маркерними ЕКГ-критеріями припинення навантаження були депресія або підйом сегменту ST на 1 мм і більше, поява частих і складних порушень ритму або значне посилення наявних у хворого аритмій.

Друга фаза (амбулаторна контролююча) у всіх пацієнтів відбувалася за місцем проживання під наглядом кардіолога. Пацієнтам контрольних груп реабілітаційні заходи проводили традиційно, згідно з рекомендаціями ЦНДІ курортології і фізіотерапії (Одеса, Україна) [131] щодо складання диференційованої програми фізичної реабілітації хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Вона є продовженням госпітальної фази реабілітації (табл. А.9).

Усі хворі перед випискою із стаціонару були консультовані з основних положень медикаментозного лікування, модифікації стилю життя згідно з рекомендаціями Української та Європейської асоціацій кардіологів [131, 188, 198, 265]. Пацієнти дослідних груп отримували додаткове консультування перед виписуванням із клініки стосовно основних положень модифікації стилю життя та вибору і дозування фізичних навантажень (табл. А.10) розроблених нами та представлених в методичних рекомендаціях [202, 203].

Пацієнтів цих груп також навчали самовимірюванню ЧСС та артеріального тиску при допомозі автоматичного тонометра, дозуванню і контролю фізичного навантаження за шкалою Борга, оцінці реакції на фізичне навантаження та запису основних показників реабілітаційного процесу в «Щоденнику хворого, який переніс ГКС». Кожен пацієнт дослідної групи отримував індивідуальний щоденник з регламентуванням подальших візитів протягом 90 днів.

Таблиця А.9 – Програма фізичної реабілітації хворих контрольної групи на ранньому амбулаторному етапі

Ступінь активності	Об'єм і види фізичної реабілітації	Побутові навантаження	Дозвілля	Орієнтовна тривалість ступеня у хворих різних класів (дні)		
				I	II	III
IV	Лікувальна гімнастика до 20 хв. Тренувальна ходьба 300-500м (70 кр/хв) Пік ЧСС при навантаженнях 90-100 уд/хв, тривалість піку 2-3 хв; 2-3 рази в день	Прогулянки по коридору і на вулиці 2-3 р на день (темп до 60 кр/хв; відстань 2-4 км/день. Підйом по сходах на 2 поверх (темп 1 сходинка за 2с) Самообслуговування, душ	Телевізор, настільні ігри (шашки, шахмати, доміно)	1-3	2-4	4-7
V	Лікувальна гімнастика до 25 хв. Тренувальна ходьба до 1 км (80-100 кр/хв). Пік ЧСС при навантаженнях 100 уд/хв, тривалість піку до 3-5 хв; 3-5 р в день	Це саме. Прогулянки в темпі до 80 кр/хв, відстань до 4 км в день. Підйом по сходах на 2-3 поверх (темп 1 сходинка за 2 с)	Це саме. Крокет, шахмати-гіганти, відвідування вечірніх міроприємств (кіно, концерт).	6-7	6-7	10-12
VI	Лікувальна гімнастика 30-40 хв. Тренувальна ходьба до 2 км (100-110 кр/хв). Пік ЧСС при навантаженні 100-110 уд/хв, тривалість піку до 3-6 хв; 4-6р. в день	Це саме. Прогулянки (темп менше 100 кр/хв) відстань 4-6 км в день. Підйом по сходах на 3-4 поверх (темп 1 сходинка за 1 с)	Це саме. Кегельбан, нешвидкі танці	7-8	9-10	7-8
VII	Лікувальна гімнастика 35-40 хв	Це саме. Тренувальна ходьба 2-3 км (темп 110-120 кр/хв) Пік ЧСС при навантаженнях 100-120 уд/хв, тривалість піку до 3-6 хв; 4-6 р. в день	Це саме. Танці, легкі спортивні ігри (15-30 хв)	7-8	3-4	VII ступінь активності не показано

Таблиця А.10 – Рекомендації з вибору фізичних навантажень для кардіореабілітаційних програм за М.Л. Поллок і Дж. Х. Уїлмором [359]

