

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

ЖЕГЕСТОВСЬКА ДІАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.127-005.8-06:616.132.2-005.6-076-089.819.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ГОСТРОГО
ІНФАРКТУ МІОКАРДА ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ
ЛЕЙКОЦИТАРНИХ І ТРОМБОЦИТАРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА
ВІДНОШЕННЯ ФАКТОРУ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА ДО ADAMTS13**

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

_____ Жегестовська Д.В.

Науковий керівник: Гребеник Мар'ян Васильович, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Жегестовська Д.В. Оптимізація прогнозування наслідків гострого інфаркту міокарда шляхом визначення лейкоцитарних і тромбоцитарних показників та відношення фактору фон Віллебранда до ADAMTS13

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, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню прогностичної цінності лейкоцитарних та тромбоцитарних показників загального аналізу крові (ЗАК), їх співвідношень, а також рівнів фактору фон Віллебранда (vWF) та металопротеїнази ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) стосовно перебігу гострого інфаркту міокарда (ІМ) на госпітальному етапі лікування та після виписки з стаціонару. На основі отриманих результатів обрано провідні параметри, що прогнозують розвиток ускладнень під час перебування в стаціонарі, а також сформовано групи ризику ймовірності розвитку несприятливих серцево-судинних подій (НССП) у віддаленій перспективі.

Проведено аналіз даних 228 пацієнтів з діагнозом ІМ. Оцінювалися клінічні, інструментальні та лабораторні параметри хворих в гострий період ІМ. Також проводилося спостереження протягом 18 місяців з моменту виписки з стаціонару.

Показники ЗАК хворих на ІМ порівнювали з аналогічними параметрами хворих з стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) та здорових добровольців. У пацієнтів з ІМ виявлено найвищі рівні лейкоцитів ($p<0,001$), гранулоцитів ($p<0,001$), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($p=0,04$) та середнього об'єму тромбоцитів (MPV) ($p<0,001$). Співвідношення

окремих гематологічних параметрів, таких як відношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), середнього об'єму тромбоцитів до лімфоцитів (MLR), кількості тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) та кількості лейкоцитів до середнього об'єму тромбоцитів (WMR) теж були найвищими серед пацієнтів з ІМ та характеризувались достатньою чутливістю та специфічністю порівняно з ізольованими параметрами ЗАК. Схожі закономірності прослідковувалися і стосовно концентрації vWF та відношення vWF/ADAMTS13, які були майже вдвічі нижчими, ніж у групі пацієнтів з стабільною ІХС та здорових учасників.

В процесі лікування пацієнтів з ІМ, на 7-му добу перебування в стаціонарі підтверджена характерна динаміка зменшення кількості лейкоцитів ($p < 0,001$), переважно за рахунок гранулоцитів, а також зростання рівнів ШОЕ ($p < 0,001$). Концентрації vWF ($p = 0,01$) та відношення vWF до ADAMTS13 ($p = 0,05$) теж знизились, в той же час показники ADAMTS13 не зазнали суттєвих змін. Також виявлено значну динаміку зниження рівня MLR ($p = 0,03$), незважаючи на те, що при ізольованій оцінці складові цього відношення достовірно не відрізнялися на момент госпіталізації та в процесі терапії.

Встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між абсолютною кількістю лейкоцитів на момент госпіталізації та маркерами некрозу міокарда, зокрема креатинфосфокінази МВ фракції ($r = 0,28$, $p < 0,001$). Більшість лейкоцитарних показників та їх відношень були пов'язані з тривалістю больового синдрому, кількістю балів за шкалою GRACE, фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), а також із частотою розвитку ускладнень ІМ. Зокрема, початкова абсолютна кількість лейкоцитів корелювала з госпітальною смертністю ($r = 0,19$, $p = 0,01$) та НССП на амбулаторному етапі лікування ($r = 0,16$, $p = 0,03$). Середньої сили зв'язки виявлено між кількістю лейкоцитів та концентрацією vWF в плазмі крові ($r = 0,40$, $p = 0,01$), відношенням vWF до ADAMTS13 ($r = 0,40$, $p = 0,01$). Серед

тромбоцитарних параметрів MPV був асоційованим з віком пацієнтів ($r=0,30$, $p<0,001$) та показниками ФВЛШ ($r=-0,24$, $p=0,01$). Абсолютна кількість тромбоцитів та кількість великих тромбоцитів корелювала з прогнозом перебігу ІМ лише на 7-ий день після розвитку ІМ, що найімовірніше пов'язано з впливом навантажувальних доз антитромбоцитарних засобів на початковій стадії ІМ.

Серед усіх пацієнтів, ургентне ендovasкулярне втручання з приводу гострого ІМ проведено у 171 (75,0 %) випадках. Найчастіше в якості інфаркт-залежної артерії виступали проксимальний і середній відділи передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (21,5 % та 21,1 %) та аналогічні сегменти правої коронарної артерії (10,5 % та 14,0 % відповідно). Тяжкість ураження коронарного русла, що оцінювалася за шкалою Gensini, корелювала із кількістю балів за GRACE ($r=0,19$, $p=0,01$), а також рівнями vWF ($r=0,42$, $p=0,03$) та vWF/ADAMTS13 ($r=0,41$, $p=0,03$). Виявлено, що проведення тромбаспірації в ході виконання перкутанного коронарного втручання було пов'язаним із вищими показниками GRACE і відзначилося наявністю негативних кореляційних зв'язків з MPV ($r=-0,28$, $p=0,01$) та часом «симптом-балон» ($r=-0,20$, $p=0,01$).

Відповідно до результатів, отриманих в ході морфо-гістологічного дослідження, виявлено невідповідність між клінічним та гістологічним віком тромбів у 68,8 % випадків. «Літичні» тромби віком від 1 до 5 діб виявлялися серед пацієнтів з тривалістю болювого синдрому менше 10 годин або ($596,88 \pm 186,34$) хвилин. Натомість «організовані» тромби, для формування яких теоретично потрібно щонайменше 5 днів, були отримані у випадку тривалості часу «симптом-балон» не більше 3 днів за даними деталізованого анамнезу. Аналізуючи ультраструктурні особливості, у «свіжих» коронарних тромбах було найбільше активованих тромбоцитів, а також багатограних еритроцитів (полігедроцитів), що служать однією з основних ознак скорочення тромбу і асоціюються з кращим прогнозом перебігу ІМ. Також

виявлено тенденцію згідно якої старші, відповідно до гістологічного аналізу, тромби були пов'язаними з вищим ризиком розвитку ускладнень після виписки з стаціонару. Крім того вони асоціювались з вищими показниками NLR, MLR, ШОЕ, vWF, vWF/ADAMSTS13, а також тяжкістю ураження коронарного русла за шкалою Gensini.

В процесі пошуку потенційних маркерів розвитку нефатальних ускладнень ІМ на госпітальному етапі за допомогою бінарної логістичної регресії виділено показник NLR (СШ 1,30; 1,08-1,56 95 % ДІ; $p=0,01$). За умови комбінації NLR та GRACE (порогові значення 3,11 та 139,0 балів відповідно) вдалося підвищити чутливість та специфічність прогнозування ускладненого перебігу ІМ (AUC=0,73, Se 72,3 %, Sp 63,8 %, $p=0,04$).

Для оцінки ймовірності смерті в стаціонарі найкраще зарекомендували себе параметри NLR (СШ 1,36; 1,12-1,65 95 % ДІ; $p=0,02$) та PLR (СШ 1,01; 1,00-1,02 95 % ДІ; $p=0,02$). Поєднане використання NLR з шкалою GRACE характеризувалось кращими показниками чутливості та специфічності порівняно з ізольованим використанням цих параметрів (AUC=0,92, Se 80,0 %, Sp 81,6 %, $p<0,001$). Аналогічні закономірності стосувались і комбінації PLR та GRACE (AUC=0,91, Se 90,9 %, Sp 88,2 %, $p<0,001$).

Аналізуючи структуру НССП, що були виявлені в ході спостереження протягом 18 місяців з моменту виписки з стаціонару, найчастіше причиною повторної госпіталізації були: прогресування ознак серцевої недостатності – 38,9 %, прогресуюча стенокардія – 13,9 % та пароксизмальні порушення ритму – 13,9 %. При порівнянні показників ЗАК, серед пацієнтів у яких в подальшому зареєстровано НССП, виявлено вищі показники абсолютної кількості лейкоцитів ($p=0,03$), NLR ($p=0,01$), vWF ($p=0,01$), а також співвідношення vWF/ADAMTS13 ($p=0,004$). При проведенні кореляційного аналізу факт розвитку НССП був пов'язаним з відношенням NLR ($r=0,18$, $p=0,01$), загальною кількістю лейкоцитів ($r=0,15$, $p=0,03$), лімфоцитів ($r=-0,18$, $p=0,01$), рівнями vWF ($r=0,57$, $p=0,002$) та vWF/ADAMTS13 ($r=0,63$, $p=0,004$).

Відповідно до результатів однофакторного регресійного аналізу (модель інтенсивних пропорційностей Кокса), виділено основні незалежні предиктори розвитку НССП, а саме: рівні лейкоцитів (СШ 1,15; 1,02-1,30 95 % ДІ; $p=0,03$), відношення $vWF/ADAMTS13$ (СШ 2,15; 1,00-4,60 95 % ДІ; $p=0,05$), бали за шкалою GRACE (СШ 1,02; 1,01-1,03 95 % ДІ; $p=0,001$). В той же час, при проведенні багатофакторного аналізу не вдалося створити адекватну прогностичну модель. З метою пошуку оптимальних предикторів розвитку НССП було прийнято рішення на користь застосування CART (classification and regression tree) алгоритму. Для поділу пацієнтів на групи ризику обрали два параметри: абсолютну кількість лейкоцитів та відношення $vWF/ADAMTS13$. До групи дуже високого ризику увійшло 10 (4,8 %) пацієнтів із кількістю лейкоцитів $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та показником відношення $vWF/ADAMTS13 > 3,92$. Групу високого ризику сформували 57 (27,5 %) хворих з лейкоцитозом $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та рівнем $vWF/ADAMTS13 \leq 3,92$. До групи проміжного ризику було віднесено 118 (57,1 %) пацієнтів з кількістю лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та відношенням $vWF/ADAMTS13 > 3,53$. Групу низького ризику сформували 22 (10,6 %) пацієнти з кількістю лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та рівнем $vWF/ADAMTS13 \leq 3,53$. Для оцінки ризику розвитку НССП, відповідно до сформованих груп, використовували методику Каплана-Мейера. Згідно отриманих результатів вдалось створити графічну модель, відповідно до якої хворі з групи дуже високого ризику мали найвищу ймовірність виникнення ускладнень протягом 18 місяців. Використання запропонованого поділу на групи ризику, відповідно до результатів ROC аналізу, мало хороший прогностичний потенціал за умови комбінації з шкалою GRACE (AUC=0,77, Se 83,8 %, Sp 64,7 %, $p=0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено значимі клініко-інструментальні маркери перебігу ІМ на підставі загальноприйнятих методів статистичної обробки даних, а також із використанням ROC аналізу.

Встановлено зв'язок між тяжкістю ураження коронарного русла за результатами ангіографії відповідно до шкали Gensini та рівнями vWF, vWF/ADAMTS13. Доповнено існуючі знання про відмінності між гістологічним та клінічним віком коронарних тромбів, а також роль їх морфологічних характеристик у прогнозуванні подальшого перебігу ІМ.

Виявлено основні маркери перебігу ІМ на госпітальному етапі лікування, а саме відношення лейкоцитарних та тромбоцитарних параметрів PLR та NLR, що у комбінації з шкалою ризику GRACE суттєво покращували точність прогнозу ускладнень ІМ в стаціонарі.

Вперше застосовано метод машинного навчання за допомогою якого побудовано дерево класифікації та регресії із використанням параметрів загального аналізу крові та показників vWF і ADAMTS13 з метою прогнозування ймовірних ускладнень перебігу ІМ. Відповідно до цього сформовано групи ризику розвитку НССП після виписки з стаціонару.

Практична цінність. Отримані результати дослідження дозволять оптимізувати прогнозування перебігу ІМ як на госпітальному етапі, так і в подальшому. Запропоновані інформативні лабораторні параметри, що володіють прогностичною цінністю стосовно ІМ, встановлено кореляційні зв'язки між окремими показниками загального аналізу крові, рівнями vWF і ADAMTS13 та перебігом ІМ, що лягли в основу створення прогностичної моделі. Доведено, що лейкоцитарні і тромбоцитарні показники ЗАК є доступним та інформативним методом прогнозування перебігу ІМ на госпітальному етапі лікування і мають найвищу прогностичну цінність при комбінуванні із шкалою GRACE. Отримані дані обґрунтовують доцільність поділу пацієнтів на групи ризику стосовно ймовірності розвитку НССП із використанням загальної кількості лейкоцитів та відношення vWF до ADAMTS13.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику спеціалізованого кардіологічного відділення КНП «Тернопільська

комунальна міська лікарня № 2», кардіологічного відділення КНП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, терапевтичного відділення КНП «Жовтоводська міська лікарня» Жовтоводської міської ради, кардіологічного відділення №1 КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення ефективності лікування хворих на ІМ.

Ключові слова: інфаркт міокарда, загальний аналіз крові, лейкоцити, тромбоцити, прогнозування, фактор фон Віллебранда, ADAMTS13, виживаність, несприятливі серцево-судинні події.

SUMMARY

Zhehestovska D.V. An optimized prediction strategy for complications of acute myocardial infarction based on the characteristics of leukocytes, platelets, and the von Willebrand factor to ADAMTS13 ratio.

The thesis for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on a specialty 222 “Medicine” (22 Health care) – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, 2021.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The thesis presents the prognostic value of leukocyte and platelet parameters of the complete blood count (CBC) and their ratios, as well as the levels of von Willebrand factor (vWF) and ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin in type 1) to predict the course of acute myocardial infarction (MI) that may occur during a hospital stay and after discharge.

Based on the obtained results, the leading parameters predicting the development of complications during the hospital stay were selected, as well as

risk groups that determine the probability of major adverse cardiac events (MACE) in the future.

To achieve this goal, data from 228 patients diagnosed with MI were analyzed. Clinical, instrumental and laboratory parameters of patients in the acute period of MI were evaluated. MACE incidents were also observed during 18-months follow-up.

CBC indicators of patients with MI were compared with similar indicators of patients with stable coronary heart disease and healthy volunteers. Significant differences were found between the three groups. Higher levels of leukocytes ($p<0,001$), granulocytes ($p<0,001$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0,04$) and mean platelet volume (MPV), $p<0,001$, were found in patients with MI.

The ratios between some of the hematological parameters, such as the neutrophils to lymphocytes ratio (NLR), the mean platelet volume to lymphocytes ratio (MLR), the platelet count to lymphocytes ratio (PLR) and the white blood cells to mean platelet volume ratio (WMR) were also the highest among patients with MI and were characterized by sufficient sensitivity and specificity compared to the isolated parameters of CBC.

Similar patterns were observed for vWF concentration and vWF/ADAMTS13 ratio, which were almost twice as low in the group of patients with stable coronary heart disease and healthy participants.

During the treatment of patients with MI, on the 7th day of hospital stay the specific dynamics were seen, such as the decrease in the white blood cell count ($p<0,001$), mainly due to granulocytes, as well as the increase in ESR levels ($p<0,001$).

VWF concentration ($p=0,01$) and vWF/ADAMTS13 ratio ($p=0,05$) also decreased, while ADAMTS13 values did not significantly differ. Notable dynamics of MLR decrease ($p=0,03$) were also revealed, even though in the isolated assessment the components of this ratio did not differ significantly at the time of hospitalization and during treatment.

There was a positive correlation between the white blood cell count at the time of admission and markers of myocardial necrosis, in particular CPK MB ($r=0,28$, $p<0,001$). Most leukocyte counts and their relationships were related to the duration of the anginal syndrome, the GRACE score, left ventricle ejection fraction (LVEF), as well as the frequency of MI complications.

In particular, the initial white blood cell count correlated with in-hospital mortality ($r=0,19$, $p=0,01$) and MACE ($r=0,16$, $p=0,03$). Also, a moderate correlation was found between the number of white blood cells and the vWF ($r=0,40$, $p<0,05$), as well as with the vWF/ADAMTS13 ratio ($r=0,40$, $p=0,01$). Among platelet parameters MPV was associated with patients' age ($r=0,30$, $p<0,001$), as well as LVEF ($r=-0,24$, $p=0,01$). Total platelet count and large platelet large cell count correlated with the prognosis of MI only on the 7th day, most likely due to exposure to loading doses of antiplatelet agents in early MI.

Among all patients, emergency endovascular intervention for acute MI was performed in 171 (75,0 %) cases. The proximal and middle parts of left anterior descending artery (21,5 % and 21,1 %), as well as similar segments of right coronary artery (10,5 % and 14,0 %) most often were defined as infarct-dependent arteries. The relative severity of coronary atherosclerosis, assessed by the Gensini score, correlated with the GRACE scores ($r=0,19$, $p=0,01$), as well as the levels of vWF ($r=0,42$, $p=0,03$) and vWF/ADAMTS13 ratio ($r=0,41$, $p=0,03$). It was also found that thromboaspiration during percutaneous coronary intervention was associated with higher GRACE result, and had a negative correlation with MPV ($r=-0,28$, $p=0,01$) and "symptom-balloon" time ($r=-0,20$, $p=0,01$).

According to the results obtained during the morpho-histological analysis, a discrepancy between the clinical and histological age of blood clots was revealed. "Lytic" thrombi (between 1-5 days) were detected among patients with a duration of chest pain less than 10 hours or ($596,88 \pm 186,34$) minutes.

At the same time, "organized" thrombi, which require at least 5 days to develop, were obtained in the case of a duration of "symptom-balloon" time no

more than 3 days. Moreover, analyzing the ultrastructural features of the platelets that were detected in aspirated coronary thrombi, it was found that in fresh blood clots there were more activated platelets and polyhedral erythrocytes (polyhedrocytes), which are one of the main signs of thrombus contraction and are associated with a better prognosis of MI. There was also a trend that older thrombi, according to histological analysis, were associated with a higher risk of complications after discharge from the hospital. In addition, they were associated with higher NLR, MLR, ESR, vWF, vWF/ADAMSTS13 ratio, as well as the severity of coronary artery disease according to Gensini score.

Throughout the searching for potential markers of non-fatal complications of MI at the hospital stage using binary logistic regression, the NLR was identified as independent predictor (OR 1,30; 1,08-1,56 95 % CI; $p=0,01$). At the same time, combination of NLR and GRACE (cut-off values of 3,11 and 139,0, respectively) increased the sensitivity and specificity of predicting the complicated course of MI (AUC=0,73, Se 75,3 %, Sp 63,8 %, $p=0,04$).

To estimate the probability of in-hospital mortality, the NLR (OR 1,36; 1,12-1,65 95 % CI; $p=0,02$) and PLR (OR 1,01; 1,00-1,02 95 % CI; $p=0,02$) proved to be the best. The combined use of NLR with the GRACE score was characterized by better sensitivity and specificity compared with the isolated use of these parameters (AUC=0,92, Se 80,0%, Sp 81,6%, $p <0,001$). Similar patterns were applied to the combination of PLR and GRACE (AUC=0,91, Se 90,9%, Sp 88,2%, $p <0,001$).

Analyzing the structure of MACE, which were detected during the observation within 18 months, the most common reasons for re-hospitalization were signs of heart failure progression – 38,9 %, unstable angina – 13,9 % and arrhythmias – 13,9 %. When comparing the parameters of CBC among patients with MACE, higher levels of the white blood cell count ($p=0,03$), NLR ($p=0,01$), vWF ($p=0,01$), as well as the vWF/ADAMTS13 ratio ($p=0,004$) were observed. According to the statistical results MACE correlated with NLR ($r=0,18$, $p=0,01$),

white blood cell count ($r=0,15$, $p=0,03$), lymphocytes ($r=-0,18$, $p=0,01$), as well as vWF ($r=0,57$, $p=0,002$) and vWF/ADAMTS13 ratio ($r=0,63$, $p=,004$).

According to the results of univariate regression analysis, the main independent predictors of MACE were identified, namely white blood cell count (OR 1,15; 1,02-1,30 95 % CI; $p=0,03$), vWF/ADAMTS13 ratio (OR 2,15; 1,00-4,60 95 % CI; $p=0,05$) and GRACE score (OR 1,02; 1,01-1,03 95 % CI; $p=0,001$). At the same time, multivariate regression analysis failed to create an efficient prognostic model. So, in order to find the optimal model for MACE prediction we decided to use the CART (classification and regression trees) algorithm. Two parameters were chosen to divide patients into risk groups: white blood cell count and vWF/ADAMTS13 ratio. The group of very high risk included 10 (4,8 %) patients with a leukocyte count $> 10,51 \times 10^9/l$ and vWF/ADAMTS13 ratio $> 3,92$. The high-risk group was formed by 57 (27,5%) patients with leukocytosis $\leq 10,51 \times 10^9/l$ and the level of vWF/ADAMTS13 ratio $\leq 3,92$. 118 (57,0 %) patients with white blood cell count $\leq 10,51 \times 10^9/l$ and vWF/ADAMTS13 ratio $> 3,53$ were included in the intermediate risk group. The low-risk group was formed by 22 (10,6 %) patients with a leukocyte count $\leq 10,51 \times 10^9/l$ and a vWF / ADAMTS13 level $\leq 3,53$. The Kaplan-Mayer method was used to assess the risk of developing MACE in accordance with the formed groups. According to the results obtained, patients from the high-risk group had the highest probability of complications within 18 months. The use of the proposed algorithm to divide risk groups shown a good prognostic potential when combined with the GRACE score (AUC=0,77; Se 83,8 %, Sp 64,7 %, $p=0,05$) according to the results of ROC analysis.

The scientific novelty of the obtained results. Significant laboratory markers of unfavorable course of MI have been identified, namely NLR, PLR, white blood cell count and vWF/ADAMTS13 ratio, based on generally accepted methods of statistical data processing.

The relationship between the severity of coronary artery disease according to Gensini score and levels of vWF, as well as vWF/ADAMTS13 ratio was obtained.

The existing information on the differences between the histological and clinical age of coronary thrombi, as well as the role of their morphological characteristics in predicting the further course of MI has been supplemented.

It is proposed to use the ratios of leukocyte and platelet parameters such as PLR and NLR as markers of MI during a hospital stay, that significantly improve the accuracy of prognosis of complications of MI, especially in combination with the GRACE risk score.

For the first time, a classification and regression tree algorithm was used using the parameters of complete blood count and vWF to ADAMTS13 ratio in order to predict complications of MI. Accordingly, risk groups for the development of MACE after discharge from the hospital were formed.

The practical value of the obtained results. The results of the study will optimize the prediction of the course of MI both during hospital treatment and after discharge. Laboratory parameters with high prognostic value for the course of MI have been proposed, and correlations have been established between individual indicators of complete blood count, vWF, ADAMTS13 levels, and the course of MI, which formed the basis for creating a prognostic model.

White blood cell and platelet counts obtained from complete blood count are an accessible and informative method for predicting the course of MI during the hospital stay and have the best prognostic value when combined with the GRACE score. The collected data substantiate the expediency of dividing patients into risk groups according to the probability of developing MACE using the white blood cell count and the vWF/ADAMTS13 ratio.

The results of the thesis have been implemented in the medical practice of the specialized cardiology department of Ternopil Municipal City Hospital № 2, the cardiology department of Rivne Regional Clinical Hospital named after Yuri Semenyuk of Rivne Regional Council, the therapeutic department of the Zhovti Vody city hospital, cardiology department №1 of "Central City Hospital" of Rivne City Council, which is confirmed by the relevant acts of implementation. The

results of the implementation increased the effectiveness of treatment of patients with MI.

Keywords: myocardial infarction, complete blood count, white blood cells, platelets, prognosis, von Willebrand factor, ADAMTS13, survival, adverse cardiovascular events.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Zhehestovska DV, Hrebenyk MV. Diagnostic utility of leukocyte parameters in the patients with acute myocardial infarction. International Journal of Medicine and Medical Research. 2020;6(2):16–21.

2. Zhehestovska DV, Hrebenyk MV. Diagnostic and prognostic utility of the platelet parameters in patients with acute myocardial infarction. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(03): 67-76.

3. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ., Небесна ЗМ, Крамар СБ. результати гістологічного аналізу тромбів, отриманих під час перкутанного коронарного втручання: морфологічні та клінічні паралелі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;(1):53–9.

4. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ. Прогностичний потенціал лейкоцитарних показників у контексті госпітальної смертності серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021;42(2):22-7.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Довгалюк МП, Шостак СЄ, Лазарчук ЛП, Дударенко ВА. Попередній розрахунок об'єму вибірки для оцінки морфологічної характеристики тромбоцитів у хворих із гострим вінцевим тромбозом. В: Матеріали підсумкової LXI науково-практичної

конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2018 Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018, с. 24-5.

6. Жегестовська ДВ, Довгалоук МП. Клінічні паралелі гострого інфаркту міокарда та загальної кількості лейкоцитів в периферичній крові. В: Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу молодих вчених; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: 2019; с. 12.

7. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Садлій ОГ, Криськів ОІ, Довгалоук МП. Взаємозв'язок між клініко-електрокардіографічними показниками та рівнем лейкоцитів в периферичній крові хворих з гострим інфарктом міокарда. В: Матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2019 Черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019 р. С. 11.

8. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ, Мартинюк ЛП, Зоря ЛВ. Характеристика тромбоцитів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. В: Матеріали XXIV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: 2020; С. 10-1.

9. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Мартинюк ЛП. Перебіг гострого коронарного синдрому у жінок різних вікових груп. В: Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2020 Лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль: 2020; С. 30-1.

10. Nakonechnyi O, Martsenyuk V, Kloswitkowska A, Zhehestovska D. Minimax combined with machine learning to cope with uncertainties in medical application. In: Proceedings of Sixth International Congress on Information and Communication Technology. 2021 Feb 25-26; London, United Kingdom; 2021, P. 713-20.

11. Жегестовська ДВ. Зв'язок між гістологічною структурою коронарних тромбів та прогнозом перебігу гострого інфаркту міокарда. В:

Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки»; 9-10 Бер 2021; Київ: МЦНІД, 2021; С. 11.

12. Жегестовська ДВ. Роль тромбоцитарних індексів у прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда. В: Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: 2021; С. 11-2.

13. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ, Шостак СЄ. Рівні фактору фон Віллебранда та металопротеази ADAMTS13 у плазмі пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв 11; Тернопіль. Тернопіль 2021; С. 21-2.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних позначень, скорочень і термінів.....	19
Вступ.....	21
Розділ 1 Огляд літератури.....	27
1.1 Провідні концепції та дискусійні питання патогенезу гострого коронарного синдрому.....	27
1.2 Участь формених елементів крові: тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів у формуванні коронарних тромбів.....	32
1.3 Роль фактору фон Віллебранда та металопротеїнази ADAMTS13 в патогенезі вінцевого атеротромбозу.....	36
1.4 Роль формених елементів крові у процесі формування рубця та в післяінфарктному ремоделюванні серця.....	40
1.5 Предиктори несприятливого прогнозу перебігу інфаркту міокарда.....	45
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження.....	50
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих та дизайн дослідження.....	50
2.2 Лабораторні методи обстеження.....	54
2.3 Інструментальні методи обстеження.....	58
2.4 Статистична обробка результатів дослідження.....	62
Розділ 3 Клініко-параклінічна картина перебігу гострого інфаркту міокарда.....	64
3.1 Основні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.....	64
3.2 Ангіографічна картина коронарного русла пацієнтів, яким проводилося перкутанне коронарне втручання з приводу гострого інфаркту міокарда.....	77

3.3 Морфо-гістологічний аналіз тромбів отриманих під час проведення перкутанного коронарного втручання.....	83
Розділ 4 Основні прогностичні маркери ризику розвитку внутрішньогоспітальних подій серед пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.....	94
4.1 Загальна характеристика пацієнтів з ускладненим та неускладненим перебігом гострого інфаркту міокарда під час стаціонарного лікування.....	94
4.2 Характеристика пацієнтів з інфарктом міокарда, що померли на госпітальному етапі лікування та оцінка ризику госпітальної смертності.....	97
4.3 Оцінка потенціалу окремих клініко-лабораторних показників для прогнозування перебігу інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування.....	103
Розділ 5 Основні прогностичні маркери віддаленого прогнозу серед пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.....	110
5.1 Зв'язок клініко-лабораторних показників в гостру фазу інфаркту міокарда та ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів після інфаркту міокарда у віддаленому періоді.....	110
5.2 Формування груп ризику стосовно розвитку несприятливих серцево-судинних подій серед пацієнтів з інфарктом міокарда.....	116
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	127
Висновки.....	142
Практичні рекомендації.....	144
Список використаних джерел.....	145
Додатки.....	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

ADAMTS13	– a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13
BMS	– bare metal stent
CART	– classification and regression trees
DES	– drug-eluting stent
GRA	– гранулоцити
GRACE	– global registry of acute coronary events
LYM	– лімфоцити
MLR	– відношення середнього об'єму тромбоцитів до кількості лімфоцитів
MON	– моноцити
MPV	– середній об'єм тромбоцитів
NLR	– відношення нейтрофілів до лімфоцитів
PCT	– тромбокрит
PDW	– ширина розподілу тромбоцитів
P-LCC	– кількість великих тромбоцитів
P-LCR	– коефіцієнт великих тромбоцитів
PLR	– відношення кількості тромбоцитів до абсолютної кількості лейкоцитів
PLT	– абсолютна кількість тромбоцитів
vWF	– фактор фон Віллебранда
WBC	– абсолютна кількість лейкоцитів
WMR	– відношення кількості лейкоцитів до середнього об'єму тромбоцитів
АГ	– артеріальна гіпертензія
ІАПФ	– Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
АСК	– ацетилсаліцилова кислота

АТ	–	артеріальний тиск
ГКС	–	гострий коронарний синдром
ГСН	–	гостра серцева недостатність
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ЕКГ	–	електрокардіографія
ЕхоКС	–	ехокардіоскопія
ЗАК	–	загальний аналіз крові
ЗМШГ	–	задня міжшлуночкова гілка
ЗХ	–	загальний холестерин
ІЗА	–	інфаркт залежна артерія
ІМ	–	інфаркт міокарда
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КАГ	–	коронарна ангіографія
ЛКА	–	ліва коронарна артерія
ЛП	–	ліве передсердя
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
ЛШ	–	лівий шлуночок
НД	–	не достовірно
НССП	–	несприятливі серцево-судинні події
ОГ	–	огиначаюча гілка
ПКА	–	права коронарна артерія
ПКВ	–	перкутанне коронарне втручання
ПМШГ	–	передня міжшлуночкова гілка
ТА	–	тромбаспірація
ТГ	–	тригліцериди
ФВЛШ	–	фракція викиду лівого шлуночка
ЦД	–	цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання є однією з найпоширеніших причин смертності в усьому світі. Щорічно реєструється близько 17,9 мільйонів летальних випадків, спричинених патологією системи кровообігу, серед них – чотири з п'яти пов'язані з інфарктом міокарда (ІМ) та інсультом [1]. ІМ є одним із найнебезпечніших проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). Пацієнти, що перенесли ІМ мають значно вищу ймовірність розвитку несприятливих серцево-судинних подій (НССП) у віддаленому післяінфарктному періоді порівняно із загальною популяцією. Однак, зважаючи на те, що це доволі гетерогенна група хворих, існує необхідність диференціювати їх залежно від ризику розвитку ускладнень з метою вибору оптимальної тактики лікування та спостереження. З цією метою створено ряд прогностичних шкал, окремі з яких, зокрема GRACE, входять до усіх чинних рекомендацій та протоколів лікування. У той же час не припиняється пошук додаткових маркерів прогнозу перебігу ІМ. Доступність, простота інтерпретації, а також зв'язок із патогенезом ІМ є важливими вимогами до потенційних кандидатів на цю роль.

Підґрунтям розвитку ІМ в першу чергу є атеросклероз. Відомо, що в основі атеросклеротичного ураження судин та його наслідків лежить запалення [2]. Майже всі клітинні елементи периферичної крові беруть участь у формуванні атеросклеротичної бляшки. Існує велика кількість біомаркерів, що ілюструють перебіг запального процесу, проте все частіше увагу науковців привертають лейкоцитарні показники загального аналізу крові (ЗАК), як доступні та зручні параметри, що, за результатами численних досліджень, достовірно асоційовані з вищим ризиком серцево-судинних подій [3, 4]. Серед окремих підтипів лейкоцитів особливо добре зарекомендували себе моноцити, лімфоцити та нейтрофіли, що в окремих випадках володіють кращим прогностичним потенціалом порівняно з

загальною кількістю лейкоцитів [5–7]. Водночас, тромбоцити відіграють ключову роль в процесі атеротромбозу. Найбільше робіт на сьогодні присвячено показникам загальної кількості тромбоцитів, їх ширини розподілу та середнього об'єму [8, 9]. Окрему нішу зайняли співвідношення параметрів ЗАК. Серед них найчастіше зустрічаються відношення нейтрофілів до лімфоцитів (neutrophil to lymphocyte ratio – NLR), тромбоцитів до лімфоцитів (platelets to lymphocyte ratio – PLR) та лейкоцитів до середнього об'єму тромбоцитів (white blood cells to mean platelet volume ratio) [3, 10–13].

Поряд з тим, все частіше з'являється інформація про хорошу прогностичну цінність фактору фон Віллебранда (vWF) в контексті перебігу ІМ. Зокрема, згідно з результатами масштабного мета-аналізу, концентрація vWF, визначена через 24 та 48 годин з моменту розвитку ІМ, була незалежним предиктором розвитку НССП [14]. Цей глікопротеїн не лише бере безпосередню участь в процесі ініціації атеротромбозу – першопричини ІМ, а й є одним із ілюстраторів ендотеліальної дисфункції та запалення [15] [16]. Все частіше vWF оцінюється у поєднанні з іншим параметром, що безпосередньо регулює його функціональний стан – металопротеазою ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, 13) [17]. Саме відношення vWF до ADAMTS13 зарекомендувало себе як оптимальний спосіб оцінки активності vWF [18].

Усі ці показники та відношення потребують всебічного вивчення та стандартизації, проте використання параметрів, що ілюструють різні ланки патогенезу ІМ, особливо при комбінації їх з існуючими шкалами ризику, мають хороший потенціал для того щоб покращити існуючі на сьогодні методики прогнозування ІМ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів,

безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держаної реєстрації 0118U000361). Дисертантка є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

Мета дослідження: оптимізувати прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда в госпітальну фазу та у віддаленому післяінфарктному періоді шляхом аналізу тромбоцитарних та лейкоцитарних показників загального аналізу крові та їх співвідношень, рівнів концентрації vWF і ADAMTS13, а також морфо-гістологічної структури тромбів аспірованих з коронарних артерій під час ендоваскулярного втручання.

Завдання дослідження:

1. Провести оцінку лейкоцитарних та тромбоцитарних параметрів загального аналізу крові, рівнів vWF, ADAMTS13 серед пацієнтів з гострим ІМ.

2. Оцінити ступінь ураження коронарного русла, основні морфо-гістологічні характеристики тромбів отриманих із коронарних артерій під час проведення інтервенційного втручання та їх зв'язок із перебігом ІМ.

3. Встановити основні прогностичні маркери розвитку внутрішньогоспітальних ускладнень серед пацієнтів з гострим ІМ на основі лабораторних показників.

4. Зазначити провідні маркери для оцінки віддаленого прогнозу розвитку НССП серед пацієнтів з гострим ІМ.

5. Створити алгоритм для прогнозування розвитку ускладнень гострого ІМ у віддаленій перспективі після виписки з стаціонару.

Об'єкт дослідження – прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда.

Предмет дослідження: клініка, лабораторні показники, гістологічна структура коронарних тромбів пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

Методи дослідження: стандартизоване клінічне обстеження хворих, загальний аналіз крові (кількість тромбоцитів, тромбокрит, середній об'єм

тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів, кількість лейкоцитів, моноцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, швидкість осідання еритроцитів); біохімічний аналіз (креатинфосфокіназа МВ фракція, креатинін, сечовина, глікований гемоглобін, тригліцериди, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни високої щільності, загальний холестерин); коагулограма; ферментний імуносорбентний аналіз (з визначенням концентрації в плазмі крові рівнів vWF та ADAMTS13 (XpressBio, USA)); інструментальні (ЕКГ, ЕхоКС, коронарнаангіографія, морфо-гістологічне дослідження коронарних тромбів), методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Виявлено значимі клініко-інструментальні маркери перебігу ІМ на підставі загальноприйнятих методів статистичної обробки даних.

Виявлено існування кореляції між показниками vWF, відношенням vWF/ADAMTS13 та вираженістю атеросклеротичного ураження вінцевих артерій. Акцентовано увагу на суттєвих відмінностях між реальним часом утворення коронарних тромбів та тривалістю больовому тромбу, а також визначено провідні морфо-гістологічні , які впливали на існування. Доповнено існуючі знання про відмінності між гістологічним та клінічним віком коронарних тромбів, а також роль їх морфологічних характеристик у прогнозуванні подальшого перебігу ІМ.

Визначено прогностичні маркери ускладнень ІМ на госпітальному етапі лікування, а саме відношення PLR та NLR, що за умови спільного використання з шкалою ризику GRACE мали значно вищі показники чутливості та специфічності .

Вперше сформовано групи ризику, що базуються на загальній кількості лейкоцитів, а також відношенні показників vWF і ADAMTS13, з метою оцінки ймовірності ускладненого перебігу ІМ на амбулаторному етапі лікування. Виділено групи дуже високого, високого, проміжного та низького ризиків розвитку НССП після виписки з стаціонару.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих результатів вдалось підвищити ефективність прогнозування фатальних та нефатальних ускладнень ІМ під час перебування в стаціонарі шляхом використання співвідношень лейкоцитарних та тромбоцитарних показників ЗАК у комбінації з шкалою ризику GRACE. Виявлено невідповідність між тривалістю больового синдрому та гістологічним віком тромбів утворених в коронарних артеріях, що може впливати на прийняття хибних клініко-тактичних рішень. Виокремлено основні лабораторні предиктори віддаленого прогнозу ІМ, серед яких найкращими показниками чутливості та специфічності володіли абсолютна кількість лейкоцитів та співвідношення vWF/ADAMTS13. На основі цих параметрів створено алгоритм для поділу пацієнтів на групи ризику розвитку НССП на амбулаторному етапі лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувальну практику спеціалізованого кардіологічного відділення КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», кардіологічного відділення КНП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, терапевтичного відділення КНП «Жовтоводська міська лікарня» Жовтоводської міської ради, кардіологічного відділення №1 КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно провела пошук та аналіз літератури відповідно до теми дисертації. Разом з науковим керівником було сформульовану мету, завдання досліджень, висновки та практичні рекомендації. Брала участь у проведенні клінічних, лабораторних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних, морфо-гістологічних методах дослідження, проводила первинну обробку матеріалів роботи та інтерпретацію отриманих результатів. Самостійно написала та оформила усі розділи дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих із

співавторами, використано фактичні матеріали, отримані дисертанткою в ході виконання наукової роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018, 2019, 2020, 2021), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2020), Sixth International Conference on Information and Communication Technologies and Development (London, 2021), на підсумкових LXI, LXII, LXIII науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018, 2019, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, зокрема 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – в періодичному виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 9 публікацій у матеріалах конгресів, симпозіумів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках, ілюстрована 32 таблицями і 27 рисунками, складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 312 наукових праць (14 – кирилицею, 298 – латиницею), додатків. Бібліографічний опис використаних джерел та додатки викладено на 40 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Провідні концепції та дискусійні питання патогенезу гострого коронарного синдрому

Захворювання серцево-судинної системи (ЗССС) лідирують у структурі смертності та захворюваності як в Україні, так і в світі. Станом на 2018 рік рівень поширеності хвороб системи кровообігу серед дорослого населення України становив 24,2 %, що є найвищим показником серед усіх груп захворювань. Найбільшу питому вагу у структурі поширеності ЗССС мали гіпертонічна хвороба – 55,8 % та ішемічна хвороба серця (ІХС) – 26,7 %, якій, варто зазначити, належить одна із лідируючих позицій в структурі смертності населення та притаманна негативна динаміка розвитку: в період з 1991 по 2013 рр. поширеність цієї патології зростає в 3,3 рази. Зокрема, рівень летальності від інфаркту міокарда (ІМ), що є однією із основних нозологічних форм ІХС, в Україні складає 23,5 осіб на 100 000 населення [19].

Згідно із класичними уявленнями, в основі розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) лежить дестабілізація атеросклеротичної бляшки із подальшим тромбозом коронарної артерії [20]. Одні з перших досліджень, присвячених вивченню закономірностей цього патологічного процесу, були проведені ще наприкінці ХХ століття та базувались на вивченні матеріалу аутопсії пацієнтів, що померли внаслідок ускладнень гострого інфаркту міокарда [21, 22]. Таким чином, етапність процесу атерогенезу знайшла своє відображення у загальновизнаній гістологічній класифікації атеросклерозу Американської асоціації серця (American Heart Association (AHA)) [23]. Відповідно до неї виділяється 6 типів ураження судинної стінки: тип I – раннє або адаптивне потовщення інтими; тип II – ліпідна смужка або ксантома; тип III – проміжна стадія між типами II та IV;

тип IV – бляшка із сформованим ліпідним ядром; тип V – бляшка із ліпідним ядром та сформованим шаром фіброзної сполучної тканини (підтип Va), із ознаками кальцифікації (підтип Vb), без сформованого ліпідного ядра, але із значною кількістю сполучної тканини (підтип Vc); тип VI – дестабілізована бляшка, зокрема: підтип VIa – внаслідок пошкодження поверхні бляшки, VIb – внаслідок гематоми або крововиливу, VIc – внаслідок тромбозу (окремо виділяється підтип VIabc, коли присутні всі види пошкодження).

В процесі подальших досліджень ця класифікація доповнювалась та розширювалась. Зокрема, з'ясувалося, що деякі фіброатероми більш схильні до розриву, ніж інші. На основі цього сформувався концепція так званої «вразливої бляшки», тобто такої, що в певний момент часу є безсимптомною, проте в близькому майбутньому існує високий ризик її дестабілізації [20, 24–27]. Процес формування такої бляшки розпочинається із пошкодження ендотелію, слідом за яким відбувається накопичення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в інтимі судинної стінки. У відповідь на це – моноцити мігрують до місця ураження та перетворюються у макрофаги. Запальний каскад розпочинається із фагоцитозу окислених ЛПНЩ та формування так званих пінистих клітин. Це призводить до стимуляції ангиогенезу та ініціації процесів неоваскуляризації, внаслідок чого у середину бляшки потрапляють формені елементи крові, зокрема еритроцити, лейкоцити, а також окислені ліпопротеїни [28, 29]. Після фагоцитозу еритроцитів відбувається накопичення заліза, яке сприяє перокисному окисленню ліпідів. Це, у свою чергу, стимулює міграцію нових макрофагів та ріст фіброатероми. В подальшому апоптоз макрофагів та пінистих клітин, а також вивільнення металопротеаз дестабілізує екстрацелюлярний матрикс. Зокрема, макрофаги синтезують протеолітичну колагеназу, желатиназу та еластолітичні ферменти і таким чином призводять до деградації та стоншення фіброзної покривки. В той же час, вони спільно з активованими Т лімфоцитами стимулюють синтез інтерферону (INF)- γ , що сповільнює синтез колагену та індукує апоптоз гладком'язевих клітин [30]. Більше того, тканинний фактор, що синтезується

макрофагами і є сильним прокоагулянтном, теж поступово накопичується у складі фіброатероми [31]. Таким чином формується так звана тонкостінна покривка (thin-capped fibroatheroma), яку зазвичай і утотожнюють із терміном «вразлива бляшка». Отже, згідно класичних уявлень типова «вразлива бляшка» характеризується наявністю великого некротичного ліпідного ядра, в якому міститься значна кількість макрофагів, пінистих клітин та їх решток, а також сполучнотканинної фіброзної покривки з товщиною менше 65 мкм [32, 33].

