

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
імені П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРЧЕНКО ОКСАНА ЮРІЇВНА

УДК : 616.12-005.4-06:616.127-008.6:616.132-008.64]-07-089

**Клініко-інструментальні та лабораторні маркери несприятливого
перебігу ішемічної хвороби серця**

Галузь знань 22 - «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 - «Медицина»

Дисертація на здобуття наукового
ступеня доктора філософії.

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

_____ Марченко О.Ю.

Науковий керівник : доктор медичних наук, професор
Руденко Надія Миколаївна

Київ – 2025

Анотація

Марченко О.Ю. Клініко-інструментальні та лабораторні маркери несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина. – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2025.

У дисертаційній роботі представлено клінічне та лабораторне обґрунтування необхідності визначення біохімічних маркерів та індексованих показників у пацієнтів різних вікових груп з різним ступенем ураження вінцевих артерій, проведення ехокардіографічного обстеження (ЕхоКГ) з метою підвищення ефективності лікування та прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС).

Дана характеристика клініко-лабораторних та інструментальних досліджень у 131-го пацієнта, що проводилися протягом 2019 року. Групи були розподілені згідно результатів коронаровентрикулографії (КВГ) на 3 групи : І групу склали 30 пацієнтів, які не мали ураження вінцевих артерій та середній вік яких склав $60,53 \pm 1,77$ років, частка осіб чоловічої статі - 30% (n=9). 35 пацієнтів увійшли до II групи та мали гемодинамічно значуще звуження однієї вінцевої судини або нестенозуючі атеросклеротичні ураження декількох судин, середній вік – $64,31 \pm 1,62$ років, частка осіб чоловічої статі була 68,6% (n=24). 66 пацієнтів становили III групу, у яких було діагностовано гемодинамічно значуще звуження більше ніж однієї вінцевої артерії, середній вік становив $63,0 \pm 1,14$ років, частка осіб чоловічої статі - 78,8% (n=52).

У роботі було досліджено дані анамнезу, особливостей клінічного перебігу ІХС, супутні захворювання та фактори ризику.

На артеріальну гіпертензію різної стадії та ступеню страждали 100% пацієнтів у всіх групах. Також, проаналізовано клас серцевої недостатності (СН) у всіх пацієнтів. У I групі жоден пацієнт не мав ознак СН за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA). У другій групі найбільша частка пацієнтів належала до II класу NYHA - 51,4% (n=18), як і в групі III - 56,1%

(n=37) пацієнтів. I та II клас NYHA також мав схоже відсоткове співвідношення, що свідчить про відсутність суттєвих відмінностей в класах NYHA поміж груп.

Більшість пацієнтів на момент включення отримували медикаментозне лікування, що було призначено на догоспітальному етапі та включало наступні групи препаратів : статини, блокатори β -адренорецепторів, антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністи кальцію, антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрел), оральні антикоагулянти, діуретики та нітрати.

Для кожного пацієнта було визначено серцево-судинний ризик за допомогою 3 різних шкал : the Heart Score (HS), Framingham Risk Score (FRS), ASCVD Risk Estimator Plus з метою визначення найбільш оптимальної шкали для застосування в клінічній практиці.

Було виявлено, що всі шкали мають обмеження. FRS визначає найбільшу частку пацієнтів низького ризику. HS виявила найбільшу кількість пацієнтів III групи з багатосудинним ураженням—84,5% (n=55), тобто тих, що мають високий і дуже високий ризик серцево-судинних подій. Отже, HS доцільно застосовувати для первинної оцінки осіб без доведеного серцево-судинного захворювання.

При аналізі біохімічних показників виявлено достовірну різницю у рівні NT-proBNP, який мав найвищі значення у пацієнтів з багатосудинним ураженням 299,35(96,60; 578,00) пг/мл та найнижчим у контрольній групі - 99,00 (42,70; 135,10) пг/мл. Також, виявлено кореляцію NT-proBNP з Syntax Score ($r = 0.428$, $p = 0.0001$), тому даний показник також може допомогти у діагностиці наявної ІХС.

Показники гомоцистеїну проаналізовано для 40 пацієнтів: 10 без ураження вінцевих артерій (I група) та 30 із різними ступенями ураження (II група). Медіана даного показника становила у пацієнтів I групи $21,3 \pm 2,19$ мкмоля/л та $18,1 \pm 2,76$ мкмоля/л для II групи. Підвищений рівень (> 15 мкмоля/л) зафіксовано у 30% (n=3) пацієнтів I групи та 26,7% (n=8) II групи, що свідчить про відсутність значущих відмінностей поміж груп.

При порівняння величин ліпідограми результати відрізнялися в групах, оскільки пацієнти приймали статини з найвищим відсотком - 86,4% (n=57) у групі

III та найнижчим в групі I – 43,3% (n=13). Рівень холестерину був найнижчим у групі III – 4,15 (3,50; 5,00) ммоль/л, а найвищим у групі I – 5,00 (4,50; 5,80) ммоль/л ($p = 0.008$). Найвищий рівень тригліцеридів був у групі III – 1,36 (1,05; 2,04) ммоль/л та найнижчий – у групі II і становив 1,10 (0,78; 1,29) ммоль/л.

Пацієнти I групи мали найвищі показники ЛПВЩ -1,17 (1,12; 1,46) ммоль/л та ЛПНЩ - 3,26 (2,41; 3,75) ммоль/л. У III групі ці показники були найнижчими за рахунок прийому гіполіпідемічних препаратів і становили 1,02 (0,86; 1,14) ммоль/л для ЛПВЩ та 2,49 (1,92; 3,23) ммоль/л для ЛПНЩ. Статистична достовірність різниці поміж груп становить для ЛПВЩ ($p = 0.0001$) та ЛПНЩ ($p = 0.014$).

Схожі результати отримано для не-ЛПВЩ, оскільки пацієнти II та III груп мали нецільові значення: II група - 3,27 (2,45; 4,00) ммоль/л, III група - 3,15 (2,46; 3,92) ммоль/л ($p = 0.029$).

Досліджено співвідношення певних показників ліпідограми та формули крові і виявлено достовірну різницю поміж тригліцеридів до ЛПВЩ, моноцитів до ЛПВЩ, нейтрофілів до ЛПВЩ та лімфоцитів до ЛПВЩ. Всі співвідношення активного досліджуються останніми роками в якості додатковим маркерів щодо несприятливого прогнозу у пацієнтів з ІХС.