Призначення	I етап (стаціонарна програма)	II етап (з моменту виписки до 3 місяців)	III етап (через 3 місяці)	Фізично здорові люди
Частота	2-3 рази на день	1-2 рази в день	3-5 рази на тиждень	3-5 раз в тиждень
Інтенсивність	ІМ: ЧСС в спокої + 20	ІМ: ЧСС в спокої + 20: рівень силового випробування 13	60-85% ЧСС МАКС	60-85% ЧСС МАКС
	ОШКА: ЧСС в спокої +20	ОШКА: ЧСС в спокої +20: рівень силового випробування 13		
Тривалість	ІМ: 5-20 хв. ОШКА: 10-20 хв.	ІМ: 20-60 хв. ОШКА: 20-60 хв.	30-60 хв.	20-60 хв.
Вправи	Вправи з амплітудою рухів, на тредмілі, велоергометрі, підйомі на один сходишковий марш	Вправи з амплітудою рухів, на тредмілі (ходьба, ходьба -біг підтюпцем), їзда на велосипеді, ручний ергометр, гімнастичні вправи, заняття силового напрямку.	Ходьба, їзда на велосипеді, біг підтюпцем, плавання, гімнастичні вправи, заняття силового напрямку, види спорту, які потребують витривалості	Ходьба, їзда на велосипеді, біг підтюпцем, плавання, гімнастичні вправи, заняття силового напрямку, види спорту, які потребують витривалості

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача

1. Кардіореабілітація хворих на гострий коронарний синдром, яким проведено ревазуляризацію коронарних артерій / М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, І. Б. Киричок, Т. В. Бойко, Л. В. Левицька. *Галицький лікарський вісник*. 2017. Т. 24, № 4, С. 34–38.
2. Особенности кардиореабилитации и коррекции нарушений систоло-диастолической функции и вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом с ревазуляризацией коронарных артерий / М. И. Швед, Л. В. Цуглевич, И. Б. Киричок, Л. В. Левицкая, Т. В. Бойко, Я. М. Кицак. *Georgian medical news*. 2017. № 4 (265). С. 46–53.
3. Швед М. І., Цуглевич Л. В., Левицька Л. В. Сучасні принципи кардіореабілітації пацієнтів після гострого коронарного синдрому (огляд літератури та власні дослідження). *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4. С. 6–12.
4. Цуглевич Л. В. Ендотеліальна дисфункція та її корекція у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 1. С. 39–44.
5. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії / М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, С. М. Геряк, Н. М. Ковбаса, О. А. Прокопович, І. О. Ястремська. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1 (37). С. 173–181.
6. Effectiveness of metabolic therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) – myocardial infarction (MI) with dysfunctional liver conditions / M. I. Shved, L. V. Tsuglevich, S. M. Heryak, O. A. Prokopovich. *The Pharma Innovation Journal*. 2019. Vol. 8, № 2. P. 200–204.

7. Shved M., Tsuglevych L., Heryak S. Clinical Effectiveness of Cardiocytoprotective Therapy in Patients with Acute Coronar Syndrome (ACS) – Myocardial Infarction (MI), Who Were Performed Balloon Angioplasty and Coronary Artery Stenting. *Archive of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 25, № 1. P. 25–33.

8. Expediency of citoprotective treatment of patients with acute myocardial infarction, who were performed percutaneous coronary intervention / M. I. Shved, T. O. Dobrianskyi, L. V. Tsuglevich, S. M. Heryak. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 259–271.

9. Швед М. І., Левицька Л. В., Цуглевич Л. В. Сучасний стан проблеми реабілітації хворих на інфаркт міокарда. Сучасні здоров'язбережувальні технології : Монографія ; за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. Харків : Оригінал, 2018. С. 647–658.

10. Швед М. І., Левицька Л. В., Цуглевич Л. В. Механізми впливу кардіоцитопротекторної терапії на інотропну функцію міокарда при кардіореабілітації хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли коронарну реперфузію. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матеріали Х наук.-практ. конф. (з міжнародною участю), 5-6 жовтня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 47–48.

11. Doswiadczenie rehabilitacji kardiologicznej u pacjentow z zawalem miesnia sercowego ze znacząca funkcja skurczowa lewej komory / M. Shved, L. Levytska, L. Myhajliv, L. Tsuglevych, I. Kyrychok, I. Levytskyi. *Kardiologii Polskiej* : IX Wiosenna Konferencja Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 19-20 maja 2017 r. Warszawa, 2017. S. 25–26.