Слабким місцем концепту «вразливої бляшки» є те, що його основою є дослідження, виконані на базі аутопсії пацієнтів, що померли внаслідок гострих коронарних подій. Таким чином, отримуючи інформацію стосовно того, які ураження найчастіше спричиняють утворення внутрішньокоронарного тромбу, ми не знаємо скільки аналогічних «вразливих бляшок» залишаються безсимптомними [34]. Згідно із даними дослідження PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) не більше 5% таких бляшок протягом більш ніж трьох років спостереження дійсно призводять до розвитку ІМ, враховуючи той факт, що в дослідженні брали участь пацієнти з високим ризиком серцево-судинних ускладнень [35].

Існують 3 основні механізми пошкодження фіброатероми, що призводять до утворення тромбу в просвіті коронарної артерії: розрив, ерозія та крововилив у бляшку з vasa vasorum [29, 33, 36]. Розрив атеросклеротичної бляшки є провідним механізмом ініціації атеротромбозу, зокрема саме такий тип ураження зустрічається у більшості випадків ІМ – 75 %, прогресуючої стенокардії – 70 % та раптової серцевої смерті – 60 % [25]. Ерозії зустрічаються у 25-40 % випадків ГКС, причому значно частіше серед пацієнтів без елевації сегмента ST [37, 38]. Нещодавні дослідження вказують на те, що роль ерозій в розвитку гострих коронарних подій є недооціненою [29, 32, 39, 40]. Також такий вид дестабілізації фіброатероми більш характерний у випадку ішемії передньої стінки міокарда, відсутності

цукрового діабету 2 типу в анамнезі, нормальної функції нирок та високих показників гемоглобіну [41].

Як відомо, протягом останніх десятиліть у структурі ІМ прослідковується тенденція до зменшення частоти STEMI та зростання кількості випадків NSTEMI [42]. Частково це можна пояснити удосконаленням діагностики ГКС, що дозволяє значну частину пацієнтів з нестабільною стенокардією перевести в категорію NSTEMI. Проте така закономірність відмічалася і до початку масового визначення маркерів некрозу міокарда [34]. Окремі науковці припускають, що частково це пов'язано з широким використанням статинотерапії. В роботах, що базувалися на візуалізаційних дослідженнях коронарного русла відмічалось, що ліпідознижуюча терапія призводила до зменшення вмісту ліпідів в бляшці та змінювала співвідношення окремих складових елементів фібороатероми, що збільшувало її стійкість до розриву [43, 44]. Таким чином, частка ерозій у структурі основних причин дестабілізації бляшки очікувано буде збільшуватись в майбутньому [34]. Це потенційно може мати вплив і на структуру коронарних тромбів, адже співвідношення кількості тромбоцитів до фібрину відрізняється в залежності від того, що стало причиною атеротромбозу. Зокрема у випадку розриву в тромбі переважає фібрин, а у випадку ерозії – тромбоцити [45]. Ці відмінності вказують на те, що механізми тромбоутворення у цих двох випадках можуть різнитися. Цим частково можна пояснити, чому здатність антитромбоцитарних препаратів попереджувати серцево-судинні події може бути відмінною і чому є сенс комбінувати антитромбоцитарні препарати з антикоагулянтами, незважаючи на вищий ризик кровотечі [33].

Так чи інакше, дестабілізація атеросклеротичної бляшки ініціює процес атеротромбозу, що передбачає три послідовні етапи: адгезію тромбоцитів, активацію факторів згортання крові та ріст тромбу завдяки агрегації тромбоцитів [33, 46].

Адгезія тромбоцитів розпочинається з моменту, коли, внаслідок пошкодження атеросклеротичної бляшки, оголюється колаген, що міститься під ендотелієм. На ньому розміщений фактор фон Віллебранда (vWF), до якого за током крові кріпляться тромбоцити з допомогою комплексу рецепторів тромбоцитарного глікопротеїну (platelet glycoprotein – GP) Ib-IX-V, що знаходяться на їх мембрані. Сформований зв'язок є слабким, але вкрай необхідним для того, щоб уповільнити рух тромбоцитів в турбулентному тоці крові коронарних артерій. Це дає час для активації інших рецепторів, зокрема GP Ia-IIa, котрі знаходяться на мембрані тромбоцитів і відповідають за їх зв'язування із колагеном типу I та IV. Рецептори GP VI, що сприяють активації рецепторів GP IIb-IIIa і стимулюють секрецію гранул аденозиндифосфату, 5-гідрокситриптаміну та тромбоксану A₂. В подальшому до GP IIb-IIIa кріпиться фібриноген, який зв'язує між собою тромбоцити, за посередництвом тромбіну фібриноген трансформується в фібрин і тромб стає стабільним. Індукована GP VI та GP Ia-IIa адгезія тромбоцитів виникає протягом першої хвилини з моменту дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Вже після 3-ох хвилин в артеріальному тромбі починають визначатися формації фібрину та тромбін внаслідок активації системи коагуляції за посередництвом тканинного фактора [47, 48]. Важливо зазначити, що мова йде не про тканинний фактор із циркулюючої крові, а безпосередньо із пошкодженої бляшки. Таким чином, за результатами Reininger et al. саме пригнічення активності GP VI, а не тканинного фактору, сповільнювало ріст артеріального тромбу в умовах *ex vivo* [47]. На підтримку цього твердження свідчать результати клінічних досліджень ATLAS ACS-TIMI 46, в межах якого, пацієнтам, що перенесли ГКС призначали ривароксабан. На фоні вищого ризику розвитку кровотеч не було відмічено зниження частоти розвитку несприятливих серцево-судинних подій (НССП) протягом 6 місяців спостереження [49].

1.2 Участь формених елементів крові: тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів у формуванні коронарних тромбів

Техніка проведення перкутанних коронарних втручань (ПКВ) була розроблена наприкінці 70-их років ХХ століття і вже згодом ввійшла в рутинну практику лікування гострого ІМ, залишаючись «золотим стандартом» і до сьогодні [50]. Завдяки тому, що вдалося отримати безпосередній доступ до коронарних артерій, з'явилась можливість дослідження коронарних тромбів, отриманих прижиттєво [51, 52].

Аналіз тромбів, аспірованих з коронарних артерій пацієнтів з STEMI продемонстрував, що вони переважно склалися з фібрину – 60 %, а 40 % загального об'єму становили тромбоцити, еритроцити, кристали холестерину та лейкоцити [53]. Аналогічні результати отримано у дослідженні TIDE (Thrombus and Inflammation in sudden DEath), де порівнювали структуру тромбів аспірованих у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою гострою оклюзією коронарної артерії, що спричинила раптову серцеву смерть або нелетальний STEMI [54]. За даними іншої роботи, фібрин становив половину об'єму коронарного тромбу, наступними за чисельністю були еритроцити – 24,2 %, тромбоцити – 11,6 % та лейкоцити – 3,7 % [55].

Отже, основу артеріального тромбу формує фібрин. Зміна його структури має суттєвий вплив на процеси формування та стабільність кров'яного згустку. Висока концентрація тромбіну призводить до того, що щільна сітка фібрину стає більш стійкою до фібринолізу [52]. Зокрема, тромби отримані від пацієнтів з STEMI, котрі були стійкішими до фібринолізу, часто характеризувались більш щільним фібрином та вищим вмістом тромбоцитів і vWF [56]. Нещодавні дослідження проілюстрували нові особливості фібрину в згустках крові. Замість того, щоб формувати тривимірні мережі волокон, нитки фібрину утворюють плівки, які здатні формувати захисний шар на поверхні тромбу [57, 58]. Ці роботи демонструють, що структура фібрину визначає не лише будову тромбу, а

також потенційний перебіг захворювання [59]. Попередні роботи виконані в умовах *in vitro* пов'язували структуру фібринового згустку, його в'язко-пружні властивості з явищами тромбоутворення [51]. В той же час, все ще актуальним є питання – наскільки відмінними є явища тромбогенезу в умовах *in vitro* та *in vivo* [60].

Еритроцити донедавна вважались пасивними учасниками процесу тромбоутворення, проте останні публікації спростовують це твердження. Зокрема Klatt et al. проілюстрував механізм взаємодії між еритроцитами та тромбоцитами [61]. Також червоні кров'яні тільця продемонстрували здатність підтримувати генерацію тромбіну [62, 63]. В свою чергу, високі показники гематокриту стимулюють акумуляцію тромбоцитів в зоні пошкодження судинної стінки шляхом зміщення тромбоцитів з центру кровоносної судини на периферію [64]. Останнім часом особливу увагу науковців привертає зміна форми еритроцитів в середині тромбу, а саме – формування еритроцитів полігональної форми, так званих полігедроцитів [58, 65–67]. В основі цього процесу лежить індуковане тромбоцитами скорочення [68].

Іншим невід'ємним елементом будь якого тромбу є тромбоцити. У випадку ІМ, саме вони є однією із основних цілей медикаментозної терапії як для попередження розвитку захворювання, так і для профілактики його ускладнень [69, 70]. Активовані тромбоцити характеризуються негативним зарядом мембрани, що є необхідним для того, щоб зібрати на поверхні комплекс протромбінази та тенази [71]. Тромбоцити формують різні популяції під час формування тромбу, серед яких тромбоцити, котрі підтримують генерацію тромбіну та формування фібрину, а також ті, що беруть безпосередню участь в агрегації та скороченні [71, 72]. В самому тромбі активовані тромбоцити розташовуються ближче до центру, в той час, як неактивовані розташовуються більш ексцентрично [73]. Крім того, тромбоцити стимулюють ріст тромбу завдяки зв'язуванню глікопротеїну VI з фібрином [74].

Поряд із явищами тромбоутворення в патогенезі гострого ІМ важливе місце займають процеси запалення. Запалення відіграє одну з ключових ролей в патофізіології ІМ, як в момент його розвитку, так і в подальшому. Відбувається ріст рівня транскрипційного фактору NF-κB, цитокінів тощо [75, 76]. Різні субпопуляції лейкоцитів мають окреме значення в цьому процесі. Вони є основними учасниками формування та наступної дестабілізації фіброатероми, і, в той же час, тісно пов'язані і з активацією тромбоцитів та збільшенням їх протромботичного потенціалу [77, 78]. Медіатори запалення здатні стимулювати проліферацію мегакароцитів і таким чином сприяють розвитку відносного тромбоцитозу [79].

Найменш чисельні, проте далеко не найменш важливі, клітинні складові тромбів – лейкоцити. Вони зустрічаються у всіх видах кров'яних згустків, але особливу роль відіграють саме в артеріальних тромбах [55, 80]. Лейкоцити зв'язуються з фібрином через рецептори інтегринів $\alpha_M\beta_2$, що призводить до формування запальної імунної відповіді [81]. Нейтрофіли – найчисленніші представники лейкоцитів в периферичній крові. Вони є джерелом матриксної металопротеази, фактору активації тромбоцитів, еластази, тощо [82]. Ці сполуки впливають на процеси згортання крові шляхом різних механізмів, враховуючи взаємодію з факторами коагуляції V, VIII, X, активації та агрегації тромбоцитів, розщеплення ТФ, а також руйнування антитромбіну III [83]. Моноцити хоч і не такі поширені, але синтезують значну частину внутрішньосудинного ТФ [84]. Однак основний механізм завдяки якому нейтрофіли беруть участь в утворенні тромбу, передбачає утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП), також відомих, як NETs (neutrophilic extracellular traps) [85]. Все більше досліджень підтверджують роль НПП в тромбогенезі зокрема в умовах пандемії COVID-19 [86–89].

НПП відіграють важливу роль в процесі тромбоутворення, сприяючи синтезу фібрину та утворення фібринової сітки. В ході взаємодії тромбоцитів та нейтрофілів в ділянці пошкодженої фіброатероми, НПП виділяють

тканинний фактор та стимулюють активацію тромбоцитів із подальшою генерацією тромбіну. Важливою умовою для експресії тканинного фактору нейтрофільними позаклітинними пастками є цілісність структури ДНК [90, 91]. Крім того, активовані тромбоцити можуть презентувати амфотерин HMGB1 (high-mobility group protein B1) нейтрофілам, і таким чином, стимулювати формування НПП [92, 93]. Той факт, що НПП відіграє важливу роль саме на початкових етапах тромбоутворення доводить і те, що переважно НПП знаходили в тромбах, котрі відносились до групи літичних, тобто, їх гістологічний вік становив не більше 5 діб і при цьому не було зареєстровано жодного випадку, коли б НПП були присутніми в старших тромбах з ознаками організації [94]. Також, при гістологічному дослідженні матеріалу, аспірованого з коронарних артерій, було виявлено, що НПП часто виступають в ролі каркасу на якому розташовуються еритроцити, тромбоцити та нитки фібрину [95]. За даними Riegger et al. більше 20 % досліджуваних зразків містили НПП, при цьому їх вміст не корелював із гістологічним віком, типом тромбу чи тяжкістю коронарного ураження. В той же час, було виявлено позитивну кореляцію між кількістю НПП та розміром інфаркту, а також негативну кореляцію між НПП та резолюцією сегмента ST [96]. Таким чином, НПП відіграють важливу роль не лише в процесах формування, а й стабілізації та росту коронарних тромбів, а, отже, володіють і прогностичним потенціалом стосовно перебігу ІМ [95, 97].

Більшість ранніх досліджень, присвячених вивченню коронарних тромбів, отриманих безпосередньо з артерій серця, фокусувались на макроскопічній оцінці. Умовно тромби ділились на дві групи: «білі» та «червоні» [98]. У дослідженні Quadros et al. серед 113 аспірованих тромбів близько третини припадало на «білі», які були меншими за розміром, походили із дрібніших судин, асоціювалися з коротшою тривалістю ішемії міокарда та кращим прогнозом 30-денної смертності порівняно з «червоними» тромбами. Було виявлено чіткий взаємозв'язок між макроскопічними та мікроскопічними характеристиками: «білі» тромби

відзначалися вищим вмістом фібрину та тромбоцитів, а в «червоних» переважали еритроцити [99]. За аналогією, в роботі Yang et al. теж було більше «червоних» тромбів – 66 % усіх зразків, і вони були пов'язані з довшою тривалістю часу «симптом-балон». Ці результати частково перегукуються з результатами інших робіт [99–101]. Схожі дані отримано в роботі Tassarolo et al., де поряд із макроскопічною оцінкою тромбів було здійснено аналіз із використанням методик світлової та електронної мікроскопії. Серед 53 тромбів лише 13 % було класифіковано, як «білі» тромби і 51 % як «червоні» [99]. Водночас, цікавим є той факт, що не зважаючи на традиційні уявлення стосовно «червоних» тромбів, за результатами дослідження Tassarolo вони не відзначалися достовірно вищим вмістом еритроцитів порівняно з «білими» та «змішаними» тромбами [101].

Поверхня тромбу містить більше фібрину та тромбоцитів і менше еритроцитів порівняно із внутрішньою частиною [102]. Натомість, в центрі тромбу знаходиться велика кількість полігональних еритроцитів, що забезпечують стабільність тромбу та його стійкість до фібринолізу [58, 68]. Порівняння структури тромбів, отриманих з коронарних судин та у хворих з хворобою периферичних артерій, показало вищий вміст фібрину, більший діаметр волокон фібрину, а також більші показники відношення фібрину до тромбоцитів в останніх [103].

1.3 Роль фактору фон Віллебранда та металопротеїнази ADAMTS13 в патогенезі вінцевого атеротромбозу

vWF це великий мултимерний глікопротеїн, що відіграє важливу роль у процесі гомеостазу і є одним із ключових елементів на ранніх етапах атеротромбозу. Він може складатися із різної кількості димерів, які, завдяки процесу полімеризації, здатні формувати ультравеликі мултимери. Важливо зазначити, що чим більшою є молекула vWF, тим активнішим протромботичним ефектом вона володіє. У структурі vWF виділяють

наступні домени: A1, A2, A3, D1, D2, D'D3, D4, C1, C2, C3, C4, C5, C6, та C-термінальний цистеїновий вузол. Всі вони виконують різні функції: A1 – зв'язування з GP Ib рецепторами тромбоцитів; A2 – зв'язування із металопротеазою ADAMTS13; A3 – зв'язування із колагеном; D'D3 C1 – зв'язування із GP IIb/IIIa рецепторами активованих тромбоцитів C2-C3-C4-C5-C6 та C-термінальний цистеїновий вузол є відповідальним за димеризацію vWF [104]. В одному з нещодавніх звітів було описано функціональний ефект домену C4 стосовно індукованої vWF агрегації тромбоцитів. Це стало першим в історії доказом того, що функціональний варіант vWF відіграє роль в артеріальній тромбоемболії [105].

В залежності від швидкості току крові, vWF може знаходитися в двох варіантах: глобулярному та розгорнутому. Зокрема, в умовах низької швидкості кровотоку, що характерний для венозних судин, vWF знаходиться в глобулярній формі, завдяки якій основні домени залишаються «схованими», а тому не активними. В той же час, в ділянках артеріальних судин із вираженим атеросклеротичним ураженням швидкість кровотоку зростає в десятки разів, і саме в таких умовах молекула vWF розгортається і активується. Беручи безпосередню участь в процесі адгезії тромбоцитів, він зв'язує і таким чином захищає від розщеплення фактор згортання VIII, подовжуючи період його піврозпаду. Загалом, період напіврозпаду ендогенного vWF є доволі індивідуальним і в середньому становить 16 годин. [106, 107]. Серед механізмів, відповідальних за виведення vWF з судинного русла, одним із провідних є елімінація за участі макрофагів в печінці та селезінці. Роль макрофагів найкраще ілюструється зростанням тривалості існування ендогенного vWF за умови пригнічення їх функції [108, 109]. Нещодавні дослідження акцентують особливу увагу на ролі специфічних лектинів та скавенджер-рецепторів у цьому процесі [110].

vWF синтезується переважно ендотеліальними клітинами та мегакаріоцитами і зберігається в тільцях Вейбеля-Паладе, та в меншій кількості в альфа-гранулах тромбоцитів [16, 111]. Крім класичного шляху

секреції тілець Вайбеля-Паладе існують й альтернативні. Група дослідників виявила, що тілця Вайбеля-Паладе можуть знаходитись як поблизу, так і всередині аутофагосом [112]. В той же час, інгібування процесу аутофагії призводив до зниження вивільнення vWF як в умовах *in vivo*, так і *in vitro*, що вказує на його важливу роль в процесах регуляції рівнів vWF [113].

Рівень vWF очікувано зростає внаслідок пошкодження ендотелію і виступає одним із маркерів ендотеліальної дисфункції [16]. Як відомо, саме порушення біодоступності оксиду азоту (NO) є основною із ознак ендотеліальної дисфункції, що бере безпосередню участь в процесі атерогенезу [114]. NO синтезується ендотелієм, відіграє важливу роль в процесах проліферації гладком'язових клітин, агрегації тромбоцитів, а також вазодилатації [115]. В ході прогресування атеросклеротичного ураження артерій утворення NO знижується. Саме з цим пов'язують зростання рівня vWF, адже NO інгібує секрецію vWF ендотеліоцитами [116, 117].

Крім того, vWF відіграє важливу роль в процесах запалення. Він може виступати як поверхня для адгезії різних підтипів лейкоцитів, зокрема моноцитів та поліморфоядерних лейкоцитів. За аналогією з тромбоцитами, vWF виступає лігандом для рецепторів лейкоцитів, таких як PSGL-1, що відповідає за так званий роллінг, а також, β 2-інтегрини, які забезпечують стабільну адгезію [15]. Також vWF виступає посередником між лейкоцитами та ендотелієм, та сприяє виходу нейтрофілів з судинного русла безпосередньо в осередок запалення, що характерно для ранніх етапів атерогенезу [118, 119].

Перші гіпотези стосовно ролі vWF в розвитку та дестабілізації фіброатером базувалися на результатах досліджень з тваринами, які демонстрували, що за умови дефіциту vWF, швидкість атерогенезу суттєво знижувалася [120–123]. Також vWF має дозо-залежний вплив на гіперплазію інтими та стимуляцію проліферації гладко-м'язових клітин в судинній стінці миші [124]. Крім того, серед мишей з гіперхолестеринемією одним із факторів, що впливав на прогресування запальних процесів в

атеросклеротичній бляшці, через vWF-залежний механізм був ADAMTS 13, що вказує на особливу роль в формуванні фіброатером обох цих факторів [122].

Підвищення концентрації vWF в крові відбувається вже в перші хвилини з моменту розриву атеросклеротичної бляшки [125]. Концентрація vWF в плазмі безпосередньо пов'язана із розвитком артеріального тромбозу, в той же час важливо оцінювати не лише концентрацію vWF, а і його активність, яка напряду залежить від безпосереднього розміру мультимера vWF. В значній мірі цей показник контролюється ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif) [126]. ADAMTS13 це металопротеаза, що вперше була ідентифікована в 1996 році групою вчених, які займалися вивченням активності vWF [127]. Переважно вона синтезується зірчастими клітинами печінки, а також ендотеліоцитами і її нормальні рівні концентрації в крові коливаються в межах від 740 до 1420 нг/мл [128]. Незважаючи на те, що частка ADAMTS13 синтезованого ендотелієм є доволі малою, враховуючи його сумарну площу, він вносить суттєвий вплив у загальну активність ADAMTS13 [129].

Основною біологічною функцією ADAMTS13 є розщеплення надвеликих мультимерів vWF [130]. Важливою умовою для цього процесу є достатні швидкість кровотоку та напруження зсуву рідини (близько 20-100 дин/см²). Закріплені на мембрані ендотеліоцитів великі молекули vWF знаходяться переважно в розгорнутій формі та активно взаємодіють з ADAMTS13. Вважається, що лише в такому варіанті структури vWF відкривається домен A2, до якого безпосередньо прикріплюється металопротеїназа. Після потрапляння в кровотік, vWF повертається в «згорнуту» форму і стає дуже стійким до протеолізу ADAMTS13 [130–132]. Важливість ADAMTS13 у регулюванні активності vWF також доводиться фактом, що, за умови дефіциту металопротеази, відбувається спонтанне утворення мікротромбів в судинному руслі серед пацієнтів з тромбоцитопенічною пурпурою [133].

1.4 Роль формених елементів крові у процесі формування рубця та в післяінфарктному ремоделюванні серця

Виділяють 3 послідовні фази перебігу інфаркту міокарда: фазу запалення, фазу репарації та проліферації, а також фазу дозрівання [134–136].

Після формування тромбу, у випадку, якщо він перекриває значну частину судини або повністю її блокує, надходження крові багатой киснем припиняється, що призводить до швидкого виснаження запасів АТФ та накопичення метаболітів, зокрема лактату [137]. В свою чергу, це призводить до електролітних змін, в тому числі і переходу іонів K^+ у позаклітинний простір, а також зменшення тривалості та амплітуди потенціалу дії [138, 139]. Вже через дуже короткий проміжок часу це призводить до зниження скоротливості міокарду [140]. Незважаючи на те, що за умови вчасної реперфузії ці патологічні зміни є зворотними, вже за 20-30 хвилин починає розвиватись незворотне пошкодження кардіоміоцитів [141, 142]. Спершу явища некрозу зачіпають ендокард, який знаходиться найбільш дистально від коронарних артерій, і, згодом, поширюються в субепікардіальні шари [140]. Також гіпоксія, що розвивається на фоні гострої оклюзії артерії, має негативний вплив на цілісність та бар'єрну функцію ендотеліоцитів, що призводить до збільшення проникності судин та полегшує міграцію лейкоцитів [143, 144].

Незважаючи на те, що вчасна реперфузія є найефективнішим методом лікування гострого ІМ, вона все одно призводить до загибелі частини неушкоджених кардіоміоцитів. Цей феномен носить назву ішемічно-реперфузійного пошкодження [145–147]. Протягом перших хвилин з моменту відновлення кровотоку, внаслідок порушення транспорту електролітів відбувається внутрішньоклітинне перевантаження кальцієм та утворення активних форм кисню. Це призводить до зростання концентрації кальцію в мітохондріях, внаслідок чого відбувається порушення цілісності мітохондріальної мембрани і клітина гине [148, 149].

Невдовзі після оклюзії артерії відбувається розширення судин та підвищення проникності ендотелію, що призводить до підвищення гідростатичного тиску та зниження осмотичного тиску плазми через відтік рідини багаті протеїнами. Втрата рідини призводить до зростання концентрації еритроцитів. Це збільшує в'язкість крові призводячи до стазу і сприяючи рухові лейкоцитів, серед яких переважають нейтрофіли, на периферію, ініціюючи так звану «маргіналізацію» лейкоцитів [150]. На відміну від атерогенезу, коли окислені ліпопротеїни стимулюють рух лейкоцитів в судинну стінку, в процесі розвитку ІМ джерелом основних медіаторів, що ініціюють міграцію лейкоцитів стають загиблі кардіоміоцити [151]. Вони виступають джерелом молекулярних фрагментів асоційованих з пошкодженням (Damage-associated molecular patterns (DAMPs), серед яких: високомобільна група протеїнів 1 (HMGB-1), білки теплового шоку, аденозинтрифосфат, фрагменти мітохондріальної та клітинної ДНК, РНК [152–155]. В свою чергу, кардіоміоцити, котрі знаходяться на межі ішемізованого та здорового міокарду синтезують ряд прозапальних цитокінів та хемокінів [156].

Внаслідок цього відбувається активація як лейкоцитів, так і ендотеліоцитів, що результує у розвиток слабкої адгезії до ендотеліальних клітин. В подальшому більш сильна адгезіє відбувається внаслідок контакту інтегринів лейкоцитів з імуноглобулінами ендотеліоцитів [157]. Далі шляхом діapedезу лейкоцити мігрують безпосередньо в зону запалення завдяки хемотаксису [158]. Серед медіаторів запалення виділяють вазоактивні аміни, метаболіти арахідонової кислоти, протеїни плазми, фактор активації тромбоцитів, цитокіни, оксид азоту, тощо [159].

Незважаючи на те, що моноцити та макрофаги відіграють провідну роль в початкових етапах атеротромбозу, дослідження останніх років відводять все більшу роль у цьому процесі нейтрофілам [160, 161]. Вони не лише часто зустрічаються в коронарних тромбах, а й мають хороший потенціал стосовно прогнозування ризику НССП в майбутньому [162, 163]. Крім того,

нейтрофіли можуть впливати на функцію тромбоцитів шляхом прямої адгезії або за посередництвом секреторних факторів [164]. Поряд із Т-лімфоцитами нейтрофіли мають опосередкований вплив на розмір кардіоміоцитів та при певних умовах здатні сприяти їх гіпертрофії [165, 166]. Тож для фази запалення ІМ характерним є залучення великої кількості нейтрофілів та моноцитів з кровотворних органів. Оскільки ці клітини доволі швидко гинуть, а потреба в них залишається високою, це призводить до збільшення утворення мієлоїдних клітин в ході процесу під назвою «невідкладний гематопоез» (emergency hematopoiesis) [167, 168]. Паралельно зі зростанням числа нейтрофілів підвищується і синтез мієлоїдного білка 8/14, MRP8/14 [87, 169]. Основними медіаторами, що утворюються в зоні ішемії та стимулюють мієлопоез в кістковому мозку є інтерлейкін-1 та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) [170, 171].

Нейтрофіли мігрують в ділянку міокарду в перші години з моменту розвитку ішемії і є найбільш чисельними представниками лейкоцитів, що ініціюють процеси запалення та руйнування тканин [169]. Їх головним завданням є очищення ураженої ділянки міокарду від некротизованих тканин, проте цей процес зазвичай лише сприяє подальшій деструкції. Важливою передумовою цього є синтез нейтрофілами мієлопероксидази в позаклітинний простір [172].

Також суттєву роль відіграє нетоз (NETosis) [91]. Нетоз – це процес, що вперше був описаний в 2004 році [173]. Після контакту індуктора з рецепторами, на поверхні нейтрофілів відбувається підвищення активності цитоплазматичної деімінази PAD4 (Peptidyl arginine deiminase 4) та зменшення конденсації хроматину. Це призводить до вивільнення волокон хроматину в екстрацелюлярний простір та формацію НПП [85]. Отже, основні функції нейтрофілів зводяться до фагоцитозу, синтезу активних форм кисню, дегрануляції, а також так званого нетозу.

Крім нейтрофілів, важливе значення мають і інші субпопуляції лейкоцитів. В нормі, в здоровому міокарді міститься велика кількість клітин імунної системи, що відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу. Мастоцити та макрофаги перш за все відповідають за ініціацію запальних процесів у відповідь на пошкодження [174]. Мастоцити розташовуються у периваскулярних ділянках і містять запаси медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлин, гістамін, триптазу, що можуть бути швидко вивільнені у відповідь на пошкодження і грають провідну роль в ініціації запальних реакцій [175, 176].

Також в контексті патогенезу ІМ все частіше розглядається концепція «тренованого імунітету», суть якої полягає у посиленні реакції вродженої імунної системи на подразники, з якими організм вже зустрічався в минулому [177, 178]. Щоправда, існуючі дослідження вказують на те, що часто запальна відповідь на ушкодження міокарду серед пацієнтів з повторним ІМ не лише не є більш активною, а навпаки, має тенденцію до зниження порівняно із першим епізодом ІМ [178]. На думку дослідників, недостатньо виражена імунна відповідь призводить до гіршого загоювання і може бути однією із причин вищого ризику розвитку ускладнень серед пацієнтів з повторним ІМ [178, 179].

Наразі існує небагато інформації стосовно ролі лімфоцитів в початкових етапах імунної відповіді при ішемічному ураженні міокарда і майже всі наявні дані базуються на тваринних моделях ІМ [180, 181]. Після оклюзії коронарної артерії кількість В- та Т-клітин зростає в кілька разів і досягає свого максимуму на 7-ий день після інфаркту. Це відображає, що основна роль цих клітин пов'язана саме з репаративною фазою ІМ [182]. В той же час, лімфоцити підтримують стабільність атеросклеротичної бляшки [183]. Після дестабілізації фіброатероми, вони мігрують в зону некрозу міокарда, де секретують протизапальні цитокіни [184, 185]. Дослідження на тваринах також показали, що інфузія Т-лімфоцитів була пов'язаною із зменшенням розміру некрозу та позитивно впливала на подальші процеси

післяінфарктного ремоделювання серця [186]. Попередні роботи продемонстрували, що зниження кількості лімфоцитів в периферичній крові пацієнтів з STEMI асоціювалось з гіршим прогнозом, більшим розміром інфаркту, а також вираженими проявами обструкції мікроваскулярного русла [187]. Добре відомо, що елімінація Т лімфоцитів, переважно за рахунок апоптозу, є важливим механізмом імунної регуляції [188].

Протягом проліферативної фази, втрата прозапальних сигналів, зокрема ІЛ-1 β та інтерферон- γ -індукованого протеїну 10, призводить до зменшення кількості запальних клітин та дозволяє фібробластам на межі некротизованого та здорового міокарду, які стають домінуючою популяцією клітин, перетворюватись у міофібробласти [189, 190]. Цей процес є характерним для всіх видів та експериментальних моделей ураження міокарду. Міофібробласти продукують велику кількість інтерстиційного колагену, зокрема в першу чергу типу III і в подальшому тип I. Це має дуже важливе значення для міцності рубця та запобігання розриву в подальшому. На додачу до цього відбувається стимуляція міграції та проліферації ендотеліальних клітин, що призводить до утворення мікроваскулярного русла для забезпечення міофібробластів киснем та поживними речовинами протягом репаративної фази [191, 192]. Після депонування колагену в зоні інфаркту, фактори росту та матрицелюлярні білки, які необхідні для функціонування міофібробластів, вичерпуються, і останні видаляються з рубцевої зони шляхом апоптозу. Поряд із ними гинуть і клітини тимчасового судинного русла [191].

Протягом фази дозрівання рубця, продовжується депонування колагену і тип III поступово змінюється типом I. Колаген I типу додатково модифікується шляхом каталітичної активності лізил оксидази, що сприяє зшиванню колагену та еластину, адже цей фермент механічно стабілізує ці два білки і таким чином забезпечує формування реакційного з'єднання [193]. Експресія всіх 4 форм лізілоксидази зростає в зоні інфаркту на 3-7 добу з моменту розвитку ішемії [194]. Формування зрілого рубця сигналізує про

завершення проліферативної фази і асоціюється з прогресуючою загибеллю міофібробластів шляхом апоптозу [189]

Якщо велика площа міокарду буде заміщена сполучною тканиною, це може призвести до істотних змін у геометрії структур серця. У той час як в зоні інфаркту міокард має тенденцію до стоншення, неуражені ділянки зазнають гіпертрофії. Неспроможність раціонально розподілити навантаження на стінки серця призводить до післяінфарктного ремоделювання [195]. Це несе за собою несприятливі наслідки для скоротливості лівого шлуночка і може призвести до розвитку серцевої недостатності. Також ремоделювання впливає і на електричні властивості серцевого м'язу, що частково пов'язано із порушенням провідності та процесів збудження кардіоміоцитів внаслідок змін активності іонних каналів та порушення міжклітинного зв'язку [196].

1.5 Предиктори несприятливого прогнозу перебігу інфаркту міокарда

Як лейкоцитарні та тромбоцитарні показники ЗАК, так і рівні vWF ADAMTS13 не лише відображають важливі ланки патогенезу атеротромбозу, а й можуть бути використаними як потенційні маркери прогнозу перебігу ІМ та розвитку ускладнень. Незважаючи на те, що сучасні стандарти лікування та вчасна реваскуляризація суттєво знизили рівень госпітальної смертності серед пацієнтів з ІМ, частота НССП у віддаленій перспективі залишається високою [197, 198].

При цьому показники ЗАК здатні не лише прогнозувати ймовірність ускладнень ІМ, а й передбачити ризик смерті чи розвитку ССЗ у здорових людей. Велике проспективне когортне дослідження Malmö Diet and Cancer включало дані 30447 осіб (середній вік 57 ± 8 років). Набір учасників здійснювався у період з 1991 по 1996 рік, а медіана спостереження становила 16 років. Згідно отриманих результатів, лейкоцитоз та тромбоцитоз були асоційованими з вищим ризиком смерті та розвитком НССП в майбутньому

[199]. Інше когортне дослідження EPIC-NL, до якого увійшло 16187 учасників, а спостереження тривало 11 років встановило зв'язок з підвищеними рівнями лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів та нейтрофілів з вищим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Схожа закономірність стосувалась і показника середнього об'єму тромбоцитів [200].

Ряд великих обсерваційних досліджень довели цінність окремих компонентів ЗАК в ролі предикторів НССП серед пацієнтів з ГКС у поєднанні із існуючими інструментами для стратифікації ризиків [201, 202]. Праця Xiaowei et al. була присвячена стратифікації ризиків серед пацієнтів з ГКС із використанням показників ЗАК [201]. На основі отриманих даних сформували групи ризику та оцінили ймовірність розвитку НССП протягом 12 місяців спостереження. Для аналізу використовували CART алгоритм, який продемонстрував, що серед 18 параметрів ЗАК абсолютна кількість лейкоцитів була найкращим дискримінатором між пацієнтами з НССП в майбутньому та без них [201]. Схожі результати в своєму дослідженні отримала команда Morici et al. [202].

В роботі Sabatine et al. підвищені рівні лейкоцитів були незалежними предикторами смерті в перші 30 днів та 6 місяців після перенесеного ІМ. Більше того, лейкоцитоз був пов'язаним з більш важкими проявами ІХС, а також порушенням перфузії міокарду [203]. В іншій роботі підвищена кількість лейкоцитів була асоційованою з вищими рівнями смертності серед пацієнтів з ІМ та нестабільною стенокардією [204]. Yanishi et al. розробили просту модель для прогнозування ризику смерті внаслідок ІМ на госпітальному етапі лікування з використанням кількості лейкоцитів, гемоглобіну, С-реактивного білка, креатиніну і глюкози крові [205].

Багато проспективних досліджень демонструють, що зростання рівнів лейкоцитозу на момент госпіталізації був пов'язаним не лише з розвитком ураження мікрovasкулярного русла, розвитку серцевої недостатності та шоку, а також з високим рівнем смертності після перенесеного ГКС [206]. Зокрема, в рамках дослідження TETHYS (Methotrexate Therapy in ST-Segment

Elevation MYocardial InfarctionS) було виявлено кореляцію між абсолютною кількістю лейкоцитів та розміром інфаркту міокарда серед пацієнтів з STEMI [76]. Робота Sezer et al. довела, що високі рівні нейтрофілів та середнього об'єму тромбоцитів серед хворих з переднім ІМ корелювало з розвитком ішемічно-реперфузійного пошкодження після відновлення прохідності інфаркт-залежної артерії [207]. На противагу цьому, нижча кількість лімфоцитів асоціювалась з швидшим прогресуванням атеросклерозу та розвитком НССП у пацієнтів з серцевою недостатністю та ГКС [208, 209].

Незважаючи на те, що моноцити та макрофаги відіграють провідну роль в початкових етапах атеротромбозу, дослідження останніх років відводять все більшу роль у цьому процесі нейтрофілам [160, 161]. Вони не лише часто зустрічаються в коронарних тромбах, а й мають хороший потенціал стосовно прогнозування ризику НССП в майбутньому [162, 163]. Поряд із Т-лімфоцитами нейтрофіли мають опосередкований вплив на розмір кардіоміоцитів та при певних умовах здатні сприяти їх гіпертрофії [165, 166].

Дослідження останніх років демонструють, що NLR є значно кращим предиктором розвитку серцево-судинних захворювань порівняно із іншими видами лейкоцитів, які оцінюються ізольовано [210–214]. Мета-аналіз Wang et al. продемонстрував, що NLR був незалежним предиктором смерті та розвитку НССП серед пацієнтів, яким проводилась реваскуляризація міокарду [215]. Окремі роботи ілюструють зв'язок між параметрами загального аналізу крові та кровопостачанням міокарду. Зокрема в роботі Ozdemir et al. було встановлено, що хворі з діагностованою ішемією та/або інфарктом міокарда відзначались суттєво вищими показниками NLR. В той же час, це відношення корелювало з нижчою фракцією викиду ЛШ [216].

Що стосується тромбоцитів, то Turakhia et al. встановили, що підвищення кількості тромбоцитів було пов'язаним з наявністю резидуальних тромбів після проведеного тромболізу [217]. За результатами іншої роботи, кількість тромбоцитів була предиктором повної оклюзії інфаркт-залежної артерії серед пацієнтів, яким проводилася реваскуляризація

[218]. Більш того, вища кількість тромбоцитів відображає вищий ризик резистентності до антитромбоцитарних препаратів, а також схильність до утворення тромбів, багатих тромбоцитами, та розвитку no-reflow після ПКВ [219, 220].

Одним із перспективних комбінованих показників ЗАК на сьогодні є співвідношення кількості тромбоцитів до лімфоцитів. PLR був асоційованим як з внутрішньогоспітальними подіями, так і з віддаленими результатами перебігу ІМ [221]. Результати іншої роботи демонструють зв'язок високих значень PLR з показниками внутрішньогоспітальної смертності та частоти розвитку віддалених НССП [13, 214, 222, 223].

Дослідження продемонстрували, що вищий рівень PLR серед пацієнтів з STEMI був пов'язаний із вищими ризиком пароксизму фібриляції передсердь [224], контраст-індукованої нефропатії [225], а також з гіршою прохідністю інфаркт-залежної артерії [226] та феноменом «no-reflow» [227].

Поза тим, показники vWF та ADAMTS13 відіграють важливу роль у прогнозуванні ризику ускладнень таких патологій, як: фібриляція передсердь [228], прогресуюча стенокардія [229], гостре порушень мозкового кровообігу [230] та ІМ [14]. Дослідження ICARAS (Inflammation and Carotid Artery—Risk for Atherosclerosis Study) показало, що висока концентрація антигену vWF була незалежним предиктором НССП серед пацієнтів зі стенозом сонних артерій [231].

Дослідження Y. Kato фокусувалося на виявленні наявності зв'язку між рівнями vWF та тяжкістю ураження коронарного русла, серед пацієнтів із стабільною ІХС, що протягом тривалого часу приймають статини. Основною знахідкою цієї роботи було те, що вищі рівні vWF були пов'язаними з вищим відсотком ураження коронарних серед пацієнтів з стабільною ІХС, котрі отримували статини. Таким чином, підвищення vWF може розглядатися як додатковий фактор ризику розвитку серцево-судинних подій на фоні статинотерапії [232].

Варто зазначити, що незважаючи на те, що більшість досліджень сфокусовані на дослідженні концентрації vWF в плазмі крові, існують роботи, які демонструють зв'язок між генетичними детермінантами рівня vWF та ризиком розвитку ІМ [126]. В нещодавньому дослідженні R. Schneppenhei продемонстрував, що відмінності в спектрах кругового дихроїзму в С-домені vWF свідчать про підвищену чутливість до vWF в результаті зміненої асоціації С-доменів. Фактично це доводить те, що функціональний варіант vWF відіграє важливу роль в процесі атеротромбозу [105].

Згідно з результатами мета-аналізу Mengge F. et al. рівні vWF в плазмі крові, отримані через 24 та 48 годин з моменту початку ІМ, був незалежним прогностичним фактором для НССП [14]. Також, нещодавно проведений мета-аналіз продемонстрував значне зростання концентрації vWF у плазмі крові пацієнтів з ІМ протягом перших 24 годин з моменту розвитку больового синдрому. Високі рівні vWF утримувалися протягом перших 7-ми днів з часу розвитку ІМ і поверталися до норми лише через 2 тижні. Це стало основою для припущення, згідно з яким динаміка VWF у плазмі крові після ІМ може доповнити існуючі дані стосовно перебігу ІМ [233]. Пацієнти, котрі знаходилися у верхньому кuartилі стосовно рівня vWF мали найвищий ризик як фатальних, так і нефатальних серцево-судинних подій. Також, vWF мав кращу прогностичну цінність порівняно з молекулами внутрішньоклітинної адгезії [234].

Отже, формені елементи крові, зокрема лейкоцити, тромбоцити та еритроцити, vWF, а також та металопротеїназа ADAMTS13 приймають участь у процесах атеротромбозу, формуванні коронарних тромбів, патоморфологічній трансформації міокарду в процесі формування післяінфарктного рубця і ремоделювання серця. За даними огляду літератури існують протиріччя щодо участі формених елементів крові як маркерів прогнозу перебігу ІМ, що є підставою для наступних досліджень та спонукало нас до вивчення цієї теми і вирішення даної проблеми.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічні особливості обстежених хворих та дизайн дослідження

Науково-дослідна робота проводилась на базі кафедри терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, а також спеціалізованого кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська міська клінічна лікарня №2». Дисертація виконана згідно з основними положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Відповідно до висновку комісії біотеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України (протокол № 64 від 17.05.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи виявлено не було. В дослідженні первинно залучено 256 хворих на ІМ.

Критеріями включення були: наявність у пацієнтів діагнозу інфаркт міокарда (ІМ), вік від 18 до 90 років, згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: гострий запальний процес (або загострення хронічного), інфекційні, автоімунні, гематологічні патології, онкологічні захворювання, цироз печінки, виражена печінкова та/чи ниркова недостатність, гостре порушення мозкового кровообігу, прийом імуносупресивних препаратів, цукровий діабет 1 типу, анамнез зловживання алкоголем та/чи психоактивними речовинами.