В групі III виявлено достовірно найвищі показники даних співвідношень в порівнянні з I групою відповідно:

- тригліцериди/ЛПВЩ - 1,48 (1,00; 2,08) до 0,92 (0,59; 1,53), $p = 0.0001$;
- моноцити/ЛПВЩ - 0,55 (0,39; 0,71) до 0,34 (0,20; 0,51), $p = 0.002$;
- нейтрофіли/ ЛПВЩ 4,30 (3,36; 5,03) до 2,66 (1,89; 3,30), $p = 0.0001$;
- лімфоцити/ ЛПВЩ 1,97(1,52; 2,85) до 1,45 (1,1; 1,93), $p = 0.002$.

Також, виявлено помірну позитивну кореляцію зі шкалою Syntax Score для всіх співвідношень : тригліцериди/ЛПВЩ ($r = 0.306$; $p < 0.001$); моноцити/ЛПВЩ ($r = 0.301$; $p < 0.001$); нейтрофіли/ ЛПВЩ ($r = 0.400$; $p < 0.001$); лімфоцити/ ЛПВЩ ($r = 0.336$, $p < 0.001$).

Аналізуючи гематологічні співвідношення нами було об'єднано II та III групу, оскільки обидві групи склалися з пацієнтів, які мали наявний

атеросклероз вінцевих судин. Було виявлено вірогідну різницю у системному імунно-запальному індексі (CІЗІ), який для контрольної групи становив 369,5 (241,3; 632,9) на противагу групі, де були пацієнти з ураженням судин – 501,4 (364,7; 676,9), $p = 0.036$.

Всім пацієнтам проведено стандартне ЕхоКГ дослідження з визначенням поздовжньої глобальної деформації та інтегральних показників, таких як фракційне міокардіальне вкорочення (ФМВ) та індекс глобальної функції лівого шлуночка (ІГФЛШ).

Виявлена кореляція з шкалою Syntax Score наступних показників :

КСР – $r = -0,232$, $p = 0.008$; КСО – $r = 0,227$, $p = 0.009$; ФВ – $r = -0.349$, $p < 0.001$; ФС – $r = -0,346$, $p < 0.001$; іКСР – $r = 0,208$, $p = 0.017$; іКСО – $r = 0,230$, $p = 0.008$.

За даними ЕхоКГ встановлено, що показник E-point septal separation (EPSS) в I групі становив 0,4 (0,3; 0,6) см на противагу III групі, де він був достовірно вищим - 0,6 (0,4; 0,8) см, $p = 0.032$. EPSS також позитивно корелював з Syntax Score – $r = 0,214$, $p = 0.015$.

Виявлено невідповідність між ступенем гіпертрофії в жінок за абсолютними та індексованими показниками маси міокарда (ММ). У I групі медіана ММ—164 (132,5; 194,5) г, що вказує на незначне підвищення, тоді як індексований показник—85 (72,0; 106,0) г/м², що є нормою. У III групі абсолютні значення ММ—222,0 (181,0; 240,0) г, але індексований показник відповідає помірному підвищенню—116,5 (106,0; 127,0) г/м². Це може свідчити про доцільність градації стадій гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) за індексованим показником.

Глобальна поздовжня деформація лівого шлуночка (ГПДЛШ) достовірно відрізнялася поміж груп ($p = 0.0001$). Так, I група мала показники, що відповідали нормальним значенням - -19,35 (-18,4; -20,7) % в той час як III група мала вірогідно знижену ГПДЛШ - -14,1 (-12,2; -16,2) % зі значущими кореляційними зв'язками з наступними показниками : КДР ($r = -0.476$; $p < 0.0001$); КСР ($r = -0.331$; $p < 0.0001$); КДО ($r = -0.482$; $p < 0.0001$); іКДО ($r = -0.354$; $p < 0.0001$);

iKCO ($r = -0.486$; $p < 0.0001$); MM ЛШ ($r = -0.404$; $p < 0.0001$); iMM ЛШ ($r = -0.342$; $p < 0.0001$); iCB ($r = 0.419$; $p < 0.0001$); iYO ($r = 0.386$; $p < 0.0001$); Syntax Score ($r = -0.427$; $p < 0.0001$).

Нові інтегральні показники - фракційне міокардіальне вкорочення та індекс глобальної функції лівого шлуночка можуть слугувати додатковими параметрами при ЕхоКГ оцінці функції ЛШ. За результатами нашого дослідження відмічалися достовірно нижчі показники фракційне міокардіальне вкорочення – для пацієнтів I групи показник становив 42,29 (36,35; 52,21) % в той час як для III групи він був значущо нижчим - 35,0 (27,71; 42,0)%, $p = 0.003$.

Подібні результати отримані і для індекс глобальної функції лівого шлуночка, оскільки в III групі даний показник становив 24,91 (19,22; 30,48) % в порівнянні з I групою - 30,85 (25,46; 37,13) %, $p = 0.004$.

Обидва показники мають вищу прогностичну цінність у виявленні пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку СН, серцево-судинних захворювань та смертності.

В роботі також було проаналізовано маркери оксидативного стресу (відновлений та окиснений глутатіон і їх співвідношення) та молекулярно-генетичні маркери, які досліджені в двох групах: I група, в якій було 10 здорових осіб та II, яка містила 30 пацієнтів з різним ступенем ураження вінцевих судин. Нами було виявлено вірогідну різницю у співвідношеннях глутатіону:

- відновленого до окисненого, який становив в I групі 0,985 (0,932 ; 1,132) в порівнянні з II - 1,154 (1,043 ; 1,242), $p = 0.05$;
- відновленого до загального в I групі 0,330 (0,318 ; 0,361) та 0,366 (0,343 ; 0,383) в II групі, $p = 0.05$;
- окисненого до загального 0,335 (0,319 ; 0,341) – в I групі та 0,317 (0,308 ; 0,329) – в II групі, $p = 0.05$.