12. Швед М. І., Ястремська І. О., Цуглевич Л. В. Підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (ІМ), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, додаток 1. С. 106–107.

13. Особливості кардіореабілітації хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на амбулаторному етапі спостереження / М. І. Швед, Л. В. Левицька, М. Я. Бенів, І. Б. Киричок, І. Б. Левицький, В. Т. Павлов, Л. В. Цуглевич. *Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 3 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 136–137.

14. Особливості ремоделювання серця у хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли стентування коронарних артерій / М. І. Швед, Л. В. Левицька, І. Б. Киричок, Л. В. Цуглевич. *Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах* : зб. матеріалів Всеукраїнської наук.-практ. конф., 3 березня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 138–140.

15. Кардіореабілітація хворих на гострий інфаркт міокарда на амбулаторному (підгострому) етапі спостереження / М. І. Швед, Л. В. Левицька, С. Й. Липовецька, Т. Т. Гах, О. М. Царенко, І. Б. Левицький, Л. В. Цуглевич, І. В. Радіонова, І. В. Наконечна. *Реорганізація фізичної реабілітаційної медицини в Україні згідно світових стандартів: гострий, підгострий і довготривалий етапи реабілітації* : матеріали XVII Міжнародної наук.-практ. конф., 14–15 грудня 2017 р. К., 2017. С. 117–118.

16. Ефективність кардіопротекторної метаболічної терапії для утримання синусового ритму у хворих на інфаркт міокарда із фібриляцією передсердь / М. І. Швед, М. Я. Пельо, Н. М. Ковбаса, Л. В. Цуглевич, Л. В. Садлій. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Додаток 1. С. 103–104.

17. Особливості кардіореабілітації хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на підгострому етапі спостереження / Л. В. Левицька, М. І. Швед, Л. В. Цуглевич, І. Б. Левицький. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. наук. праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф., 1–2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 136–137.

18. Шляхи покращення ефективності кардіореабілітації хворих з гострим коронарним синдромом, які перенесли коронарну реперфузію / М. І. Швед, Л. В. Левицька, Л. В. Цуглевич, О. С. Земляк. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : зб. наук. праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф., 1–2 березня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 141–143.

19. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / М. І. Швед, Л. В. Левицька, А. І. Кланца, Л. В. Цуглевич. Хмельницький : Підручники і посібники, 2018. 40 с.

20. Антитромботична терапія та ризик геморагічних ускладнень у хворих із неклапанною формою фібриляції передсердь на фоні коморбідної патології / М. І. Швед, О. Л. Сидоренко, Н. М. Ковбаса, М. Я. Бенів, Л. В. Цуглевич. *Вісник наукових досліджень*. 2016. № 4. С. 13–16.

21. Вплив основних факторів ризику на перебіг інфаркту міокарда у хворих із надмірною масою тіла / М. І. Швед, М. Я. Бенів, Л. В. Левицька, Л. В. Цуглевич. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 1 (86). С. 21–27.

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію:

- X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», м. Тернопіль, 5-6 жовтня 2017 р. *(публікація і доповідь)*;
- IX Wiosenna Konferencja Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego «Kardiologii Polskiej», Warszawa, 19-20 maja 2017 roku *(публікація і доповідь)*;
- XX Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 25-27 вересня 2019 р. *(публікація і стендова доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах», м. Тернопіль, 3 березня 2017 р. *(публікація і доповідь)*;
- XVII Міжнародна науково-практична конференція «Реорганізація фізичної реабілітаційної медицини в Україні згідно світових стандартів: гострий, підгострий і довготривалий етапи реабілітації», м. Київ, 14–15 грудня 2017 р. *(публікація і доповідь)*;
- XIX Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 26-28 вересня 2018 р. *(публікація та стендова доповідь)*.
- Всеукраїнська міждисциплінарна наук.-практ. конф. «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику», м. Тернопіль, 1–2 березня 2018 р. *публікація і доповідь*;
- Всеукраїнська міждисциплінарна наук.-практ. конф. «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику», м. Тернопіль, 1–2 березня 2018 р. *(публікація і доповідь)*;

ДОДАТОК Г.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор (головний лікар)
 КНП «Тернопільська
 університетська лікарня» ТОР
 д.м.н. Бліхар В.Є.
 « 14 » _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
 Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.