В процесі скринінгу сформовано групу з 228 хворих, які повністю відповідали критеріям включення. До групи порівняння залучили 26 пацієнтів з стабільною стенокардією напруги, а до контрольної групи увійшли 24 здорові добровольці. Усі хворі з діагнозом ІМ знаходились на стаціонарному

лікуванні в умовах блоку реанімації та інтенсивної терапії КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» в період з вересня 2018 по вересень 2019 року. В подальшому проводилося спостереження протягом 18 місяців з метою реєстрації несприятливих серцево судинних подій (НССП) серед пацієнтів, що брали участь у дослідженні (рис. 2.1). До НССП відносили: смерть (кінцева точка), епізоди повторної госпіталізації з приводу прогресуючої стенокардії, серцевої недостатності, пароксизмів тахіаритмій, а також з приводу коронарної реваскуляризації (проміжні точки).

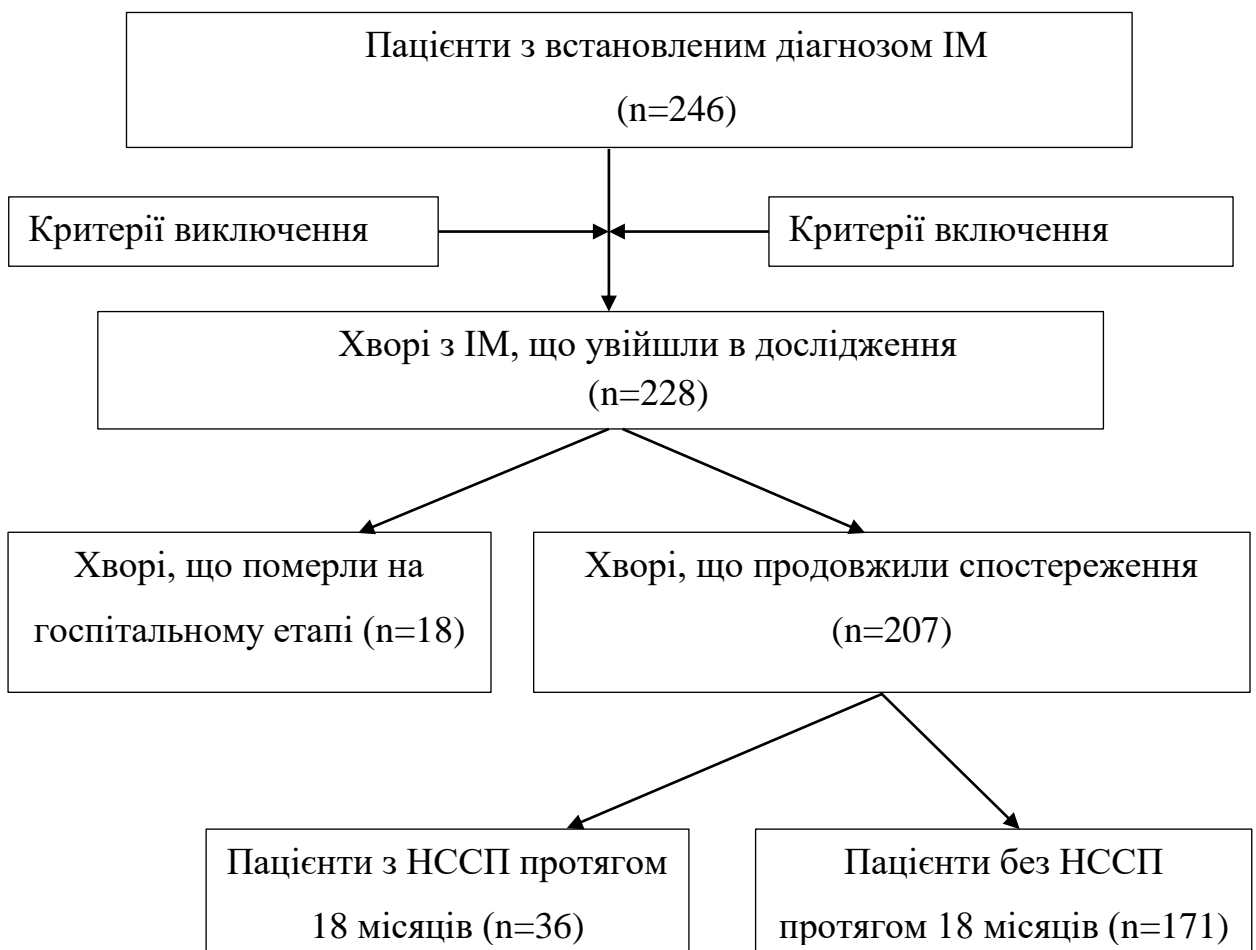


Рисунок 2.1 – Схема дослідження

Першим етапом проводився порівняльний аналіз основних клініко-лабораторних та інструментальних параметрів пацієнтів з ІМ (група 1), хворих з стабільною стенокардією (група 2) та здоровими добровольцями

(група 3) з метою виокремлення показників пов'язаних з перебігом ІМ. Таким чином здійснювався відбір параметрів для подальшого аналізу.

Наступним кроком стало порівняння клініко-лабораторних показників пацієнтів з нефатальними ускладненнями ІМ (n=131), а також неускладненим (n=97) перебігом ІМ на госпітальному етапі лікування. Аналогічно порівнювались групи виписаних з стаціонару (n=210) та померлих (n=18) хворих. Після виписки на амбулаторний етап лікування участь у дослідженні продовжили 207 пацієнтів і 3 хворих відмовились від подальшої участі. В ході спостереження проводилась реєстрація випадків НССП і пацієнти ділились на 2 групи відповідно до наявності (n=36) чи відсутності (n=174) ускладнень.

Основними критеріями встановлення діагнозу ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI), крім клінічних проявів, були типові зміни на ЕКГ, що свідчили на користь гострої ішемії міокарду, а також динаміка рівня маркерів некрозу міокарда принаймні на одне значення вище 99-го перцентіля верхньої контрольної межі [235, 236]. ІМ без елевації ST (NSTEMI) визначався у випадку наявності клінічної симптоматики, підвищення кардіомаркерів та відсутності елевації сегмента ST на ЕКГ [237, 238].

Діагностична та лікувальна тактика ведення пацієнтів визначалась існуючими стандартами та протоколами лікування, відповідно до чинних наказів МОЗ України: №455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» та №164 від 03.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST» [236, 238]. У випадку наявності коморбідної патології, використовувались: наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при

цукровому діабеті 2 типу», а також наказ №384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Додатково, в ході проведення дослідження використовувалися рекомендації Європейського товариства кардіологів, стосовно ведення пацієнтів з STEMI (2017 р.), NSTEMI (2020 р.) та артеріальною гіпертензією (2018 р.) [69, 70, 239].

Були створені уніфіковані карти обстеження пацієнтів, в які вносили: паспортні дані пацієнтів; інформацію стосовно часу поступлення та виписки із стаціонару; анамнестичні дані; результати об'єктивного обстеження; клінічну характеристику ІМ, результати лабораторних та інструментальних методів обстеження (загальний, біохімічний аналізи крові, імуноферментний аналіз, дані коронарографії, ЕКГ та гістологічну характеристику тромбів аспірованих з коронарних артерій); проведене лікування, а також його результат. Вся отримана інформація дублювалася в електронному форматі із використанням таблиць Microsoft Excel 2010.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле [240]:

$$\text{ІМТ} = \text{М} / \text{Р}^2 \quad (2.1)$$

де М – маса тіла, кг; Р – зріст, м.

Отримані показники інтерпретували відповідно до класифікації ВООЗ [240]: 18,5- 24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; 25,0-29,9 кг/м² – надлишок маси тіла; 30- 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня; 35-39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня; 40 та більше кг/м² – ожиріння III ступеня.

При підрахунку балів за шкалою GRACE на момент поступлення в стаціонар враховувалися: вік пацієнта, частота серцевих скорочень та систолічний артеріальний тиск в стані спокою, рівень креатиніну в плазмі крові, підвищення рівня маркерів некрозу міокарда, відхилення сегмента ST за даними ЕКГ, факт зупинки кровообігу на момент госпіталізації, а також клас серцевої недостатності за Т. Killip, J.T. Kimball (1967). Надалі пацієнти

розподілялися на 3 групи ризику розвитку ускладнень ІМ в різних часових рамках відповідно до набраної кількості балів (табл. 2.1) [241–243].

Таблиця 2.1 – Групи ризику смертності пацієнтів з ІМ відповідно до кількості балів за шкалою GRACE

	Шкала GRACE, бали	Ймовірність смерті протягом вказаного періоду, (%)
NSTEMI: госпітальний період		
Низький ризик	1-108	<1
Проміжний ризик	109-140	1-3
Високий ризик	141-372	>3
STEMI: госпітальний період		
Низький ризик	49-125	<2
Проміжний ризик	126-154	2-5
Високий ризик	155-319	>5
NSTEMI: 6 місяців з моменту виписки з стаціонару		
Низький ризик	1-88	<3
Проміжний ризик	89-118	3-8
Високий ризик	119-263	>8
STEMI: 6 місяців з моменту виписки з стаціонару		
Низький ризик	27-99	<4,4
Проміжний ризик	100-127	4,5-11
Низький ризик	1-88	>11

2.2 Лабораторні методи обстеження

Лабораторні дослідження проводилися на базі клінічної лабораторії КНП ТКМЛ №2 та Міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Визначення основних показників *загального аналізу крові* здійснювався відповідно до загальноприйнятих методик, в тому числі і з використанням автоматичного гематологічного аналізатора ERBA Lachema [244]. Забір венозної крові проводився із ліктьової вени за допомогою вакуумної лабораторної системи із 2-х заміщеною калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (K2-ЕДТА) та 3,8 % розчином цитрату натрію. Транспортування здійснювалося із використанням ізотермічного контейнера. Аналіз зразків проводився через 1 годину з моменту отримання досліджуваного матеріалу та за умови відсутності ознак гемолізу.

До групи еритроцитарних показників було віднесено такі параметри:

RBC (red blood cells) – абсолютна кількість еритроцитів в крові ($\times 10^{12}/\text{л}$);

HGB (Hb, hemoglobin) – концентрація гемоглобіну в цільній крові (г/л);

HCT (hematocrit) – відношення об'єму еритроцитів до об'єму плазми крові (%);

MCV (mean corpuscular volume) – середній об'єм еритроцита (фл), розраховується за формулою:

$$\text{MCV (фл)} = \text{HCT (\%)} \times 10 / \text{RBC (} \times 10^{12}/\text{л)} \quad (2.2)$$

MCH (mean corpuscular hemoglobin) – середній вміст гемоглобіну в еритроциті (пг), визначався за співвідношенням:

$$\text{MCH (пг)} = \text{HGB (г/л)} / \text{RBC (} \times 10^{12}/\text{л)} \quad (2.3)$$

MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (г/дл), що обраховувалась за формулою:

$$\text{MCHC (г/дл)} = \text{HGB (г/л)} / \text{HCT (\%)} \times 100 \quad (2.4)$$

RDW (red cell distribution width) – ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (%). Окремо виділяються такі показники, як RDW-CV (%), що ілюструє відсотковий розподіл клітин за величиною, та RDW-SD (фл), що відображає різницю між розміром найбільшого та найменшого еритроцитів в досліджуваному зразку.

До групи тромбоцитарних показників відносилися:

PLT (platelet) – абсолютна кількість тромбоцитів ($\times 10^9/\text{л}$);

PCT (plateletcrit) – відсоток тромбоцитів в загальному об'ємі цільної крові (%).

MPV (mean platelet volume) – середній об'єм тромбоцитів (фл), що розраховувався за формулою:

$$\text{MPV (фл)} = (\text{PCT (\%)} / \text{PLT} (\times 10^9/\text{л})) \times 10^5 \quad (2.5)$$

PDW (platelet distribution width) – ширина розподілу тромбоцитів (%). За аналогією із RDW виділяють ще два окремі параметри – відносний показник PDW-CV (%) та абсолютний PDW-SD (фл).

P-LCC (platelet large cell count) – кількість великих тромбоцитів, що є більшим за 12 фл.

P-LCR (platelet large cell ratio) – коефіцієнт великих тромбоцитів (%), що вказує на частку тромбоцитів більших за 12 фл. Цей показник обчислюється за формулою:

$$\text{P-LCR (\%)} = (\text{P-LCC} (\times 10^9/\text{л}) / \text{PLT} (\times 10^9/\text{л})) \times 100 \% \quad (2.6)$$

До групи лейкоцитарних показників увійшли:

WBC (white blood cell) – абсолютна кількість лейкоцитів крові ($\times 10^9/\text{л}$);

LYM (lymphocytes) – лімфоцити, визначаються як у абсолютних ($\times 10^9/\text{л}$) та відносних (%) одиницях.

MON (monocytes) – моноцити, визначаються як у абсолютних ($\times 10^9/\text{л}$) та відносних (%) одиницях.

GRA (granulocytes) – гранулоцити, визначаються як у абсолютних ($\times 10^9/\text{л}$) так і у відносних (%) одиницях. До цієї групи відносяться паличкоядерні нейтрофільні, сегментоядерні нейтрофільні, базофільні та еозинофільні гранулоцити.

Комбіновані співвідношення показників ЗАК:

NLR (neutrophils to lymphocytes ratio) – відношення нейтрофілів до лімфоцитів. Може застосовуватися для співставлення як абсолютних, так і відносних показників.

WMR (white blood cells to mean platelet volume ratio) – відношення загальної кількості лейкоцитів до середнього об'єму тромбоцитів.

MLR (mean platelet volume to lymphocytes count ratio) – відношення середнього об'єму тромбоцитів до абсолютної кількості лімфоцитів.

PLR (platelet count to lymphocytes count ratio) – відношення кількості тромбоцитів до абсолютної кількості лейкоцитів.

Біохімічний аналіз крові, що проводився пацієнтам з ІМ, включав в себе такі показники, як: глюкоза, білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін, сечовина, загальний білок. Окремо визначалися глікований гемоглобін, а також специфічні маркери некрозу міокарду, серед яких МВ-фракція креатин-фосфокінази та Т-тропоніну. Кількісне визначення концентрації тропоніну Т проводилося із використанням апарату Roche Cobas h 232 безпосередньо в спеціалізованому кардіологічному відділенні. До ліпідограми входили загальний холестерин (ХС), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та тригліцериди (ТГ). Коефіцієнт атерогенності (КА) вираховувався за формулою:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ} \quad (2.7)$$

Аналіз *коагулограми* проводився на коагулометричному аналізаторі „Humaclot Duo” та передбачав оцінку таких основних параметрів:

протромбіновий індекс, протромбіновий час, кількість фібриногену в крові.

Визначення рівнів фактору фон Віллебранда та металопротеази ADAMTS13. Для дослідження використовувалась венозна кров отримана із ліктьової вени. В якості антикоагулянту виступав 3,8 % розчин цитрату натрію. Протягом 30 хвилин з моменту забору матеріалу проводилося центрифугування при 1000 g протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Отримана плазма збиралась у пластикові туби типу «Еппендорф» та заморожувалась при температурі -40°C .

Дослідження проводилося за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA) із використанням набору реактивів лабораторії «XpressBio» (США) відповідно до інструкції виробника. Оптична щільність вмісту пробірок визначалась за допомогою імуноферментного аналізатора «Stat Fax 303 plus» при довжині хвилі 450 нм, одиниці виміру концентрації для ADAMTS13 та фактору фон Віллебранда – МО/мл [245].

2.3 Інструментальні методи обстеження

Запис *EKG* проводився із використанням електрокардіографа «Юкард-200» фірми «UTAS» (Україна). Для всіх пацієнтів здійснювалась реєстрація в 12 стандартних відведеннях. У ряді випадків використовували додаткові відведення, зокрема за Слопаком-Партилло, Небом, aVL-Неб, а також праві грудні відведення у випадку підозри стосовно залучення в патологічний процес правого шлуночка, особливо серед пацієнтів з нижньою локалізацією ІМ. Діагностично значущою для постановки діагнозу STEMI вважалась елевация сегмента ST в точці J мінімум у двох суміжних відведеннях більше 0,25 мВ серед чоловіків віком до 40 років та більше 0,2 мВ у чоловіків старших 40 років. Для жінок цей показник становив 0,15 і більше мВ у жінок у відведеннях V2–V3 і/або 0,1 і більше мВ в інших відведеннях. Рівноцінним

критерієм вважалась блокада лівої ніжки пучка Гіса, що розвинулась гостро[236].

ЕхоКГ дослідження проводилося на апараті Philips IE33 із використанням датчика 3,5 МГц за стандартною методикою[246]. Визначалися такі основні параметри: кінцевосистолічний розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ) та кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ; товщина задньої стінки (ЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (МШП); розміри лівого передсердя та правого шлуночка. Об'єми ЛШ та фракцію викиду (ФВ) ЛШ обраховували за формулою:

$$\text{ФВ (\%)} = \text{УО} \times 100 \% / \text{КДО} \quad (2.8)$$

де УО – ударний об'єм;

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

Перкутанне коронарне втручання (ПКВ) проводилося із використанням апарату Axioma Artis DFS фірми Siemens (Німеччина). Після обробки місця пункції розчином антисептика, під місцевою анестезією виконувалась пункція променевої артерії за Сельдінгером. В просвіт артерії встановлювався інтродюсор 6F. Відповідним катетером катетеризувалося гирло лівої коронарної артерії (ЛКА) та її стовбур і, шляхом введення рентген-контрастної речовини, проводилася ангіографія у стандартних (ортогональних) та спеціальних проекціях. За аналогічною методикою проводилися катетеризація та коронарографія правої коронарної артерії (ПКА).

Відповідно до існуючої класифікації Американської асоціації серця (АНА) було виділено 15 сегментів коронарного русла [247]. ПКА поділялася на проксимальний, середній та дистальний відділи. Крім того, від ПКА відходили: гілки синусового вузла, гострого краю, задньо-бокові гілки та задня міжшлуночкова гілка (ЗМШГ). ЛКА після відходження від синусу Васальви утворювала стовбур, що, у свою чергу, розгалужувався на передню міжшлуночкову гілку (ПМШГ) та огинаючу артерію (ОА). Обидві ділились

на проксимальний, середній та дистальний відділи. В окремих випадках від стовбура ЛКА додатково відходила проміжна артерія, що розташовувалась між ними. До гілок ЛКА відносили: септальні, діагональні, задньо-бокові гілки, гілки тупого краю, а також ЗМШГ.

Якщо ЗМШГ і, щонайменше, одна задньо-бокова гілки відходили від ПКА, то такий тип кровообігу класифікувався як правий. Якщо ЗМШГ була продовженням ОА ЛКА, то йшлося про лівий тип кровообігу. Змішаний тип визначався тоді, коли ЗМШГ відходила від ПКА, а всі задньо-бокові гілки від ОА ЛКА.

Підрахунок балів за шкалою Gensini

Для оцінки тяжкості ураження коронарного русла обраховувались бали за шкалою Gensini на основі результатів ангіографії. Перший крок полягав у визначенні вираженості стенозу артерії в межах від 25 % до 100 % із паралельною оцінкою колатерального кровообігу. Відповідно до цього присвоювались бали за шкалою важкості від 1 до 32. Другий крок передбачав множення балів важкості ураження на певний коефіцієнт, який присвоювався кожному сегмента коронарної артерії в залежності від домінуючого типу коронарного кровообігу. Ця операція проводиться окремо для кожного конкретного сегмента і в подальшому всі результати підсумовувалися [248, 249].

Гістологічне дослідження тромбів, отриманих під час проведення тромбаспірації.

Відповідно до існуючих рекомендацій стосовно тактики ведення пацієнтів з STEMI, рутинна тромбаспірація не є рекомендованою, і тому проводилася лише у випадку повної оклюзії інфаркт-залежної артерії та у ситуації вираженого тромбозу [70]. Рішення стосовно доцільності проведення тромбаспірації приймалося ендovasкулярним хірургом, який здійснював коронарне втручання. Отримані під час тромбаспірації тромби фіксувалися у 10 % розчині формаліну, а також у 2,5 % розчині

глутаральдегіду, що готувався на фосфатному буфері з рН 7,2–7,4, протягом 24-48 годин. Процесинг матеріалу відбувався згідно загальноприйнятих методик [250]. Проводилась дегідратація матеріалу в спиртах зростаючої концентрації в автоматі для обробки тканин АТ-4. Зрізи товщиною 4-5 мкм отримували за допомогою роторного мікротому АМР400, ультратонкі зрізи виготовлялись на ультрамікротомі LKB-3. Забарвлення гістологічних зрізів проводили гематоксилін-еозином, напівтонких – метиленовим синім, а матеріал для трансмісійної електронної мікроскопії контрастували з використанням цитрату свинцю та ураніацетату. Препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа та здійснювала фотозйомку за допомогою камери Vision CCD Camera. Вивчення ультраструктури гістологічного матеріалу проводилося за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ – 125 К.

Макроскопічна оцінка тромбів передбачала поділ на 3 групи: «червоні», «білі» та «змішані». За результатами світлової мікроскопії визначався гістологічний вік аспірованих тромбів відповідно до загальноновизнаних критеріїв [251–254]. «Свіжими» вважалися тромби, що сформувалися менш ніж за одну добу до моменту фіксації. Їх характерною особливістю є пошарова структура у якій визначається велика кількість еритроцитів, нейтрофілів без ознак дегрануляції та фібрину. До «літичних» тромбів, що сформувалися у часовому проміжку від 1 до 5 діб відносили гістологічні зразки з великою кількістю гомогенізованих еритроцитів із нечіткими краями та дегранульованих нейтрофілів. «Організовані» тромби, тобто ті, які були сформованими більш ніж за 5 діб до моменту фіксації, відрізнялися від попередніх наявністю веретеноподібних клітин (найчастіше ендотеліальних та гладком'язових) та ознаками неоваскуляризації. Якщо в одному гістологічному зразку коронарного тромбу були присутні ділянки з різними віковими характеристиками, то його класифікували за найстаршою ділянкою.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Статистична обробка даних проводилася із використанням пакету прикладних програм SPSS v21.0 v.21.0. Standart Version (SPSS Inc.), а також електронних таблиць Microsoft Excel. Для оцінки нормальності розподілу кількісних показників використовували тест Колмогорова-Смірнова.

Дані представлено в форматі ($M \pm m$), де M – середнє арифметичне вибірки, m – середня похибка. У випадку нормального розподілу даних, достовірність відмінностей між двома незалежними вибірками визначали за допомогою t -критерію Стюдента. Якщо розподіл показників був не нормальним, то користувалися непараметричним ранговим критерієм Манна-Уїтні (U -критерій Уїлкоксона). Для порівняння трьох і більше незалежних вибірок, за умови нормального розподілу даних, використовували однофакторний дисперсійний аналіз – ANOVA (analysis of variance), в інших випадках – ранговий критерій Краскела-Уолліса. Відмінності вважались статистично значимими у випадку, якщо ймовірність P становила 95,0 % і більше, а ризик похибки не перевищував 5,0 %, тобто при $p < 0,05$.

Категоріальні змінні, що були представлені у вигляді відсотків або частот, порівнювалися із використанням χ^2 тесту.

Для оцінки взаємозв'язків між досліджуваними показниками застосовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном – при нормальному розподілі даних, та за Спірманом – у випадку ненормального розподілу. Нульова гіпотеза заперечувалася при $p < 0,05$. Коефіцієнт кореляції оцінювали за такими критеріями: $r < 0,3$ – зв'язок слабкої сили; $r = 0,30 - 0,49$ – зв'язок помірної сили; $r = 0,50 - 0,69$ – значний зв'язок; $r = 0,70 - 0,89$ – сильний – зв'язок; $r > 0,90$ – дуже сильний зв'язок.

Для пошуку потенційних предикторів ускладненого перебігу ІМ користувались методом бінарної логістичної регресії, а також створювали моделі пропорційних ризиків Кокса. В обох випадках поряд з однофакторним

аналізом використовували багатофакторну регресію із послідовним додаванням окремих чинників та оцінкою якості моделі. Оскільки розмір вибірки в окремих випадках був обмеженим, не всі потенційні предиктори могли бути включеними в досліджувану модель.

Визначалась діагностична та прогностична цінність окремих показників з визначенням їх чутливості (Sensitivity – Se) та специфічності (Specificity – Sp) із подальшою побудовою ROC-кривих. Аналізували такі параметри, як AUC (area under curve) – площу під кривою, чутливість, специфічність, а також точку відсічення (cut-off point).

CART (classification and regression trees) алгоритм використовувався з метою побудови дерева рішень та формування груп ризику розвитку ускладнень ІМ на основі потенційних лабораторних предикторів. Деревовидна структура формувалась завдяки тому, що алгоритм рекурсивно поділяв вихідний набір даних на підмножини, які ставали більш гомогенними відносно досліджуваної ознаки. Для поділу на дочірні вузли використовувався метод зменшення дисперсії для неперервних цільових змінних, а також індекс Джині для категоріальних цільових змінних.

Метод Каплана-Мейера був використаний для аналізу кумулятивної частоти подій серед різних категорій ризику під час спостереження, а парний логарифмічний тест проводився для оцінки різниці між групами.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА КАРТИНА ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

3.1 Основні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

У групі дослідження переважали чоловіки, що відображено на рис. 3.1. Середній вік пацієнтів становив $(64,35 \pm 10,67)$ років, при цьому наймолодшому хворому було 39, а найстаршому 88 років. При оцінці окремих вікових груп бачимо, що основу дослідження склали пацієнти віком від 60 до 74 років (рис. 3.2).

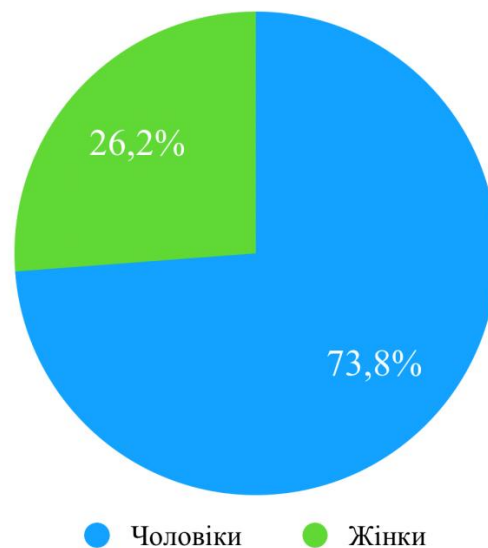


Рисунок 3.1 – Гендерний розподіл учасників дослідження

Відповідно до даних ЕКГ локалізація ІМ мала такий розподіл: циркулярний ІМ – 4 (1,8 %), із залученням передньої стінки ЛШ – 92 (40,4 %), нижньої стінки ЛШ – 78 (34,2 %). ІМ без чіткої локалізації виявлено серед 11 (4,8 %) учасників, а у 43 (18,8 %) хворих було встановлено діагноз повторного ІМ.

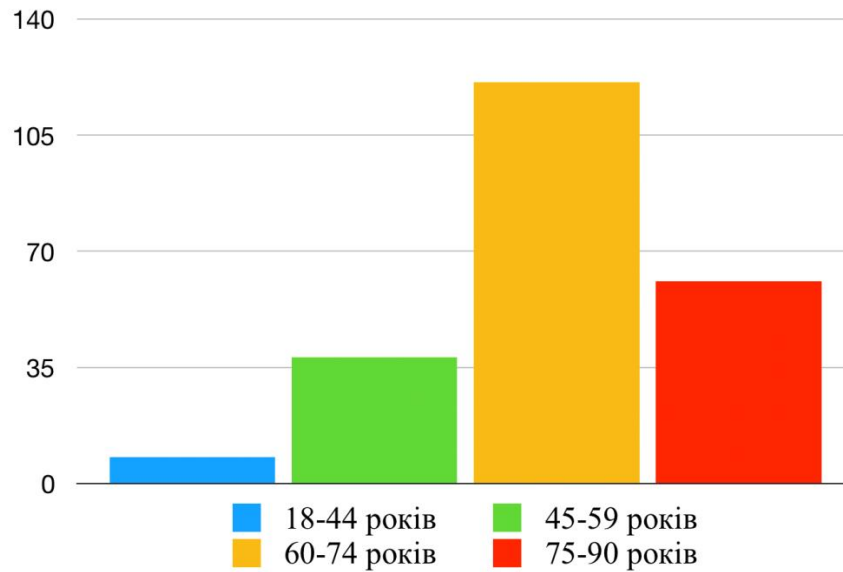


Рисунок 3.2 – Розподіл учасників дослідження за віком

Відповідно до отриманих анамнестичних даних, супутня патологія була присутньою у 222 (97,4 %) учасників. У структурі коморбідності (табл. 3.1) лідируючу позицію займала артеріальна гіпертензія (АГ). Середня тривалість АГ становила ($11,05 \pm 0,61$) років. Серед екстракардіальних патологій найчастіше зустрічалися захворювання шлунково-кишкового тракту та легень. Також значна частина пацієнтів з ІМ були курцями. Стаж куріння становив в середньому ($19,80 \pm 0,76$) років, а індекс пачко-років – $10,52 \pm 1,06$. Професійні шкідливості були присутніми у 81 (35,5 %) хворого, а обтяжений спадковий анамнез у 34 (14,9 %) пацієнтів.

Таблиця 3.1 – Структура коморбідної патології серед пацієнтів з ІМ

Супутнє захворювання	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість (n=228)	Відносна кількість (%)
1	2	3
Артеріальна гіпертензія	202	88,6
Цукровий діабет 2 типу	55	24,1

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Патологія шлунково-кишкового тракту	80	35,1
Хронічне обструктивне захворювання легень	61	26,8
Захворювання опорно-рухового апарату	20	8,8
Патологія щитовидної залози	12	5,3
Хронічна хвороба нирок	19	8,3

Оцінюючи тип клінічного перебігу ІМ, серед переважної більшості пацієнтів домінував ангінозний синдром – 217 (95,2 %), рідше зустрічались астматичний (2,2 %) та гастралгічний (2,2 %) варіанти маніфестації ІМ. Лише в одному випадку було зареєстровано безбольову форму ІМ. Частота окремих симптомів відображена в таблиці 3.2

Таблиця 3.2 – Кількісна характеристика основних скарг і клінічних симптомів пацієнтів з ІМ на момент госпіталізації

Ознаки захворювання	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість (n=228)	Відносна кількість (%)
Біль в за грудинній ділянці	217	95,2
Задишка	48	21,1
Нудота	29	12,7
Блювання	21	9,2
Посилене потовиділення	65	28,5
Синкопе	8	3,5
Запаморочення	15	6,6
ГСН Killip I	155	67,5
Killip II	26	11,4
Killip III	19	8,3
Killip IV	28	12,3

Провідним симптомом серед пацієнтів з ІМ був за грудинний біль, що часто поєднувався із менш специфічними скаргами, зокрема вираженою загальною слабкістю та підвищеним потовиділенням. Нудота і блювання, у свою чергу, найчастіше асоціювалися із нижньою локалізацією інфаркту міокарда. При аналізі структури ГСН за Т. Killip, J.T. Kimball – трохи більше половини пацієнтів не мали її ознак. Майже однакова частка припадала на хворих із помірно вираженою ГСН, що була представлена наявністю вологих хрипів в нижніх відділах легень (клас II) та критичних пацієнтів з ознаками кардіогенного шоку (клас IV). Найрідше з-поміж інших варіантів перебігу ГСН зустрічався клас III, що відображав клініку гострого набряку легень.

В таблиці 3.3 представлені основні групи медичних препаратів, які використовувалися для лікування пацієнтів з ІМ в стаціонарі.

Таблиця 3.3 – Медикаменти, які отримували пацієнти на госпітальному етапі лікування ІМ

Медичні препарати	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість (n=228)	Відносна кількість (%)
Статини, n (%)	221	96,9
АСК, n (%)	189	82,9
Клопідогрель, n (%)	190	83,3
Тикагрелор, n (%)	27	11,8
Гепарини, n (%)	224	98,2
Нітрати, n (%)	100	43,9
Бета-блокатори, n (%)	197	86,4
ІАПФ, n (%)	173	75,9
Сартани, n (%)	21	9,2
Примітка. АСК – ацетилсаліцилова кислота, ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту		

Пацієнтам з ІМ найчастіше призначалися статини та антикоагулянти (переважно низькомолекулярні гепарини). В рамках антитромбоцитарної терапії застосовували препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрель, значно рідше використовували тикагрелор. Серед антигіпертензивних препаратів, відповідно до існуючих рекомендацій, за умови відсутності протипоказів, більшість пацієнтів отримували бета-блокатори та інгібітори ангіотензиперетворюючого ферменту (ІАПФ). Сартани використовувалися значно рідше і переважно призначалися за умови поганої переносимості ІАПФ.

Надалі проводилася оцінка відмінностей основних клініко-інструментальних та лабораторних показників серед учасників трьох груп: пацієнти з ІМ – група 1, хворі з стабільною стенокардією напруги – група 2 та здорові добровольці – група 3 (табл. 3.4). Поряд із демографічними характеристиками оцінювались також основні параметри ліпідограми та результати ехокардіоскопії (ЕхоКС).

Таблиця 3.4 – Співставлення вихідних клініко-лабораторних показників пацієнтів з ІМ, хворих з стабільною стенокардією напруги та здорових добровольців

Показник	Група 1 (n=228)	Група 2 (n=26)	Група 3 (n=24)	p
1	2	3	4	5
Вік, роки	64,30 ± 0,71	55,39 ± 1,82	45,75 ± 3,30	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
Чоловіки, n (%)	168 (73,7)	19 (73,1)	17 (70,8)	НД
Результати ЕхоКС				
ФВЛШ, %	49,09 ± 0,46	50,21 ± 1,79	62,00 ± 0,93	p2-3<0,001 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Розмір аорти, см	3,42 ± 0,02	3,41 ± 0,08	3,21 ± 0,12	НД
КСР, см	3,81 ± 0,04	3,82 ± 0,15	3,24 ± 0,27	НД
КДР, см	5,12 ± 0,04	5,13 ± 0,14	4,72 ± 0,20	НД
Розмір ЛП,	3,91 ± 0,03	4,07 ± 0,10	3,68 ± 0,27	НД
МШП, см	1,27 ± 0,02	1,31 ± 0,04	0,95 ± 0,03	p1,2,3=0,01
Задня стінка ЛШ,	1,19 ± 0,01	1,21 ± 0,03	1,07 ± 0,06	p1,2,3<0,001
Правий шлуночок, см	2,65 ± 0,25	2,47 ± 0,06	2,43 ± 0,16	НД
Результати ліпідограми				
Загальний холестерин, ммоль/л	5,15 ± 0,01	4,26 ± 0,23	5,18 ± 0,20	p1-2=0,004 p2-3=0,004 p1,2,3=0,003
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 ± 0,03	1,74 ± 0,15	1,93 ± 0,40	p1-2=0,002 p1,2,3=0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	4,11 ± 0,67	1,24 ± 0,08	1,51 ± 0,11	p1-2<0,001 p2-3=0,05 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
ТГ, ммоль/л	1,79 ± 0,09	2,61 ± 0,22	3,44 ± 0,26	p1-2=0,002 p2-3=0,02 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
Примітка. ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, КСР – кінцевий систолічний розмір, КДР – кінцевий діастолічний розмір, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок.				

Згідно з наведеними даними, пацієнти з ІМ були старшими, а розподіл за статтю суттєво не відрізнявся між учасниками трьох груп. Серед показників ЕхоКС лише показники ФВЛШ достовірно різнилися і були найнижчими серед пацієнтів з ІМ (p<0,001). Загальний вміст холестерину та тригліцеридів був найвищим серед здорових добровольців і лише рівні ЛПНЩ були достовірно вищими в групі ІМ.

Також було вирішено провести порівняння лейкоцитарних та тромбоцитарних показників ЗАК між трьома групами хворих (табл. 3.5). Серед пацієнтів з ІМ оцінювались лабораторні параметри отримані на момент госпіталізації в стаціонар. Окремо вираховували співвідношення окремих параметрів ЗАК, а саме: відношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), лейкоцитів до тромбоцитів (WBC), середнього об'єму тромбоцитів до лімфоцитів (MLR). Поряд з цим здійснювався аналіз рівнів vWF та ADAMTS13 в плазмі крові.

Таблиця 3.5 – співставлення показників ЗАК пацієнтів з ІМ, хворих з стабільною стенокардією та здорових добровольців.

Показник	Група 1 (n=228)	Група 2 (n=26)	Група 3 (n=24)	p
1	2	3	4	5
WBC, 10 ⁹ /л	9,47 ± 0,21	6,75 ± 0,28	6,45 ± 0,35	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
LYM, 10 ⁹ /л	1,86 ± 0,10	2,16 ± 0,13	2,40 ± 0,18	p1-3=0,03 p1,2,3=0,004
MON, 10 ⁹ /л	0,62 ± 0,06	0,67 ± 0,19	0,67 ± 0,20	НД
GRA, 10 ⁹ /л	7,47 ± 0,33	4,25 ± 1,08	3,66 ± 0,33	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
PLT, 10 ⁹ /л	230,87 ± 8,46	230,39 ± 13,96	251,13 ± 11,81	НД
PCT, %	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,23 ± 0,01	НД
MPV, фл	9,47 ± 0,12	9,00 ± 0,15	8,17 ± 0,12	p2-3<0,001 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
PDWs,	13,76 ± 0,54	14,00 ± 0,54	14,68 ± 0,53	НД
PDWc, %	39,92 ± 0,53	39,89 ± 0,53	40,12 ± 0,35	НД
P-LCC, 10 ⁹ /л	77,17 ± 2,32	71,23 ± 5,30	81,35 ± 5,52	НД
P-LCR, %	38,77 ± 3,50	30,80 ± 1,58	30,54 ± 1,60	p1,2,3=0,02

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
ШОЕ, мм/год	11,65 ± 0,64	7,46 ± 0,64	7,71 ± 0,92	p1-2<0,001 p1-3=0,001 p1,2,3=0,04
PLR	166,45 ± 11,69	116,70 ± 10,12	114,36 ± 7,83	p1-2=0,002 p1-3<0,001 p1,2,3=0,04
NLR	3,67 ± 0,15	2,52 ± 0,19	2,16 ± 0,14	p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
MLR, фл/10 ⁹ /л	7,03 ± 0,43	4,63 ± 0,35	3,82 ± 0,28	p1-2<0,001 p1,2,3<0,001
WMR, 10 ⁹ /л/фл	1,07 ± 0,03	0,75 ± 0,03	0,78 ± 0,04	p1-2<0,001 p1-3=0,001 p1,2,3<0,001
vWF, МО/мл	2,83 ± 0,08	1,82 ± 0,09	1,38 ± 0,13	p1-2<0,001 p2-3=0,03 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
ADAMTS13, МО/мл	0,73 ± 0,02	0,99 ± 0,04	0,94 ± 0,04	p1-2=0,001 p1-3=0,006 p1,2,3<0,001
vWF/ADAMTS13	3,92 ± 0,12	1,84 ± 0,11	1,47 ± 0,17	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001

При порівнянні параметрів ЗАК, було встановлено, що серед пацієнтів з ІМ рівень лейкоцитів був достовірно вищим. Суттєвої різниці між абсолютною кількістю лімфоцитів та гранулоцитів між групами 1 та 2 не було, натомість відмінності виявились при порівнянні груп 1 та 3: серед пацієнтів з ІМ визначався достовірно нижчий показник лімфоцитів та вищий гранулоцитів. NLR відрізнявся між трьома групами і був найвищим серед хворих на ІМ (p<0,001).

Щодо тромбоцитарних індексів, то рівень середнього об'єму тромбоцитів (MPV) був найвищим серед пацієнтів з ІМ і найнижчим серед здорових добровольців відповідно (рис. 3.3).

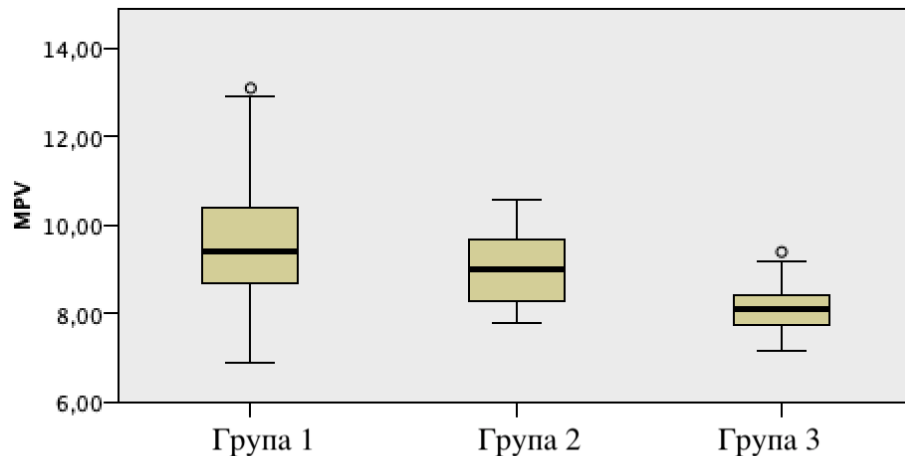


Рисунок 3.3 – Рівні MPV серед пацієнтів трьох груп дослідження

Якщо MPV відображає середній розмір усіх тромбоцитів, то P-LCR вказує на пропорційну кількість тромбоцитів більших за 12 фл і саме він був значно вищим серед пацієнтів з ІМ порівняно з іншими групами.

Окремої уваги заслуговують відношення, що відображають одночасно обидві ланки патогенезу ІХС – запалення та активації тромбоцитів, а саме PLR, WMR та MLR. Всі вони були достовірно вищими серед пацієнтів з ІМ, порівняно з контрольною групою та групою порівняння.

Показники vWF та ADAMTS13 теж достовірно відрізнялися між трьома групами. Зокрема vWF був найнижчим серед здорових добровольців і найвищим у хворих з ІМ. Відношення vWF/ADAMTS13 було майже вдвічі вищим серед пацієнтів з ІМ порівняно з іншими групами. Рівні ADAMTS13 навпаки були найнижчими у групі 1 і не відрізнялись між групами 2 та 3.

Під час проведення кореляційного аналізу було виявлено позитивну кореляцію між абсолютною кількістю лейкоцитів та розвитком несприятливих серцево-судинних подій (НССП) після виписки з стаціонару ($r=0,16$, $p=0,03$), внутрішньогоспітальної смертності ($r=0,19$, $p=0,01$). Також встановлено зв'язок з кількістю балів за шкалою GRACE ($r=0,17$, $p=0,01$), рівнем КФК МВ ($r=0,28$, $p<0,001$). Зв'язки середньої сили прослідковувалися між кількістю лейкоцитів та показниками vWF та vWF/ADAMTS13.

Було виявлено негативну кореляцію між абсолютною кількістю лімфоцитів та віком пацієнтів ($r=-0,19$, $p=0,02$), також часом з моменту розвитку симптомів до проведення ПКВ ($r=-0,31$, $p=0,01$). Натомість позитивна кореляція визначалась між часом «симптом-балон» а також відношеннями MLR ($r=-0,31$, $p=0,01$) та PLR ($r=0,24$, $p=0,04$). За аналогією було виявлено зв'язки між тривалістю больового синдрому, тобто тривалістю ішемії міокарда, та кількістю гранулоцитів ($r=0,33$, $p=0,001$), лімфоцитів ($r=-0,21$, $p=0,03$), MPV ($r=0,205$, $p=0,04$), а також PLR ($r=0,22$, $p=0,02$) та MLR ($r=0,24$, $p=0,02$). Цікаво також, що показники ФВЛШ відзначились негативною кореляцією із абсолютною кількістю лейкоцитів ($r=-0,21$, $p=0,001$) та гранулоцитів ($r=-0,27$, $p=0,003$), показниками MPV ($r=-0,24$, $p=0,01$) та ШОЕ ($r=-0,15$, $p=0,02$).