Виявлено значущі кореляційні зв'язки між ступенем ураження вінцевих судин та співвідношеннях у рівнях відновленого до окисненого глутатіону та відновленого глутатіону до загального ($r=0.32$, $p=0.05$). Це може свідчити про їх діагностичну цінність у пацієнтів з ІХС.

При дослідженні молекулярно-генетичних маркерів вивчалися рівні експресії мікроРНК-122, мікроРНК-27а та мікроРНК-29а, та нами було виявлено, що рівень мікроРНК-122 значимо відрізнявся у групі пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин. Так, рівень експресії у I групі становив 0,029 (0,010 ; 0,047) на противагу II групі - 0,090 (0,023 ; 0,236). Дана мікроРНК позитивно корелювала між ангіо-груп, оцінених за шкалою Syntax Score ($r = 0.38$, $p = 0.02$) та мала негативну кореляцію з окисненим глутатіоном, та рівнем кінцевих продуктів глікації. Таким чином мікроРНК-122 може бути використана в якості додаткового діагностичного маркера тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів з ІХС.

МікроРНК-27а та мікроРНК-29а позитивно корелювали з рівнем відновленого глутатіону ($r=0.38$, $p=0.02$ та $r=0.31$, $p=0.05$ відповідно), що вказує на їх роль в антиоксидантній системі та потребує подальшого дослідження у пацієнтів з ІХС, оскільки рівень їх експресії не мав кореляцій з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин.

З огляду на виявлені зміни біохімічних, молекулярно-генетичних та ехокардіографічних параметрів, доцільно впровадити їх як додаткові діагностичні маркери для виявлення та прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з ІХС.

Нами було розроблено алгоритм лабораторно-інструментального обстеження хворих з ІХС, щоб підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозування перебігу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі поперечного дослідження проведена комплексна оцінка функції міокарда ЛШ у пацієнтів різних вікових груп в залежності від ступеня ураження вінцевого русла із застосуванням біохімічних, молекулярно-генетичних маркерів та ЕхоКГ показників, включаючи спекл трекінгу та визначення їх кореляцій. Вперше доведена діагностична цінність маркерів окисдативного стресу, циркулюючих мікроРНК та інтегральних ЕхоКГ показників в оцінці функції міокарда при різних ступенях ураження

вінцевих артерій. На основі дослідження біохімічних, молекурно-генетичних та ехокардіографічних параметрів запропонована прогностична модель перебігу ІХС.

На основі отриманих даних дослідження було запропоновано алгоритм обстеження пацієнтів для покращення ефективності ранньої діагностики захворювання, прогнозування його перебігу, вибору оптимального лікування (консервативного, інтервенційного або хірургічного) та запобігання ускладненням у пацієнтів з ІХС.

Практичне значення одержаних результатів.

Згідно з результатами нашого дослідження використання саме шкали Heart Score для первинної оцінки серцево-судинного ризику є найбільш доцільним, оскільки дана шкала може ефективно визначати пацієнтів з високим ризиком, які потребують додаткової уваги і подальшого обстеження.

Залучення до діагностичної програми ІХС досліджуваних молекулярно-генетичних та ехокардіографічних маркерів покликане поліпшити діагностику, зокрема ранню, захворювання, дати змогу точніше встановлювати прогноз. Більш точна та рання діагностика тягне за собою підвищення ефективності лікування. Окремо варто виділити користь для пацієнтів, у яких розглядається оперативне втручання – досліджені маркери залучено до алгоритмів визначення показів або протипоказів до операцій, оцінки ризиків та запобігання виникненню ускладнень.

Використання вищезазначених показників при плануванні хірургічного втручання дозволять виявляти пацієнтів високого ризику на ранніх етапах, вибрати оптимальний метод реваскуляризації, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, запобігати ускладненням після проведеного оперативного втручання, що є економічно доцільним.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, атеросклероз, гіпертонічна хвороба серця, ехокардіографія, глобальна поздовжня деформація, коронаровентрикулографія, холестерин, ліпіди, тригліцериди, NT-proBNP.

Annotation

Marchenko O.Yu. Clinical, Instrumental and Laboratory markers of the adverse course of Ischemic Heart Disease.

Dissertation for the degree of PhD in specialty 222 – Medicine – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025.

The thesis presents the clinical and laboratory rationale for determining biochemical markers and indexed indicators in patients of different age groups with varying degrees of coronary artery lesions, conducting echocardiographic examination (Echo) to improve the efficiency of treatment and predict the course of ischemic heart disease (IHD).

The clinical and laboratory-instrumental studies were carried out on 131 patients in 2019. The groups were divided according to coronary angiography results into 3 groups: Group I consisted of 30 patients without coronary artery lesions with an average age of 60.53 ± 1.77 years, with 30% (n=9) being male. Group II included 35 patients with hemodynamically significant narrowing of one coronary vessel or non-stenotic atherosclerotic lesions of several vessels, with an average age of 64.31 ± 1.62 years, with 68.6% (n=24) male. Group III consisted of 66 patients diagnosed with hemodynamically significant narrowing of more than one coronary artery, with an average age of 63.0 ± 1.14 years, with 78.8% (n=52) being male.

The study investigated the anamnesis data, the clinical course of IHD, comorbidities, and risk factors.

All patients in all groups suffered from arterial hypertension of varying stages and degrees. The heart failure (HF) class was also analyzed for all patients. In Group I, no patient had signs of HF according to the New York Heart Association (NYHA) classification. In Group II, the most significant proportion of patients belonged to Class II NYHA - 51.4% (n=18), and in Group III - 56.1% (n=37). Class I and II NYHA had a similar percentage distribution across groups, indicating no significant differences in NYHA classes between groups.

Most patients were on medication at the time of inclusion, which was prescribed at the pre-hospital stage and included the following drug groups: statins, β -blockers,

renin-angiotensin-aldosterone system antagonists, calcium antagonists, antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, clopidogrel), oral anticoagulants, diuretics, and nitrates.

Cardiovascular risk was determined for each patient using three scales: the Heart Score (HS), Framingham Risk Score (FRS), and ASCVD Risk Estimator Plus to determine the most optimal scale for clinical practice.

It was found that all scales have limitations. FRS identifies the largest proportion of low-risk patients. HS detected the highest number of patients in Group III with multivessel lesions—84.5% (n=55), meaning those with high and very high risk. Therefore, HS is appropriate for the primary assessment of individuals without confirmed cardiovascular disease.