4. **Впроваджено в:** Тернопільська університетська лікарня

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 02.09.2018 року по 31.12.2019р.
 6. **Загальна кількість спостережень:** 48
 7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на стаціонарному етапі реабілітації в 93% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на стаціонарному етапі реабілітації в 85% випадків.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

« 12 » лютого «2020» р.

Зав.кардіологічним відділом
Канд. мед.наук
Бізар Н.М.

ДОДАТОК Г.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор (головний лікар)
 КНН «Тернопільська
 університетська лікарня» ТОВ
 д.м.н. Бліхар В.Є.
 « 14 » лютого 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на амбулаторному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
 Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

1. **Джерело інформації:** Швед М.І., Цуглевич Л.В., Прокопович О.А., Ястремська І.О. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. №1(37). С. 173-181.
3. **Впроваджено в:** Тернопільська університетська лікарня

Найменування лікувально-профілактичного закладу

4. **Термін впровадження:** з 02.03.2019 року по 31.12.2019р.
 5. **Загальна кількість спостережень:** 32
 6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 86% випадків.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

Зав. кардіологічним відділом
Канд. мед. наук
Вітвар Н.М.

« 12 » лютого «2020» р.

ДОДАТОК Г.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
КНП «Микулинецька обласна
фізіотерапевтична лікарня реабілітації»
Ясенюк З.А.

_____ 2020_р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на санаторному етапі спостереження
Найменування пропозиції для впровадження
- Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.
Установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
- Джерело інформації:** Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.
- Впроваджено в:** Микулинецька обласна фізіотерапевтична лікарня реабілітації
Найменування лікувально-профілактичного закладу
- Термін впровадження:** з 02.09.2018 року по 31.12.2019р.
- Загальна кількість спостережень:** 36
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
8. АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на стаціонарному етапі реабілітації в 93% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на стаціонарному етапі реабілітації в 85% випадків.

- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

«25» серпня 2020 р.

Швед М.І.
Цуглевич Л.В.

ДОДАТОК Г.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Микулинецька обласна
фізіотерапевтична лікарня реабілітації»
Ясенік З.А.

2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на санаторному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі.1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Швед М.І., Цуглевич Л.В., Прокопович О.А., Ястремська І.О. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. №1(37). С. 173-181.

4. **Впроваджено в:** Микулинецькій обласній фізіотерапевтичній лікарні реабілітації
Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 02.03.2019 року по 31.12.2019р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 28

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією (стеатогепатитом) дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на санаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 76% випадків.

1. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

«23» січня «2020» р.

(Handwritten signature)

ДОДАТОК Г.5

« ___ » _____ « ___ » р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора
 Комунального некомерційного підприємства
 Тернопільської районної ради
 «Тернопільська центральна районна лікарня»
 Трач І.М.

« _____ » _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на амбулаторному етапі спостереження
 Найменування пропозиції для впровадження
- Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
 Швед М.І., Цуглевич Л.В.
 Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
- Джерело інформації:** Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.
- Впроваджено в:** Тернопільська міська комунальна лікарня №3
 Найменування лікувально-профілактичного закладу
- Термін впровадження:** з 02.03.2019 року по 31.12.2019р.
- Загальна кількість спостережень:** 28
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 76% випадків.

- Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

« 17 » січня «2020» р.

Швед М.І.
Цуглевич Л.В.

ДОДАТОК Г.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора
 Комунального некомерційного підприємства
 Тернопільської районної ради
 «Тернопільська центральна районна лікарня»
 Трач І.М.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації з використанням цитопротектора тіворелю у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на амбулаторному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1
 Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Швед М.І., Цуглевич Л.В., Прокопович О.А., Ястремська І.О. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики реперфузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. №1(37). С. 173-181.

4. **Впроваджено в:** Тернопільська центральна районна лікарня

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 02.01.2017 року по 31.12.2018р.
 6. **Загальна кількість спостережень:** 56
 7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 93% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 90% випадків.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

28.01.2020 р.

[Handwritten signatures]
 р.о. в.д. реабілітації
 Терап. М.М.

ДОДАТОК Г.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Міська комунальна
 лікарня № 3» МР
 Іванчук О.В.
 « 13 » січня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання інноваційної індивідуалізованої програми реабілітації хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1
 Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.