Відповідно до отриманих даних, було обрано окремі лабораторні показники для яких визначалися параметри чутливості і специфічності представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Діагностичні чутливість та специфічність окремих лабораторних показників пацієнтів з ІМ

Показник	Площа під кривою (AUC)	Чутливість, %	Специфічність, %	Точка відсічення	ДІ, 95%
WBC	0,82	84,0	63,3	7,11	0,76-0,89
GRA	0,84	79,2	77,6	4,94	0,78-0,90
MPV	0,71	77,4	59,2	8,55	0,63-0,79
P-LCR	0,64	55,7	67,3	32,66	0,55-0,73
PLR	0,63	50,9	75,5	139,51	0,54-0,71
WMR	0,77	61,3	79,6	0,92	0,70-0,85
MLR	0,71	68,9	63,3	4,44	0,63-0,79
NLR	0,76	67,0	79,6	2,61	0,68-0,83
ШОЕ	0,67	47,2	83,7	10,50	0,58-0,75

Очевидно, що використання параметрів ЗАК для діагностики ІМ є невиправданим враховуючи їх низьку специфічність, особливо в умовах коморбідної патології та зважаючи на існування значно інформативніших та ефективніших діагностичних інструментів. В той же час, порівняно висока чутливість окремих показників дозволяє переоцінити роль лейкоцитарних та тромбоцитарних індексів, а також їх співвідношень в патогенезі ІМ. Зокрема, найкращою діагностичною цінністю володіли абсолютна кількість лейкоцитів, гранулоцитів та відношення NLR та WMR.

З метою графічного зображення отриманих результатів було побудовано криві із використанням ROC-аналізу, що зображені на рисунку 3.4.

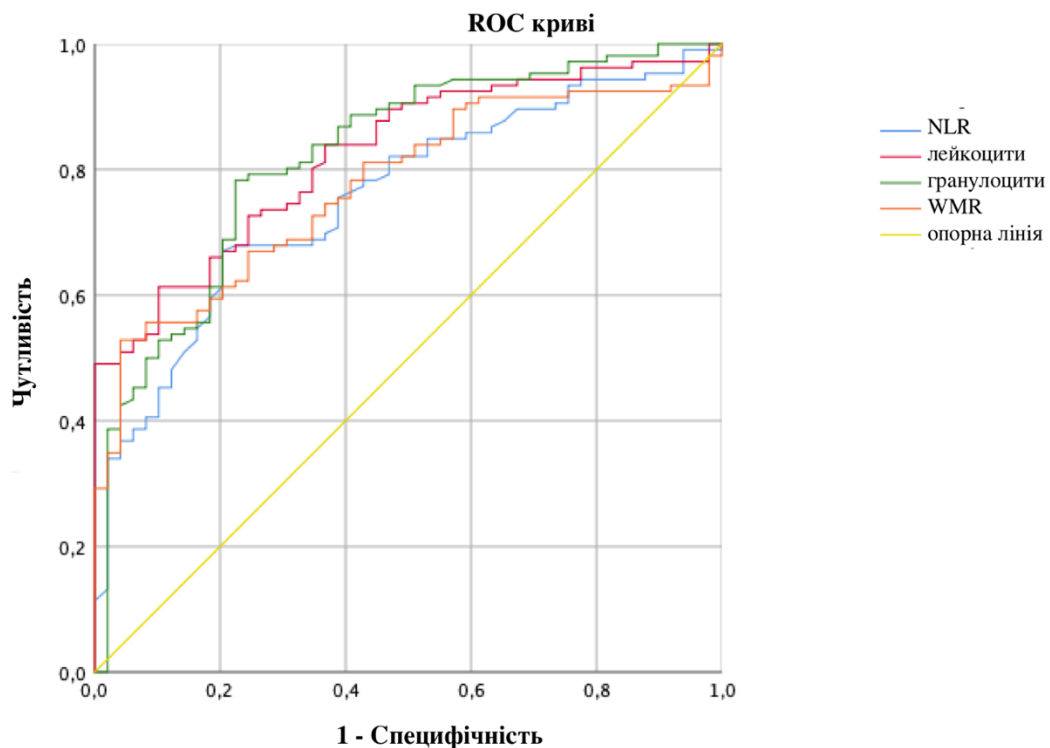


Рисунок 3.4 – Криві похибок для окремих параметрів загального аналізу крові стосовно гострого інфаркту міокарда

Крім оцінки базових показників ЗАК серед пацієнтів з ІМ, також досліджувалась динаміка їх змін протягом часу перебування в стаціонарі. Оптимальним терміном для проведення повторного загального аналізу крові

було обрано 7-му добу госпіталізації. Результати співставлення окремих показників лабораторних показників представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Порівняння показників гемограми пацієнтів з гострим інфарктом міокарда протягом першої доби з моменту госпіталізації та на сьому добу перебування в стаціонарі.

Показник	1 доба	7 доба	p
WBC, 10 ⁹ /л	9,67 ± 0,30	8,33 ± 0,25	<0,001
LYM, 10 ⁹ /л	1,90 ± 0,13	2,07 ± 0,12	НД
MON, 10 ⁹ /л	0,65 ± 0,09	0,77 ± 0,11	НД
GRA, 10 ⁹ /л	7,53 ± 0,46	5,72 ± 0,43	<0,001
PLT, 10 ⁹ /л	223,35 ± 9,75	268,78 ± 13,81	0,001
PCT, %	0,20 ± 0,01	0,46 ± 0,19	НД
MPV, фл	9,32 ± 0,18	9,40 ± 0,18	НД
PDW _s ,	13,92 ± 0,39	13,80 ± 0,37	НД
PDW _c , %	40,15 ± 0,24	40,45 ± 0,25	НД
P-LCC, 10 ⁹ /л	76,51 ± 3,57	95,45 ± 4,36	0,001
P-LCR, %	34,52 ± 1,30	36,25 ± 1,64	НД
ШОЕ, мм/год	12,45 ± 1,05	20,95 ± 1,32	<0,001
PLR	145,09 ± 12,21	144,40 ± 8,91	НД
NLR	3,38 ± 0,13	3,50 ± 0,40	НД
MLR	6,16 ± 0,39	5,13 ± 0,22	0,03
WMR	1,10 ± 0,12	0,94 ± 0,10	0,004
vWF, МО/мл	2,89 ± 0,12	2,45 ± 0,10	0,01
ADAMTS13, МО/мл	0,76 ± 0,03	0,77 ± 0,03	НД
vWF/ADAMTS13	3,84 ± 0,21	3,24 ± 0,20	0,06

В динаміці спостерігалось зниження кількості лейкоцитів та гранулоцитів (p<0,001), а також показника WMR (p=0,004). Натомість, рівень

лімфоцитів зріс, щоправда ця відмінність не була статистично значущою. Серед показників, що підвищилися за час перебування в стаціонарі теж варто відмітити ШОЕ та P-LCC. Рівні MLR в динаміці достовірно знизилися. Водночас, жоден із показників, які складають це відношення, а саме MPV та кількість лімфоцитів, на різних етапах лікування суттєво не змінювались. Також спостерігалася тенденція до зниження концентрації vWF в плазмі в ході перебігу ІМ. Показник ADAMTS13 та відношення vWF/ADAMTS13 достовірно не відрізнялися на різних етапах госпіталізації.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено, що тривалість больового синдрому була пов'язаною з вищим ризиком госпітальної ($r=0,30$; $p<0,001$) та 6-місячної ($r=0,25$; $p<0,001$) смертності, і відповідно з шкалою GRACE ($r=0,30$; $p<0,001$). Крім того позитивний кореляційний зв'язок було виявлено із тяжкістю ураження коронарного русла відповідно до шкали Gensini ($r=0,18$; $p=0,02$) та рівнем КФК МВ ($r=0,32$; $p=0,001$).

При оцінці показників ЗАК отриманих в динаміці, виявлено, що кількість тромбоцитів була асоційованою з ризиком госпітальної смертності ($r=0,20$; $p=0,04$), балами за шкалою GRACE ($r=0,20$; $p=0,05$) та кількістю уражених судин за результатами ангіографії ($r=0,23$, $p=0,002$). Аналогічні закономірності прослідковувалися і для показника гематокриту та ШОЕ.

В той же час P-LCC відзначався дещо сильнішими зв'язками – кореляція з ризиком госпітальної ($r=-0,36$; $p=0,001$) та 6-місячної смертності ($r=0,36$; $p<0,001$), GRACE ($r=0,36$; $p=0,001$), кількістю уражених судин ($r=0,33$; $p=0,004$) та тривалість болю ($r=0,25$; $p=0,02$) відповідно.

Серед досліджуваних співвідношень MLR корелював із ризиком смерті на госпітальному етапі ($r=0,21$; $p=0,04$) та через 6 місяців ($r=0,20$; $p=0,04$). Схожа тенденція прослідковувалась і стосовно PLR. Показник NLR, отриманий на 7-ий день перебування в стаціонарі, відзначався негативним зв'язком із кількістю балів за шкалою Gensini ($r=-0,28$; $p=0,01$).

3.2 Ангіографічна картина коронарного русла пацієнтів, яким проводилося перкутанне коронарне втручання з приводу гострого інфаркту міокарда

Серед усіх 228 пацієнтів, що були госпіталізовані з попереднім діагнозом ГКС, ургентне ендovasкулярне втручання проведено у 171 (75,0 %) випадках.

У таблиці 3.8 наведена порівняльна характеристика пацієнтів, яким проводилося ПКВ та тих, що лікувались консервативно.

Таблиця 3.8 – Основні характеристики пацієнтів з ІМ, яким проводилось ПКВ та тих, що отримували лише консервативну терапію

Показник	ПКВ (171)	Без ПКВ (57)	p
Вік, роки	62,61 ± 0,77	69,58 ± 1,43	<0,001
Час «симптом-госпіталізація», хв	540,28 ± 62,23	1182,98 ± 232,25	0,01
Чоловіки, n (%)	129 (75,4)	39 (68,4)	НД
Цукровий діабет, n (%)	38 (22,2)	17 (29,8)	НД
Артеріальна гіпертензія, n (%)	150 (87,7)	52 (91,2)	НД
Куріння, n (%)	68 (39,8)	17 (29,8)	НД
GRACE, бали	144,48 ± 3,02	163,25 ± 4,72	0,002
Наявність стійкої елевації ST, n (%)	131 (76,6)	38 (66,7)	НД
Відсутність стійкої елевації сегмента ST, n (%)	40 (23,4)	(33,3)	НД
НССП в подальшому, n (%)	19 (11,1)	17 (29,8)	<0,001
Померло в стаціонарі, n (%)	7 (4,1)	11 (19,3)	<0,001

Як бачимо, пацієнти, які отримували лише медикаментозну терапію були старшими і відзначалися майже вдвічі довшою тривалістю періоду з

моменту виникнення симптомів до госпіталізації, що, власне, вплинуло на вибір консервативної тактики, незважаючи на вищі бали за шкалою GRACE у цій групі хворих. Однак вибір консервативного лікування, враховуючи потенційні ризики ускладнень перкутанного коронарного втручання (ПКВ), надалі супроводжувався вищим рівнем госпітальної смертності серед пацієнтів, яким не проводилась ургентна коронарна ангиографія (КАГ). Аналогічна ситуація спостерігалася і стосовно частоти розвитку НССП в майбутньому. В межах «терапевтичного вікна» (120 хвилин), було госпіталізовано лише 54 (31,6 %) хворих, яким проведено ПКВ в максимально допустимий час. Причиною затримки у 92 (53,8 %) випадках було пізнє звернення, а 15 (8,8 %) пацієнтів спершу було госпіталізовано в медичний заклад без ангиографа і лише потім переправлено в реперфузійний центр. Ще у 10 (5,8 %) випадках виникли труднощі діагностики на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, що були пов'язаними із «стертою» симптоматикою ІМ та/або відсутністю класичних змін на ЕКГ. Середня тривалість з моменту розвитку симптомів до проведення ПКВ, тобто час «симптом-балон» становила $(907,80 \pm 119,79)$ хвилин.

Варто зазначити, що терапевтична тактика, зокрема і термін виконання КАГ, дещо різнилася серед різних груп пацієнтів в залежності від наявності чи відсутності стійкої елевації сегмента ST на момент поступлення. Зокрема, середня тривалість часу «симптом-балон» була значно вищою серед хворих з NSTEMI: $(614,80 \pm 75,53)$ хвилин при STEMI проти $(1907,03 \pm 428,05)$ хвилин при NSTEMI, $p < 0,001$). При цьому суттєвих відмінностей між клініко-лабораторними показниками серед пацієнтів обох груп не було. Винятком стала концентрація металопротеази ADAMTS13, що була достовірно вищою серед пацієнтів з STEMI $((0,76 \pm 0,02)$ МО/мл проти $(0,63 \pm 0,03)$ МО/мл при NSTEMI, $p < 0,001$). Структура ураження коронарного русла представлена в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Загальна частота уражень окремих сегментів коронарних артерій серед пацієнтів з ІМ, яким проводилося ПКВ

Сегменти коронарних артерій	Пацієнти з ІМ (n=171)	
	n	%
Стовбур лівої коронарної артерії	8	4,7
Проксимальний сегмент ПМШГ	65	38,0
Середній сегмент ПМШГ	82	48,0
Дистальний сегмент ПМШГ	29	17,0
Перша діагональна гілка ПМШГ	12	7,0
Друга діагональна гілка ПМШГ	5	2,9
Проксимальний сегмент ОГ	24	14,0
Середній сегмент ОГ	42	24,6
Дистальний сегмент ОГ	10	5,8
Перша гілка тупого краю	21	12,3
Друга гілка тупого краю	2	1,2
Проксимальний сегмент ПКА	40	23,4
Середній сегмент ПКА	66	38,6
Дистальний сегмент ПКА	33	19,3
ЗМШГ	6	3,5
Задньо-латеральна гілка	3	1,8

Найчастіше спостерігалось ураження проксимальних та середніх відділів коронарних артерій. В свою чергу, найрідше страждали дистальні відділи. Гемодинамічно значимим вважалося звуження просвіту судини більш ніж на 50 %. Відповідно до кількості уражених артерій усі пацієнти були розділені на 3 групи (рис. 3.5).



Рисунок 3.5 – Кількість уражених судин за результатами проведеного ПКВ

У таблиці 3.10 представлено, ураження яких ділянок коронарних артерій найчастіше призводило до розвитку ІМ.

Таблиця 3.10 – Частка інфаркт-залежних сегментів коронарних артерій

Інфаркт-залежна артерія	Пацієнти з ІМ (n=171)	
	n	%
1	2	3
Стовбур лівої коронарної артерії	1	0,6
Проксимальний сегмент ПМШГ	35	21,5
Середній сегмент ПМШГ	36	21,1
Дистальний сегмент ПМШГ	7	4,1
Перша діагональна гілка ПМШГ	3	1,8
Друга діагональна гілка ПМШГ	-	-
Проксимальний сегмент ОГ	5	2,9
Середній сегмент ОГ	15	8,8
Дистальний сегмент ОГ	2	1,2
Перша гілка тупого краю	3	1,8

Продовження таблиці 3.10

1	2	3
Друга гілка тупого краю	1	0,6
Проксимальний сегмент ПКА	18	10,5
Середній сегмент ПКА	24	14,0
Дистальний сегмент ПКА	13	7,6
ЗМШГ	4	2,3
Проміжна артерія	2	1,2
Не вдалося встановити	2	1,2

Найчастіше в якості інфаркт-залежної артерії (ІЗА) виступали проксимальний та середній відділи ПМШГ ЛКА, а також аналогічні сегменти ПКА.

Причиною розвитку ІМ переважно була гостра оклюзія – 95 (55,6 %) випадків. Трохи рідше виявлялися субоклюзія – 45 (26,3 %) та стеноз коронарних артерій – 16 (9,4 %). У 5 (2,9 %) випадках було зареєстровано тромбоз попередньо встановленого стенту. Стентування проводилося у переважній більшості випадків – 159 (93,0 %), лише балонною ангіопластиком обмежились у 8 (4,7 %) пацієнтів. У 4 (2,3 %) випадках втручання завершилось діагностичною КАГ, що було пов'язано із критичним багатосудинним ураженням, яке потребувало хірургічного втручання.

На рисунку 3.6 зображено, які саме види коронарних стентів використовувалися для відновлення прохідності ІЗА.

Найчастіше з метою відновлення прохідності ІЗА використовували стенти із лікувальним покриттям – DES (drug-eluting stent). Дещо рідше застосовувалися так звані «голі» металеві стенти – BMS (Bare metal stent) і найрідше зустрічалася комбінація обох видів.

Оцінюючи кількість стентів, яка була необхідною для відновлення кровотоку в ІЗА, у більшості випадків – 106 (66,3 %) було достатньо одного

стену, трохи рідше одночасно використовували 2 та 3 стенти – у 38 (23,8 %) та 14 (8,8 %) пацієнтів відповідно. Лише у 2 (1,3 %) випадках хворим одночасно було встановлено 4 стенти. Один із прикладів успішного проведення ревазуляризації з приводу гострої оклюзії середньої третини ПКА проілюстровано на рисунку 3.7.

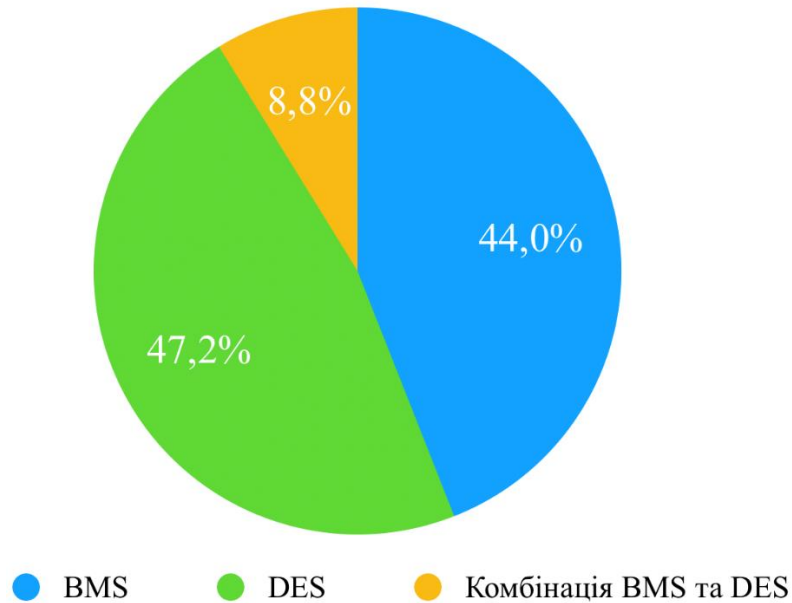


Рисунок 3.6. – Види стентів, що використовувалися для ревазуляризації

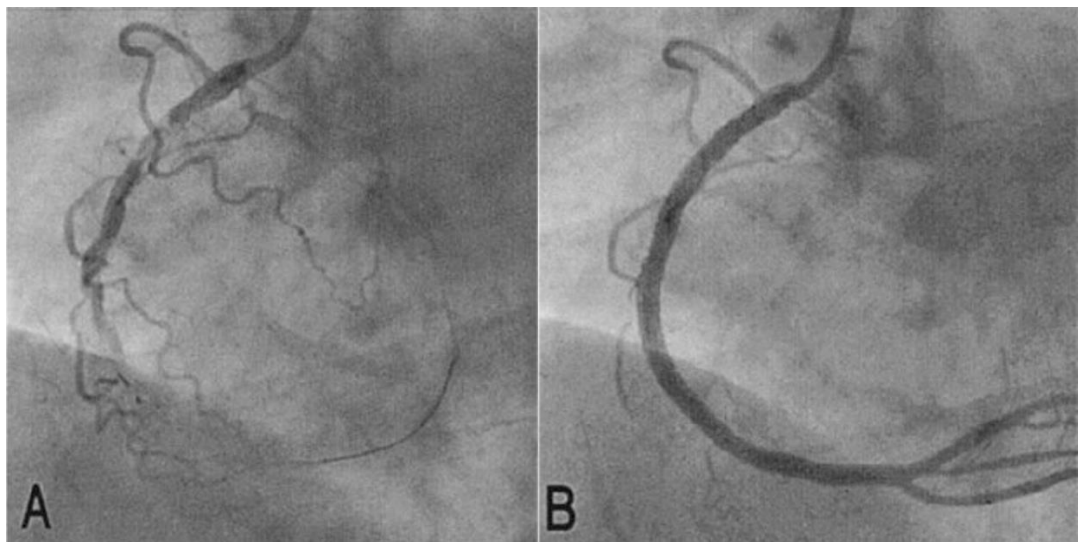


Рисунок 3.7 – Динаміка ангіографічної картини правої коронарної артерії до проведення ревазуляризації (А) та після встановлення стента (В). Історія хвороби № 08236

Загалом тяжкість ураження коронарного русла визначалася відповідно до шкали Gensini. При проведенні кореляційного аналізу було встановлено, що тяжкість ураження коронарного русла за шкалою Gensini була пов'язаною із кількістю балів за шкалою GRACE ($r=0,19$, $p=0,01$). Середньої сили кореляційні зв'язки було виявлено між Gensini та рівнем vWF ($r=0,42$, $p=0,03$) та співвідношенням vWF/ADAMTS13 ($r=0,41$, $p=0,03$). Протяжність ураження ІЗА корелювала з MLR ($r=0,23$, $p=0,03$).

Було виявлено, що факт проведення тромбаспірації був пов'язаним із вищою кількістю балів за GRACE, а також відзначився наявністю негативних кореляційних зв'язків з рівнем MPV ($r=-0,28$, $p=0,01$) та часом «симптом-балон» ($r=-0,20$, $p=0,01$).

3.3 Морфо-гістологічний аналіз тромбів, отриманих під час проведення перкутанного коронарного втручання

Під час коронарних втручань, тромбаспірація проведилась у 56 (34,4 %) випадках. Серед учасників переважали чоловіки – $n=49$ (87,5 %). Середній вік пацієнтів становив ($62,79 \pm 1,28$) років. Час від початку больового синдрому і до моменту проведення тромбаспірації становив ($672,38 \pm 123,09$) хвилин. Супутня патологія спостерігалась у переважній більшості обстежених, зокрема гіпертонічна хвороба зареєстрована у $n=8$ (66,7 %), а 4 (33,3 %) пацієнти страждали на цукровий діабет 2 типу. Курцями були 5 (41,7 %) осіб.

Одразу після проведення тромбаспірації здійснювалась макроскопічна оцінка отриманого матеріалу. Відповідно до цього, виділяли групи «червоних» та «білих» тромбів. У випадку, якщо в одному зразку виявлялися ознаки характерні для обох груп, то приналежність визначалась відповідно до переважаючої ділянки. Загалом було проведено макроскопічну оцінку 51

зразка аспірованого матеріалу. У переважній більшості випадків було отримано «червоні» тромби – $n=46$ (90,2 %), які представлені на рис. 3.8.



Рисунок 3.8 – «Червоні» тромби, отримані після проведення тромбаспірації, історія хвороби № 01220

«Білі» тромби виявлялись рідше – у 6 (11,8 %) пацієнтів, і зустрічались лише у випадку тривалості періоду «симптом-балон» менше 2,5 годин або в середньому ($112,50 \pm 10,23$) хвилин. Натомість у групі «червоних» тромбів часові рамки з моменту розвитку симптомів до проведення коронарного втручання були суттєво ширшими, а час «симптом-балон» становив ($670,11 \pm 131,33$) хвилин. Незважаючи на те, що кількість пацієнтів з групи «білих» тромбів була недостатньою для проведення коректного порівняння із пацієнтами групи «червоних» тромбів, вдалося виявити певні тенденції характерні для обох груп. Зокрема, для хворих з «білими» тромбами були характерні нижчі показники NLR ($2,29 \pm 0,24$ для «білих» тромбів проти $3,54 \pm 0,18$ для «червоних» тромбів, $p=0,001$) та MLR ($2,89 \pm 0,41$ для «білих» тромбів проти $6,52 \pm 0,84$ для «червоних» тромбів, $p=0,001$). Схожа закономірність прослідковувалась і стосовно кількості балів за шкалою GRACE ($126,67 \pm 8,60$ для «білих» тромбів проти $154,39 \pm 6,32$ для

«червоних» тромбів, $p=0,024$). Зв'язку між супутньою патологією та макроскопічним видом тромбу нам встановити не вдалось, проте варто зазначити, що жодного «білого» тромбу не було виявлено серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Надалі дослідження гістологічної будови аспірованих коронарних тромбів проведено у 16 (28,6 %) випадках. Окрім того, відповідно до мікроструктури отриманих зразків, визначено орієнтовний час з моменту формування тромбу до його фіксації. Зокрема, виділяли 3 групи тромбів відповідно до їх гістологічного віку, а саме: «свіжі», «літичні» та «організовані». При співставленні мікроскопічних та макроскопічних характеристик, усі «білі» тромби відносилися до групи «свіжих», «червоні», у свою чергу, розподілилися між «літичними» та «організованими». Також було виявлено, що у мікроструктурі «червоних» тромбів закономірно переважали фібрин та еритроцити. Саме для цієї групи тромбів була характерна наявність периферичної інфільтрації нейтрофілами.

Як зображено на рисунку 3.9, найчастіше зустрічалися тромби із групи «літичних», трохи рідше зразки класифікували як «свіжі» та «організовані».

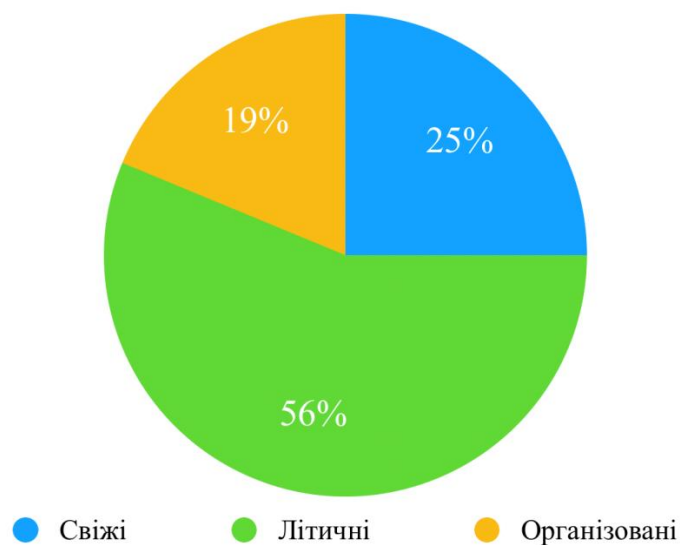


Рисунок 3.9 – групи тромбів відповідно до гістологічного віку

До групи «свіжих» тромбів було віднесено чверть отриманих зразків (рис. 3.10).

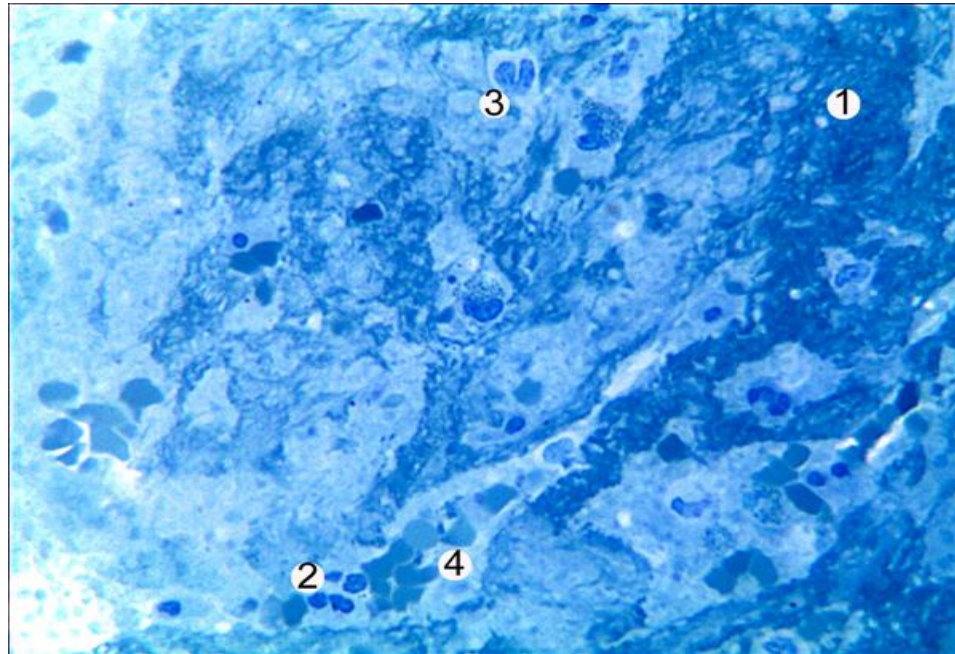


Рисунок 3.10 – «Свіжий» тромб. Шари фібрину різного ступеня організації (1), нейтрофіли (2), поодинокі моноцити (3).

Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x 400

Усі «свіжі» тромби були отримані в перші години з моменту розвитку больового синдрому і середній час «симптом-балон» у цій групі становив $(151,25 \pm 25,04)$ хвилин. Це відповідає гістологічному віку «свіжих» тромбів, що становить менше 24 годин. Характерними особливостями їх будови є велика кількість інтактних формених елементів крові, зокрема лейкоцитів та еритроцитів, а також волокна фібрину різного ступеня деградації

До того ж для «свіжих» тромбів, поряд з наявністю лейкоцитів без ознак дегрануляції, характерною була наявність великої кількості специфічних еритроцитів. Зокрема, на рис. 3.11 бачимо поряд з волокнами фібрину й значну кількість еритроцитів нетипової багатогранної форми, так

звані полігедроцити (polyhedrocytes), що є однією із типових ознак ретракції тромбу.

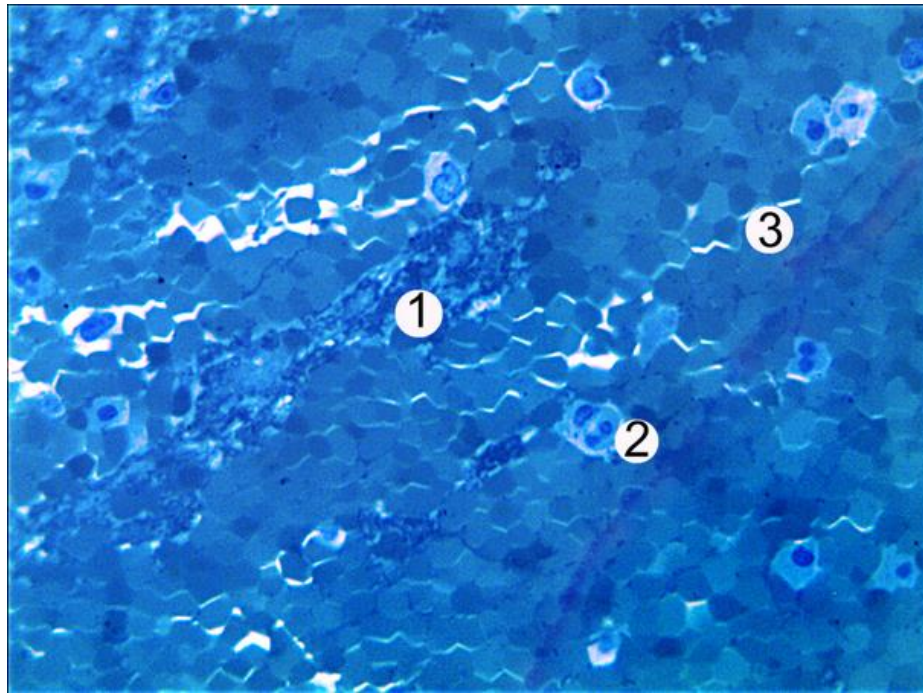


Рисунок 3.11 – «Свіжий» тромб із депозитами фібрину (1), поодинокими сегментоядерними нейтрофілами (2), скупченнями еритроцитів полігональної форми (3). Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x 400

За даними електронної мікроскопії, «свіжі» тромби характеризувалися наявністю нейтрофілів з інтактними гранулами та еритроцитів з темним однорідним матриксом. Також спостерігалась велика кількість активованих тромбоцитів з ознаками дегрануляції, переважно за рахунок альфа-гранул, відкритими каналцевими структурами та змінами мітохондрій (рис. 3.12). Як відомо, саме в альфа-гранулах з-поміж великої кількості різноманітних молекул містяться vWF та фібриноген, що є ключовими активаторами процесів атеротромбозу. Відкрита каналцева система є однією із ознак активації тромбоцитів, оскільки слугує основним шляхом транспортування вмісту клітини, зокрема гранул, назовні.

Варто зазначити, що ультраструктура тромбоцитів, отриманих із «свіжих» тромбів, відрізнялась залежно від тривалості ішемії. Частково це можна пояснити постійним залучення нових формених елементів крові в патологічний процес, а також гетерогенною будовою окремих ділянок тромбу. Зокрема, вже через кілька годин з моменту розвитку симптомів зростає кількість скупчень агрегованих тромбоцитів з вираженими явищами дегрануляції, великою кількістю пустих-альфа гранул та збільшеним числом щільних тілець, великою кількістю вип'ячувань плазмолемми, що свідчить про дестабілізацію зовнішньої мембрани (рис 3.13).

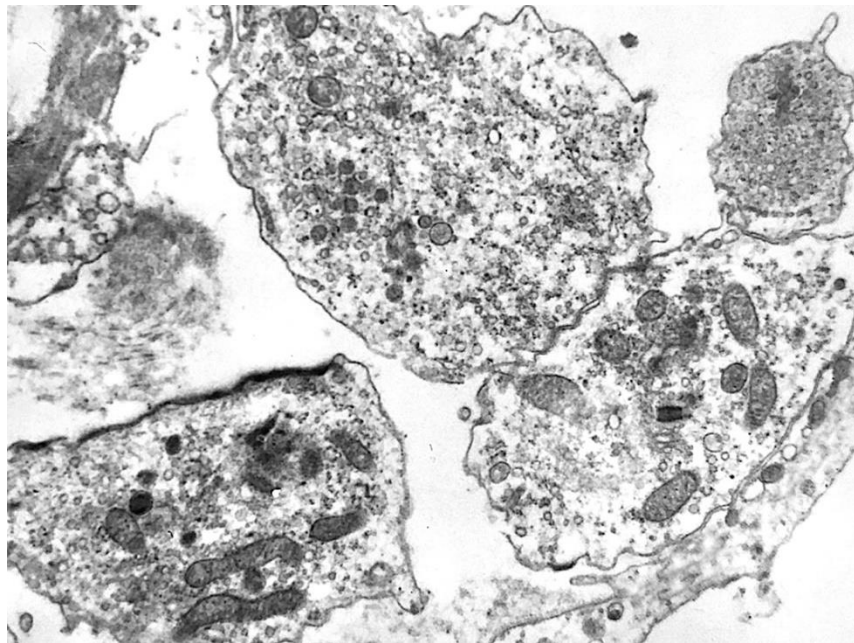


Рисунок 3.12 – Ультраструктура тромбоцитів «свіжого» тромбу, отриманого через 1 годину з моменту розвитку симптомів. Активовані тромбоцити з явищами дегрануляції та змінами ультраструктури мітохондрій. Збільшення x 18 000

«Літичні» тромби зустрічались найчастіше – у 9 (56,3 %) випадках. Середня тривалість періоду «симптом-балон» у цій групі становила ($596,88 \pm 186,34$) хвилин, у той час, як гістологічний вік «літичних» тромбів становить від 1 до 5 діб. Вони відрізнялися наявністю дегранульованих лейкоцитів та

еритроцитів із нечіткими краями, що формували гомогенну масу внаслідок гемолізу (рис. 3.14).

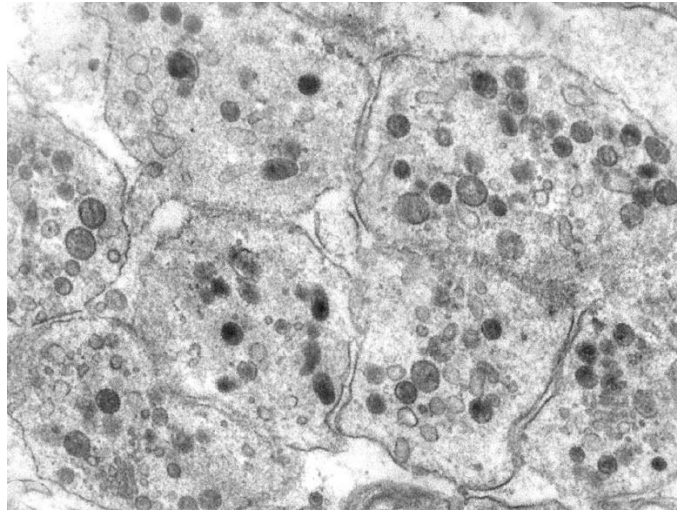


Рисунок 3.13 – Субмікроскопічні зміни тромбоцитів «свіжого» тромбу, аспірованого через 2,5 години з моменту розвитку симптомів. В середині присутня велика кількість гранул серед яких переважають щільні тільця та оптично «пусті» альфа-гранули, плазмолема частково зруйнована.

Збільшення x 25 000

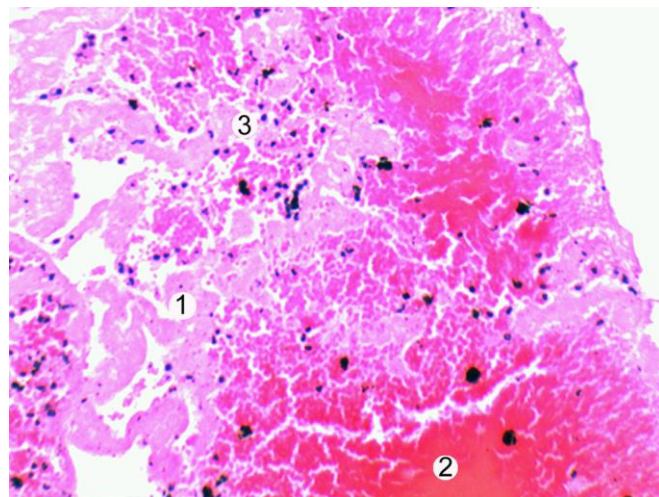


Рисунок 3.14 – «Літичний» тромб. На гістологічному препараті зображено фібрин розташований пошарово (1), еритроцити з нечіткими краями (2) та лейкоцити (3). Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x 100

При більш детальному дослідженні мікроструктури було виявлено, що серед лейкоцитів переважали нейтрофіли з явищами дегрануляції (рис. 3.15).

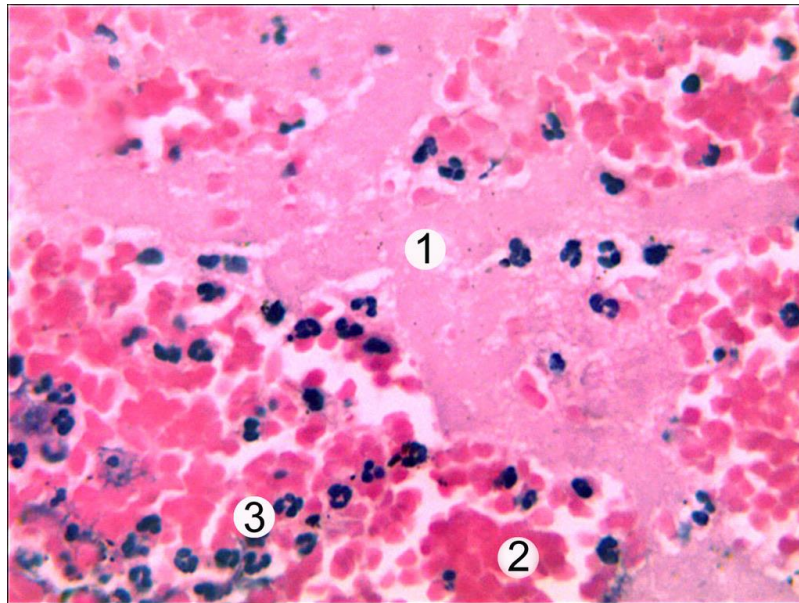


Рисунок 3.15 – «Літичний» тромб. Ділянки фібрину (1) чергуються з осередками гемолізованих еритроцитів (2) та лейкоцитами (3), серед яких переважають сегментроядерні нейтрофіли. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x 200

При вивченні субмікроскопічних змін «літичних» тромбів домінували ознаки аутолізу. Все частіше зустрічались полігедроцити, проте вони знаходились переважно в центральній частині тромбів, в той час як на периферії визначались еритроцити звичайної форми із менш щільним матриксом. Окремі лейкоцити та тромбоцити мали нечітку внутрішню ультраструктуру.

Найрідше серед усіх зустрічались «організовані» тромби – лише у 3 (18,8 %) пацієнтів. Ознаками, що об'єднують їх з «літичними» тромбами є наявність дегранульованих нейтрофілів та гемолізованих еритроцитів (рис. 3.16).

Водночас, відмінною особливістю «організованих» тромбів була наявність ділянок проростання веретеноподібних клітин, а також явища неоваскуляризації (рис. 3.17).

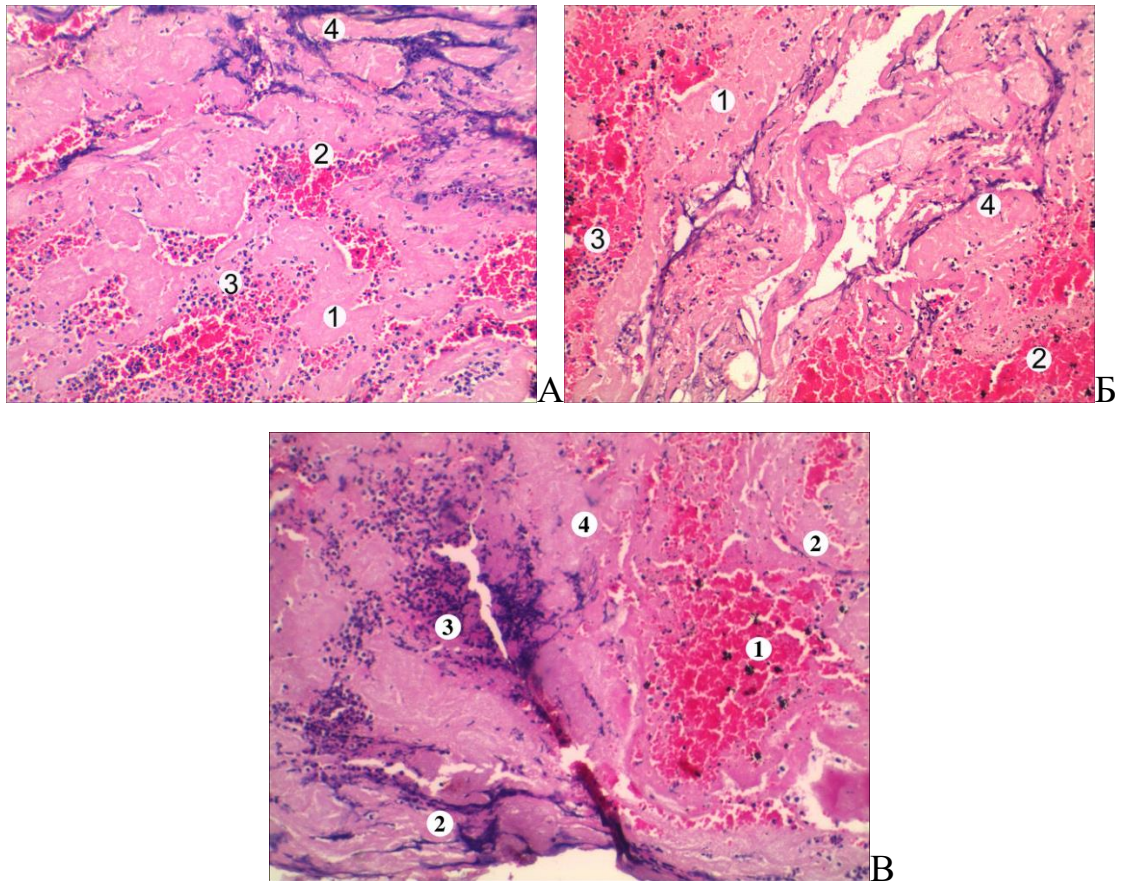


Рисунок 3.16 – «Організований» тромб. Ділянки фібрину (1), гемолізовані еритроцити (2), лейкоцити (3) та веретеноподібні клітини (4). Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100(А, Б), x200 (В)

Характерними елементами ультраструктури «організованих» тромбів була велика кількість тромбах макрофагів, що очевидно походили із моноцитів та містили велику кількість фаголізосом та ліпосоми. Крім того виявлялись й ознаки фагоцитозу фібрину.