The analysis of biochemical indicators revealed a significant difference in NT-proBNP levels, with the highest values in patients with multivessel lesions—299.35 (96.60; 578.00) pg/mL—and the lowest in the control group—99.00 (42.70; 135.10) pg/mL. Additionally, a correlation was found between NT-proBNP and Syntax Score ($r = 0.428$, $p = 0.0001$), indicating that this parameter may also aid in diagnosing IHD.

Homocysteine levels were analyzed in 40 patients: 10 without coronary artery lesions (Group I) and 30 with varying degrees of lesions (Group II). The median homocysteine level was 21.3 ± 2.19 $\mu\text{mol/L}$ in Group I and 18.1 ± 2.76 $\mu\text{mol/L}$ in Group II. An elevated level (>15 $\mu\text{mol/L}$) was recorded in 30% (n=3) of patients in Group I and 26.7% (n=8) in Group II, indicating no significant differences between the groups.

When comparing lipid profile values, results varied among groups due to statin use, with the highest percentage—86.4% (n=57)—in Group III and the lowest—43.3% (n=13)—in Group I. Total cholesterol was lowest in Group III—4.15 (3.50; 5.00) mmol/L—and highest in Group I—5.00 (4.50; 5.80) mmol/L ($p = 0.008$). The highest triglyceride level was observed in Group III—1.36 (1.05; 2.04) mmol/L—and the lowest in Group II—1.10 (0.78; 1.29) mmol/L.

Group I patients had the highest HDL-C levels—1.17 (1.12; 1.46) mmol/L—and LDL-C levels—3.26 (2.41; 3.75) mmol/L. In Group III, these values were lowest due to lipid-lowering treatment, measuring 1.02 (0.86; 1.14) mmol/L for HDL-C and 2.49

(1.92; 3.23) mmol/L for LDL-C. The statistical significance between groups for HDL-C was ($p = 0.0001$) and for LDL-C ($p = 0.014$).

Similar results were obtained for non-HDL-C, as patients in groups II and III exhibited non-target values: Group II—3.27 (2.45; 4.00) mmol/L, and group III—3.15 (2.46; 3.92) mmol/L ($p = 0.029$).

The ratios of specific lipid profile indicators and blood formula parameters were examined, revealing significant differences between triglycerides/HDL-C, monocytes/HDL-C, neutrophils/HDL-C, and lymphocytes/HDL-C. These ratios have been studied in recent years as additional markers for unfavorable prognosis in IHD patients.

Group III showed significantly higher values of these ratios compared to Group I:

- Triglycerides/HDL-C—1.48 (1.00; 2.08) vs. 0.92 (0.59; 1.53), $p = 0.0001$;
- Monocytes/HDL-C—0.55 (0.39; 0.71) vs. 0.34 (0.20; 0.51), $p = 0.002$;
- Neutrophils/HDL-C—4.30 (3.36; 5.03) vs. 2.66 (1.89; 3.30), $p = 0.0001$;
- Lymphocytes/HDL-C—1.97 (1.52; 2.85) vs. 1.45 (1.1; 1.93), $p = 0.002$.

A moderate positive correlation was also found with the Syntax Score for all ratios:

- Triglycerides/HDL-C ($r = 0.306$; $p < 0.001$);
- Monocytes/HDL-C ($r = 0.301$; $p < 0.001$);
- Neutrophils/HDL-C ($r = 0.400$; $p < 0.001$);
- Lymphocytes/HDL-C ($r = 0.336$; $p < 0.001$).

Groups II and III were combined for hematological ratios, including patients with existing coronary atherosclerosis. A significant difference was observed in the systemic immune-inflammatory index (SII), which was 369.5 (241.3; 632.9) in the control group versus 501.4 (364.7; 676.9) in the Group with vascular lesions ($p = 0.036$).

All patients underwent standard echocardiography (EchoCG) to assess longitudinal global strain, and integral parameters such as myocardial fractional shortening (MFS) and the left ventricular global function index (LVGFI).

Correlation with the Syntax Score was observed for the following parameters:

ESD— $r = -0.232$, $p = 0.008$; ESV— $r = 0.227$, $p = 0.009$; EF— $r = -0.349$, $p < 0.001$; FS— $r = -0.346$, $p < 0.001$; Indexed ESD— $r = 0.208$, $p = 0.017$; Indexed ESV— $r = 0.230$, $p = 0.008$.

Based on EchoCG, the E-point septal separation (EPSS) in Group I was 0.4 (0.3; 0.6) cm, while in Group III, it was significantly higher at 0.6 (0.4; 0.8) cm ($p = 0.032$). EPSS also positively correlated with the Syntax Score ($r = 0.214$, $p = 0.015$).

Discrepancies were found between hypertrophy severity in women based on absolute versus indexed myocardial mass (MM). In group I, MM median—164 (132.5; 194.5) g—indicated a slight increase, while the indexed value—85 (72.0; 106.0) g/m²—was within normal limits. In group III, absolute MM values—222.0 (181.0; 240.0) g—corresponded to moderate hypertrophy with an indexed 116.5 (106.0; 127.0) g/m² value. This suggests that the staging of left ventricular hypertrophy should rely on indexed values.

In this study, oxidative stress markers (reduced and oxidized glutathione and their ratios) and molecular-genetic markers were analyzed in two groups: Group I, consisting of 10 healthy individuals, and Group II, which included 30 patients with varying degrees of coronary artery lesions. A significant difference in glutathione ratios was identified:

- Reduced-to-oxidized glutathione: 0.985 (0.932; 1.132) in Group I versus 1.154 (1.043; 1.242) in Group II, $p = 0.05$.
- Reduced-to-total glutathione: 0.330 (0.318; 0.361) in Group I versus 0.366 (0.343; 0.383) in Group II, $p = 0.05$.
- Oxidized-to-total glutathione: 0.335 (0.319; 0.341) in Group I versus 0.317 (0.308; 0.329) in Group II, $p = 0.05$.

Significant correlations were found between the severity of coronary artery lesions and ratios of reduced-to-oxidized glutathione and reduced-to-total glutathione ($r = 0.32$, $p = 0.05$), suggesting their diagnostic value in patients with IHD.