4. **Впроваджено в:** Тернопільська міська комунальна лікарня №3

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 02.09.2018 року по 31.12.2019р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 36

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
8. АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на стаціонарному етапі реабілітації в 93% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на стаціонарному етапі реабілітації в 95% випадків.

9. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:



« 23 » січня «2020» р.

ДОДАТОК Г.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання персоналізованої програми реабілітації з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження
Найменування пропозиції для впровадження

1. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

2. Джерело інформації:

3. Швед М. І., Цуглевич Л.В.Прокопович О.А. Ястремська І.О. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики репер фузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини 2019 №1 (37). С.173-181

4. Впроваджено в КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної ради.

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 02.01.2018 року по 29.08.2019р.

6. Загальна кількість спостережень: 45

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації 76% випадків.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

«09» 01 «2020» р.

ДОДАТОК Г.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Хмельницькою обласна лікарня»
Хмельницької обласної ради
Директор Цуглевич Я.М.

2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання персоналізованої програми реабілітації з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження
 Найменування пропозиції для впровадження

1. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
 Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

2. Джерело інформації:
 3. Швед М. І., Цуглевич Л.В. Кланца А.І. Левицька Л.В. Реабілітація хворих на інфаркт міокарду після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації). Хмельницький 2018. С.-10
 4. Впроваджено в КНП «Хмельницькою обласна лікарня» Хмельницької обласної ради.

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 02.01.2018 року по 29.08.2019р.
 6. Загальна кількість спостережень: 45
 7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації 76% випадків.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

« 09 » 01 « 2020 » р.

ДОДАТОК Г.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр»
Хмельницької обласної ради
Директор Кланца А.І.



_____ 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання персоніфікованої програми реабілітації з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження
Найменування пропозиції для впровадження

1. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

2. Джерело інформації:
3. Швед М. І., Цуглевич Л.В. Кланца А.І. Левицька Л.В. Реабілітація хворих на інфаркт міокарду після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації). Хмельницький 2018. С.-10
4. Впроваджено в КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 02.01.2018 року по 29.08.2019р.
6. Загальна кількість спостережень: 45
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації 76% випадків.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

З год *Левченко Н.З.*

« 9 » 01 « 2020 » р.

ДОДАТОК Г.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр»
Хмельницької обласної ради
Директор Кланца А.І.



01 _____ 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання персоніфікованої програми реабілітації з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

1. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

2. Джерело інформації:
3. Швед М. І., Цуглевич Л.В.Прокопович О.А. Ястремська І.О. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики репер фузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини 2019 №1 (37). С.173-181
4. Впроваджено в КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 02.01.2018 року по 29.08.2019р.
6. Загальна кількість спостережень: 45
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації 76% випадків.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

Handwritten signature

« 9 » 01 « 2020 » р.

ДОДАТОК Г.12

ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Хмельницька міська лікарня»
Хмельницької обласної ради
Директор Гарбузов В.В.

« 16 » _____ 2020 р


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання персоніфікованої програми реабілітації з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження

Найменування пропозиції для впровадження

1. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

2. **Джерело інформації:**
3. Швед М. І., Цуглевич Л.В.Прокопович О.А.Ястремська І.О. Шляхи підвищення ефективності лікування та профілактики репер фузійного синдрому у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини 2019 №1 (37). С.173-181
4. **Впроваджено в КНП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради.**

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 02.01.2018 року по 29.08.2019р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 45
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації 76% випадків.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження:

« 15 » 01 _____ « 2020 » р.

ДОДАТОК Г.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



«Хмельницькою міською лікарня»
Хмельницької міської ради
Директор Ярощук В.В.

2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Використання персоналізованої програми реабілітації з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на стаціонарному етапі спостереження
Найменування пропозиції для впровадження

1. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1
Швед М.І., Цуглевич Л.В.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

2. Джерело інформації:

3. Швед М. І., Цуглевич Л.В. Кланца А.І. Левицька Л.В. Реабілітація хворих на інфаркт міокарду після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації). Хмельницький 2018. С.-10

4. Впроваджено в КНП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради.

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 02.01.2018 року по 29.08.2019р.