Незважаючи на те, що типові для «організованих» тромбів структурні особливості з'являються лише на 5 день з моменту їх формування, в межах нашого дослідження всі пацієнти, яких було віднесено до останньої групи

мали тривалість болювого синдрому не більше 3 днів, а в одному випадку час «симптом-балон» становив лише 5 годин. Це вказує на суттєву невідповідність між гістологічним та клінічним віком коронарних тромбів. Загалом, серед дослідженого матеріалу 11 (68,8 %) зразків мали ознаки характерні для «старшої» категорії тромбів, що йшло в розріз із фактичним часом з моменту розвитку симптомів до проведення тромбаспірації.

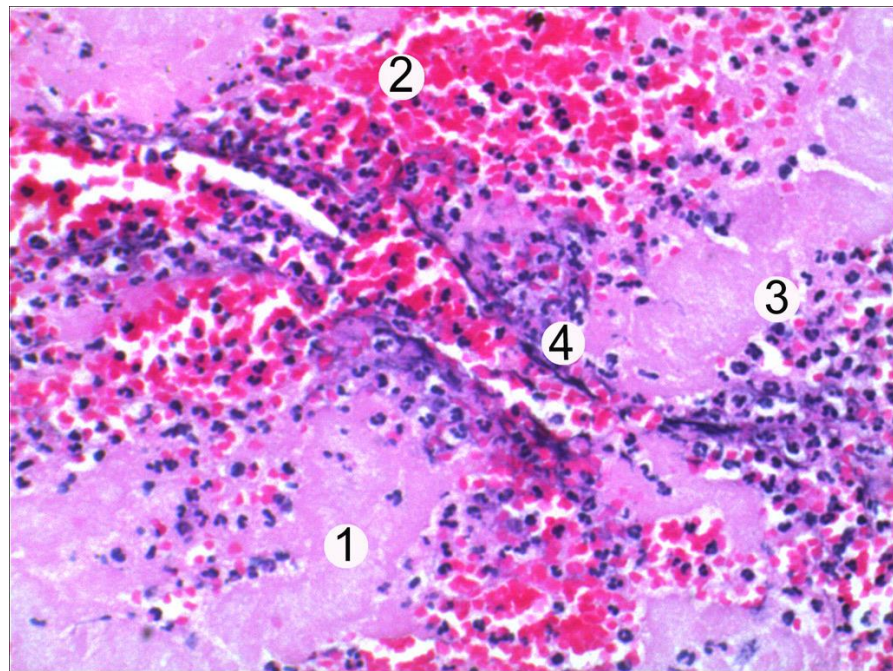


Рисунок 3.17 – «Організований» тромб. Депозити фібрину (1), еритроцити з явищами гемолізу (2), інфільтрація лейкоцитів (3), веретеноподібні клітини (4). Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x 200

Кількість досліджених зразків була недостатньою для проведення коректного статистичного порівняння між різними групами тромбів відповідно до їх гістологічного віку. В той же час, спостерігались певні тенденції, згідно яких пацієнти з групи «організованих» тромбів відзначалися важчим ураженням коронарного русла відповідно до шкали Gensini, а також вищими показниками NLR, MLR та ШОЕ, порівняно з хворими з груп «свіжих» та «літичних» тромбів. Наявність зв'язку між іншими лейкоцитарними і тромбоцитарними показниками ЗАК та морфологічними

характеристиками коронарних тромбів встановити не вдалося. Аналогічна ситуація спостерігалась і стосовно ізольованої оцінки рівнів vWF та ADAMTS13, проте співвідношення vWF/ADAMTS13 мало тенденцію до позитивної кореляції із гістологічним віком тромбу ($r=0,46$, $p=0,01$).

Аналізуючи прогностичні особливості перебігу ІМ серед пацієнтів, яким проводився гістологічний аналіз тромбів, було зареєстровано 1 летальний випадок під час перебування в стаціонарі, а також 2 епізоди повторної госпіталізації протягом 18 місяців спостереження. Жодного випадку розвитку ускладнень як на госпітальному етапі, так і після виписки з стаціонару не було зареєстровано серед пацієнтів із «свіжими» тромбами. У групі «літичних» тромбів було зареєстровано один епізод повторної госпіталізований через 14 місяців з приводу ГКС. Найгіршим прогностичним потенціалом володіли «організовані» тромби, адже серед 3 пацієнтів віднесених до цієї групи лише у одного хворого не було зареєстровано серйозних ускладнень на госпітальному етапі та після виписки. В двох інших випадках мали місце госпітальна смерть та повторний ІМ через 1 рік спостереження.

Результати, викладені у розділі 3, опубліковано у наукових працях автора [255–263].

РОЗДІЛ 4

**ОСНОВНІ ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ВНУТРІШНЬОГОСПІТАЛЬНИХ ПОДІЙ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З
ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА**

4.1 Загальна характеристика пацієнтів з ускладненим та неускладненим перебігом гострого інфаркту міокарда під час стаціонарного лікування

Серед усіх 228 пацієнтів з ІМ на госпітальному етапі ускладнення були зареєстровані у 97 (42,5 %) випадках. Найчастіше зустрічалися порушення ритму та провідності – 84 (36,8 %) хворих, трохи рідше йшлося про виникнення чи прогресування ознак СН – 12 (5,3 %), у 2 (0,9 %) хворих розвинулася рання післяінфарктна стенокардія та ще серед 2 (0,9 %) пацієнтів рецидив ІМ. Також було зареєстровано 18 летальних випадків, що становили 7,9 % від загальної кількості пацієнтів.

Відповідно до результатів відображених у таблиці 4.1 пацієнти, в яких розвинулися певні ускладнення перебігу ІМ на стаціонарному етапі лікування були старшими, а також відзначалися нижчими показниками ФВЛШ та більшою кількістю балів за шкалою GRACE. Значимих відмінностей у структурі коморбідності виявлено не було.

Таблиця 4.1 – Загальна характеристика пацієнтів з ускладненим та неускладненим перебігом ІМ

Показник	Пацієнти з неускладненим перебігом ІМ (131)	Пацієнти з ускладненим перебігом ІМ (97)	p
1	2	3	4
Вік, роки	62,81 ± 0,85	66,60 ± 1,17	0,01
Час «симптом-балон», хв	869,84 ± 106,44	974,04 ± 258,55	НД

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
Час «симптом-госпіталізація», хв	768,62 ± 104,65	598,67 ± 106,94	НД
Чоловіки, n (%)	97 (74,0)	71 (73,2)	НД
Артеріальна гіпертензія, n (%)	113 (86,3)	89 (91,8)	НД
Цукровий діабет, n (%)	26 (19,8)	29 (30,0)	НД
Курці, n (%)	55 (42,0)	29 (30,0)	НД
ФВЛШ, %	50,20 ± 0,48	47,40 ± 0,85	0,005
Шкала Gensini, бали	60,44 ± 3,91	66,39 ± 4,95	НД
Шкала GRACE, бали	135,98 ± 2,78	167,62 ± 4,36	<0,001

Надалі проводилася порівняльна оцінка лабораторних показників представлених в таблиці 4.2. Відповідно до результатів ЗАК, серед пацієнтів з ускладненим перебігом ІМ визначався суттєво вищий лейкоцитоз, переважно за рахунок гранулоцитів. Абсолютна кількість лімфоцитів, тромбоцитів та MPV не відрізнялися між двома групами, проте оцінюючи їх співвідношення, зокрема MLR та PLR, вдалося виявити статистично значимі відмінності: як і у випадку з NLR, показники було суттєво вищими серед пацієнтів з ускладненим ІМ. В той же час, рівні vWF, ADAMTS13 та відношення vWF/ADAMTS13 не різнилися між хворими двох груп.

Оцінюючи кореляцію між певними ускладненнями, що розвинулися в ході лікування ІМ та окремими лабораторними показниками було встановлено ряд закономірностей. Зокрема, виявлено зв'язок між загальною кількістю лейкоцитів та порушеннями ритму по типу частоті шлуночкової екстрасистолії ($r=0,14$, $p=0,03$) та шлуночкової тахікардії ($r=0,16$, $p=0,02$). Серед співвідношень PLR був асоційованим з порушенням провідності по типу повної блокади лівої ніжки пучка Гіса ($r=0,20$, $p=0,03$) та вищою

частотою розвитку шлуночкової тахікардії ($r=0,19$, $p=0,05$). Показник NLR теж був пов'язаним з блокадою лівої ніжки пучка Гіса ($r=0,19$, $p=0,04$), а також з випадками пароксизмів фібриляції передсердь ($r=0,18$, $p=0,01$) та частими політопними екстрасистолами ($r=0,15$, $p=0,02$).

Таблиця 4.2 – Лабораторні показники пацієнтів з ІМ залежно наявності ускладнень на госпітальному етапі лікування

Показник	Пацієнти з неускладненим перебігом ІМ (131)	Пацієнти з ускладненим перебігом ІМ (97)	p
WBC, $10^9/\text{л}$	$9,02 \pm 0,24$	$10,07 \pm 0,37$	0,01
GRA, $10^9/\text{л}$	$6,82 \pm 0,34$	$8,37 \pm 0,64$	0,02
LYM, $10^9/\text{л}$	$1,94 \pm 0,14$	$1,75 \pm 0,16$	НД
MON, $10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,09$	НД
NLR	$3,25 \pm 0,12$	$4,23 \pm 0,32$	0,002
ШОЕ, мм/год	$10,81 \pm 0,82$	$12,71 \pm 1,03$	НД
PLT, $10^9/\text{л}$	$229,90 \pm 8,36$	$232,14 \pm 17,18$	НД
PCT, %	$0,21 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,02$	НД
MPV, фл	$9,30 \pm 0,15$	$9,77 \pm 0,20$	НД
PLR	$150,96 \pm 10,84$	$197,64 \pm 23,46$	0,05
P-LCC, $10^9/\text{л}$	$77,98 \pm 3,50$	$76,48 \pm 2,82$	НД
P-LCR, %	$40,18 \pm 5,85$	$37,05 \pm 1,68$	НД
MLR	$6,28 \pm 0,39$	$8,09 \pm 0,85$	0,04
vWF, МО/мл	$2,68 \pm 0,10$	$2,82 \pm 0,14$	НД
ADAMTS13, МО/мл	$0,73 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03$	НД
vWF/ADAMTS13	$3,71 \pm 0,11$	$3,87 \pm 0,24$	НД

4.2 Характеристика пацієнтів з інфарктом міокарда, що померли на госпітальному етапі лікування та оцінка ризику госпітальної смертності

З-поміж шкал призначених для оцінки ризику розвитку фатальних ускладнень під час перебування в стаціонарі найкраще зарекомендувала себе шкала GRACE. Відповідно до неї виділяють групи низького, проміжного та високого ризику госпітальної смерті. У таблиці 4.3 представлено порівняння основних клініко-інструментальних показників пацієнтів з ІМ в залежності від їх приналежності до тієї чи іншої групи ризику.

Таблиця 4.3 – Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів різних груп ризику госпітальної смертності відповідно до шкали GRACE

Показник	Високий ризик (93)	Проміжний ризик (85)	Низький ризик (50)	p
Вік, роки	69,63 ± 1,05	64,44 ± 0,89	54,76 ± 1,21	p1,2,3<0,001
Чоловіки, n (%)	60 (64,5)	66 (77,6)	43 (84,3)	p1-3=0,01
ІМТ, кг/м ²	27,18 ± 0,29	26,94 ± 0,31	25,76 ± 0,49	НД
Артеріальна гіпертензія, n (%)	81 (87,1)	75 (88,2)	45 (88,2)	НД
Цукровий діабет, n (%)	28 (30,1)	20 (23,5)	7 (13,7)	p1-3=0,03
Курці, n (%)	19 (20,4)	34 (40,0)	30 (58,8)	p1-2=0,01 p2-3=0,04 p1-3<0,001
ФВЛШ, %	47,35 ± 0,70	49,07 ± 0,78	51,90 ± 0,83	p2-3=0,02 p1-3<0,001 p1,2,3<0,001
Шкала Gensini, бали	76,87 ± 7,23	57,12 ± 3,38	55,09 ± 4,51	p1-2=0,02 p1-3=0,01

Значима відмінність у віці між трьома групами пацієнтів є очікуваною, оскільки вік є одним із параметрів на основі якого і проводиться обрахунок балів за шкалою GRACE. Артеріальна гіпертензія зустрічалась з однаковою частотою, в той час, як діагноз ЦД 2 типу переважно супроводжував пацієнтів з високим ризиком госпітальних подій. Нетиповою знахідкою стало те, що найбільше курців було серед хворих з групи низького ризику. Відповідно до шкали Gensini, найвищою кількістю балів була серед пацієнтів з високим ризиком за GRACE, в той же час бали у групах середнього та низького ризиків між собою достовірно не відрізнялися.

При оцінці показників ЗАК, представленого в таблиці 4.4, достовірні відмінності між трьома групами пацієнтів прослідковувались стосовно абсолютної кількості гранулоцитів, що були найвищими серед пацієнтів із високим ризиком розвитку смерті під час перебування в стаціонарі.

Таблиця 4.4 – основні лабораторні показники пацієнтів з ІМ відповідно до ризику розвитку госпітальної смерті за шкалою GRACE

Показник	Високий ризик (93)	Проміжний ризик (85)	Низький ризик (50)	p
1	2	3	4	5
WBC, 10 ⁹ /л	9,89 ± 0,34	9,45 ± 0,36	8,87 ± 0,39	НД
GRA, 10 ⁹ /л	8,44 ± 0,56	7,36 ± 0,58	6,03 ± 0,38	p1-3=0,001 p1,2,3=0,02
LYM, 10 ⁹ /л	1,77 ± 0,17	1,74 ± 0,16	2,24 ± 0,20	НД
MON, 10 ⁹ /л	0,71 ± 0,12	0,61 ± 0,6	0,49 ± 0,05	НД
ШОЕ, мм/год	14,33 ± 1,26	10,21 ± 0,80	8,96 ± 0,95	p1-2=0,007 p1-3=0,001 p1,2,3=0,002
PLT, 10 ⁹ /л	238,00 ± 18,73	218,93 ± 9,35	239,88 ± 12,72	НД
PCT, %	0,24 ± 0,03	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,01	НД

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
MPV, фл	9,63 ± 0,21	9,54 ± 0,22	9,08 ± 0,15	p1-3=0,04
P-LCR, %	36,56 ± 2,12	44,22 ± 8,47	33,28 ± 1,94	НД
MLR	8,41 ± 1,08	7,04 ± 0,61	5,32 ± 0,66	p1-3=0,02 p1,2,3=0,02
КФК МВ, мкмоль/л	100,86 ± 29,49	90,57 ± 44,13	100,75 ± 36,25	НД
NLR	4,06 ± 0,27	3,55 ± 0,28	3,20 ± 0,19	p1-3=0,04 p1,2,3=0,03
PLR	195,39 ± 24,94	160,99 ± 14,47	127,74 ± 12,61	p1-3=0,015
vWF, МО/мл	3,04 ± 0,08	2,52 ± 0,16	2,50 ± 0,13	p1-2=0,01 p1-3=0,002 p1,2,3=0,002
ADAMTS13, МО/мл	0,74 ± 0,02	0,73 ± 0,04	0,75 ± 0,03	НД
vWF/ ADAMTS13	4,16 ± 0,18	3,63 ± 0,13	3,36 ± 0,17	p1-2=0,04 p1-3=0,005 p1,2,3=0,005

Незважаючи на те, що ані кількість лімфоцитів, ані основні тромбоцитарні показники, крім MPV, суттєво не відрізнялися між представниками трьох груп, при оцінці комбінованих співвідношень, зокрема PLR, MLR та NLR було відзначено достовірні відмінності між різними групами ризику. Поряд із ними показники ШОЕ були відчутно вищими саме серед пацієнтів з високим ризиком госпітальної смерті. Відмінності концентрації vWF зображені на рисунку 4.1.

Концентрація vWF, була достовірно вищою серед пацієнтів групи з найвищою кількістю балів за шкалою GRACE, але не відрізнялася між хворими із проміжним та низьким ризиками. Аналогічна ситуація також

спостерігалася і у випадку співвідношення vWF/ADAMTS13. При цьому рівні ADAMTS13 були практично однаковими незалежно від кількості балів за GRACE.

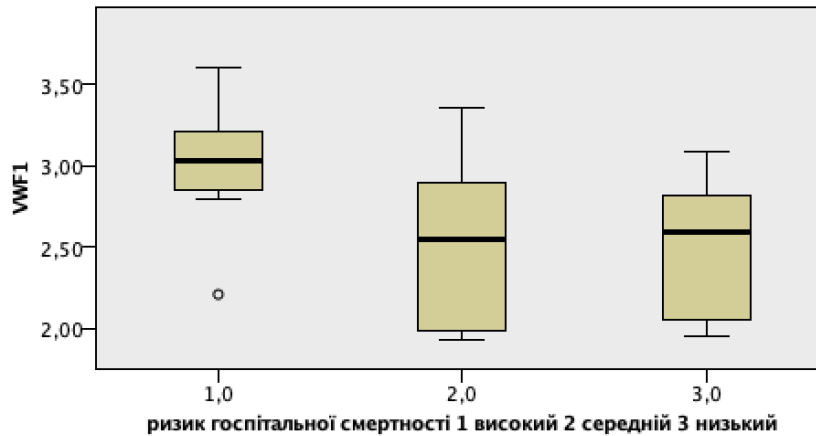


Рисунок 4.1 – Концентрація vWF у плазмі пацієнтів відповідно до ризику госпітальної смертності за шкалою GRACE

Надалі проводилося безпосереднє порівняння клінічних та лабораторно-інструментальних показників серед хворих з ІМ, що померли на госпітальному етапі лікування, та пацієнтів, що були успішно виписані з стаціонару (табл. 4.5). Серед 18 (7,9 %) летальних випадків, більшість припали на першу добу з моменту розвитку больового синдрому – 13 (72,2 %). В гендерній структурі переважали чоловіки. ПКВ було виконано у 7 (38,9 %) випадках, з них 3-судинне ураження виявлено у 4 (22,2 %), а 2-судинне у 3 (16,7 %) пацієнтів. Тромбаспірація проводилась у 6 (33,3 %) хворих.

Вік та гендерний розподіл учасників не відрізнялися між двома групами. Також не було виявлено суттєвих відмінностей між окремим супутніми патологіями та факторами ризику. Аналізуючи показники інструментальних обстежень, показник ФВЛШ був достовірно нижчим у пацієнтів, що померли в лікарні і в той же час ці хворі відзначалися важчим ураженням коронарного русла: кількість балів за шкалою Gensini була майже

втричі вищою серед хворих цієї групи. Також, для них була характерною більша кількість балів за шкалою GRACE. Дані лабораторних обстежень зображено в таблиці 4.6.

Таблиця 4.5 – Основні клініко-інструментальні характеристики хворих, що були виписані додому та тих що померли в стаціонарі

Показник	Пацієнти виписані з стаціонару (210)	Пацієнти, що померли в стаціонарі (18)	p
Вік, роки	63,97 ± 0,73	68,94 ± 3,24	НД
Чоловіки, n (%)	157 (74,4)	13 (72,2)	НД
Артеріальна гіпертензія, n (%)	196 (88,6)	16 (88,9)	НД
Цукровий діабет, n (%)	48 (22,9)	7 (38,9)	НД
Курці, n (%)	81 (38,8)	3 (16,7)	НД
ФВЛШ, %	49,20 ± 0,46	41,78 ± 2,43	0,001
Шкала Gensini, бали	58,49 ± 2,47	153,00 ± 30,28	<0,001
Шкала GRACE, бали	145,22 ± 2,54	201,83 ± 9,30	<0,001

Таблиця 4.6 – Результати лабораторних обстежень пацієнтів з ІМ залежно від результату лікування на стаціонарному етапі лікування

Показник	Пацієнти виписані з стаціонару (210)	Пацієнти, які померли в стаціонарі (18)	p
1	2	3	4
WBC, 10 ⁹ /л	9,26 ± 0,20	12,43 ± 1,24	0,02
GRA, 10 ⁹ /л	7,10 ± 0,29	10,15 ± 1,44	0,01
LYM, 10 ⁹ /л	1,90 ± 0,11	2,07 ± 0,68	0,02
MON, 10 ⁹ /л	0,60 ± 0,05	0,80 ± 0,25	НД
NLR	3,39 ± 0,11	6,05 ± 1,45	0,02

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
ШОЕ, мм/год	11,60 ± 0,67	13,94 ± 2,83	НД
PLT, 10 ⁹ /л	223,28 ± 6,23	280,39 ± 51,65	НД
PCT, %	0,21 ± 0,01	0,29 ± 0,07	НД
MPV, фл	9,44 ± 0,13	9,95 ± 0,42	НД
PLR,	149,07 ± 8,56	318,49 ± 63,19	0,001
P-LCC,	75,74 ± 2,45	87,00 ± 5,54	НД
P-LCR	38,17 ± 3,81	44,48 ± 5,88	НД
MLR	6,50 ± 0,39	12,47 ± 2,86	0,01
vWF, МО/мл	2,69 ± 0,08	3,28 ± 0,17	0,03
ADAMTS13, МО/мл	0,74 ± 0,02	0,67 ± 0,03	НД
vWF/ADAMTS13	3,69 ± 0,10	4,96 ± 0,17	0,003

За аналогією із хворими з високим ризиком, у групі пацієнтів, що померли на госпітальному етапі була значно вища кількість гранулоцитів, лейкоцитів та лімфоцитів (див. табл. 4.6). Відповідно, ця тенденція зберігалася і стосовно відношення NLR. При порівнянні окремих параметрів ЗАК, ізольована оцінка тромбоцитарних параметрів, зокрема MPV та абсолютної кількості тромбоцитів не була інформативною. В той же час співвідношення вираховані з їх використанням, а саме MLR та PLR, достовірно різнилися між групами і в обох випадках були майже вдвічі вищими серед пацієнтів, що померли в стаціонарі.

Як і при оцінці відмінностей між різними групами ризику, бали за шкалою Gensini, а також показники ФВЛШ та співвідношення vWF/ADAMTS13 достовірно відрізнялися, і були вищими серед пацієнтів, що померли на госпітальному етапі лікування. Водночас, вищий рівень достовірності був властивий саме співвідношенню vWF/ADAMTS13.

4.3 Оцінка потенціалу окремих клініко-лабораторних показників для прогнозування перебігу інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування

При проведенні кореляційного аналізу виявлено зв'язок між фактом розвитку нефатальних ускладнень інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування та віком пацієнтів ($r=0,19$, $p=0,003$) кількістю лейкоцитів ($r=0,14$, $p=0,04$), ШОЕ ($r=0,13$, $p=0,05$), NLR ($r=0,21$, $p=0,002$), а також балами за шкалою GRACE ($r=0,37$, $p<0,001$). Згідно з результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу представленими в таблиці 4.7, незалежними предикторами нефатальних ускладнень ІМ в стаціонарі, поряд із загально визнаною шкалою GRACE, були абсолютна кількість лейкоцитів та відношення NLR, PLR, MLR.

Таблиця 4.7 – незалежні предиктори розвитку нефатальних ускладнень ІМ в стаціонарі за результатами логістичного регресійного аналізу

Показник	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	СШ (95 % ДІ)	p	СШ (95 % ДІ)	p
Вік	1,03 (1,01-1,06)	0,11	-	-
GRACE	1,02 (1,01-1,03)	<0,001	1,02(1,01-0,03)	<0,001
WBC	1,11 (1,11-1,21)	0,02	-	-
NLR	1,30 (1,08-1,56)	0,01	1,23(1,02-1,49)	0,03
ШОЕ	1,02 (0,99-1,05)	0,15	-	-

При проведенні багатофакторного аналізу з покроковим зворотнім вилученням показників хорошим прогностичним потенціалом володіли лише показники NLR та GRACE. Багатофакторна модель була достовірною ($\chi^2=39,39$, $p<0,001$).

На основі попередньо отриманих результатів, проведено оцінку

вказаних показників із визначенням їх чутливості та специфічності стосовно прогнозування ризику розвитку ускладнень ІМ в стаціонарі (табл. 4.8). Крива NLR+GRACE побудована на основі обрахунку передбачуваної ймовірності.

Таблиця 4.8 – прогностична цінність клінічних та лабораторних показників в контексті розвитку нелетальних госпітальних подій серед пацієнтів з ІМ

Показник	AUC	Чутливість, %	Специфічність, %	95 % ДІ	p
GRACE	0,71	70,2	58,3	0,64-0,78	0,036
NLR	0,62	64,9	51,2	0,54-0,69	0,038
NLR+GRACE	0,73	72,3	63,8	0,63-0,81	0,035

Відношення NLR (порогове значення 3,11) хоч і відзначалось більш високою чутливістю, проте мало нижчу специфічність та AUC порівняно із GRACE (порогове значення 139,0). Натомість комбіноване застосування цих параметрів дозволило не лише збільшити AUC, а й підвищити показники специфічності для обох складових моделі. Графічне відображення вказаних вище показників проілюстровано на рисунку 4.2 за допомогою побудови ROC-кривих.

За аналогічним принципом аналізували дані, що стосувалися госпітальної смертності. При проведенні кореляційного аналізу виявлено зв'язок між фактом смерті на госпітальному етапі та кількістю лейкоцитів ($r=0,16$, $p=0,02$), гранулоцитів ($r=0,24$, $p=0,01$), а також відношеннями NLR ($r=0,16$, $p=0,02$) та MLR ($r=0,27$, $p=0,01$). Для лімфоцитів кореляція була від'ємною ($r=-0,23$, $p=0,02$). Зв'язки середньої сили відмічались між госпітальною смертністю та такими показниками, як vWF ($r=0,36$, $p=0,03$), PLR ($r=0,33$, $p=0,001$) та відношенням vWF/ADAMTS13 ($r=0,44$, $p=0,01$), а також балами за шкалами GRACE ($r=0,31$, $p<0,001$) та Gensini ($r=0,30$, $p<0,001$).

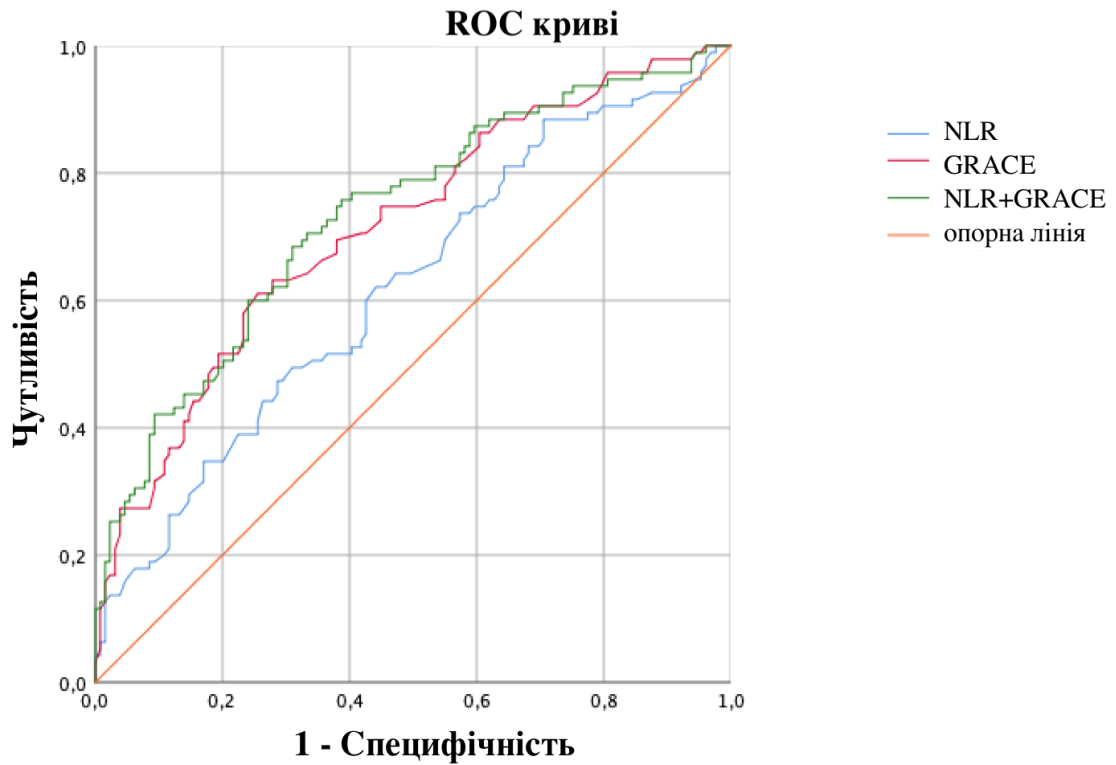


Рисунок 4.2 – ROC крива оцінки параметрів NLR, балів за шкалою GRACE та їх комбінації серед пацієнтів з нефатальними ускладненнями ІМ

Використовуючи методику логістичної регресії було проведено аналіз основних предикторів смерті в стаціонарі (табл. 4.9). Найкращий зв'язок було виявлено з показниками шкали GRACE, а також відношеннями NLR і PLR.

Таблиця 4.9 – Незалежні предиктори госпітальної смертності серед пацієнтів з ІМ за результатами однофакторного регресійного аналізу

Показники	СШ (95% ДІ)	p
GRACE	1,03 (1,02-1,05)	<0,001
WBC	1,26 (1,11-1,44)	0,001
GRA	1,29 (1,08-1,54)	0,004
NLR	1,36 (1,12-1,65)	0,002
PLR	1,01 (1,00-1,02)	0,002
Gensini	1,05 (1,02-1,07)	<0,001

На основі багатфакторного регресійного аналізу вдалось сформувавши 2 моделі для прогнозування ймовірності смерті на госпітальному етапі лікування (табл. 4.10). Модель 1 передбачала використання відношення NLR та GRACE ($\chi^2=28,25$, $p<0,001$), натомість модель 2 була сформованою на основі комбінації PLR та GRACE ($\chi^2=39,39$, $p<0,001$).

Таблиця 4.10 – Предиктори госпітальної смертності серед пацієнтів з ІМ за результатами багатфакторного регресійного аналізу

Показник	Модель 1		Модель 2	
	СШ (95% ДІ)	p	СШ (95% ДІ)	p
GRACE	1,03 (1,01-1,06)	0,001	1,05 (1,02-1,08)	0,001
WBC	-	-	-	-
GRA	-	-	-	-
NLR	1,30 (1,08-1,56)	0,01	-	-
PLR	-	-	1,01 (1,00-1,02)	0,009
Gensini	-	-	-	-

Було отримано передбачувані значення, що лягли в основу проведення ROC-аналізу та побудови кривих. Зокрема, графічне зображення показників чутливості та специфічності моделі 1 представлено на рис. 4.3.

Відповідно до отриманих результатів відношення NLR (точка відсічення 4,37) було найбільш специфічним, проте в той же час мало найнижчі показники чутливості порівняно з GRACE (точка відсічення 168,5). Комбінація GRACE та NLR при однакових рівнях чутливості мала вищу специфічність порівняно з GRACE (табл. 4.11).

Аналогічно до попереднього прикладу, побудовано ROC криву із використанням передбачених значень моделі 2 (рис. 4.4) та визначено показники чутливості та специфічності окремих параметрів.

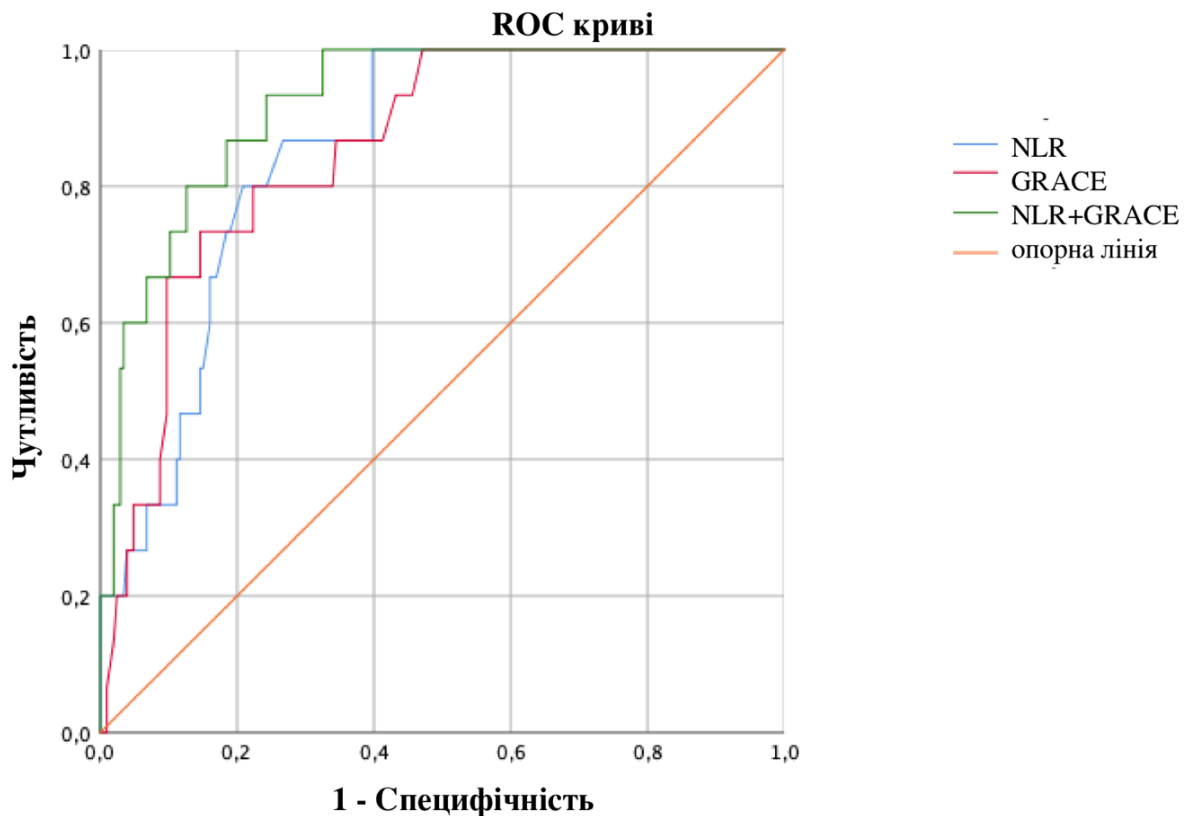


Рисунок 4.3 – ROC крива оцінки параметрів NLR, балів за шкалою GRACE та їх комбінації серед пацієнтів, що померли в стаціонарі

Таблиця 4.11 – Показники чутливості та специфічності параметрів NLR, балів за шкалою GRACE та їх комбінації для прогнозування ризику госпітальної смертності

	AUC	Чутливість, %	Специфічність, %	95% ДІ	p
GRACE	0,85	80,0	78,1	0,78-0,92	<0,001
NLR	0,85	73,3	85,4	0,78-0,93	<0,001
GRACE+NLR	0,92	80,0	81,6	0,87-0,97	<0,001

Як і в попередньому прикладі GRACE (точка відсічення 151,5) мала вищі показники чутливості порівняно з PLR (точка відсічення 217,1). Натомість поєднання GRACE та PLR відзначалось найвищими показниками і чутливості і специфічності порівняно з обома ізольованими значеннями (табл. 4.12).

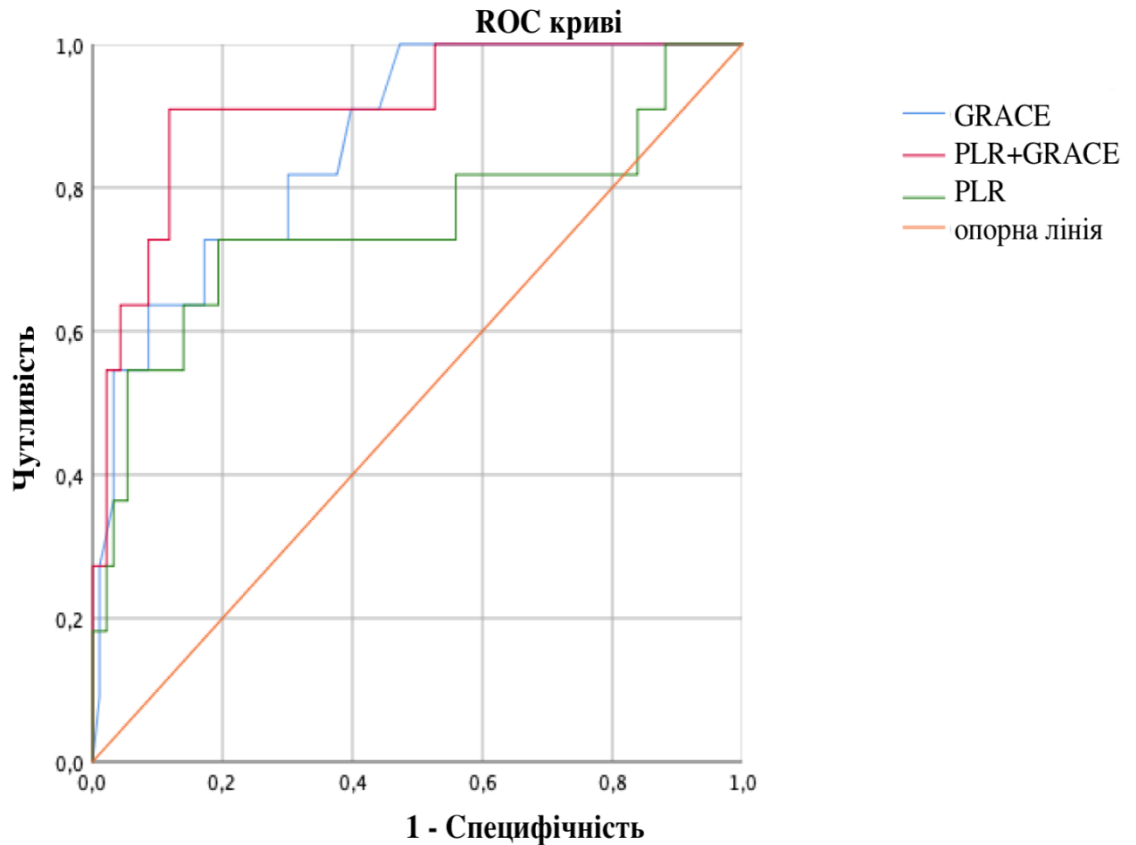


Рисунок 4.4 – ROC крива оцінки параметрів PLR, балів за шкалою GRACE та їх комбінації серед пацієнтів, що померли в стаціонарі

Таблиця 4.12 – Показники чутливості та специфічності параметрів PLR, балів за шкалою GRACE та їх комбінації для прогнозування ризику госпітальної смертності

	AUC	Чутливість, %	Специфічність, %	95% ДІ	p
GRACE	0,86	81,8	69,9	0,76-0,97	<0,001
PLR	0,75	72,7	80,6	0,55-0,94	0,007
GRACE+PLR	0,91	90,9	88,2	0,82-1,00	<0,001

Таким чином, з метою оцінки ймовірності розвитку нефатальних ускладнень на стаціонарному етапі лікування найінформативнішими були показники NLR, GRACE та їх комбінація. У свою чергу, для прогнозування госпітальної летальності серед пацієнтів з ІМ поряд з GRACE та NLR

виступає й інше співвідношення тромбоцитарних та лейкоцитарних показників – PLR. Отримані результати дозволяють вважати отримані співвідношення інформативним та простим доповненням до загальноновживаних шкал оцінки ризиків, таких як GRACE.

Результати, викладені у розділі 4, опубліковано у наукових працях автора [256, 257, 264, 265]

РОЗДІЛ 5

ОСНОВНІ ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ВІДДАЛЕНОГО ПРОГНОЗУ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

5.1 Зв'язок клініко-лабораторних показників в гостру фазу інфаркту міокарда та ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів після інфаркту міокарда у віддаленому періоді

Участь у дослідженні продовжили 207 пацієнтів з ІМ, що були успішно виписані додому після завершення госпітального етапу лікування. Тривалість спостереження становила 18 місяців, проміжні точки – госпіталізація, кінцева точка – смерть. Протягом цього періоду НССП було зареєстровано серед 36 (17,4 %) пацієнтів. Структура НССП проілюстрована на рисунку 5.1.

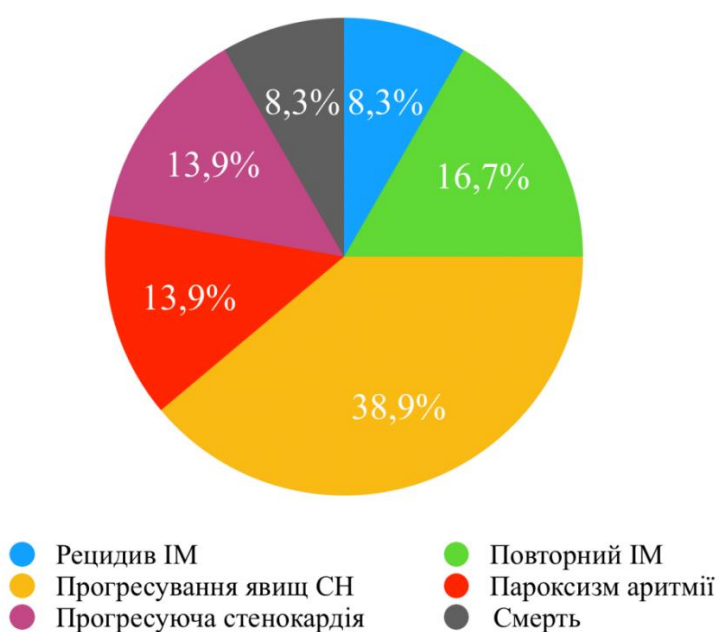


Рисунок 5.1 – Структура несприятливих серцево-судинних подій

Відповідно до отриманих результатів, найчастіше причиною повторної госпіталізації серед учасників дослідження було прогресування ознак серцевої недостатності, трохи рідше – прогресуюча стенокардія та

пароксизмальні порушення ритму. За час спостереження було зареєстровано 3 (8,3 %) випадки рецидиву ІМ після виписки з стаціонару та 9 (16,7 %) повторних ІМ, серед яких 3 (8,3 %) пацієнти померли. Зокрема у 2 (5,6 %) випадках причиною розвитку повторного ІМ став тромбоз стента, що, найімовірніше, був пов'язаний із самостійною відміною прийому антитромбоцитарної терапії.