Regarding molecular-genetic markers, microRNA-122, microRNA-27a, and microRNA-29a expression levels were examined, revealing that microRNA-122 significantly differed in patients with atherosclerotic coronary lesions. Its expression in

Group I was 0.029 (0.010; 0.047) compared to 0.090 (0.023; 0.236) in Group II. MicroRNA-122 positively correlated with angiographic groups assessed using the Syntax Score ($r = 0.38$, $p = 0.02$) and negatively correlated with oxidized glutathione and advanced glycation end products. This suggests that microRNA-122 may serve as an additional diagnostic marker for disease severity in IHD patients.

MicroRNA-27a and microRNA-29a positively correlated with reduced glutathione levels ($r = 0.38$, $p = 0.02$ and $r = 0.31$, $p = 0.05$, respectively), indicating their role in the antioxidant system. However, their expression levels did not correlate with atherosclerotic coronary lesions, highlighting the need for further research in IHD patients.

Given the identified changes in biochemical, molecular-genetic, and echocardiographic parameters, it is advisable to implement them as additional diagnostic markers for detecting and predicting the course of disease in patients with IHD.

We developed a laboratory and instrumental examination algorithm for IHD patients to improve the efficiency of early diagnosis and prognosis.

The scientific novelty of the findings: For the first time, a comprehensive assessment of left ventricular myocardial function was conducted based on a prospective study in patients of different age groups, depending on the degree of coronary artery involvement, using biochemical, molecular-genetic markers, and EchoCG indicators, including speckle tracking and their correlations. The diagnostic value of oxidative stress markers, circulating microRNAs, and integral EchoCG indicators in assessing myocardial function in different degrees of coronary artery lesions was first proven. A prognostic model for the course of IHD was proposed based on the study of biochemical, molecular-genetic, and echocardiographic parameters.

The practical significance of results: According to our study results, using the Heart Score scale for the primary assessment of cardiovascular risk is the most appropriate, as this scale can effectively identify patients at high risk who require additional attention and further examination.

Integrating the studied molecular-genetic and echocardiographic markers into the diagnostic program for IHD aims to improve the diagnosis, particularly early, of the disease and allow for a more accurate prognosis. More precise and early diagnosis leads to increased treatment efficacy. The benefit for patients considering surgical intervention is noteworthy, as the studied markers are included in algorithms for determining indications or contraindications for surgery, risk assessment, and preventing complications.

Using the indicators above in planning surgical intervention will allow for identifying high-risk patients at early stages, selecting the optimal revascularization method, reducing the number of postoperative complications and the length of hospital stay, and preventing complications after surgery, which is economically feasible.

Keywords: ischemic heart disease, atherosclerosis, hypertensive heart disease, echocardiography, global longitudinal deformation, coronary angiography, cholesterol, lipids, triglycerides, NT-proBNP.

Перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації

1. **Marchenko O.Yu.**, Rudenko N. M., Vitomskyi V. V., Habida B. M. Revisiting the value of haematological and biochemical markers and the ratios in patients with coronary artery disease, *Wiadomości Lekarskie*, 2021;74(4):966-972 , DOI:10.36740/WLek202104129 (Scopus)

2. **Marchenko O.Yu.** Diagnostic value of global longitudinal strain in patient with coronary artery disease, *Wiadomości Lekarskie*, 2021;74(10 cz 2):2588-2592. PMID: 34923462. (Scopus)

3. **Marchenko O. Y.**, Rudenko N. M., Dzhun, Y. Y. NT-proBNP as an Additional Marker of Significant Coronary Atherosclerotic Lesions. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2021;4 (45):43-49. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4512/MR057-4349> (Scopus)

4. **Marchenko O. Y.**, Rudenko N. M., Kavalerchik V. Left Ventricular Global Function Index and Myocardial Contraction Fraction on 2D Echocardiography as Integral Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2022;30(2): 27-33. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(02\)/MR023-2733](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(02)/MR023-2733) (Scopus)

5. **Marchenko O. Y.**, Rudenko N. M., Krasnienkov D. S. MicroRNAs and Oxidative Stress Markers as Additional Diagnostic Criteria for Coronary Heart Disease. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2024;32(1):10-19. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(01\)/MR013-1019](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(01)/MR013-1019)

Апробація матеріалів дисертації

1. **Марченко О.Ю.**, Руденко Н.М. «Longitudinal strain як обов'язковий метод обстеження пацієнтів з ішемічною хворобою серця» Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференція «YOUNG SCIENCE 2. 0» 19 лютого 2020 року.

2. **Марченко О.Ю.**, Руденко Н.М. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2. 0» “ Рівень гомоцистеїну у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин” 20 листопада 2020

3. **Marchenko O**, Rudenko N, Vnukov O. Different scales for assessing adverse cardiovascular events for patients in daily practice: which one is better? *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 28, Issue Supplement_1, May 2021, wab061.233, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab061.233>

4. **Marchenko O**, Rudenko N, Kyriachenko Y, Dzobak A, Krasnienkov D. The value of microRNA-122 in the diagnosis of coronary heart disease, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement_1, February 2022, ehab849.070, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab849.070>

ЗМІСТ

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ПОШИРЕНІСТЬ ІХС ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	28
1.1. Епідеміологія.	28
1.2. Оцінка гематологічних маркерів у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих артерій.....	29
1.3. Оцінка молекулярно-генетичних маркерів та показників окисного стресу при ІХС.	34
1.4. ЕхоКГ при ІХС.....	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та критерії відбору.....	44
2.2 Методи дослідження.....	53
2.2.1 Антропометричне дослідження.	54
2.2.2 Оцінка серцево-судинного ризику з використанням різних шкал.....	54
2.2.3 Дослідження гематологічних та біохімічних показників в циркулюючій крові.....	55
2.2.4. Вимірювання експресії мікроРНК.....	56
2.2.5 Вимірювання концентрації окисненого (oxylized – GSSG) та відновленого (reduced – GSH) глутатіону.....	57
2.2.6 Трансторакальна ехокардіографія.....	57
2.2.7 Коронаровентрикулографія.....	68
2.3 Методи математичної обробки результатів дослідження.....	70
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	72
3.1. Оцінка серцево-судинного ризику: шкали, гематологічні та біохімічні співвідношення....	72