6. Загальна кількість спостережень: 45

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Толерантність до фізичного навантаження за показниками гемодинаміки	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
АТ, ЧСС, тест 6-хвилинної ходьби, показники ЕХОКС (КДР, КСР, ФВ)	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає змогу підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації в 85% випадків.	Використання індивідуального щоденника реабілітації у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією дає можливість підвищити ефективність лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень на амбулаторному етапі реабілітації 76% випадків.

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

« 15 » 01 « 2020 » р.

ДОДАТОК Г.14


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Тернопільського національного
 медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
 Проф. М.М. Корда
 « 11 » лю 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Використання інноваційної індивідуалізованої програми відновного лікування з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на етапах реабілітації».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Швед М.І., д.м.н., професор, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; Цуглевич Л.В., аспірант кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

4. Джерело інформації: Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.

5. Назва організації, що впроваджує: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, 46001

6. Термін впровадження: з вересня 2018 р. по грудень 2019 р.

7. Залучено до лікувального процесу на клінічних кафедрах університету.

8. Ефективність впровадження: вивчення запропонованої технології реабілітації розширює можливості контролю за реабілітаційним процесом та засвоєння студентами відповідних навчальних дисциплін.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробки: рекомендується до включення в лекційний курс та практичні заняття профільних кафедр вищих навчальних закладів освіти при викладанні навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби».

Відповідальні за впровадження:

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи

д.мед.н. проф. Запорожан С.Й.



ДОДАТОК Г.15



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Проф. А.Г. Шульгай

» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Використання інноваційної індивідуалізованої програми відновного лікування з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на етапах реабілітації».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Швед М.І., д.м.н., професор, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського; Цуглевич Л.В., аспірант кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського.

4. Джерело інформації: Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.

5. Назва організації, що впроваджує: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, 46001

6. Термін впровадження: з вересня 2018 р. по грудень 2019 р.

7. Залучено до навчального процесу клінічних кафедр університету.

8. Ефективність впровадження: вивчення запропонованої технології реабілітації розширює можливості контролю за реабілітаційним процесом та засвоєння студентами відповідних навчальних дисциплін.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробки: рекомендується до включення в лекційний курс та практичні заняття профільних кафедр вищих навчальних закладів освіти при викладанні навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби».

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги
д.мед.н. проф. Швед М.І.

ДОДАТОК Г.16



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Проф. А.Г. Шульгай
« 24 » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Використання інноваційної індивідуалізованої програми відновного лікування з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на етапах реабілітації».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Швед М.І., д.м.н., професор, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського; Цуглевич Л.В., аспірант кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського.

4. Джерело інформації: Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.

5. Назва організації, що впроваджує: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, 46001

6. Термін впровадження: з вересня 2018 р. по грудень 2019 р.

7. Залучено до навчального процесу клінічних кафедр університету.

8. Ефективність впровадження: вивчення запропонованої технології реабілітації розширює можливості контролю за реабілітаційним процесом та засвоєння студентами відповідних навчальних дисциплін.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробки: рекомендується до включення в лекційний курс та практичні заняття профільних кафедр вищих навчальних закладів освіти при викладанні навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби».

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини
д.мед.н. проф. Гребеник М.В.

ДОДАТОК Г.17


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Проф. А.Г. Шульгай
 _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Використання інноваційної індивідуалізованої програми відновного лікування з використанням «Щоденника реабілітації» у хворих на інфаркт міокарда з коморбідною патологією на етапах реабілітації».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Швед М.І., д.м.н., професор, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського; Цуглевич Л.В., аспірант кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського.

4. Джерело інформації: Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання (методичні рекомендації) / Швед М.І., Левицька Л.В., Кланца А.І., Цуглевич Л.В. Хмельницький: Підручники і посібники, 2018. 40 с.

5. Назва організації, що впроваджує: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Тернопільська область, 46001

6. Термін впровадження: з вересня 2018 р. по грудень 2019 р.

7. Залучено до навчального процесу клінічних кафедр університету.

8. Ефективність впровадження: вивчення запропонованої технології реабілітації розширює можливості контролю за реабілітаційним процесом та засвоєння студентами відповідних навчальних дисциплін.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробки: рекомендується до включення в лекційний курс та практичні заняття профільних кафедр вищих навчальних закладів освіти при викладанні навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби».

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри медичної реабілітації
 д.мед.н. проф. Мисула І.Р. _____