Варто зазначити, що спробувавши оцінити відмінності між пацієнтами 3 груп ризику 6-ти місячної смертності за шкалою GRACE (за аналогією із аналізом проведеним в розділі присвяченому госпітальній смертності) з'ясувалося, що переважна більшість хворих відносилась до групи високого ризику 155 (74,9 %), в той час, як низький ризик смертності відзначено лише серед 13 (6,3 %) пацієнтів. Більш детальне порівняння показників між трьома групами представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів відповідно до різних груп ризику смерті протягом 6 місяців за шкалою GRACE

Показник	Високий ризик (144)	Проміжний ризик (51)	Низький ризик (12)	p
Вік, роки	67,72 ± 0,76	57,19 ± 1,14	52,85 ± 2,34	p1,2,3<0,001
ІМТ, кг/м ²	27,02 ± 0,22	27,56 ± 0,46	28,15 ± 0,69	НД
Артеріальна гіпертензія, n (%)	142 (98,6)	49 (96,1)	10 (83,3)	p1-3=0,001
Цукровий діабет, n (%)	39 (27,1)	9 (17,6)	1 (8,3)	НД
Курці, n (%)	43 (29,9)	24 (47,1)	10 (83,3)	p1-2=0,027 p1-3<0,001 p2-3=0,025
ФВЛШ, %	47,98 ± 0,57	51,47 ± 0,73	52,08 ± 1,66	p1-2=0,001 p1-3=0,049 p1,2,3=0,001
Шкала Gensini, бали	66,83 ± 4,11	57,70 ± 4,67	45,33 ± 6,87	НД

У структурі коморбідності артеріальна гіпертензія зустрічалася найрідше у хворих із низьким ризиком ускладнень. Частота ЦД суттєво не відрізнялася. Найбільше курців було виявлено в групі пацієнтів з низьким, а найменше – з високим ризиком за GRACE. ФВЛШ була найнижчою серед пацієнтів з найвищою кількістю балів GRACE та не відрізнялася між групами проміжного та низького ризиків. В той же час, достовірних відмінностей між учасниками трьох груп стосовно тяжкості ураження коронарного русла за шкалою Gensini виявлено не було. Лабораторні показники пацієнтів різних груп ризику представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Основні лабораторні показники пацієнтів з ІМ відповідно до ризику смерті протягом 6 місяців за шкалою GRACE

Показник	Високий ризик (144)	Проміжний ризик (51)	Низький ризик (12)	p
1	2	3	4	5
WBC, 10 ⁹ /л	9,73 ± 0,26	8,65 ± 0,35	10,06 ± 1,10	p1-2=0,01
GRA, 10 ⁹ /л	8,07 ± 0,42	5,82 ± 0,49	6,84 ± 0,77	p1-2=0,005 p1,2,3=0,01
LYM, 10 ⁹ /л	1,74 ± 0,13	2,21 ± 0,19	1,93 ± 0,38	p1-2=0,5 p1,2,3=0,04
MON, 10 ⁹ /л	0,64 ± 0,07	0,66 ± 0,09	0,30 ± 0,10	p2-3=0,02
ШОЕ, мм/год	12,68 ± 0,83	8,93 ± 0,95	7,34 ± 0,88	p1-2=0,02 p1-3=0,02 p1,2,3=0,01
PLT, 10 ⁹ /л	226,61 ± 11,06	139,68 ± 13,27	247,33 ± 16,63	НД
PCT, %	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,02	НД
MPV, фл	9,59 ± 0,16	9,19 ± 0,18	9,13 ± 0,19	НД
P-LCC, 10 ⁹ /л	76,87 ± 2,75	74,52 ± 4,75	90,83 ± 9,93	НД
P-LCR, %	41,18 ± 4,87	32,00 ± 1,70	36,84 ± 3,40	НД
MLR, фл/10 ⁹ /л	7,53 ± 0,55	5,66 ± 0,68	5,95 ± 0,96	p1-2=0,04

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
WMR, 10 ⁹ /л/ фл	1,09 ± 0,39	0,96 ± 0,06	1,13 ± 0,13	НД
КФК МВ, мкмоль/л	126,27 ± 15,94	78,82 ± 13,82	94,72 ± 39,58	НД
NLR	3,90 ± 0,21	3,04 ± 0,14	3,51 ± 0,33	p1-2=0,02 p1,2,3=0,04
PLR	180,59 ± 15,47	127,60 ± 11,87	151,60 ± 28,09	p1-2=0,05
vWF, МО/мл	2,90 ± 0,09	2,48 ± 0,15	2,46 ± 0,20	p1-2=0,01 p1,2,3=0,01
ADAMTS13, МО/мл	0,73 ± 0,02	0,72 ± 0,04	0,73 ± 0,05	НД
vWF/ ADAMTS13	3,99 ± 0,14	3,47 ± 0,16	3,38 ± 0,25	p1-2=0,004 p1-2=0,02 p1,2,3=0,02

Абсолютна кількість лімфоцитів та гранулоцитів достовірно різнилися між групами. Значимі відмінності також були виявлені для співвідношень NLR, MLR, PLR, а також рівнів ШОЕ, що були найвищими у групі високого ризику. Серед показників імуноферментного аналізу, рівні vWF та vWF/ADAMTS13 достовірно відрізнялись між трьома групами.

Основні відмінності між групами пацієнтів з НСПП та без НССП представлено в таблиці 5.3. Вік учасників, ІМТ та показники ліпідограми суттєво не відрізнялися між двома групами. В обох випадках переважали чоловіки, проте їх частка була меншою у пацієнтів з НССП. Незважаючи на те, що відсоток пацієнтів з ЦД 2 типу між двома групами не досяг статистичної різниці (p=0,06) через обмежену кількість спостережень, проте прослідковувалась чітка закономірність між наявністю ЦД та фактом розвитку НССП. У випадку тютюнопаління тенденція була протилежною, і більше курців реєструвалося серед пацієнтів, які не зазнали НССП в майбутньому, що потребує окремого розгляду з позиції «парадоксів куріння».

Таблиця 5.3 – Основні клініко-лабораторні відмінності між пацієнтами з несприятливими серцево-судинними подіями та без них

Показники	Пацієнти з НССП (36)	Пацієнти без НССП (171)	p
Вік, роки	65,89 ± 1,96	63,53 ± 0,77	НД
Чоловіки, n (%)	22 (61,1)	132 (77,2)	0,05
ІМТ, кг/м ²	27,97 ± 0,66	27,09 ± 0,20	НД
Артеріальна гіпертензія, n (%)	32 (88,9)	151 (88,3)	НД
Цукровий діабет, n (%)	12 (34,3)	34 (19,9)	0,06
Курці, n (%)	9 (25,0)	71 (41,5)	0,07
ХС, ммоль/л	5,09 ± 0,27	5,19 ± 0,12	НД
ЛПВЩ, ммоль/л	1,26 ± 0,07	1,19 ± 0,03	НД
ТГ, ммоль/л	1,88 ± 0,23	1,76 ± 0,10	НД
ФВЛШ, %	47,86 ± 0,98	49,44 ± 0,52	0,02
WBC, 10 ⁹ /л	10,05 ± 0,42	9,05 ± 0,22	0,03
GRA, 10 ⁹ /л	7,60 ± 0,79	4,47 ± 0,09	НД
LYM, 10 ⁹ /л	1,98 ± 0,24	1,91 ± 0,12	НД
MON, 10 ⁹ /л	0,57 ± 0,07	0,59 ± 0,06	НД
ШОЕ, мм/год	14,36 ± 2,09	11,08 ± 0,69	НД
PLT, 10 ⁹ /л	230,81 ± 16,28	223,09 ± 6,99	НД
PCT, %	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,01	НД
MPV, фл	9,21 ± 0,29	9,49 ± 0,15	НД
NLR	3,90 ± 0,22	3,36 ± 0,12	0,01
PLR	142,14 ± 17,31	149,98 ± 10,06	НД
MLR, фл/10 ⁹ /л	5,90 ± 0,74	6,56 ± 0,45	НД
vWF, МО/мл	3,07 ± 0,06	2,48 ± 0,09	0,005
ADAMTS13, МО/мл	0,73 ± 0,02	0,74 ± 0,03	НД
vWF/ADAMTS13	4,26 ± 0,15	3,37 ± 0,08	0,004
Шкала Gensini, бали	64,84 ± 9,44	56,62 ± 2,44	НД
Шкала GRACE, бали	162,67 ± 6,60	140,98 ± 2,62	0,001

При оцінці показників ЗАК, статистично значимі відмінності було виявлено лише стосовно загальної кількості лейкоцитів та відношення NLR, що були вищими серед пацієнтів з НССП. За аналогією, концентрація vWF в плазмі, а також співвідношення vWF/ADAMTS13 теж були достовірно вищими у цій групі, в той час, як рівні ADAMTS13 відчутно не відрізнялися. Кількість балів за шкалою GRACE очікувано була значно вищою серед пацієнтів з НССП.

Порівняльний аналіз лікування, яке отримували пацієнти з НССП та без них представлений у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Лікування, яке отримували пацієнти з НССП та без НССП

Показники	Пацієнти з НССП (36)	Пацієнти без НССП (171)	p
Статини, n (%)	35 (97,2)	169 (98,8)	НД
ПАТТ, n (%)	25 (69,4)	150 (87,7)	0,006
Аспірин, n (%)	26 (72,2)	150 (87,7)	0,02
Клопідогрель, n (%)	31 (86,1)	150 (87,7)	НД
Тикагрелор, n (%)	4 (11,1)	21 (13,3)	НД
ПКВ, n (%)	19 (52,8)	142 (83,0)	<0,001
Стентування, n (%)	19 (52,8)	133 (77,8)	0,002
Час «симптом-балон», хв	696,56 ± 153,68	953,55 ± 143,09	НД
BMS, n (%)	6 (16,7)	62 (36,3)	0,02
DES, n (%)	12 (33,3)	60 (35,1)	НД
BMS+DES, n (%)	1 (2,8)	10 (5,8)	НД
Тромбаспірація	6 (16,7)	48 (28,1)	НД
Примітка. ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія.			

Усі пацієнти, що увійшли в дослідну групу отримували антикоагулянти, а саме: низькомолекулярні гепарини, та антитромбоцитарні

препарати, зокрема подвійну антитромбоцитарну терапію у вигляді комбінації ацетилсаліцилової кислоти та інгібітора P2Y12-рецепторів тромбоцитів. Останні були представлені у двох варіантах: клопідогрель та тикагрелор. Частка хворих, що отримували подвійну антитромбоцитарну терапію була суттєво нижчою серед пацієнтів з НССП. Це було пов'язано з тим, що у випадку високого ризику розвитку кровотеч, зокрема шлунково-кишкових, приймалося рішення стосовно відміни препаратів ацетилсаліцилової кислоти і перевага надавалась інгібіторам P2Y12-рецепторів тромбоцитів. У 8 (3,9 %) випадках в ході лікування здійснювався перехід з пріоритетного тикагрелору на клопідогрель, що обумовлювалося нижчою вартістю останнього, а також його наявністю у програмі «Доступні ліки». Аналізуючи частоту проведення інтервенційних втручань, було виявлено, що лише половині пацієнтів з групи НССП виконувалась КАГ і у всіх випадках вона супроводжувалась встановленням коронарних стентів. Найчастіше причиною вибору консервативної тактики ведення ІМ серед цих хворих була їх категорична відмова від проведення ендovasкулярного втручання. При проведенні кореляційного аналізу виявлено слабкий негативний зв'язок між НССП в подальшому та ФВЛШ ($r=-0,17$, $p=0,02$), а також кількістю лімфоцитів ($r=-0,18$, $p=0,03$). Слабка позитивна кореляція встановлена між загальною кількістю лейкоцитів ($r=0,15$, $p=0,03$), показником NLR ($r=0,18$, $p=0,01$) та балами за шкалою GRACE ($r=0,23$, $p=0,002$). Середньої сили зв'язки визначаються з vWF ($r=0,57$, $p=0,002$) та відношенням vWF/ADAMTS13 ($r=0,63$, $p=0,004$).

5.2 Формування груп ризику стосовно розвитку несприятливих серцево-судинних подій серед пацієнтів з інфарктом міокарда

Враховуючи отримані дані було обрано параметри, що потенційно мали хорошу прогностичну цінність стосовно ймовірності ускладненого

перебігу ІМ. Потенційні предиктори НССП представлені в таблиці 5.5. При проведенні багатофакторного регресійного аналізу не вдалося виокремити значимих комбінацій. З метою пошуку оптимальної статистичної моделі було прийнято рішення на користь використання нейромережевого аналізу та машинного навчання. Для вирішення поставлених завдань найкраще підійшла методика із побудовою дерева регресії та класифікації, а саме CART (classification and regression trees) алгоритм (рис. 5.2).

Таблиця 5.5 – предиктори НССП за даними однофакторного регресійного аналізу (модель інтенсивних пропорційностей Кокса)

Показник	СШ	95% ДІ	p
WBC	1,15	1,02-1,30	0,03
LYM	0,99	0,73-1,34	0,93
NLR	1,23	0,99-1,53	0,07
GRACE	1,02	1,01-1,03	0,001
vWF	0,90	0,06-13,35	0,94
vWF/ADAMTS13	2,15	1,00-4,60	0,05

Першим значенням, що найточніше дозволяло віднести пацієнтів з ІМ до групи високого ризику розвитку НССП в майбутньому стала абсолютна кількість лейкоцитів. Оптимальною межею поділу на першому етапі обрано лейкоцитоз – $10,51 \times 10^9/\text{л}$. На основі цього було сформовано 2 дочірні вузли. В свою чергу в подальшому вони розгалужувались на підгрупи на підставі відношення vWF до ADAMTS13. Цей показник виявився більш інформативним порівняно із ізольованим використанням цих параметрів.

Для пацієнтів з лейкоцитозом $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$ пороговим значенням поділу стало відношення vWF/ADAMTS13 – 3,92. На його основі сформовано додаткові дочірні вузли, що ілюстрували групи високого та дуже

високого ризиків. Аналогічно проводився поділ для пацієнтів з кількістю лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$, проте для них значення поділу $\text{vWF}/\text{ADAMTS13}$ було дещо нижчим і становив 3,53. Це стало підґрунтям для створення груп низького та проміжного ризиків.

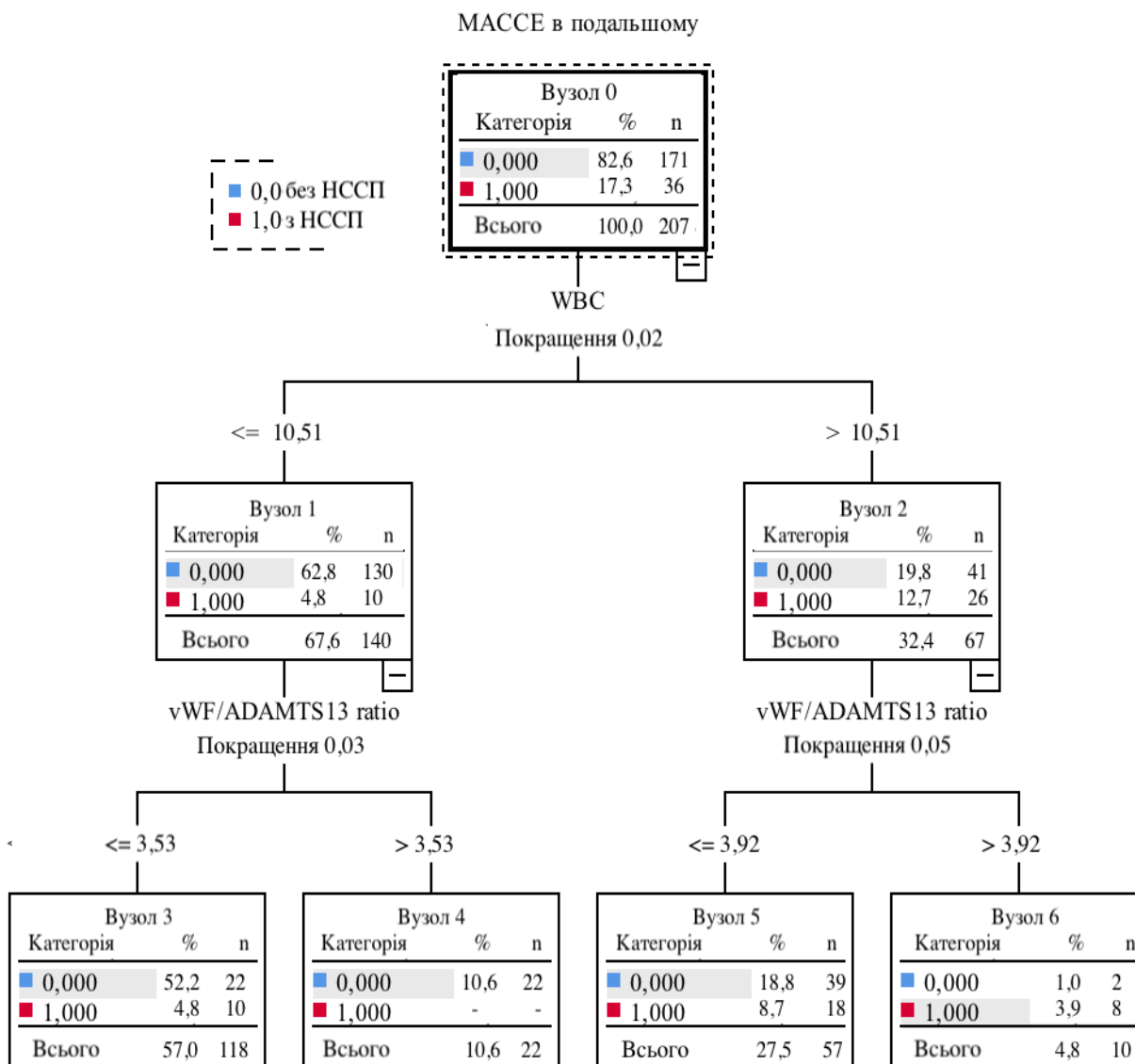


Рисунок 5.2 – «Дерево рішень» для визначення ризику розвитку НССП серед пацієнтів з ІМ

Таким чином, до групи дуже високого ризику (група 1) увійшло 10 (4,8 %) пацієнтів із кількістю лейкоцитів $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та показником відношення $\text{vWF}/\text{ADAMTS13} > 3,92$. Групу високого ризику (група 2)

сформували 57 (27,5 %) хворих з лейкоцитозом $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та рівнем $vWF/ADAMTS13 \leq 3,92$. До групи проміжного ризику (група 3) було віднесено 118 (57,0 %) пацієнтів з кількістю лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та відношенням $vWF/ADAMTS13 > 3,53$. Групу низького ризику (група 4) сформували 22 (10,6 %) пацієнти з кількістю лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$ та рівнем $vWF/ADAMTS13 \leq 3,53$.

Надалі серед сформованих нами груп ризику проводилося порівняння основних клініко-інструментальних характеристик пацієнтів, що представлені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів з ІМ відповідно до сформованих груп ризику розвитку НССП

Показник	Дуже високий ризик (10)	Високий ризик (57)	Проміжний ризик (118)	Низький ризик (22)	p
Вік, роки	64,55 ± 4,41	63,40 ± 1,43	64,98 ± 0,92	60,76 ± 1,92	НД
ІМТ, кг/м ²	27,97 ± 0,41	26,92 ± 0,21	26,82 ± 0,24	26,96 ± 0,39	p1,2,3,4=0,02
НССП, n (%)	8 (29,8)	18 (13,0)	10 (8,3)	-	p1-3=0,03
Артеріальна гіпертензія, n (%)	8 (80,0)	52 (89,7)	105 (89,0)	16 (72,7)	НД
Цукровий діабет, n (%)	3 (30,0)	13 (22,4)	29 (24,5)	2 (9,1)	НД
Курці, n (%)	2 (20,0)	21 (36,2)	48 (40,7)	9 (40,1)	НД
ФВЛШ, %	47,83 ± 1,97	48,04 ± 0,70	49,57 ± 0,65	50,72 ± 1,80	p1,2,3,4 = 0,02
Шкала Gensini, бали	60,26 ± 5,00	56,72 ± 2,88	52,64 ± 3,51	39,08 ± 4,68	p1,2,3,4= 0,01
Шкала GRACE, бали	157,73 ± 5,09	145,74 ± 2,95	145,74 ± 3,28	132,48 ± 8,16	p1,2,3,4=0,04

Відповідно до отриманих результатів, пацієнти із високим ризиком НССП мали дещо вищі рівні ІМТ, а також характеризувалися більшою кількістю балів за шкалами GRACE і нижчими показниками ФВЛШ. Очікувано, найчастіше НССП траплялись саме у групах 1 та 2, трохи рідше серед хворих із проміжним ризиком.

Лабораторні дані пацієнтів відповідно до груп ризику відображено у таблиці 5.7. Крім передбачуваних відмінностей між рівнями лейкоцитів та відношенням vWF до ADAMTS13, які брали безпосередню участь в створенні алгоритму класифікації, бачимо, що пацієнти різнилися і за рядом інших параметрів. Зокрема MPV достовірно відрізнявся між групами дослідження, і, як не дивно, був найвищим серед хворих з високим та проміжним ризиком розвитку НССП, і відповідно найнижчим у групі 1. В той же час у цій же групі пацієнтів реєструвалась і найвища кількість лімфоцитів, що зазвичай володіють хорошим репаративним потенціалом. Інший показник, що базується на відношенні окремих підтипів лейкоцитів – NLR, відрізнявся між усіма групами і був найвищим серед пацієнтів з високим та дуже високим ризиками.

Таблиця 5.7 – Лабораторні показники пацієнтів з ІМ відповідно до сформованих груп ризику розвитку НССП

Показник	Група 1 (10)	Група 2 (57)	Група 3 (118)	Група 4 (22)	p
1	2	3	4	5	6
WBC, 10 ⁹ /л	10,73 ± 0,52	12,69 ± 0,30	7,77 ± 0,15	7,48 ± 0,25	p1,2,3,4<0,001
GRA, 10 ⁹ /л	6,70 ± 0,82	10,13 ± 0,39	5,39 ± 0,28	5,16 ± 0,29	p1,2,3,4<0,001
LYM, 10 ⁹ /л	2,82 ± 0,34	1,96 ± 0,23	1,73 ± 0,14	1,86 ± 0,18	p1,2,3,4=0,05
MON, 10 ⁹ /л	0,55 ± 0,10	0,75 ± 0,13	0,50 ± 0,04	0,46 ± 0,06	НД

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5	6
ШОЕ, мм/год	14,73 ± 2,90	13,56 ± 1,75	10,98 ± 0,75	8,57 ± 1,12	НД
PLT, 10 ⁹ /л	256,75 ± 17,99	229,77 ± 10,52	209,07 ± 9,35	237,42 ± 12,74	НД
PCT, %	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,02	НД
MPV, фл	8,33 ± 0,39	9,66 ± 0,22	9,71 ± 0,19	8,75 ± 0,20	p1,2,3,4=0,01
P-LCC, 10 ⁹ /л	78,00 ± 5,86	80,48 ± 3,77	70,66 ± 3,47	8,75 ± 0,20	p1-2=0,02
P-LCR, %	30,03 ± 2,78	46,45 ± 11,86	35,71 ± 1,27	35,76 ± 2,64	НД
MLR, фл/10 ⁹ /л	3,31 ± 0,51	6,55 ± 0,65	7,52 ± 0,72	5,68 ± 1,08	p1,2,3,4=0,007
КФК МВ, мкмоль/л	71,19 ± 24,53	161,97 ± 35,35	101,38 ± 12,02	84,08 ± 27,64	НД
NLR	3,85 ± 0,46	3,96 ± 0,22	3,32 ± 0,13	2,69 ± 0,20	p1,2,3,4=0,001
PLR	101,93 ± 14,83	155,64 ± 16,79	157,50 ± 14,48	143,02 ± 18,85	НД
vWF, МО/мл	3,12 ± 0,11	2,62 ± 0,19	2,94 ± 0,10	2,45 ± 0,12	p1,2,3,4=0,002
ADAMTS13, МО/мл	0,72 ± 0,03	0,70 ± 0,06	0,66 ± 0,04	0,76 ± 0,03	НД
vWF/ ADAMTS13	4,38 ± 0,17	3,81 ± 0,31	4,56 ± 0,29	3,24 ± 0,09	p1,2,3,4<0,001

На основні отриманих результатів, було обрано показники для оцінки прогностичної цінності за допомогою ROC-аналізу (рис. 5.3). Визначали чутливість та специфічність, як окремих показників (групи ризику, GRACE), так і їх комбінації (табл. 5.8).

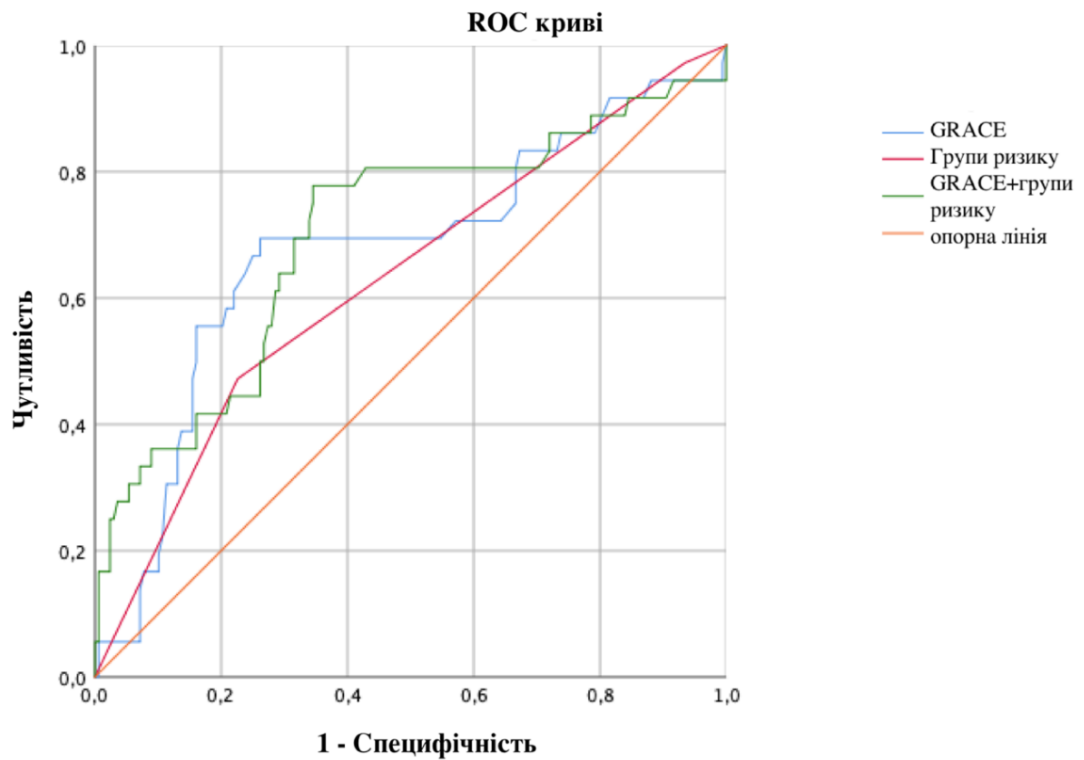


Рисунок 5.3 – ROC крива оцінки груп ризику сформованих на основі CART аналізу, балів за шкалою GRACE та їх комбінації для прогнозування ризику розвитку НССП

Таблиця 5.8 – Показники чутливості та специфічності груп ризику сформованих на основі CART аналізу, балів за шкалою GRACE та їх комбінації для прогнозування ризику розвитку НССП

Показник	AUC	Чутливість, %	Специфічність, %	95% ДІ	p
GRACE	0,68	70,3	73,1	0,57-0,79	0,053
Групи ризику	0,70	59,5	73,7	0,59-0,80	0,054
Групи ризику +GRACE	0,77	83,8	64,7	0,68-0,86	0,047

Поєднання GRACE та груп ризику характеризувалося більшою площею під кривою, а також суттєво вищими показниками чутливості порівняно з ізольованими властивостями обох параметрів.

Згідно отриманих даних, оцінювали функцію ризику розвитку НССП за методикою Каплана-Майєра (рис. 5.4).

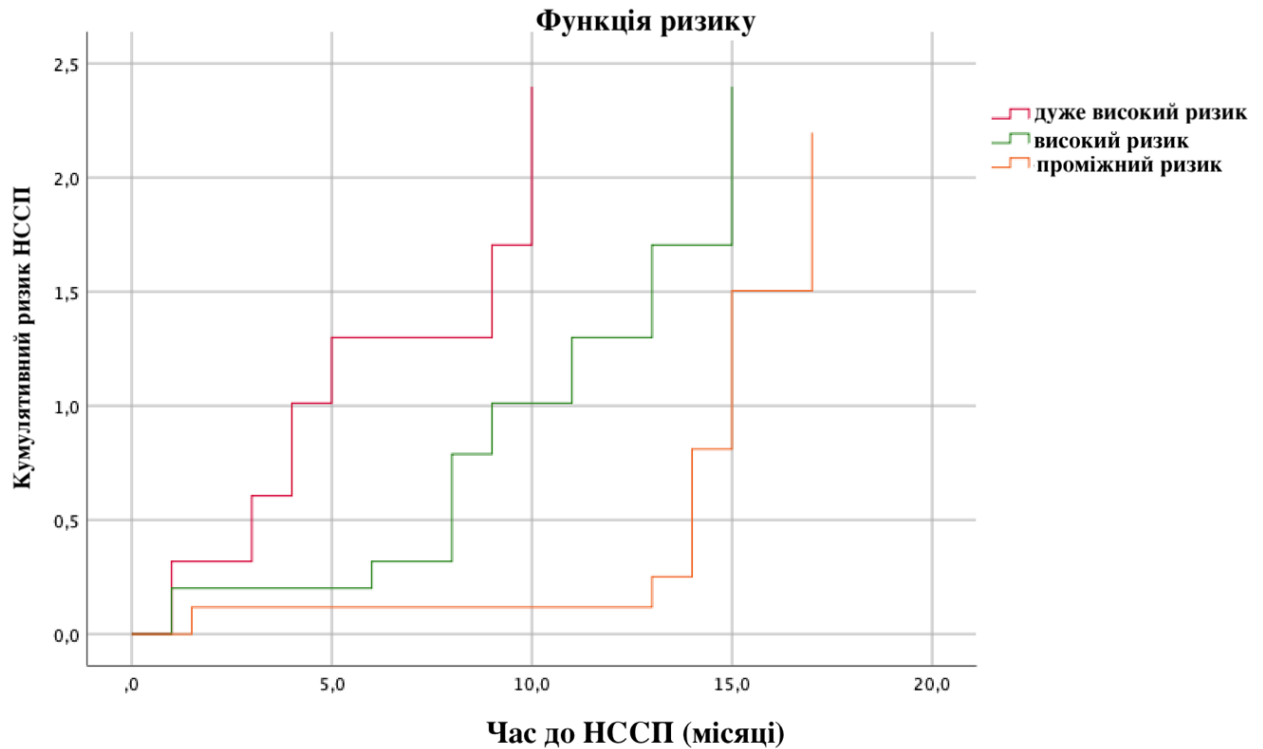


Рисунок 5.4 – ймовірність розвитку НССП відповідно до груп ризику

В аналіз було включено попередньо вказані групи пацієнтів визначені шляхом побудови CART, а саме групи високого, дуже високого, проміжного та низького ризиків. Варто зазначити, що серед пацієнтів з низьким ризиком ускладнень не було виявлено жодного випадку НССП, тому ця крива не представлена на графіку.

Дані зображені на рисунку 5.4 підтверджують, що серед пацієнтів групи дуже високого ризику був найкоротший період з моменту виписки з стаціонару до розвитку НССП. Різниця показників, що оцінювалась за допомогою логарифмічного рангового критерію (χ^2), представлена в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9 – Різниця кривих груп ризику НССП за результатами аналізу Каплана-Майєра

	Дуже високий ризик	Високий ризик	Проміжний ризик
Дуже високий ризик	-	$\chi^2=4,90, p=0,03$	$\chi^2=14,84, p<0,001$
Високий ризик	$\chi^2=4,90, p=0,03$	-	$\chi^2=0,22, p=0,04$
Проміжний ризик	$\chi^2=14,84, p<0,001$	$\chi^2=0,22, p=0,04$	-

Для ілюстрації використання запропонованого алгоритму наводимо клінічний приклад:

Пацієнт Р., 47 років (медична карта стаціонарного хворого №01701). Клінічний діагноз: ІХС. Гострий інфаркт міокарда з зубцем Q нижньої стінки лівого шлуночка з поширенням на бокову стінку (15.02.2019 р.). ГСН клас I Killip. Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь АГ 2, ризик IV (дуже високий). Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія стінок ЛШ). СН I ст. з помірно зниженою фракцією викиду ЛШ, клас II за NYHA. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст.

Госпіталізований з скаргами на стискаючий біль за грудиною, нудоту. Анамнез: артеріальна гіпертензія упродовж 10 років неконтрольована медикаментозно. Протягом останнього тижня відмічав появу симптомів стенокардії, що виникла вперше, яка за добу до госпіталізації перейшла в типовий затяжний ангінозний напад. З цього приводу бригадою швидкої медичної допомоги хворого госпіталізовано в спеціалізоване кардіологічне відділення КНП «ТКМЛ №2». Спадковий анамнез не обтяжений. Пацієнт курить, індекс куріння – 30 пачко-років.

Об'єктивно: на час поступлення загальний стан тяжкий, що обумовлено больовим синдромом. Хворий нормостенічної тілобудови, надмірного живлення (ІМТ=33,2). Діяльність серця ритмічна, частота серцевих скорочень – 102 удари на хвилину, акцент II тону над аортою.

Артеріальний тиск на момент госпіталізації 160/100 мм. рт. ст.. Клінічно застійні явища в великому та малому колах кровообігу не визначаються.

На ЕКГ елевація сегмента ST у відведеннях II, III, V5-V6, реципрокні зміни в I, aVL.

Аналіз крові на момент госпіталізації: лейкоцити – $10,96 \times 10^9$ /л, з них гранулоцити – $9,25 \times 10^9$ /л, лімфоцити – $1,42 \times 10^9$ /л, моноцити – $0,28 \times 10^9$ /л, тромбоцити – 239×10^9 /л, ШОЕ – 3 мм/год, PLR – 168,3, NLR – 2,37, vWF – 2,77 МО/мл, ADAMTS13 – 0,51 МО/мл, vWF/ADAMTS13 – 4,16, КФК МВ – 116,1 Од/л.

За даними ЕхоКС: висхідна аорта – 3,68 см, ліве передсердя 3,73 см, КСР ЛШ 3,9 см, КСД ЛШ 5,2 см, товщина міжшлуночкової перегородки – 1,50 см, товщина задньої стінки лівого шлуночка – 1,42 см, фракція викиду становила 48,5%.

При проведенні ургентної КАГ у пацієнта Р. було виявлено гостру оклюзію проксимальної третини ПКА (100 %), а також стеноз ГТК ОА (80 %) (рис. 5.5). За шкалою Gensini тяжкість ураження коронарного русла становила 43 бали. Тривалість часового інтервалу «симптом-балон» – 5 годин 40 хвилин, «ЕКГ-балон» – 1 година 25 хвилин. Шкала GRACE – 106 балів.

Відповідно до отриманих даних та враховуючи низький ризик госпітальної смерті відповідно до шкали GRACE (88 балів), а також невисокі рівні відношень PLR – 168,3 (217,1 для прогнозування ймовірності смерті в стаціонарі) та NLR – 2,37 (порогові значення 3,11 стосовно ризику розвитку госпітальних подій та 4,37 для госпітальної смертності) цього пацієнта було віднесено до групи низького ризику ускладненого перебігу ІМ під час перебування в стаціонарі і він був успішно виписаний на амбулаторний етап лікування. В той же час, оцінюючи ймовірність розвитку віддалених НССП, незважаючи на те, що ризик 6 місячної смерті за GRACE був низьким, відповідно до розробленої нами прогностичної моделі, хворого Р. було віднесено до групи високого ризику віддалених НССП і вже через 1,5 місяці

з часу ІМ він був госпіталізований повторно з проявами нестабільної стенокардії.

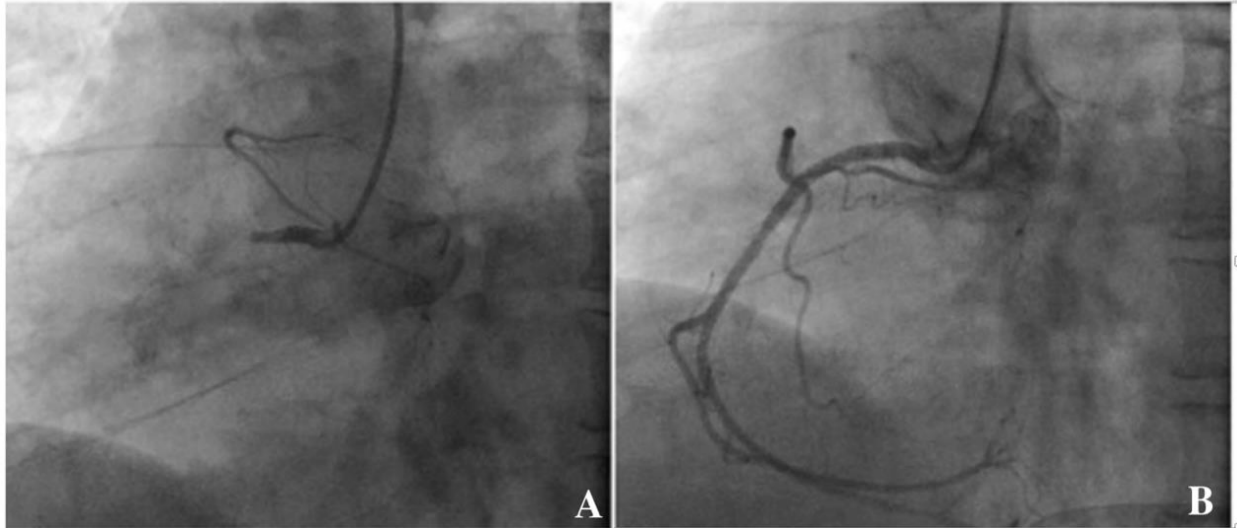


Рисунок 5.5 – Ангіографічна картина правої коронарної артерії до проведення реваскуляризації (А) та після встановлення стента (В). Історія хвороби № 01701

Таким чином, використання запропонованої нами класифікації на основі показників ЗАК та відношення $vWF/ADAMTS13$, як додаткового інструменту до вже існуючих прогностичних шкал, є особливо цінною для окремої категорії молодих пацієнтів, що традиційно набирають менше балів за шкалою GRACE, проте часто можуть мати високий ризик розвитку НССП в майбутньому.

Результати, викладені у розділі 5, опубліковано у наукових працях автора [256, 257, 263, 265, 266].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В усьому світі серцево-судинні захворювання визнані лідируючою причиною смертності серед дорослого населення і за наявними прогнозами утримуватимуть цю позицію щонайменше протягом наступного десятиліття [267]. Незважаючи на те, що сучасні протоколи лікування, а також вчасна реваскуляризація значно знизили рівень смертності серед хворих з ІМ, ризик розвитку ускладнень у віддаленій перспективі залишається високим [198]. Таким чином актуальним є пошук потенційних предикторів перебігу ІМ, що допомогли б оптимізувати тактику ведення цього захворювання. Нещодавні дослідження продемонстрували, що підвищені рівні маркерів запалення серед пацієнтів з ГКС асоціювалися з більшою кількістю серцево-судинних ускладнень та вищим рівнем смертності як в близькій, так і у віддаленій перспективі [268–270]. В той же час, більшість цих маркерів є дороговартісними та недоступними на ранніх етапах госпіталізації, а отже їх імплементація в клінічну практику є обмеженою. Натомість, все частіше до себе привертають увагу більш доступні та прості в інтерпретації показники гемограми, а саме його лейкоцитарні та тромбоцитарні показники ЗАК.

З метою виявлення основних параметрів, що мають безпосередній зв'язок з патогенезом ІМ ми проводили порівняння основних клініко-лабораторних показників серед пацієнтів з підтвердженим ІМ, хворими з стабільною стенокардією, а також здоровими добровольцями. Частина виявлених відмінностей, зокрема при оцінці клініко-інструментальних характеристик, були передбачуваними, а саме старший вік пацієнтів з ІМ та нижчі рівні ФВЛШ. Неоднозначними були зміни ліпідограми. У той час, як у здорових добровольців констатували вищі рівні ХС та ТГ, у хворих з гострим ІМ закономірно були вищі атерогенні ЛПНЩ. Найімовірніше це пов'язано з тим, що пацієнти з уже встановленим діагнозом ІХС, в тому числі і стабільною стенокардією, в більшості випадків амбулаторно приймають

статини. Очевидно, що хоч вони і вплинули на зниження загального ХС, проте не дозволили досягнути цільових значень ЛПНЩ. В той же час у групі добровольців зміни ліпідограми можна пояснити порушенням харчового режиму.

Серед інших лабораторних показників особлива увага була приділена порівнянню параметрів ЗАК. На сьогодні, завдяки використанню гематологічних аналізаторів, що приходять на зміну ручному підрахунку формених елементів крові, ми отримуємо все більше інформації, не лише стосовно кількості окремих клітин, а й їх структурних параметрів. Більшість цих показників все ще залишаються поза увагою клініцистів, особливо в контексті лікування кардіологічних захворювань. Тим не менш, існує низка досліджень, які доводять не лише діагностичну, а й прогностичну цінність гематологічних індексів, зокрема лейкоцитарних і тромбоцитарних показників, в тактиці ведення пацієнтів з гострим ІМ [200, 271, 272]. Існування зв'язку між клініко-функціональними характеристиками пацієнтів з ІМ та показниками їх гемограми можна пов'язати із безпосереднім залученням в патогенез гострого коронарного тромбозу окремих формених елементів крові. Запалення відіграє одну з ключових ролей в патофізіології ІМ, як в момент його розвитку, так і в подальшому; відбувається ріст рівня транскрипційного фактору NF- κ B, рівнів цитокінів тощо [75, 76]. Лейкоцити є основними учасниками формування та наступної дестабілізації фіброатероми, водночас, вони тісно пов'язані і з активацією тромбоцитів та збільшенням їх протромботичного потенціалу [77, 78]. Ряд робіт підтверджують існування зв'язку між кількістю лейкоцитів та розміром інфаркту міокарда [76, 273]. При цьому різні види лейкоцитів відіграють певну роль в цьому процесі. Зокрема у групі пацієнтів з ІМ були вищі не лише рівні лейкоцитів ($<0,001$), а й гранулоцитів ($<0,001$), а також показники ШОЕ (0,04) та MPV ($<0,001$). Схожа тенденція зберігалась і стосовно відношень NLR ($p<0,001$), а також сформованих на основі комбінації

лейкоцитарних та тромбоцитарних індексів PLR ($p=0,04$), MLR ($p<0,001$) та WMR ($p<0,001$), що ілюстрували окремі ланки патогенезу ІМ.

Підвищений рівень гранулоцитів у пацієнтів з ІМ, який вдалося виявити і у нашому дослідженні, найімовірніше пов'язаний із формуванням тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів в просвіті судини, що зазвичай пов'язують зі збільшенням зони інфаркту. На противагу цьому, нами встановлено, що кількість лімфоцитів при ІМ має тенденцію до зниження. Таку закономірність нам вдалося підтвердити лише при порівнянні пацієнтів з ІМ та здорових добровольців, втім не спостерігалось відмінностей з групою пацієнтів хворих з стабільною ІХС. Отримані результати можна пояснити фізіологічним стресом, що призводить до підвищення рівня кортизолу та активує процеси апоптозу в самих лімфоцитах [185, 274]. Таким чином, у випадку швидкого надходження в стаціонар, досліджуваний показник міг просто не встигнути знизитись. Це підтверджується і виявленим нами кореляційним зв'язком, згідно з яким, чим довше тривав больовий напад і чим більше минало часу з моменту розвитку симптомів до проведення ПКВ, тим нижчим був рівень лімфоцитів в пацієнта.