3.2. Ехокардіографічна оцінка з дослідженням нових інтегрованих параметрів.....	85
3.3. Алгоритм дослідження пацієнтів з підозрою на наявність ІХС.....	101
3.4. Показники окислювального стресу та їх взаємозв'язок з біохімічними маркерами та рівнем експресії мікроРНК-122, -29а, -27а.....	102
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ.....	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	129

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ — Аланінамінотрансфераза

АСТ — Аспартатамінотрансфераза

ГПД — Глобальна поздовжня деформація

ЕхоКГ — Ехокардіографія

ІГФЛШ — Індекс глобальної функції лівого шлуночка

ІМТ — Індекс маси тіла

іКСО — Індексований кінцево-сistolічний об'єм

іКСР — Індексований кінцево-сistolічний розмір

ІХС — Ішемічна хвороба серця

КДО — Кінцево-діастолічний об'єм

КДР — Кінцево-діастолічний розмір

КСО — Кінцево-сistolічний об'єм

КСР — Кінцево-сistolічний розмір

КВГ — Коронаровентрикулографія

ЛП — Ліве передсердя

ЛПВЩ — Ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ — Ліпопротеїни низької щільності

ЛШ — Лівий шлуночок

МікроРНК — Короткі некодуючі молекули рибонуклеїнової кислоти

ММЛШ — Маса міокарда лівого шлуночка

МРТ — Магнітно-резонансна томографія

не-ЛПВЩ — Не-ліпопротеїни високої щільності

НОАК — Нові оральні антикоагулянти

ПЛР — Полімеразна ланцюгова реакція

ППТ — Площа поверхні тіла

РААС — Ренін-ангіотензин-альдостеронова система

СВ — Серцевий викид

СН — Серцева недостатність

СІЗІ — Системний імунно-запальний індекс

СРБ — С-реактивний білок

ТК — Тристулковий клапан

УО — Ударний об'єм

ФМВ — Фракційне міокардіальне вкорочення

ФС — Фракція скорочення

ФВ — Фракція викиду

ХОЗЛ — Хронічне обструктивне захворювання легень

ЧСС — Частота серцевих скорочень

ШКФ — Швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ — Швидкість осідання еритроцитів

AGEs — Кінцеві продукти глікації

ASCVD Risk Estimator Plus — Atherosclerotic Cardiovascular Disease, and Risk Estimator Plus

CX — Ліва огинаюча артерія

Diag 1 — Перша діагональна гілка

EPSS — E-Point Septal Separation (дистанція від краю передньої стулки мітрального клапана до міжшлуночкової перетинки в діастолу)

FRS — Framingham Risk Score

GSH — Відновлений глутатіон

GSH/GSSG — Співвідношення відновленого глутатіону до окисненого

GSH/TotalGlut — Співвідношення відновленого глутатіону до загального

GSSG — Окиснений глутатіон

GSSG/TotalGlut — Співвідношення окисненого глутатіону до загального

HS — Heart Score

INR — Міжнародне нормалізаційне співвідношення

Intermed — Проміжна гілка лівої вінцевої артерії

L PDA — Ліва задня низхідна артерія

L PLA — Ліва задньо-латеральна артерія

LAD — Ліва передня низхідна артерія

LAD dist — Дистальна частина лівої передньої низхідної артерії

LAD mid — Середня частина лівої передньої низхідної артерії

LAD proх — Проксимальна частина лівої передньої низхідної артерії

LM — Стовбур лівої вінцевої артерії

MDRD — Modification of Diet in Renal Disease

NT-proBNP — N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду

NYHA — Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів

OM 1 — Перша гілка гострого краю

OM 2 — Друга гілка гострого краю

OM 3 — Третя гілка гострого краю

p ТК — Тиск в правих відділах серця

R PDA — Права задня низхідна артерія

R PLA — Права задньо-латеральна артерія

RCA — Права вінцева артерія

RCA dist — Дистальна частина правої вінцевої артерії

RCA mid — Середня частина правої вінцевої артерії

RCA proх — Проксимальна частина правої вінцевої артерії

Sept — Септальна гілка

Vi ЛП — Індиксований показник об'єму лівого передсердя

V TP — Максимальна швидкість на тристулковому клапані по зворотному потоку регургітації

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. ІХС залишається провідною причиною смертності в усіх країнах, особливо в країнах із низьким і середнім доходом, де зростає поширеність факторів ризику [1]. Основною причиною ІХС є атеросклероз коронарних артерій [2]. Проте для прийняття рішень важливо не тільки проводити оцінку вінцевого русла, а і враховувати біохімічні маркери та коморбідність пацієнтів. Також, чинники прогресування ІХС у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) та аортокоронарного шунтування (АКШ) [3].

Значна роль у виникненні та прогресуванні атеросклеротичного ураження відведена запаленню, тому визначення рівня нейтрофілів як незалежного маркера серцево-судинних захворювань показана у роботі Luo J та співавторів [459].

Враховуючи важливість ліпідного обміну, виявлено доцільність визначення певних індексів, а саме : тригліцеридів до ЛПВЩ, моноцитів до ЛПВЩ, нейтрофілів до ЛПВЩ та лімфоцитів до ЛПВЩ [5,6,7,8,9,10]. Особливу увагу приділено співвідношенню тригліцеридів до ЛПВЩ. За даними останніх років, представленими на таких конгресах, як Acute Cardiovascular Care, the European Association of Preventive Cardiology та ESC Congress 2024, роль цього індексованого показника як додаткового маркера для виявлення пацієнтів з високим ризиком є беззаперечною [11,12,13].

Дослідження біохімічних маркерів показало, що підвищений рівень гомоцистеїну пов'язаний з розвитком атеросклерозу та інших серцево-судинних ускладнень. Однак, результати великих клінічних досліджень, таких як NORVIT [14] та HOPE-2 [15], не підтвердили ефективність зниження рівня гомоцистеїну крові для профілактики серцево-судинних подій, як і не виявлено доказів на користь гіпогомоцистеїнемічної терапії [16].

Ці дані свідчать про те, що хоча гомоцистеїн є важливим біохімічним маркером, але його роль як прогностичного надійного фактора в розвитку

серцево-судинних подій залишається до кінця не з'ясованим та потребує додаткових досліджень.

Активно в дослідження як маркера ІХС залучається NT-proBNP який зазвичай використовується для діагностики серцевої недостатності [17]. Його підвищення спостерігається при гострому коронарному синдромі, інфаркті, міокардитах, гіпертрофії міокарда [18]. Останнім часом NT-proBNP вивчається як маркер важкого ураження вінцевих судин у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом [19,20] та прогностично несприятливий чинник після реваскуляризації [22,22].

Іншим біохімічним маркером є глутатіон. Він є важливим антиоксидантом, що захищає клітини від оксидативного стресу, нейтралізуючи вільні радикали. Його порушення пов'язане з різними патологічними станами. Аналіз рівнів глутатіону допомагає оцінити стан оксидативного стресу та пошкодження клітин [23,24].

Досліджуючи молекулярні механізми ІХС виявлено, що короткі некодуючими молекулами РНК (мікроРНК), мають вплив на експресію численних білків, які беруть участь на всіх етапах формування атеросклеротичної бляшки [25,26]. Крім того, мікроРНК розглядаються як нові неінвазивні біомаркери нестабільності атеросклеротичної бляшки та супутніх ішемічних порушень [27,28].

У пошуках нового параметра, що відображає морфологічні та функціональні зміни ЛШ, з'явилися роботи, які досліджували такі ЕхоКГ параметри, як ІГФЛШ та ФМВ. Обидва показники оцінюють волюметричних і структурних характеристик ЛШ та є потужним предиктором розвитку серцевої недостатності та серйозних серцево-судинних подій у багатоетнічних популяціях [29,30,31,32,33].

Усі зазначені вище факти свідчать про актуальність проблеми, оскільки, попри широке використання різних діагностичних параметрів, залишається необхідність у пошуку нових маркерів ІХС та більш детальному вивченні вже відомих. Зокрема, додаткові лабораторні маркери та інтегральні ЕхоКГ показники

можуть підвищити точність і прискорити діагностику захворювання і сприятиме глибшому розумінню структурно-функціональних змін у серцевому м'язі, а також дозволить оцінити ризик розвитку захворювання так і запобігати ускладненням, дозволить визначити оптимальну терапевтичну стратегію. Однак, попри численні дослідження, потреба у визначенні нових і вже відомих залишається актуальною для ІХС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі дитячої кардіології та кардіохірургії Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика відповідно до планів науково-дослідних робіт установи та була фрагментом комплексної теми, яка виконувалась – «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні» (державний реєстраційний №0116U007635, 2016 – 2024 рр.).

Мета роботи: Підвищити ефективність ранньої діагностики ІХС шляхом використання лабораторних та інструментальних маркерів ураження вінцевих судин атеросклерозом та оцінити їх прогностичну цінність.

Завдання дослідження:

1. Оцінити анамнестичні та клінічні дані у пацієнтів з підозрою або наявною ІХС залежно від ступеня ураження вінцевих судин на основі поперечного дослідження госпітальної вибірки.
2. Визначити загальноклінічні, біохімічні показники сироватки крові та їх співвідношення у хворих з різним ступенем ураження судин вінцевого русла.
3. Провести аналіз глобальної поздовжньої деформації із застосуванням спекл-трекінгу для оцінки глобальної функції міокарда у пацієнтів з різною тяжкістю ураження вінцевих судин.
4. Оцінити рівень оксидативного стресу та визначення цінності даних маркерів у прогнозуванні перебігу захворювання.
5. Визначення рівня експресії мікроРНК у пацієнтів з ІХС.

6. Розробити алгоритми обстеження хворих з ІХС лабораторно-інструментального обстеження у хворих з ІХС для покращення ранньої діагностики.

Об'єкт дослідження: ефективність діагностики та можливості раннього прогнозування у пацієнтів з підозрою на ІХС.

Предмет дослідження : клінічні дані, лабораторні та молекулярно-генетичні показники крові пацієнтів, ехокардіографічні та рентген-ендоваскулярні параметри у досліджуваних груп.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, біохімічні, молекулярно-генетичні (виділення тотальної РНК, синтез кодуєчої ДНК, зворотна ПЛР у реальному часі), стандартні ехокардіографічні із спекл-трекінгом, рентген-ендоваскулярні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на основі поперечного дослідження проведена комплексна оцінка функції міокарда ЛШ у пацієнтів різних вікових груп залежно від ступеня ураження вінцевого русла із застосуванням біохімічних, молекулярно-генетичних маркерів та ЕхоКГ показників, включаючи спекл трекінгу та визначення їх кореляцій. Вперше доведена діагностична цінність маркерів оксидативного стресу, циркулюючих мікроРНК та інтегральних ЕхоКГ показників в оцінці функції міокарда при різних ступенях ураження вінцевих артерій. На основі дослідження біохімічних, молекулярно-генетичних та ехокардіографічних параметрів запропонована прогностична модель перебігу ІХС.

На основі отриманих даних дослідження було запропоновано алгоритм обстеження пацієнтів для покращення ефективності ранньої діагностики захворювання, прогнозування його перебігу, вибору оптимального лікування (консервативного, інтервенційного або хірургічного) та запобігання ускладненням у пацієнтів з ІХС.

Практичне значення одержаних результатів.

Згідно з результатами нашого дослідження використання саме шкали Heart Score для первинної оцінки серцево-судинного ризику є найбільш доцільним,

оскільки дана шкала може ефективно визначати пацієнтів з високим ризиком, які потребують додаткової уваги й подальшого обстеження.

Залучення до діагностичної програми ІХС досліджуваних молекулярно-генетичних та ехокардіографічних маркерів покликане поліпшити діагностику, зокрема ранню, захворювання, дати змогу точніше встановлювати прогноз. Більш точна та рання діагностика тягне за собою підвищення ефективності лікування. Окремо варто виділити користь для пацієнтів, у яких розглядається оперативне втручання – досліджені маркери залучено до алгоритмів визначення показів або протипоказів до операцій, оцінки ризиків та запобігання виникненню ускладнень.