Оскільки нейтрофіли та лімфоцити є клітинами із протилежною дією в контексті судинного запалення, важливо оцінювати не лише їх абсолютні кількості, а й баланс між ними. Для цього використовується показник NLR, що вважається індикатором системного запалення [275]. Згідно наших результатів, NLR не лише достовірно відрізнявся у пацієнтів з ІМ порівняно з іншими учасниками дослідження, а й показав наявність значимої позитивної кореляції із маркером некрозу міокарду – КФК МВ.

При аналізі тромбоцитарних індексів основні відмінності між досліджуваними групами були сфокусовані на параметрах, що відображають розмір тромбоцитів, а саме P-LCR, MPV. З патогенетичної точки зору це можна пояснити наявністю кореляції розмірів тромбоцита з його функціональною активністю [49, 276, 277]. Чим більший тромбоцит, тим більше в ньому гранул, вищий рівень експресії молекул адгезії, а відповідно

вищий протромботичний потенціал [77, 78]. У наших пацієнтів MPV достовірно відрізнявся і був найвищим у когорті досліджуваних з ІМ. Аналогічні відмінності описані і в інших роботах [278–280].

За результатами нашого дослідження, нам не вдалося виявити відмінності стосовно кількості тромбоцитів між пацієнтами з ІМ та стабільною ІХС. Очевидно, що виражений запальний процес може знижувати їх рівень [281]. Скорочення кількості великих тромбоцитів на ранніх стадіях ІМ може бути наслідком їх залучення безпосередньо у процес формування тромбу. Окремі дослідження продемонстрували зниження MPV в середньому через 3 години після госпіталізації із подальшим його зростанням в динаміці [280]. Слід брати до уваги і той факт, що ми оцінювали гематологічні показники на момент госпіталізації, а це не тотожно до безпосереднього моменту розвитку ІМ. Розбіжності між тривалістю болювого синдрому серед різних пацієнтів могли вплинути на отримані результати.

Оцінюючи показники гемограми на 7-му добу, нами було відмічено суттєве зниження рівня лейкоцитів ($<0,001$), за рахунок нейтрофілів, та зростання ШОЕ. Це явище також давно відоме під назвою «симптом ножиць» або «симптом перехресту» і є ілюстрацією некро-резорбтивного синдрому, представленого системною запальною відповіддю на потрапляння продуктів розпаду міокарду в кров'яне русло. Таким чином, кількість нейтрофілів, що є традиційно найвищою на 1-3 добу з моменту розвитку ІМ, починає повертатися до норми на 5-7 день у зв'язку із активним фагоцитозом макрофагами загиблих нейтрофілів в зоні інфаркту [282]. Зростання ж ШОЕ ($<0,001$) пов'язано з тим, що в нормі, заряд мембрани еритроцитів негативний і це дозволяє їм відштовхуватися одне від одного. В той же час прозапальні протеїни, зокрема фібриноген, С-реактивний білок, мають позитивний заряд і можуть суттєво впливати на стан мембрани еритроцитів, зумовлюючи їх наступну агрегацію [283].

Той факт, що кількість та розмір тромбоцитів корелювали з прогнозом перебігу ІМ лише на 7-ий день, можна пов'язати із ефективністю

проведеного лікування. Антитромбоцитарна терапія є одним із ключових елементів в тактиці ведення пацієнтів з ІМ, відповідно до чинних протоколів. Проте ефективність стаціонарного лікування залежить від низки факторів і може суттєво варіювати. Такими чином, ми припускаємо, що показники загальної кількості тромбоцитів, а також концентрація великих тромбоцитів, можуть виступати опосередкованими показниками функціональної активності тромбоцитів і свідчити про недостатню ефективність антитромбоцитарної терапії, що потенційно може бути пов'язано із гіршим прогнозом ІМ.

Формені елементи крові, зокрема тромбоцити та лейкоцити відіграють важливу роль у патогенезі ІМ, як на етапі утворення коронарного тромбу, так і в подальшому формуванні зони некрозу та ремоделювання серця. Поряд з цим іншими важливими учасниками процесу атеротромбозу є vWF та ADAMTS13. Їх роль у патогенезі атеротромбозу є протилежною: якщо vWF є ключовим учасником ранніх етапів атеротромбозу, то ADAMTS13 відповідає за розщеплення великих (а отже і активних) мультимерів vWF. ADAMTS13 відіграє безпосередню роль не лише в процесах атеротромбозу, а й атерогенезу, а дефіцит металопротеїнази призводить до більш швидкого формування фіброатером [122, 284]. Ряд досліджень вказують на протизапальні властивості ADAMTS13 [3, 17, 285, 286].

Враховуючи безпосередню участь vWF у патогенезі ІМ, очікуваним було те, що його показники та відношення vWF/ADAMTS13 були найвищим саме серед пацієнтів з ІМ. При цьому рівні ADAMTS13 не різнились між учасниками. Аналогічна ситуація стосувалась і відношення vWF/ADAMTS13. Схожі результати відображаються і в інших роботах. Зокрема у багатоцентровому мультиетнічному дослідженні, проведеному Rutten В., вивчались активність та загальна концентрація vWF, рівні ADAMTS13, а також їх співвідношення в перші 6 годин з моменту розвитку STEMI. Відповідно до отриманих результатів, показники активного та загального рівнів vWF, а також відношення VWF/ADAMTS13 були вищими

серед пацієнтів з STEMI порівняно із групою контролю незалежно від етнічної приналежності [18]. Також дослідження проведене в рамках проекту ATHEROREMO-IVUS (The European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound) продемонструвало, що пацієнти з ГКС мали значно вищі рівні антигену vWF порівняно із пацієнтами із стабільною ІХС [287].

Поряд із лабораторними показниками, у роботі проілюстровані результати інструментальних методів обстеження, зокрема коронарної ангіографії, а також гістологічного аналізу тромбів аспірованих під час проведення ПКВ. Опираючись на існуючі рекомендації стосовно тактики ведення пацієнтів з STEMI – проведення тромбаспірації рутинно не є рекомендованим, але залишається варіантом вибору у випадках повної оклюзії ІЗА та за умови вираженого тромбозу [70]. Відповідно до отриманих нами результатів, частота ризику розвитку госпітальних та віддалених ускладнень не відрізнялася між пацієнтами яким проводилась реваскуляризації із виконанням тромбаспірації та без неї.

Аналіз структури коронарних тромбів передбачав дві цілі – порівняння їх гістологічного та клінічного віку, а також пошук зв'язку між морфологічними характеристиками аспірованого матеріалу і прогнозом перебігу ІМ.

Перш за все проводилась макроскопічна оцінка тромбів із поділом на дві групи: «білих» та «червоних». Варто зазначити, що групу «змішаних» тромбів ми в цьому дослідженні не виділяли і визначали їх приналежність відповідно до переважаючої ділянки тромбу.

Традиційно вважається, що «білі» тромби утворюються в артеріальному руслі, а «червоні», більш характерні для судин із нижчою швидкістю кровотоку, щоправда такий поділ є дуже умовним [288]. Явище атеротромбозу в коронарних артеріях має свої особливості. Після дестабілізації атеросклеротичної бляшки і експонування в просвіт судини колагену та макрофагів, що несуть на собі тканинний фактор, розпочинається

процес формування так званого «білого» тромбу, що складається переважно з тромбоцитів та фібрину [33]. В подальшому кількість фібрину з кожною годиною ішемії починає подвоюватися, а тромбоцитів – пропорційно зменшуватися. В щільній сітці фібрину накопичуються еритроцити і формуються так звані «червоні» тромби [54, 289]. Таким чином «білі» коронарні тромби вважаються молодшими, а «червоні» – старшими. Це підтверджується і отриманими результатами, оскільки абсолютно всі «білі» тромби отримані в нашому дослідженні були аспіровані не пізніше, ніж через 2,5 години з моменту розвитку симптомів.

За нашими даними найчастіше зустрічались «старші» «червоні» тромби (90,2 %) в складі яких очікувано переважали еритроцити, натомість «білі» переважно складались з фібрину та тромбоцитів. Всі «білі» тромби були отримані у пацієнтів із тривалістю ішемії менше 3-ох годин і гістологічно відрізнялися вищим вмістом фібрину та тромбоцитів. Ці результати перегукуються з дослідженням Quadros, де «білі» тромби були найменшою за чисельністю групою та асоціювались не лише з коротшим часом ішемії, а й кращим подальшим прогнозом [99]. В свою чергу «червоні» тромби частіше зустрічались серед курців і були пов'язані з вищим ризиком ускладнень після перенесеного гострого ІМ [100].

Отже, за попередніми результатами оцінки тромбів не було виявлено суттєвих розбіжностей між їх макроскопічними характеристиками та тривалістю больового синдрому. Разом з тим, незважаючи на інформативність макроскопічної оцінки аспірованого матеріалу, вік тромбу можна достовірно встановити лише шляхом вивчення його мікроструктури. Переважно з цією метою проводиться проста та інформативна світлова мікроскопія із фарбуванням гематоксилін-еозином [251–254].

Чинні клінічні рекомендації стосовно тактики ведення ІМ базуються на припущенні, стосовно безпосереднього зв'язку між віком тромбу та часом з моменту розвитку больового синдрому, який сигналізує про розвиток ішемії міокарду [236, 238]. Натомість у нашому дослідженні було виявлено суттєві

розбіжності між гістологічним та клінічним віком тромбу та тривалістю ішемії міокарду. 68,8 % досліджених зразків мали характерні ознаки «літичних» або «організованих» тромбів, не зважаючи на те, що фактична тривалість часу «симптом-балон» була суттєво нижчою. Отримані нами результати переగుкуються з даними літератури. Одними з перших робіт в сфері вивчення зв'язку між тривалістю ішемії та гістологічним віком тромбу стали роботи Rittersma [252, 253] В дослідженні 2005 року взяло участь 211 пацієнтів з STEMI, яким було проведено ПКВ із подальшою тромбаспірацією в перші 6 годин з моменту розвитку больового синдрому. Втім, на основі гістологічного аналізу 199 тромбів, щонайменше в половині випадків їх вік становив кілька днів, а інколи й тижнів [252]. У роботі Kramer на основі аспірованого в перші 12 годин з моменту розвитку клінічної симптоматики матеріалу теж було підтверджено, що у 40% пацієнтів вік тромбу суттєво перевищував час з моменту розвитку симптомів і становив більше ніж 24 години [253]. Низка досліджень доводять правдивість такі тверджень [101, 254, 290]. Silvain et al. продемонстрував, що тривалість ішемії була пов'язаною з зростанням вмісту фібрину, і в той же час із зниженням кількості тромбоцитів в тромбі [53, 54, 289]. Аналогічно зменшувався і відсоток еритроцитів, а от загальне число лейкоцитів не змінювалось, хоч і зростала частка лімфоцитів [55, 291].

Що стосується прогнозування перебігу ІМ на основі гістологічного аналізу тромбів, то було встановлено тенденцію, згідно з якою старші, а саме «організовані» та «літичні» тромби були асоційовані з вищим ризиком серцево-судинних ускладнень. Натомість, серед пацієнтів, у яких в ході тромбаспірації отримали матеріал з ознаками «свіжих» тромбів, ускладнень на госпітальному етапі лікування та після виписки з стаціонару не реєстрували. Ця закономірність прослідковується і в низці інших робіт [253]. В проспективному 2-центровому дослідженні Nishihira було отримано 140 зразків матеріалу придатних для наступного гістологічного аналізу, при цьому окрім мікроструктури тромбів в мультиваріантний аналіз були

включені такі показники, як рівень КФК МВ, час «симптом-балон» та ознаки дистальної емболізації, що могли впливати на перебіг післяінфарктного періоду. Враховуючи усі фактори, старші тромби достовірно частіше призводили до виникнення МАСЕ в перші 6 місяців з моменту розвитку ІМ [292]. Схожі результати було отримано і в дослідженні Li X et al. [293].

Серед структурних елементів артеріальних тромбів, що безпосередньо пов'язані з прогнозом перебігу ІМ, все частіше звертають увагу на багатогранні еритроцити (полігедроцити). У нашому дослідженні вони виявлялись лише у «свіжих» тромбах і серед пацієнтів в гістологічному матеріалі яких було виявлено полігедроцити, в подальшому не було зареєстровано випадків НССП. Наявність багатогранних еритроцитів є одним із основних маркерів скорочення тромбу. Цьому явищу дедалі частіше приділяють увагу науковці. Донедавна еритроцити вважалися пасивними учасниками процесу тромбоутворення. Індуковане тромбоцитами скорочення призводить до зміни форми еритроцитів і вони набувають полігональної форми [68]. Полігедроцити є характерними для артеріальних тромбів, зокрема коронарних, оскільки еритроцити змінюють свою форму лише у випадку наявності достатньої кількості тромбоцитів [58]. Робота Zalewski et al. була присвячена саме вивченню зв'язку між наявністю і кількістю полігедроцитів та перебігом STEMI після ПКВ із тромбаспірацією. В дослідженні взяло участь 110 пацієнтів з STEMI, яким була проведена тромбаспірація в перші 12 годин з моменту розвитку симптомів. Полігедроцити виявлялись у зразках отриманих щонайменше через 3 години після початку больового синдрому, частіше зустрічались в артеріях меншого діаметру і були асоційовані з кращою реперфузією серед пацієнтів STEMI. Ця робота дає розуміння і вносить доповнення до попередніх праць Yunoki et al. та Li X, згідно яких багаті еритроцитами тромби були пов'язані з гіршою реперфузією та мали гірший прогноз стосовно рівня смертності протягом 1 року з моменту розвитку STEMI, адже має значення не лише

кількість еритроцитів в середині тромбу, а й форма в якій вони знаходяться [251, 293].

Враховуючи невелику кількість зразків гістологічного матеріалу нам не вдалося встановити статистично значимих зв'язків між структурою тромбу та перебігом ІМ. На сьогодні існують певні складнощі для проведення гістологічного аналізу коронарних тромбів зважаючи на чинні рекомендації згідно з якими рутинна тромбаспірація не є рекомендованою. Таким чином накопичення гістологічного матеріалу швидше за все не зможе надати об'єктивні результати, оскільки методологічно відбір буде здійснюватися лише у групі пацієнтів, що мають покази для проведення тромбаспірації.

Наступним завданням нашої роботи був відбір та подальша оцінка потенційних маркерів ускладненого перебігу ІМ на госпітальному етапі лікування. Зрештою, серед показників ЗАК за результатами регресійного аналізу найінформативнішим стосовно прогнозування нефатальних ускладнень ІМ виявився показник NLR (СШ 1,30; 1,08-1,56 95 % ДІ). Найкращу ефективність це відношення продемонструвало за умови поєднаного використання з шкалою GRACE ($\chi^2=39,39$, $p<0,001$). Саме ця комбінація володіла найкращими параметрами чутливості та специфічності. Також показник NLR був інформативним і стосовно ризику госпітальної смертності (СШ 1,36; 1,12-1,65 95 % ДІ). Як і в попередньому випадку, NLR був хорошим доповненням до загальноновживаної шкали GRACE ($\chi^2=28,25$, $p<0,001$).

Хороша прогностична цінність NLR стосовно розвитку госпітальних подій може бути пов'язана з безпосередньою участю його складових у патогенезі ІМ. Окремі дослідження вказують на існування зв'язку між NLR та прогресуванням явищ атеросклерозу в коронарних артеріях [10, 294–296]. За даними іншої групи дослідників, високі значення NLR були асоційованими з нижчою фракцією викиду після перенесеного STEMI, а також з післяінфарктним ремоделюванням серця [294, 297, 298]. M. Zuin et al.

провели ретроспективний аналіз даних 6560 пацієнтів з ІМ, яким проводилось ПКВ в перші 24 години з моменту початку больового синдрому. Показник NLR корелював з шкалою SYNTAX, а також був незалежним предиктором смертності від ССЗ протягом 1 року [210]. Мета-аналіз 2018 року, що базувався на основі 14 досліджень із загальною кількістю учасників більше 10000, продемонстрував зв'язок між вищими показниками NLR та ризиком тромбозу стента, феномену «no-reflow», рецидиву ІМ та прогресування явищ ГСН на госпітальному етапі. У віддаленій перспективі у групі пацієнтів з високим NLR були вищі шанси серцево-судинної смерті, а також НССП [12]. Схожі результати продемонстрували й низка інших робіт [299, 300].

У нашому дослідженні порогова точка для NLR у випадку прогнозування госпітальної смертності становила 4,03. Схожі результати було отримано G.S.Yoon та співавторами. У їх роботі досліджувався зв'язок між NLR та розвитком механічних ускладнень ІМ на госпітальному етапі, серед яких виділяли раптову зупинку серця, тромбоз стенту, розрив серця, а також гостра мітральна недостатність. Межею поділу на групи з високими і низькими показниками NLR став показник 4,90 [301].

Іншим показником, що розглядався як прогностичний маркер перебігу ІМ був індекс PLR. Зокрема, він продемонстрував свою інформативність стосовно прогнозування смерті в стаціонарі (СШ 1,01; 1,00-1,02 95% ДІ). Як і у випадку з NLR, кращу прогностичну цінність показник PLR демонстрував у комбінації з GRACE ($\chi^2=39,39$, $p<0,001$).

Потенційні механізми, що пояснюють цінність PLR як інструменту для оцінки перебігу ІМ, найімовірніше пов'язані із відмінністю функцій тромбоцитів та лімфоцитів в процесі атеротромбозу [302]. Зростання кількості тромбоцитів в периферичній крові переважно є однією з ознак вираженого запального процесу, а також підвищеної тромботичної

активності, що часто пов'язані з вищим ризиком розвитку серцево-судинних подій [303, 304].

Враховуючи існування кореляції між НССП та PLR, очікуваним було припущення і щодо наявності зв'язку між PLR та шкалами ризику, зокрема шкалою GRACE [305, 306].

Залишається актуальним питання стосовно того, яке значення PLR можна вважати оптимальним для поділу пацієнтів на групи ризику. У нашій роботі цей показник становив 212,8 стосовно прогнозування ймовірності смерті в стаціонарі. За результатами інших досліджень значення PLR коливалось в межах від 124 до 217 [13, 221].

Незважаючи на хороший прогностичний потенціал показників PLR та NLR в контексті оцінки ймовірності розвитку госпітальних подій та смерті в стаціонарі, ці відношення не були інформативними стосовно прогнозування НССП у віддаленій перспективі. Єдиним параметром ЗАК, що за результатами регресійного аналізу проведеного шляхом створення моделей пропорційних ризиків Кокса виступав незалежним предиктором віддаленого прогнозу ІМ, була абсолютна кількість лейкоцитів (СШ 0,15; 1,02-1,30 95 % ДІ; $p=0,03$). Паралельно з параметрами ЗАК оцінювали прогностичний потенціал і показників vWF та ADAMTS13. Було виявлено зв'язок між ймовірністю розвитку НССП після виписки з стаціонару, рівнем vWF та співвідношенням vWF/ADAMTS13, що збігається з даними інших дослідників [231, 287]. Зокрема відношення vWF/ADAMTS13 виступало незалежним предиктором віддалених ускладнень за даними однофакторного регресійного аналізу (СШ 2,15; 1,00-4,60 95 % ДІ; $p=0,05$). В той же час нам не вдалося побудувати прогностичну модель з використанням багатофакторної регресії. Альтернативним методом аналізу було обрано алгоритм CART, що дедалі частіше знаходить застосунок в клінічній практиці [307–310]. Зазвичай методологія CART включає в себе 3 послідовні кроки: побудову дерева, враховуючи критерії розщеплення та оцінку помилки класифікації, «обрізки» дерева та безпосередній вибір дерева.

Алгоритм одночасно вивчає всі доступні незалежні змінні та вибирає одну, яка є найоптимальнішою для поділу даних на дві групи. Надалі «батьківський» вузол розгалужується на два «дочірні» за аналогічним принципом – рекурсивно оцінюється кожна із змінних, що залишилися і таким чином формують дві нові групи, відповідно до бажаного результату [311]. До переваг CART аналізу належить перш за все, що це непараметричний критерій, який підходить для даних із широким ступенем дисперсії, що часто зустрічається в медицині, як і у нашому конкретному випадку. На відміну від інших методів моделювання CART може виявляти взаємодії вищого порядку між кількома змінними, а також аналізувати декілька незалежних змінних, що корелюють між собою. Водночас, графічне зображення результатів аналізу у вигляді «дерева» є інтуїтивно зрозумілим і простим для інтерпретації [309, 312].

На відміну від регресійного аналізу, CART не потребує обов'язкової наявності зв'язків між залежними та незалежними змінними, адже базується не на статистичних критеріях відмінностей, а на зменшенні неоднорідності в групах об'єктів віднесених до кінцевих вершин дерева. Це непараметричний метод навчання дерева рішень, в якому досліджувані змінні можуть бути як дискретними, так і мати безперервне значення. В першому випадку вирішуються завдання класифікації, в другому – чисельного прогнозування.

Метою аналізу CART є створення дерева рішень, яке передбачає характеристики сукупності досліджуваних параметрів. Якість цього статистичного методу безпосередньо залежить від кількості вихідних даних. Чим більше спостережень буде представлено до алгоритму, тим точніше він буде прогнозувати характеристики сукупності. Це важливо, оскільки наразі в модель було включено лише 207 учасників, за якими проводилося спостереження стосовно частоти розвитку НССП. В майбутньому цей алгоритм можна використати як базу, доповнити даними нових учасників і отримати більш точний результат.

В ході проведення аналізу було визначено два параметри для поділу пацієнтів на групи: загальна кількість лейкоцитів та співвідношення $vWF/ADAMTS13$. На їх основі вдалося сформувавши 4 групи ризику розвитку НССП в майбутньому. Варто зазначити, що первинний поділ на групи потребує використання лише одного показника, а саме загальної кількості лейкоцитів, а отже може бути застосований в клінічну практику на основі результатів загальнодоступного ЗАК. Фактично лейкоцитоз вище $10,51 \times 10^9/\text{л}$ слугував маркером високого або дуже високого ризику НССП в майбутньому. Ці дані частково перегукуються з даними літератури. В дослідженні Xiaowei Niu межа поділу пацієнтів була дещо нижчою порівняно з нашими результатами ($8,62 \times 10^9/\text{л}$), а у роботі опублікованій в престижному журналі Nature на момент госпіталізації значення розподілу було близьким до показників отриманих в рамках нашої роботи [201, 202].

Наступним кроком алгоритму було використання співвідношення $vWF/ADAMTS13$ для більш точної диференціації пацієнтів відповідно до потенційного прогнозу ускладнень ІМ. Межі розподілу були різними для пацієнтів з лейкоцитозом та без нього і становили 3,92 та 3,53 відповідно.

Таким чином було сформовано 4 групи ризику, а саме: дуже високого (кількість лейкоцитів $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$, відношенням $vWF/ADAMTS13 > 3,92$), високого (кількість лейкоцитів $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$, відношення $vWF/ADAMTS13 \leq 3,92$), проміжного (кількість лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$, відношення $vWF/ADAMTS13 > 3,53$) та низького (кількість лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$, відношення $vWF/ADAMTS13 \leq 3,53$). Аналіз за методикою Каплан-Майєра продемонстрував значимі відмінності між ризиком НССП серед пацієнтів вказаних вище груп.

Аналізуючи відмінності між цими групами пацієнтів, більшість виявлених змін, зокрема стосовно ФВЛШ ($p=0,002$), ІМТ ($p=0,02$), кількості балів за шкалами GRACE ($p=0,04$) та Gensini ($p=0,01$), були очікуваними. Нетиповим було те, що серед хворих з дуже високим ризиком були найвищі

рівні лімфоцитів, які зазвичай асоціюються з сприятливим прогнозом перебігу ІМ. Проте при подальшому аналізі більш специфічне відношення NLR корелювало з прогнозом. Це можна вважати ще одним аргументом на користь використання комбінованих відношень загального аналізу крові.

Згідно з результатами ROC аналізу найкращими показниками чутливості та специфічності володіла комбінація сформованих груп ризику та балів за шкалою GRACE.

Таким чином в рамках нашого дослідження вдалося встановити, що окремі лейкоцитарні та тромбоцитарні індекси, а також їх комбінації здатні прогнозувати перебіг ІМ. Поряд із ними високою інформативністю володіли значення концентрації vWF в плазмі та відношення vWF/ADAMTS13. Гістологічний вік тромбу теж корелював із ймовірністю розвитку ускладнень, що зустрічалися частіше серед пацієнтів з старшими тромбами. На госпітальному етапі найкращим прогностичним потенціалом відзначалися показники PLR та NLR, а також їх комбінації з шкалою GRACE. Після виписки з стаціонару, з метою поділу пацієнтів на групи дуже високого, високого, проміжного та низького ризиків найдоцільнішим виявилось використання абсолютної кількості лейкоцитів та відношення vWF/ADAMTS13.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження та вирішення актуальних завдань підвищення ефективності прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування та у віддаленій перспективі шляхом використання лейкоцитарних та тромбоцитарних параметрів загального аналізу крові та відношення vWF/ADAMTS13.

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда в периферичній крові виявлено вищі рівні лейкоцитів ($p < 0,001$), переважно за рахунок гранулоцитів, середнього об'єму тромбоцитів ($p < 0,001$), а також більші значення концентрації vWF ($p < 0,001$) та відношення vWF/ADAMTS13 ($p < 0,001$), що вказує на їх роль у патогенезі інфаркту міокарда.

2. Встановлено кореляцію ризику смерті в стаціонарі та через 6 місяців за шкалою GRACE та співвідношенням таких параметрів гемограми як NLR ($r = 0,20$, $p = 0,03$), MLR ($r = 0,23$, $p = 0,02$) та PLR ($r = 0,24$, $p = 0,02$).

3. Встановлено існування зв'язку між тяжкістю ураження коронарного русла за шкалою Gensini та показниками vWF ($r = 0,42$, $p = 0,03$), vWF/ADAMTS13 ($r = 0,41$, $p = 0,03$), що дозволяє використовувати їх, як маркери вираженості атеросклеротичних змін коронарних артерій та прогнозу, а у 68,8 % випадків було виявлено невідповідність гістологічного та клінічного віку коронарних тромбів та вищий ризик розвитку ускладнень інфаркту міокарда за наявності «організованих» (старих) тромбів в інфаркт-залежній артерії.

4. Визначено прогностичний маркер розвитку нефатальних внутрішньогоспітальних ускладнень серед пацієнтів з гострим інфарктом міокарда – NLR більше 3,11 (СШ 1,30; 1,08-1,56 95 % ДІ; $p = 0,01$). Найбільш оптимальним є комбіноване використання NLR та шкали GRACE ($\chi^2 = 39,39$,

$p < 0,001$), що дозволяє підвищити чутливість та специфічність прогнозу ускладнень інфаркту міокарда ($AUC=0,73$, Se 72,3 %, Sp 63,8 %, $p=0,035$).

5. Серед показників загального аналізу крові виділено провідні маркери ризику смерті в стаціонарі, а саме NLR більше 4,37 (СШ 1,36; 1,12-1,65 95 % ДІ; $p=0,02$) та PLR більше 217,1 (СШ 1,01; 1,00-1,02 95 % ДІ; $p=0,02$). Як і у випадку нефатальних ускладнень на госпітальному етапі чутливість і специфічність прогнозу летальності підвищується при застосуванні моделі поєданого використання NLR з шкалою GRACE ($AUC=0,92$, Se 80,0 %, Sp 81,6 %, $p < 0,001$) та комбінації PLR – GRACE ($AUC=0,91$, Se 90,9 %, Sp 88,2 %, $p < 0,001$).

6. Визначено основні маркери несприятливого перебігу інфаркту міокарда після виписки з стаціонару, а саме показники абсолютної кількості лейкоцитів (СШ 1,15; 1,02-1,30 95 % ДІ; $p=0,03$) та відношення vWF до ADAMTS13 (СШ 2,15; 1,00-4,60 95 % ДІ; $p=0,05$). Сформовано чотири групи ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій протягом 18 місяців після перенесеного ІМ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності внутрішньогоспітального прогнозу перебігу гострого інфаркту міокарда, поряд із використанням загальноприйнятої шкали ризику GRACE (порогове значення 139,0 балів) слід використовувати відношення NLR (порогове значення 3,11).

2. Для оптимізації прогнозування ймовірності смерті на стаціонарному етапі лікування гострого інфаркту міокарда бажано поєднувати розрахунок балів за шкалою GRACE з визначенням NLR (порогові значення 168,5 балів та 4,37, відповідно) та PLR (порогові значення 151,5 балів та 217,1).

3. Для визначення ймовірності розвитку несприятливих серцево-судинних подій у віддаленому післяінфарктному періоді (до 18 місяців) рекомендовано оцінювати показники загальної кількості лейкоцитів: лейкоцитоз вище $10,51 \times 10^9/\text{л}$ однозначно передбачає високий або дуже високий ризику розвитку ускладнень інфаркту міокарда в майбутньому.

4. За умови визначення не тільки лейкоцитів в периферичній крові в гострий період інфаркту міокарда, а й рівнів vWF та ADAMTS 13 можливо визначити 4 групи ризику несприятливого прогнозу за наступним алгоритмом – група дуже високого ризику: лейкоцитоз $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$, співвідношення $vWF/ADAMTS13 > 3,92$; група високого ризику: лейкоцитоз $> 10,51 \times 10^9/\text{л}$, співвідношення $vWF/ADAMTS13 \leq 3,92$; група проміжного ризику: кількість лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$, співвідношення $vWF/ADAMTS13 > 3,53$; група низького ризику: кількість лейкоцитів $\leq 10,51 \times 10^9/\text{л}$, співвідношення $vWF/ADAMTS13 \leq 3,53$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) Fact Sheet. 2017. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. England; 2002;420:868–74.
3. Dehghani MR, Rezaei Y, Taghipour-Sani L. White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Cardiol J*. Poland; 2015;22:437–45.
4. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur Heart J*. England; 2004;25:1287–92.
5. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost*. Germany; 2011;106:591–9.
6. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008;101:747–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914907022205>.
7. Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, McCreery C. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in an asymptomatic population. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:177–87.
8. Vinholt PJ, Hvas AM, Frederiksen H, Bathum L, Jørgensen MK, Nybo M. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A

population-based cohort study. *Thromb Res. United States*; 2016;148:136–42.

9. De Luca G, Secco GG, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Coppo L, et al. Combination between mean platelet volume and platelet distribution width to predict the prevalence and extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb. England*; 2014;25:86–91.

10. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis. Ireland*; 2012;225:456–60.

11. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, Akdemir B, Yanikoglu A, Gulcan AR, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb. United States*; 2015;21:383–8.

12. Zhang S, Diao J, Qi C, Jin J, Li L, Gao X, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord [Internet]*. 2018;18:75. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0812-6>

13. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol. Poland*; 2017;75:666–73.

14. Fan M, Wang X, Peng X, Feng S, Zhao J, Liao L, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord [Internet]*. 2020;20:72. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7>

15. Pendu R, Terraube V, Christophe OD, Gahmberg CG, de Groot PG, Lenting PJ, et al. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta2-integrins cooperate in

the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor. *Blood*. United States; 2006;108:3746–52.

16. Rusu L. Endothelial Cell von Willebrand Factor Secretion in Health and Cardiovascular Disease. In: Lenasi RDME-H, editor. Rijeka: IntechOpen; 2018. p. Ch. 7. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.74029>

17. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017/12/02. John Wiley and Sons Inc.; 2018;16:6–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108103>

18. Rutten B, Maseri A, Cianflone D, Laricchia A, Cristell NA, Durante A, et al. Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: a multicenter and multiethnic study. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4:64–74.

19. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник. К.: Ду «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. МД Стражеска. 2015: с. 288

20. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. United States; 2000;20:1262–75.

21. Van Der Wal AC, Becker AE, Van Der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36–44.

22. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. United States; 1996;94:2013–20.

23. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. American Heart

Association; 1995;92:1355–74. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>

24. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Finn A V., Gold H. Pathology and Pathophysiology of Coronary Atherosclerotic Plaques. CT Hear. Humana Press; 2005. p. 351–64.

25. Mori H., Kolodgie F.D., Finn A.V. VR. Pathology and Pathophysiology of Coronary Atherosclerotic Plaques. CT Hear (Contemporary Med Imaging). Humana, Totowa, NJ.; 2019. p. 351–64.

26. Moreno PR. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiol Clin. Netherlands*; 2010;28:1–30.

27. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2006;47:C13-8.

28. Krishnan S, Otaki Y, Doris M, Slipczuk L, Arnson Y, Rubeaux M, et al. Molecular imaging of vulnerable coronary plaque: A pathophysiologic perspective. *J Nucl Med.* 2017;58:359–64.

29. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2016.

30. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GYH. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med [Internet]. Elsevier Ltd*; 2017;130:268–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.10.022>

31. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med. United States*; 2013;368:2004–13.

32. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes: The “vulnerable Plaque” and Superficial Erosion. *Circ Res.* 2019;124:150–60.

33. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathol Int.* 2020;70:309–22.

34. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque.” *Eur Heart*

J. 2015;36:2984–7.

35. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–35.

36. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med* [Internet]. 2015/08/11. 2015;278:483–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260307>

37. Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, et al. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Per. *JACC Cardiovasc Interv*. United States; 2015;8:1166–76.

38. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn A V, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. England; 2013;34:719–28.

39. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017;136:1155–66.

40. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: A new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2018;39:2070–6.

41. Yamamoto E, Yonetsu T, Kakuta T, Soeda T, Saito Y, Yan BP, et al. Clinical and Laboratory Predictors for Plaque Erosion in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2019;8.

42. Katz JN, Shah BR, Volz EM, Horton JR, Shaw LK, Newby LK, et al. Evolution of the coronary care unit: clinical characteristics and temporal trends in healthcare delivery and outcomes. *Crit Care Med*. United States; 2010;38:375–81.

43. Dweck MR, Hyafil F. Can Imaging Improve Our Understanding of Cardiovascular Pathophysiology? *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. American

Heart Association; 2016;9:e004805. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004805>

44. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur. Heart J.* 2015. p. 472–4.

45. Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans. *Heart.* 2005;91:526–30.

46. Spronk HMH, Padro T, Siland JE, Prochaska JH, Winters J, Van Der Wal AC, et al. Atherothrombosis and Thromboembolism: Position Paper from the Second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2018;118:229–50.

47. Reininger AJ, Bernlochner I, Penz SM, Ravanat C, Smethurst P, Farndale RW, et al. A 2-Step Mechanism of Arterial Thrombus Formation Induced by Human Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2010;55:1147–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710000902>

48. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol [Internet].* Nature Publishing Group; 2011;8:502–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.91>

49. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract. England;* 2009;63:1509–15.

50. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *J Pers Med.* 2018;8.

51. Undas A, Ariëns RAS. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. Am Heart Assoc;* 2011;31:e88–99.

52. Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. Am Heart Assoc;* 2017;37:e13–

21.

53. Johanne S, Jean-Philippe C, Chandrasekaran N, Farzin B, E. EK, Anne B-A, et al. Composition of Coronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. American College of Cardiology Foundation; 2011;57:1359–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.077>

54. Silvain J, Collet J-P, Guedeney P, Varenne O, Nagaswami C, Maupain C, et al. Thrombus composition in sudden cardiac death from acute myocardial infarction. *Resuscitation* [Internet]. 2017;113:108–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300957217300564>

55. Sadowski M, Ząbczyk M, Undas A. Coronary thrombus composition: Links with inflammation, platelet and endothelial markers. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;237:555–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915014014555>

56. Sambola A, Del Blanco BG, Ruiz-Meana M, Francisco J, Barrabés JA, Figueras J, et al. Increased von Willebrand factor, P-selectin and fibrin content in occlusive thrombus resistant to lytic therapy. *Thromb Haemost. Schattauer GmbH*; 2016;115:1129–37.

57. Macrae FL, Duval C, Papareddy P, Baker SR, Yuldasheva N, Kearney KJ, et al. A fibrin biofilm covers blood clots and protects from microbial invasion. *J Clin Invest. Am Soc Clin Investig*; 2018;128:3356–68.

58. Zalewski J, Lewicki L, Krawczyk K, Zabczyk M, Targonski R, Molek P, et al. Polyhedral erythrocytes in intracoronary thrombus and their association with reperfusion in myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2019;108:950–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-019-01425-x>

59. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, Duffy S, Gilvarry M, Brouwer PA. Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg. British Medical Journal Publishing Group*; 2018;10:34–8.

60. Gorog DA, Saraf S, Markides V. Coronary thrombosis: In vivo, ex vivo and in vitro. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2009;2009:bcr0920080983. Available from: <http://casereports.bmj.com/content/2009/bcr.09.2008.0983>.

61. Klatt C, Krüger I, Zey S, Krott K-J, Spelleken M, Gowert NS, et al. Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis. *J Clin Invest. Am Soc Clin Investig*; 2018;128:3906–25.

62. Whelihan MF, Zachary V, Orfeo T, Mann KG. Prothrombin activation in blood coagulation: the erythrocyte contribution to thrombin generation. *Blood, J Am Soc Hematol. American Society of Hematology Washington, DC*; 2012;120:3837–45.

63. Acquasaliente L, Pelc LA, Di Cera E. Probing prothrombin structure by limited proteolysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9:6125. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42524-z>

64. Walton BL, Lehmann M, Skorczewski T, Holle LA, Beckman JD, Cribb JA, et al. Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. *Blood, J Am Soc Hematol. American Society of Hematology Washington, DC*; 2017;129:2537–46.

65. Tutwiler V, Mukhitov AR, Peshkova AD, Le Minh G, Khismatullin RR, Vicksman J, et al. Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. *Sci Rep* [Internet]. Springer US; 2018;8:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-35849-8>

66. Weisel JW, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes VM, Masefski W, Litvinov RI, et al. Polyhedrocytes: Compressed Polyhedral Erythrocytes In Contracted Blood Clots and Thrombi. *Blood* [Internet]. 2013;122:452. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.452.452>

67. Gajos G, Siniarski A, Natorka J, Ząbczyk M, Siudut J, Malinowski KP, et al. Polyhedrocytes in blood clots of type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk: association with glycemia, oxidative stress and platelet activation. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018;17:146. Available from:

<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0789-6>

68. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, et al. Clot contraction: Compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123:1596–603.

69. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

70. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39:119–77. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

71. Kholmukhamedov A. Procoagulant Platelets. *Platelets*. IntechOpen; 2020.

72. Heemskerk JWM, Mattheij NJA, Cosemans J. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. Wiley Online Library; 2013;11:2–16.

73. Sadoul K. New explanations for old observations: marginal band coiling during platelet activation. *J Thromb Haemost*. England; 2015;13:333–46.

74. Alshehri OM, Hughes CE, Montague S, Watson SK, Frampton J, Bender M, et al. Fibrin activates GPVI in human and mouse platelets. *Blood, J Am Soc Hematol*. American Society of Hematology Washington, DC; 2015;126:1601–8.

75. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. England; 2002;53:31–47.

76. Ferrari JP, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Gottschall CAM,

Moreira DM. Correlation between leukocyte count and infarct size in ST segment elevation myocardial infarction. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* [Internet]. Termedia Publishing House; 2016;1:e44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905018>

77. Italiano JE, Hartwig JH. Chapter 2 - Megakaryocyte Development and Platelet Formation. In: Michelson ADBT-P (Third E, editor. Academic Press; 2013. p. 27–49. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012387837300002X>.

78. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019.

79. Toprak C, Tabakci MM, Simsek Z, Arslantas U, Durmus HI, Ocal L, et al. Platelet/lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and both in-hospital and long-term adverse outcome in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Postep w Kardiologii interwencyjnej = Adv Interv Cardiol*. 2015;11:288–97.

80. Vilalta N, Vázquez-Santiago M, Cuevas B, Macho R, Remacha A, Carrasco M. The Relationship between leukocyte counts and venous thromboembolism: Results from RETROVE study. *Biol Med*. 2017;9:400.

81. Wang Y, Gao H, Shi C, Erhardt PW, Pavlovsky A, Soloviev DA, et al. Leukocyte integrin Mac-1 regulates thrombosis via interaction with platelet GPIIb/IIIa. *Nat Commun*. Nature Publishing Group; 2017;8:1–16.

82. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. ASPET; 2010;62:726–59.

83. Li D, Zhang H, Feng Q, Zhao H. Impacts of leukocyte filtration and irradiation on coagulation factors in fresh frozen plasma. *Exp Ther Med* [Internet]. Department of Blood Transfusion, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical

College, Luzhou, Sichuan 646000, P.R. China Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, P.R. China; 2015;9:598–602. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2126>

84. Ivanov II, Apta BHR, Bonna AM, Harper MT. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9:13397. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49635-7>

85. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F, Lüscher TF, Camici GG, et al. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. England; 2019;115:1266–85.

86. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. Thieme Medical Publishers; 2019. p. 86–93.

87. Nagareddy PR, Sreejit G, Abo-Aly M, Jagers RM, Chelvarajan L, Johnson J, et al. NETosis Is Required for S100A8/A9-Induced Granulopoiesis After Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. American Heart Association; 2020;40:2805–7. Available from: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314807>

88. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020/11/05. Springer US; 2021;51:446–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151461>

89. Middleton EA, He X-Y, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* [Internet]. American Society of Hematology; 2020;136:1169–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597954>

90. Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, Mitroulis I, Apostolidou E, Arelaki S, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36:1405–

14.

91. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells* [Internet]. MDPI; 2020;9:231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963447>

92. Maugeri N, Campana L, Gavina M, Covino C, De Metrio M, Panciroli C, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *J Thromb Haemost.* England; 2014;12:2074–88.

93. Stark K, Philippi V, Stockhausen S, Busse J, Antonelli A, Miller M, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice. *Blood* [Internet]. 2016;128:2435–49. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-710632>

94. de Boer OJ, Li X, Teeling P, Mackaay C, Ploegmakers HJ, van der Loos CM, et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* Germany; 2013;109:290–7.

95. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer T, Jakowitsch J, Panzenböck A, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ Res.* United States; 2015;116:1182–92.

96. Riegger J, Byrne RA, Joner M, Chandraratne S, Gershlick AH, ten Berg JM, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium†. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37:1538–49. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv419>

97. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circ Res* [Internet]. American Heart Association; 2017;120:736–43. Available from: <https://doi.org/10.1161/>

CIRCRESAHA.116.309692

98. Abela GS, Eisenberg JD, Mittleman MA, Nesto RW, Leeman D, Zarich S, et al. Detecting and differentiating white from red coronary thrombus by angiography in angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* Elsevier; 1999;83:94–7.

99. Quadros AS, Cambuzzi E, Sebben J, David RB, Abelin A, Welter D, et al. Red versus white thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Clinical and angiographic outcomes. *Am Heart J* [Internet]. Mosby, Inc.; 2012;164:553–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.022>

100. Yang Y, Li J, Xu W, Dong S, Yu H, Song H, et al. Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes. *J Int Med Res.* 2016;44:1514–23.

101. Tessarolo F, Bonomi E, Piccoli F, Morat F, Rigoni M, Caola I, et al. Assessing composition of coronary thrombus in STEMI patients A multiscale approach to characterize samples obtained by catheter aspiration. *CARDIOTECHNIX 2014 - Proc 2nd Int Congr Cardiovasc Technol.* 2014;5–12.

102. Zalewski J, Bogaert J, Sadowski M, Woznicka O, Doulaptsis K, Ntounpanaki M, et al. Plasma fibrin clot phenotype independently affects intracoronary thrombus ultrastructure in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* Schattauer GmbH; 2015;113:1258–69.

103. Kovács A, Sótonyi P, Nagy AI, Tenekedjiev K, Wohner N, Komorowicz E, et al. Ultrastructure and composition of thrombi in coronary and peripheral artery disease: correlations with clinical and laboratory findings. *Thromb Res.* Elsevier; 2015;135:760–6.

104. Zhou Y-F, Eng ET, Zhu J, Lu C, Walz T, Springer TA. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. *Blood.* 2012;120:449–58.

105. Schneppenheim R, Hellermann N, Brehm MA, Klemm U, Obser T, Huck V, et al. The von Willebrand factor Tyr2561 allele is a gain-of-function

variant and a risk factor for early myocardial infarction. *Blood*. 2019;133:356–65.

106. Sztukowska M, Gallinaro L, Cattini MG, Pontara E, Sartorello F, Daidone V, et al. Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type 2 von Willebrand disease. *Br J Haematol*. Wiley Online Library; 2008;143:107–14.

107. Bryckaert M, Rosa J-P, Denis C V, Lenting PJ. Of von Willebrand factor and platelets. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2014/10/09. Springer Basel; 2015;72:307–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297919>

108. Wohner N, Muczynski V, Mohamadi A, Legendre P, Proulle V, Aymé G, et al. Macrophage scavenger receptor SR-AI contributes to the clearance of von Willebrand factor. *Haematologica* [Internet]. 2018/01/11. Ferrata Storti Foundation; 2018;103:728–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326120>

109. Denis C V, Lenting PJ. VWF clearance: it's glycomplicated. *Blood* [Internet]. 2018;131:842–3. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-824904>

110. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*. 2016;128:2007–16.

111. Lenting PJ, Christophe OD, Denis C V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood*. United States; 2015;125:2019–28.

112. Torisu T, Torisu K, Lee IH, Liu J, Malide D, Combs CA, et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor. *Nat Med*. Nature Publishing Group; 2013;19:1281–7.

113. Bugatti A, Marsico S, Mazzuca P, Schulze K, Ebensen T, Giagulli C, et al. Role of Autophagy in Von Willebrand Factor Secretion by Endothelial Cells and in the In Vivo Thrombin-Antithrombin Complex Formation Promoted by the HIV-1 Matrix Protein p17. *Int J Mol Sci* [Internet]. MDPI; 2020;21:2022.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188077>

114. Park K-H, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2015/08/13. The Korean Academy of Medical Sciences; 2015;30:1213–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339159>

115. Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review. *Cardiol Rev*. United States; 2015;23:119–29.

116. Roberts W, Michno A, Aburima A, Naseem KM. Nitric oxide inhibits von Willebrand factor-mediated platelet adhesion and spreading through regulation of integrin alpha(IIb)beta(3) and myosin light chain. *J Thromb Haemost*. England; 2009;7:2106–15.

117. Gagnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. Cao S, editor. *Mediators Inflamm* [Internet]. Hindawi; 2017;2017:5620314. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>

118. Petri B, Broermann A, Li H, Khandoga AG, Zarbock A, Krombach F, et al. von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation. *Blood*. United States; 2010;116:4712–9.

119. Kawecki C, Lenting PJ, Denis C V. von Willebrand factor and inflammation. *J Thromb Haemost*. England; 2017;15:1285–94.

120. Fuster V, Fass DN, Kaye MP, Josa M, Zinsmeister AR, Bowie EJ. Arteriosclerosis in normal and von Willebrand pigs: long-term prospective study and aortic transplantation study. *Circ Res*. United States; 1982;51:587–93.

121. Methia N, André P, Denis C V, Economopoulos M, Wagner DD. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood* [Internet]. 2001;98:1424–8. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V98.5.1424>

122. Gandhi C, Ahmad A, Wilson KM, Chauhan AK. ADAMTS13 modulates atherosclerotic plaque progression in mice via a VWF-dependent mechanism. *J Thromb Haemost.* England; 2014;12:255–60.

123. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermynen J, et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood.* United States; 2002;99:4486–93.

124. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: preliminary studies. *J Vasc Surg.* United States; 2003;37:433–9.

125. Tiong WN, Fong AYY, Sim EUH, Chan HC, Ong TK, Chang BC, et al. Increased serum levels of interleukin-6 and von Willenbrand Factor in early phase of acute coronary syndrome in a young and multiethnic Malaysian population. *Heart Asia.* 2012;4:146–50.

126. Van Schie MC, van Loon JE, de Maat MPMM, Leebeek FWGG. Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: A review. *J Thromb Haemost.* England; 2011;9:899–908.

127. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* United States; 1996;87:4223–34.

128. Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga JA, Konetschny C, Herzog A, Koller L, et al. Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA). *Thromb Haemost.* Germany; 2006;95:212–20.

129. Turner NA, Nolasco L, Ruggeri ZM, Moake JL. Endothelial cell ADAMTS-13 and VWF: production, release, and VWF string cleavage. *Blood.* 2009;114:5102–11.

130. Zheng XL. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease.

J Thromb Haemost. 2013;11 Suppl 1:11–23.

131. Xiao J, Jin S-Y, Xue J, Sorvillo N, Voorberg J, Zheng XL. Essential domains of a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13 metalloprotease required for modulation of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2261–9.

132. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Stark ME, Shapiro BP, et al. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] study). *Am J Cardiol.* 2013;111:374–81.

133. Moriguchi-Goto S, Yamashita A, Tamura N, Soejima K, Takahashi M, Nakagaki T, et al. ADAMTS-13 attenuates thrombus formation on type I collagen surface and disrupted plaques under flow conditions. *Atherosclerosis.* Ireland; 2009;203:409–16.

134. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res.* 2016;119:91–112.

135. Stuart SDF, De Jesus NM, Lindsey ML, Ripplinger CM. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* Elsevier; 2016;91:114–22.

136. Ong S-B, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, Kwek X-Y, Cabrera-Fuentes HA, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018/01/09. Pergamon Press; 2018;186:73–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330085>

137. Gjesdal G, Braun OÖ, Smith JG, Scherstén F, Tydén P. Blood lactate is a predictor of short-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by heart failure but without cardiogenic shock. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2018;18:8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0744-1>

138. WaliM V, Yatiraj S. Study of serum sodium and potassium in acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014/11/20. JCDR Research and Publications (P) Limited; 2014;8:CC07-CC9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584210>

139. Vatsaba MO. Electrolyte Imbalance in Cardiology Practice. *Galician Med J*. 2015;22:107–9.

140. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol*. Wiley Online Library; 2011;5:1841–75.

141. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol* 5: 1841–1875. 2015.

142. Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res. Am Heart Assoc*; 2013;113:428–38.

143. Hernández-Reséndiz S, Muñoz-Vega M, Contreras WE, Crespo-Avilan GE, Rodríguez-Montesinos J, Arias-Carrión O, et al. Responses of Endothelial Cells Towards Ischemic Conditioning Following Acute Myocardial Infarction. *Cond Med* [Internet]. 2018;1:247–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338315>

144. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17:1391–401.

145. Neri M, Riezzo I, Pascale N, Pomara C, Turillazzi E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:7018393.

146. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-e-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* . 2019.

147. Wu M-Y, Yiang G-T, Liao W-T, Tsai AP-Y, Cheng Y-L, Cheng P-W, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2018;46:1650–67. Available from:

<https://www.karger.com/DOI/10.1159/000489241>

148. Wang R, Wang M, He S, Sun G, Sun X. Targeting Calcium Homeostasis in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: An Overview of Regulatory Mechanisms and Therapeutic Reagents. *Front Pharmacol* [Internet]. Frontiers Media S.A.; 2020;11:872. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581817>

149. Pittas K, Vrachatis DA, Angelidis C, Tsoucala S, Giannopoulos G, Deftereos S. The Role of Calcium Handling Mechanisms in Reperfusion Injury. *Curr Pharm Des. United Arab Emirates*; 2018;24:4077–89.

150. Fedosov DA, Gompper G. White blood cell margination in microcirculation. *Soft Matter. England*; 2014;10:2961–70.

151. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science* [Internet]. 2013;339:161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307733>

152. Bird L. The inflamed heart. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017;17:732. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.135>

153. van Hout GPJ, Arslan F, Pasterkamp G, Hofer IE. Targeting danger-associated molecular patterns after myocardial infarction. *Expert Opin Ther Targets. Taylor & Francis*; 2016;20:223–39.

154. Silvis MJM, Kaffka genaamd Dengler SE, Odille CA, Mishra M, van der Kaaij NP, Doevendans PA, et al. Damage-Associated Molecular Patterns in Myocardial Infarction and Heart Transplantation: The Road to Translational Success [Internet]. *Front. Immunol.* . 2020. p. 3135. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.599511>

155. Weber B, Lackner I, Baur M, Gebhard F, Relja B, Marzi I, et al. DAMP-mediated cardiac dysfunction: cardiomyocytes as actors and target of innate immune response. *J Immunol* [Internet]. 2020;204:144.18 LP-144.18. Available from: http://www.jimmunol.org/content/204/1_Supplement/144.18.abstract

156. Schelbert EB, Hsu L-Y, Anderson SA, Mohanty BD, Karim SM, Kellman P, et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circ Cardiovasc Imaging*. Am Heart Assoc; 2010;3:743–52.

157. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2014/11/14. 2015;147:123–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448040>

158. Petri B, Bixel MG. Molecular events during leukocyte diapedesis. *FEBS J* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006;273:4399–407. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05439.x>

159. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet world* [Internet]. 2018/05/15. *Veterinary World*; 2018;11:627–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29915501>

160. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Outcome. *Curr Atheroscler Rep*. United States; 2017;19:11.

161. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Eur J Clin Invest*. England; 2016;46:590–601.

162. Distelmaier K, Adlbrecht C, Jakowitsch J, Winkler S, Dunkler D, Gerner C, et al. Local complement activation triggers neutrophil recruitment to the site of thrombus formation in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. Germany; 2009;102:564–72.

163. Distelmaier K, Winter M-P, Dragschitz F, Redwan B, Mangold A, Gleiss A, et al. Prognostic value of culprit site neutrophils in acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest*. England; 2014;44:257–65.

164. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res. United States*; 2004;114:447–53.

165. Laroumanie F, Douin-Echinard V, Pozzo J, Lairez O, Tortosa F, Vinel C, et al. CD4⁺ T cells promote the transition from hypertrophy to heart failure during chronic pressure overload. *Circulation. United States*; 2014;129:2111–24.

166. Hashimoto T, Sivakumaran V, Carnicer R, Zhu G, Hahn VS, Bedja D, et al. Tetrahydrobiopterin Protects Against Hypertrophic Heart Disease Independent of Myocardial Nitric Oxide Synthase Coupling. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003208.

167. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med* [Internet]. 2018;24:711–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0064-0>

168. Yona S, Kim K-W, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al. Fate Mapping Reveals Origins and Dynamics of Monocytes and Tissue Macrophages under Homeostasis. *Immunity* [Internet]. 2013;38:79–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761312005481>

169. Sreejit G, Abdel-Latif A, Athmanathan B, Annabathula R, Dhyan A, Noothi SK, et al. Neutrophil-Derived S100A8/A9 Amplify Granulopoiesis After Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. American Heart Association; 2020;141:1080–94. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043833>

170. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, Dutta P, Courties G, Sebas M, et al. Targeting Interleukin-1 β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. American Heart Association; 2015;132:1880–90. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160>

171. Anzai A, Choi JL, He S, Fenn AM, Nairz M, Rattik S, et al. The infarcted myocardium solicits GM-CSF for the detrimental oversupply of inflammatory leukocytes. *J Exp Med* [Internet]. 2017;214:3293–310. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20170689>

172. Koeth RA, Haselden V, Tang WHW. Myeloperoxidase in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem*. United States; 2013;62:1–32.

173. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. United States; 2004;303:1532–5.

174. Battisha A, Sawalha K, Madoukh B, Sheikh O, Doughem K, Al-Akchar M, et al. Acute Myocardial Infarction in Systemic Mastocytosis: Case Report With Literature Review on the Role of Inflammatory Process in Acute Coronary Syndrome. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16:333–7.

175. Janicki JS, Brower GL, Levick SP. The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2015;1220:121–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388248>

176. Legere SA, Haidl ID, Légaré J-F, Marshall JS. Mast Cells in Cardiac Fibrosis: New Insights Suggest Opportunities for Intervention. *Front Immunol* [Internet]. Frontiers Media S.A.; 2019;10:580. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31001246>

177. Saeed S, Quintin J, Kerstens HHD, Rao NA, Aghajani-refah A, Matarese F, et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science* (80-) [Internet]. 2014;345:1251086. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/345/6204/1251086.abstract>

178. Cremer S, Schloss MJ, Vinegoni C, Foy BH, Zhang S, Rohde D, et al. Diminished Reactive Hematopoiesis and Cardiac Inflammation in a Mouse Model of Recurrent Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75:901–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720301650>.

179. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J-L, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two

monocyte subsets with divergent and complementary functions . *J Exp Med* [Internet]. 2007;204:3037–47. Available from: <https://doi.org/10.1084/jem.20070885>

180. Hofmann U, Frantz S. Role of Lymphocytes in Myocardial Injury, Healing, and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circ Res* [Internet]. American Heart Association; 2015;116:354–67. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>

181. Forteza MJ, Trapero I, Hervas A, de Dios E, Ruiz-Sauri A, Minana G, et al. Apoptosis and Mobilization of Lymphocytes to Cardiac Tissue Is Associated with Myocardial Infarction in a Reperfused Porcine Model and Infarct Size in Post-PCI Patients. Madamanchi N, editor. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. Hindawi; 2018;2018:1975167. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/1975167>

182. Yan X, Anzai A, Katsumata Y, Matsuhashi T, Ito K, Endo J, et al. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. Elsevier; 2013;62:24–35.

183. Lluberas N, Trías N, Brugnini A, Mila R, Vignolo G, Trujillo P, et al. Lymphocyte subpopulations in myocardial infarction: a comparison between peripheral and intracoronary blood. *Springerplus*. Springer; 2015;4:1–10.

184. Wang Y, Xie Y, Ma H, Su S, Wang Y, Wang J, et al. Regulatory T lymphocytes in myocardial infarction: A promising new therapeutic target. *Int J Cardiol*. Netherlands; 2016;203:923–8.

185. Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116:354–67.

186. Matsumoto K, Ogawa M, Suzuki J, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Regulatory T lymphocytes attenuate myocardial infarction-induced ventricular remodeling in mice. *Int Heart J*. Japan; 2011;52:382–7.

187. Boag SE, Das R, Shmeleva E V, Bagnall A, Egred M, Howard N, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion

injury in patients. *J Clin Invest. Am Soc Clin Investig*; 2015;125:3063–76.

188. Liston A, Gray DHD. Homeostatic control of regulatory T cell diversity. *Nat Rev Immunol. Nature Publishing Group*; 2014;14:154–65.

189. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev Y V. The role of cardiac fibroblasts in post-myocardial heart tissue repair. *Exp Mol Pathol. Netherlands*; 2016;101:231–40.

190. Shinde A V, Frangogiannis NG. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;70:74–82.

191. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res [Internet]*. 2016;365:563–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>

192. Nagaraju CK, Dries E, Popovic N, Singh AA, Haemers P, Roderick HL, et al. Global fibroblast activation throughout the left ventricle but localized fibrosis after myocardial infarction. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7:10801. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09790-1>

193. Rodríguez C, Martínez-González J. The Role of Lysyl Oxidase Enzymes in Cardiac Function and Remodeling. *Cells [Internet]*. MDPI; 2019;8:1483. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766500>

194. González-Santamaría J, Villalba M, Busnadiego O, López-Olañeta MM, Sandoval P, Snabel J, et al. Matrix cross-linking lysyl oxidases are induced in response to myocardial infarction and promote cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res. England*; 2016;109:67–78.

195. Weil BR, Neelamegham S. Selectins and immune cells in acute myocardial infarction and post-infarction ventricular remodeling: pathophysiology and novel treatments. *Front Immunol. Frontiers*; 2019;10:300.

196. Richardson WJ, Clarke SA, Quinn TA, Holmes JW. Physiological implications of myocardial scar structure. *Compr Physiol. NIH Public Access*; 2015;5:1877.

197. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and

morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017;17:53. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0482-9>

198. Gaze DC, Kibel A. *Cardiac Diseases: Novel Aspects of Cardiac Risk, Cardiorenal Pathology and Cardiac Interventions*. BoD–Books on Demand; 2021.

199. Patti G, Lio V, Di Martino G, Ricci F, Renda G, Melander O, et al. Clustering of blood cell count abnormalities and future risk of death. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2021/05/07. John Wiley and Sons Inc.; 2021;51:e13562–e13562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33960412>

200. Lassale C, Curtis A, Abete I, van der Schouw YT, Verschuren WMM, Lu Y, et al. Elements of the complete blood count associated with cardiovascular disease incidence: Findings from the EPIC-NL cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8:3290. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21661-x>

201. Niu X, Liu G, Huo L, Zhang J, Bai M, Peng Y, et al. Risk stratification based on components of the complete blood count in patients with acute coronary syndrome: A classification and regression tree analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8:2838. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21139-w>

202. Morici N, Molinari V, Cantoni S, Rubboli A, Antolini L, Sacco A, et al. Long-Term Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: Prognostic Role of Complete Blood Cell Count. *Angiology* [Internet]. SAGE Publications Inc; 2020;71:831–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/0003319720938619>

203. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservat. *J Am Coll Cardiol*. United States; 2002;40:1761–8.

204. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E.

Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. Elsevier; 2001;87:636–9.

205. Yanishi K, Nakamura T, Nakanishi N, Yokota I, Zen K, Yamano T, et al. A Simple risk stratification model for ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) from the combination of blood examination variables: acute myocardial infarction-Kyoto Multi-Center Risk Study Group. *PLoS One*. Public Library of Science San Francisco, CA USA; 2016;11:e0166391.

206. Barron H V, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*. Am Heart Assoc; 2000;102:2329–34.

207. Sezer M, Okcular I, Goren T, Oflaz H, Nisanci Y, Umman B, et al. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. BMJ Publishing Group Ltd; 2007;93:313–8.

208. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Hear Fail*. Am Heart Assoc; 2012;5:750–8.

209. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. Elsevier; 2000;86:449–51.

210. Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, dell'Avvocata F, Marcantoni L, Pastore G, et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A six-year experience. *Cardiovasc Revasc Med*. United States; 2017;18:565–71.

211. Yu X, Li X, Li Y, Liu T, Wang R. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr. Netherlands*; 2015;61:76–80.

212. Zhou D, Wan Z, Fan Y, Zhou J, Yuan Z. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. 2015;995–1001.

213. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, Akdemir B, Yanikoglu A, Gulcan AR, et al. Relation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With GRACE Risk Score to In-Hospital Cardiac Events in Patients With ST-Segment Elevated Myocardial Infarction. 2015;

214. Chen X, Shao M, Zhang T, Zhang W, Meng Y, Zhang H, et al. Prognostic value of the combination of GRACE risk score and mean platelet volume to lymphocyte count ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med*. 2020;3664–74.

215. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis. Elsevier*; 2014;234:206–13.

216. Ozdemir S, Barutcu A, Gazi E, Tan YZ, Turkon H. The Relationship Between Some Complete Blood Count Parameters and Myocardial Perfusion: A Scintigraphic Approach. *World J Nucl Med [Internet]. Medknow Publications & Media Pvt Ltd*; 2015;14:197–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26420991>

217. Turakhia MP, Murphy SA, Pinto TL, Antman EM, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Association of platelet count with residual thrombus in the myocardial infarct-related coronary artery among patients treated with fibrinolytic therapy for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol. United States*; 2004;94:1406–10.

218. Kaplan S, Kaplan ST, Kiris A, Gedikli O. Impact of initial platelet count on baseline angiographic finding and end-points in ST-elevation myocardial infarction referred for primary percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:1064–70.

219. Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, Niedziela J, Lekston A, Gasior M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. England; 2015;9:199–207.

220. Ali GMS, Dimitry SR, Helmy HAR, Ahmed MA. Assessment of role of platelet-to-lymphocyte ratio in prediction of angiographic no-reflow in patients subjected to primary percutaneous coronary intervention. *OJCHD*. 2020;3:1–7.

221. Willim HA, Harianto JC, Cipta H. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res* [Internet]. 2021/02/23. Elmer Press; 2021;12:109–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738014>

222. Kurtul A, Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology*. United States; 2019;70:802–18.

223. Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. England; 2021;51:e13386.

224. Karataş MB, Çanga Y, İpek G, Özcan KS, Güngör B, Durmuş G, et al. Association of admission serum laboratory parameters with new-onset atrial fibrillation after a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. Wolters Kluwer; 2016;27:128–34.

225. Sun X, Li J, Zhu W, Li D, Chen H, Li H, et al. Platelet to lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2018;69:71–8.

226. Yayla Ç, Akboğa MK, Canpolat U, Akyel A, Yayla KG, Doğan M, et al. Platelet to lymphocyte ratio can be a predictor of infarct-related artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2015;66:831–6.

227. Badran HM, Fatah AA, Soltan G. Platelet/lymphocyte ratio for prediction of no-reflow phenomenon in ST-elevation myocardial infarction managed with primary percutaneous coronary intervention. *J Clin Transl Res* [Internet]. Whioce Publishing Pte. Ltd.; 2020;6:20–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935070>

228. Ye Y-Z, Chang Y-F, Wang B-Z, Ma Y-T, Ma X. Prognostic value of von Willebrand factor for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Postgrad Med J*. England; 2020;96:267–76.

229. Tyravska Y, Savchenko O, Lizogub V, Raksha N, Savchuk O. Blood Plasma Serotonin and von Willebrand Factor as Biomarkers of Unstable Angina Progression Toward Myocardial Infarction. *Galician Med J* [Internet]. 2021;28:E202112. Available from: <https://ifnmujournal.com/gmj/article/view/E202112>

230. Tóth NK, Székely EG, Czuriga-Kovács KR, Sarkady F, Nagy O, Láncki LI, et al. Elevated Factor VIII and von Willebrand Factor Levels Predict Unfavorable Outcome in Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis [Internet]. *Front. Neurol.* . 2018. p. 721. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00721>

231. Kovacevic KD, Mayer FJ, Jilma B, Buchtele N, Obermayer G, Binder CJ, et al. Von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019;290:31–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915019314777>

232. Kato Y, Iwata A, Futami M, Yamashita M, Imaizumi S, Kuwano T, et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery

disease patients treated with statins. *Med (United States)*. 2018;97.

233. Wang X, Zhao J, Zhang Y, Xue X, Yin J, Liao L, et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget. Impact Journals, LLC*; 2017;8:90371.

234. Dong J, Li Y-J, Yang Z-K, Xu R. Prognostic value of serum von Willebrand factor, but not soluble ICAM and VCAM, for mortality and cardiovascular events is independent of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int. SAGE Publications Sage UK: London, England*; 2014;34:706–13.

235. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–53.

236. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації “Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST”. Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 02.07.2014 р. № 455. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua>.

237. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, 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. England*; 2008;29:2909–45.

238. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST". Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 03.03.2016 р. № 164. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua>.

239. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European

Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39:3021–104. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

240. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. Switzerland; 2000.

241. Huang Z, Wang K, Yang D, Gu Q, Wei Q, Yang Z, et al. The predictive value of the HEART and GRACE scores for major adverse cardiac events in patients with acute chest pain. *Intern Emerg Med* [Internet]. Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital, Sun Yet-Sen University, 510080, Guangzhou, People's Republic of China.; 2021;16:193–200. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/32451931>

242. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163:2345–53. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>

243. Alnasser SMA, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Anderson FAJ, et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med*. United States; 2015;128:766–75.

244. Єршоменко РФ, Козар ВВ, Литвинова ОМ, Должикова ОВ. Правила роботи на гематологічному аналізаторі. Оцінка індексних показників: методичні рекомендації для аудиторної та самостійної роботи. НФаУ, 2020. – 48 с.

245. Hubbard AR, Heath AB, Hovinga JAK, Section H, Group B, Section B, et al. Value Assignment of the proposed WHO 1st International Standard. 2014;1–35.

246. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American

Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. United States; 2019;32:1–64.

247. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. United States; 1975;51:5–40.

248. Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. A guide for Gensini Score calculation. *Atherosclerosis*. 2019;287:181–3.

249. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol*. United States; 1983. p. 606.

250. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфо-функціональні методи дослідження у нормі та при патології. Житомир: ЖНАЕУ; 2019: 286.

251. Yunoki K, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Itoh A, Haze K, et al. Thrombus aspiration therapy and coronary thrombus components in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:524–37.

252. Rittersma SZH, Van Der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JPS, Mulder KJ, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: A pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111:1160–5.

253. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Rittersma SZ, Li X, Ploegmakers HP, et al. Histopathological features of aspirated thrombi after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2009;4:e5817.

254. Šteiner I, Špaček J, Matějková A, Vojáček J, Bis J, Dušek J. Histopathology of aspirated thrombi during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;23:267–71. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2014.04.006>

255. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Довгалюк МП, Шостак СЄ, Лазарчук ЛП, Дударенко ВА. Попередній розрахунок об'єму вибірки для оцінки морфологічної характеристики тромбоцитів у хворих із гострим вінцевим тромбозом. В: Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2018 Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018, с. 24-5.

256. Zhehestovska DV, Hrebnyk MV. Diagnostic and prognostic utility of the platelet parameters in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(03): 67-76.

257. Zhehestovska DV, Hrebnyk MV. Diagnostic utility of leukocyte parameters in the patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2020;6(2):16–21.

258. Жегестовська ДВ, Довгалюк МП. Клінічні паралелі гострого інфаркту міокарда та загальної кількості лейкоцитів в периферичній крові. В: Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу молодих вчених; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: 2019; с. 12.

259. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Садлій ОГ, Криськів ОІ, Довгалюк МП. Взаємозв'язок між клініко-електрокардіографічними показниками та рівнем лейкоцитів в периферичній крові хворих з гострим інфарктом міокарда. В: Матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2019 Черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019 р. С. 11.

260. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Мартинюк ЛП. Перебіг гострого коронарного синдрому у жінок різних вікових груп. В: Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2020 Лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль: 2020; с. 30-1.

261. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ, Мартинюк ЛП, Зоря ЛВ.

Характеристика тромбоцитів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. В: Матеріали XXIV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: 2020; с. 10-1.

262. Жегестовська ДВ. Зв'язок між гістологічною структурою коронарних тромбів та прогнозом перебігу гострого інфаркту міокарда. В: Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки»; 9-10 Бер 2021; Київ: МЦНІД, 2021; с. 11.

263. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ, Шостак СЄ. Рівні фактору фон Віллебранда та металопротеази ADAMTS13 у плазмі пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: 2021; с. 21-2.

264. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ. Прогностичний потенціал лейкоцитарних показників у контексті госпітальної смертності серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021;42(2):22-7.

265. Жегестовська ДВ. Роль тромбоцитарних індексів у прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда. В: Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: 2021; с. 11-2.

266. Nakonechnyi O, Martsenyuk V, Kloswitkowska A, Zhehestovska D. Minimax combined with machine learning to cope with uncertainties in medical application. In: Proceedings of Sixth International Congress on Information and Communication Technology. 2021 Feb 25-26; London, United Kingdom; 2021, P. 713-20.

267. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442.

268. Reardon B, Pasalic L, Favaloro EJ. The intriguing relationships of von

willebrand factor, adamts13 and cardiac disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8.

269. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritzer H-J, Klug G, Tiller C, Mair J, et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* England; 2017;6:640–9.

270. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* England; 2016;5:382–95.

271. Li J, Wu J, Zhang M, Zheng Y. Dynamic changes of innate lymphoid cells in acute ST-segment elevation myocardial infarction and its association with clinical outcomes. *Sci Rep [Internet].* 2020;10:5099. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61903-5>

272. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res [Internet].* Medknow Publications & Media Pvt Ltd; 2012;3:272–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233769>

273. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* United States; 2009;103:333–7.

274. Bian C, Wu Y, Shi Y, Xu G, Wang J, Xiang M, et al. Predictive value of the relative lymphocyte count in coronary heart disease. *Heart Vessels.* Japan; 2010;25:469–73.

275. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology.* United States; 2012;63:213–7.

276. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation

myocardial infarction. *Platelets* [Internet]. Taylor & Francis; 2010;21:117–21. Available from: <https://doi.org/10.3109/09537100903487599>

277. Дорн О.Ю., Цикаленко Е.А., Степанова Е.Г., Паламарчук М.В. ВЛВ. Показатель рLSS как лабораторный маркер активации тромбоцитарного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. *J Sib Med Sci* [Internet]. 2015;8:22–5. Available from: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/23/601>

278. Acapulco K, Morales SJ, Verame TF. Diagnostic Performance of Mean Platelet Volume in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Philipp J Pathol*. 2020;5:34–46.

279. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1441–3.

280. Sušilović Grabovac Z, Baković D, Lozo M, Pintarić I, Dujić Ž. Early Changes in Platelet Size and Number in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Angiol* [Internet]. 2017/10/04. Thieme Medical Publishers; 2017;26:249–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29142492>

281. Bolat I, Akgul O, Cakmak HA, Pusuroglu H, Somuncu U, Ozbey S, et al. The prognostic value of admission mean platelet volume to platelet count ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. Poland; 2016;74:346–55.

282. Martin KR, Ohayon D, Witko-Sarsat V. Promoting apoptosis of neutrophils and phagocytosis by macrophages: Novel strategies in the resolution of inflammation. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:1–10.

283. Hashemi R, Majidi A, Motamed H, Amini A, Najari F, Tabatabaey A. Erythrocyte Sedimentation Rate Measurement Using as a Rapid Alternative to the Westergren Method. *Emerg (Tehran, Iran)* [Internet]. 2015;3:50–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26495381%0A>

284. Gandhi C, Motto DG, Jensen M, Lentz SR, Chauhan AK. ADAMTS13 deficiency exacerbates VWF-dependent acute myocardial ischemia/reperfusion

injury in mice. *Blood*. 2012;120:5224–30.

285. De Meyer SF, Savchenko AS, Haas MS, Schatzberg D, Carroll MC, Schiviz A, et al. Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood* [Internet]. 2012/08/22. American Society of Hematology; 2012;120:5217–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22915644>

286. Lu K, Liu L, Xu X, Zhao F, Deng J, Tang X, et al. ADAMTS13 ameliorates inflammatory responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2020;17:67. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1713-z>

287. Sonneveld MAH, Cheng JM, Oemrawsingh RM, de Maat MPM, Kardys I, Garcia-Garcia HM, et al. Von willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome results of the atheroremo-ivus study. *Thromb Haemost*. 2014;113:577–84.

288. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep*. 2020;10:1–12.

289. Silvain J, Collet J, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-appaix A, et al. *NIH Public Access*. 2012;57:1359–67.

290. Соколов ЮН, Соколов МЮ, Зербино ДД, Бисярин ЮВ, Беш ДИ. Морфологическое исследование тромбов, апсирированных из инфарктзависимой коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Серце І Судини*. 2015;7–15.

291. Ramaiola I, Padró T, Peña E, Juan-Babot O, Cubedo J, Martin-Yuste V, et al. Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2015;36:965–75.

292. Nishihira K, Shibata Y, Yamashita A, Kuriyama N, Asada Y. Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial

infarction. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;268:138–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>

293. Li X, Kramer MC, Damman P, van der Wal AC, Grundeken MJ, van Straalen JP, et al. Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2016;46:501–10.

294. Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, Perl ML, Finkelstein A, Halkin A, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients. *Can J Cardiol*. Elsevier; 2014;30:1177–82.

295. Mayyas FA, Al-Jarrah MI, Ibrahim KS, Alzoubi KH. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2014;8:1951–7.

296. van der Laan AM, Nahrendorf M, Piek JJ. Healing and adverse remodelling after acute myocardial infarction: role of the cellular immune response. *Heart*. England; 2012;98:1384–90.

297. Her A-Y, Cho KI, Singh GB, An DS, Jeong Y-H, Koo B-K, et al. Plaque characteristics and inflammatory markers for the prediction of major cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, South Korea.; 2017;33:1445–54. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/28555389>

298. Börekçi A, Gür M, Türkoğlu C, Baykan AO, Şeker T, Şahin DY, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. The Korean Society of Cardiology; 2016;46:15–22.

299. Chen C, Cong BL, Wang M, Abdullah M, Wang XL, Zhang YH, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. *Integr Med Res* [Internet].

2018/03/08. Elsevier; 2018;7:192–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984180>

300. Avci BŞ, Avci A, Dönmez Y, Kaya A, Gülen M, Özer Aİ, et al. The Effectiveness of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting in-Hospital Mortality in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Emerg Med Int* [Internet]. Hindawi; 2020;2020:8718304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211208>

301. Yoon GS, Choi SH, Woo SI, Baek YS, Park SD, Shin SH, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Emergency Room Predicts Mechanical Complications of ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Korean Med Sci*. 2021;36:e131.

302. Kounis NG, Koniari I, Plotas P, Soufras GD, Tsigkas G, Davlourous P, et al. Inflammation, Thrombosis, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes. *Angiology*. United States; 2021. p. 6–8.

303. Sloan A, Gona P, Johnson AD. Cardiovascular correlates of platelet count and volume in the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2015/01/31. 2015;25:492–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771288>

304. Bigalke B, Schuster A, Sopova K, Wurster T, Stellos K. Platelets in atherothrombosis--diagnostic and prognostic value of platelet activation in patients with atherosclerotic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. United Arab Emirates; 2012;10:589–96.

305. Acet H, Ertaş F, Akıl MA, Özyurtlu F, Polat N, Bilik MZ, et al. Relationship Between Hematologic Indices and Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. United States; 2016;22:60–8.

306. Zhou D, Fan Y, Wan Z, Wen W, Wang X, Zhou J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio improves the predictive power of GRACE risk score for long-term cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*.

Karger Publishers; 2016;134:39–46.

307. Zimmerman RK, Balasubramani GK, Nowalk MP, Eng H, Urbanski L, Jackson ML, et al. Classification and Regression Tree (CART) analysis to predict influenza in primary care patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. BioMed Central; 2016;16:503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27659721>

308. Young DL, Colantuoni E, Friedman LA, Seltzer J, Daley K, Ye B, et al. Prediction of Disposition Within 48 Hours of Hospital Admission Using Patient Mobility Scores. *J Hosp Med. United States*; 2020;15:540–3.

309. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med. United States*; 2019;380:1347–58.

310. Schilling C, Mortimer D, Dalziel K, Heeley E, Chalmers J, Clarke P. Using Classification and Regression Trees (CART) to Identify Prescribing Thresholds for Cardiovascular Disease. *Pharmacoeconomics. New Zealand*; 2016;34:195–205.

311. Lemon SC, Roy J, Clark MA, Friedmann PD, Rakowski W. Classification and regression tree analysis in public health: Methodological review and comparison with logistic regression. *Ann Behav Med* [Internet]. 2003;26:172–81. Available from: https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2603_02

312. Wray CM, Byers AL. Methodological Progress Note: Classification and Regression Tree Analysis. *J Hosp Med. United States*; 2020;15:549–51.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Zhehestovska DV, Hrebeyk MV. Diagnostic utility of leukocyte parameters in the patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2020;6(2):16–21.
2. Zhehestovska DV, Hrebeyk MV. Diagnostic and prognostic utility of the platelet parameters in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(03): 67-76.
3. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ., Небесна ЗМ, Крамар СБ. результати гістологічного аналізу тромбів, отриманих під час перкутанного коронарного втручання: морфологічні та клінічні паралелі. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021;(1):53–9.
4. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ. Прогностичний потенціал лейкоцитарних показників у контексті госпітальної смертності серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021;42(2):22-7.
5. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Довгалюк МП, Шостак СЄ, Лазарчук ЛП, Дударенко ВА. Попередній розрахунок об'єму вибірки для оцінки морфологічної характеристики тромбоцитів у хворих із гострим вінцевим тромбозом. В: *Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*; 2018 Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2018, с. 24-5.
6. Жегестовська ДВ, Довгалюк МП. Клінічні паралелі гострого інфаркту міокарда та загальної кількості лейкоцитів в периферичній крові. В: *Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу молодих вчених*; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: 2019; с. 12.

7. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Садлій ОГ, Криській ОІ, Довгалюк МП. Взаємозв'язок між клініко-електрокардіографічними показниками та рівнем лейкоцитів в периферичній крові хворих з гострим інфарктом міокарда. В: Матеріали підсумкової LXII науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2019 Черв 13; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019 р. С. 11.

8. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ, Мартинюк ЛП, Зоря ЛВ. Характеристика тромбоцитів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. В: Матеріали XXIV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт 13-15; Тернопіль. Тернопіль: 2020; с. 10-1.

9. Гребеник МВ, Жегестовська ДВ, Мартинюк ЛП. Перебіг гострого коронарного синдрому у жінок різних вікових груп. В: Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику»; 2020 Лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль: 2020; с. 30-1.

10. Nakonechnyi O, Martsenyuk V, Kloswitkowska A, Zhehestovska D. Minimax combined with machine learning to cope with uncertainties in medical application. In: Proceedings of Sixth International Congress on Information and Communication Technology. 2021 Feb 25-26; London, United Kingdom; 2021, P. 713-20.

11. Жегестовська ДВ. Зв'язок між гістологічною структурою коронарних тромбів та прогнозом перебігу гострого інфаркту міокарда. В: Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки»; 9-10 Бер 2021; Київ: МЦНІД, 2021; с. 11.

12. Жегестовська ДВ. Роль тромбоцитарних індексів у прогнозуванні перебігу гострого інфаркту міокарда. В: Матеріали XXV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт 12-14; Тернопіль. Тернопіль: 2021; с. 11-2.

13. Жегестовська ДВ, Гребеник МВ, Шостак СЄ. Рівні фактору фон Віллебранда та металопротеази ADAMTS13 у плазмі пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв 11; Тернопіль. Тернопіль: 2021; с. 21-2.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробація результатів дисертації:

1. Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2018 р.) *(доповідь, публікація)*;
2. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) *(публікація)*;
3. Підсумкова LXII науково-практична конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини. (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(доповідь, публікація)*;
4. XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(публікація)*;
5. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.) *(публікація)*;
6. Sixth international congress on information and communication technology (London, United Kingdom 25-26 February 2021) *(публікація)*;
7. VI Міжнародна науково-практична конференція «Теоретичні та прикладні аспекти розвитку науки» (м. Київ, 9-10 березня 2021 р.) *(публікація)*;
8. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) *(публікація)*;
9. Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021р.) *(доповідь, публікація)*.

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального підприємства

"Рівненська обласна клінічна

лікарня імені Юрія Семенюка"

Рівненської обласної ради

Віктор ТКАЧ

«25» 06 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування шляхом оцінки відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів в периферичній крові.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001.
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Жегестовська Д.В.
4. **Джерело інформації:** Жегестовська Д.В., Гребеник М.В. «Прогностичний потенціал лейкоцитарних показників у контексті госпітальної смертності серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда». *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. Харків 2021;42(2):22-7.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради.
6. **Термін впровадження:** 06.2021-09.2021.
7. **Проведено досліджень:** 228.

Ефективність впровадження: удосконалення прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на госпітальному етапі лікування.

Зауваження та пропозиції організації, що впровадили в розробку: рекомендовано до клінічного застосування

Завідувачка

відділення ішемічної хвороби серця

та артеріальної гіпертензії

комунального підприємства

"Рівненська обласна клінічна

лікарня імені Юрія Семенюка"

Рівненської обласної ради

Лариса ВЕРЕЦЬУК

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 "Жовтоводська міська лікарня"
 Жовтоводської міської ради
 Візер Н.О.
 „ 11 ” 01 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування шляхом оцінки відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів в периферичній крові.
 2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001.
 3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Жегестовська Д.В.
 4. **Джерело інформації:** Жегестовська Д.В., Гребеник М.В. «Прогностичний потенціал лейкоцитарних показників у контексті госпітальної смертності серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда». *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. Харків 2021;42(2):22-7.
 5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «КНП "Жовтоводська міська лікарня" Жовтоводської міської ради.
 6. **Термін впровадження:** 06.2021-09.2021.
 7. **Проведено досліджень:** 228.
- Ефективність впровадження:** удосконалення прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на госпітальному етапі лікування.
- Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження

Завідувач
 терапевтичного відділення
 КНП «Жовтоводська міська лікарня»
 Жовтоводської міської ради
 Онанченко В. Г.



ДОДАТОК В.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП

"Жовтоводська міська лікарня"

Жовтоводської міської ради

Візер Н.О

01 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда із елевацією сегменту у ST відповідно до показників загальної кількості тромбоцитів (PLT), ширини розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) та середнього об'єму тромбоцитів (MPV) за даними автоматичного гемоаналізатора у пацієнтів із коморбідністю.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001.
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Жегестовська Д.В., Довгалюк М.П.
4. **Джерело інформації:** Гребеник М. В., Жегестовська Д. В., Мартинюк Л.П., Зоря Л.В. «Характеристика тромбоцитів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу» – XXIV Міжнародний медичний конгрес молодих вчених – 2020 р. – С. 10-11.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «КНП "Жовтоводська міська лікарня" Жовтоводської міської ради.
6. **Термін впровадження:** 10.2020-09.2021.
7. **Проведено досліджень:** 74.
8. **Ефективність впровадження:** удосконалення прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегменту ST та коморбідною патологією.
9. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач

терапевтичного відділення

КНП «Жовтоводська міська лікарня»

Жовтоводської міської ради

Онанченко В. Г.

ДОДАТОК В.4



“ВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП
 «Центральна міська лікарня»
 Рівненської міської ради
 Кучерук Є.Ф.
 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування шляхом оцінки відношення кількості нейтрофілів до лімфоцитів в периферичній крові.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001.
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Жегестовська Д.В.
4. **Джерело інформації:** Жегестовська Д.В., Гребеник М.В. «Прогностичний потенціал лейкоцитарних показників у контексті госпітальної смертності серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда». *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. Харків 2021;42(2):22-7.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради.
6. **Термін впровадження:** 06.2021-09.2021.
7. **Проведено досліджень:** 228.

Ефективність впровадження: удосконалення прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на госпітальному етапі лікування.

Зауваження та пропозиції організації, що впровадили в розробку: рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження

Завідувач
 кардіологічного відділення №1
 КНП «Центральна міська лікарня»
 Рівненської міської ради
 Бурачинська О.Р.

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП «Тернопільська
 комунальна клінічна лікарня №2»
 Левчук Р.Д.
 „ 23 ” МІСЬКА 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда із елевацією сегменту у ST відповідно до показників загальної кількості тромбоцитів (PLT), ширини розподілу тромбоцитів за об’ємом (PDW) та середнього об’єму тромбоцитів (MPV) за даними автоматичного гемоаналізатора у пацієнтів із коморбідністю.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1. 46001.
3. **Прізвище, ім’я, по-батькові авторів:** проф. Гребеник М.В., Жегестовська Д.В., Довгалюк М.П.
4. **Джерело інформації:** Гребеник М. В., Жегестовська Д. В., Мартинюк Л.П., Зоря Л.В. «Характеристика тромбоцитів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу» – XXIV Міжнародний медичний конгрес молодих вчених – 2020 р. – С. 10-11.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська комунальна клінічна лікарня №2».
6. **Термін впровадження:** 2020 р.
7. **Проведено досліджень:** 74.
8. **Ефективність впровадження:** удосконалення прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегменту ST та коморбідною патологією.
9. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач спеціалізованого
 кардіологічного відділення
 КНП «Тернопільська комунальна
 клінічна лікарня №2»
 Орищин Л. Ю.