Використання вищезазначених показників при плануванні хірургічного втручання дозволять виявляти пацієнтів високого ризику на ранніх етапах, вибрати оптимальний метод реваскуляризації, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, запобігати ускладненням після проведеного оперативного втручання, що є економічно доцільним.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведений інформаційно-патентний пошук. Автором визначені критерії відбору пацієнтів для дослідження основних та контрольної груп. Проведено особисто опрацювання та статистичний аналіз результатів клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів обстеження. Спільно з науковим керівником визначені мета, завдання, обговорені результати роботи та висновки. Всі розділи дисертації, практичні рекомендації були написані дисертантом самостійно. На основі отриманих результатів автором запропоновані діагностичні алгоритми для покращення ранньої діагностики та вибору методів лікування у пацієнтів з ІХС.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи представлено на 2 вітчизняних конференціях з міжнародною участю та 2 міжнародних конференціях:

Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2. 0» 19 лютого 2020 року, «Longitudinal strain як обов'язковий метод

обстеження пацієнтів з ішемічною хворобою серця»; Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2. 0» 20 листопада 2020, “Рівень гомоцистеїну у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин”; European Journal of Preventive Cardiology, ESC Preventive Cardiology 2021, “Different scales for assessing adverse cardiovascular events for patients in daily practice: which one is better?”; ESC Asia with APSC and AFC 2021, “The value of microRNA-122 in the diagnosis of coronary heart disease”.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей у науково-фахових виданнях затверджених переліком МОН України, із них всі 5 статей у виданні Scopus.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, 4 розділів, результатів власних досліджень, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота викладена на 152 сторінках друкованого тексту, містить 27 таблиць та 54 рисунків в основному тексті. Перелік використаних джерел охоплює 154 найменування.

РОЗДІЛ 1

Поширеність ІХС та клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики в ранній діагностиці захворювання.

(Огляд літератури)

1.1 Епідеміологія.

ІХС залишається значною проблемою охорони здоров'я у всьому світі та за висновками бази даних дослідження Глобального тягаря хвороб очікується погіршення ситуації у зв'язку з постійним зростанням кількості пацієнтів. Прогнозується, що до 2050 року глобальна поширеність, захворюваність, інвалідизація та смертність досягнуть 510 млн, 67,3 млн, 302 млн та 16 млн відповідно, що становить зростання на 106%, 116%, 62% і 80% відповідно в порівнянні з 2021 року [34]. За даними Європейського реєстру захворюваність на ІХС вище в країнах з середнім рівнем доходу, ніж в країнах з високим рівнем доходу. Це показник вищий як для жінок, так і для чоловіків [35].

Водночас зміни вікової структури вказують на те, що ІХС все частіше виникає в осіб молодого та середнього віку, проте першопричиною інвалідизації у вікових групах 50-74 років та старше 75 років [36].

У таких країнах, як США серцево-судинні захворювання є причиною смерті № 1 з 13% припадало саме на ІХС, що становить 365,744 смерті щорічно. Середній вік першого серцевого нападу становить 65,6 року для чоловіків і 72,0 років для жінок. Частота захворюваності на інфаркт міокарда - 605 000 вперше діагностованих та 200 000 - повторних. Підраховано, що приблизно кожні 39 секунд в американській популяції фіксується серцевий напад. Орієнтовна пряма та опосередкована середньорічна вартість допомоги пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями становив 219,6 млрд доларів [37].

За даними Центру громадського здоров'я смертність від серцево-судинних захворювань, де інфаркт міокарда та інсульт займають чільне місце, за останні 29

років зросла майже на 8 %. Так, за даними 2019 смертність становила 64.3 % (449 376) в порівнянні з 1990 роком, де смертність від серцево-судинних захворювань складала 56.5 % (350 605) від загальної смертності [38].

За останні десятиріччя накопичено достатньо інформації як про поширеність ІХС та фактори ризику, так і про ланки в патогенезі, проте залишається не до кінця з'ясованими ранні методи діагностики та профілактика до виникнення фатальних чи інвалідизуючих ускладнень ІХС. Також, залишається актуальним пошук діагностичних маркерів більш важкого перебігу захворювання у пацієнтів, які вже мають діагностовану ІХС, оскільки наявні біомаркери мають певні обмеження [39].

1.2 Оцінка гематологічних маркерів у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих артерій.

Показники холестеринового обміну зазвичай використовуються для розрахунку ризику прогресування атеросклерозу, оскільки окремі його фракції включені в калькуляцію серцево-судинного ризику за допомогою різних типів шкал [40]. Отримані нами дані представлені в розділі 3, де було проаналізовано 3 основних шкали: HeartScore, Framingham Risk Score та ASCVD Risk Estimator Plus. Загальний холестерин входить в обчислення для всіх трьох шкал; ЛПВЩ та ЛПНЩ входять в обчислення ризику для HeartScore та ASCVD Risk Estimator Plus.

Проте також була відмічена значуща роль тригліцеридів у прогресуванні захворювання [41]. Toth P.P та співавтори проаналізували дані 1,6 мільйона пацієнтів та виявили, що нормальний рівень тригліцеридів та ЛПВЩ $> 1,04$ ммоль/л, що було досягнуто статинотерапією, позитивно впливає на прогноз, в той час, як підвищений рівень тригліцеридів збільшує частоту серцево-судинні події у пацієнтів високого ризику [42].

Також, доведено, що зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня тригліцеридів має негативний вплив щодо прогресування атеросклерозу [43].

ЛПНЩ та їх важливість корекції статинами вивчалось März W та співавторами. Проаналізувавши 42 767 пацієнтів високого та дуже високого ризику було виявлено, що 35% осіб отримувало статини та лише 30% з них досягли цільового рівня ЛПНЩ, в той час, як доведено, що навіть помірне постійне зниження рівня ЛПНЩ у плазмі крові пов'язане зі значним зниженням частоти коронарних подій, навіть у популяціях з високою поширеністю факторів серцево-судинного ризику [44].

Проте низький рівень ЛПНЩ також може мати негативний вплив на атерогенез та прогресування атеросклеротичного ураження. Це описано у роботі Paul Lacaze та співавторів, які виявили збільшення кількості гострих коронарних подій в осіб, які мали мутацію PCSK9 та низький рівень ЛПНЩ [45].

Співвідношень різних фракцій ліпідного обміну є також доцільним для прогнозування перебігу та наслідків атеросклеротичного ураження.

На даний час доведено, що атеросклероз являє собою складний патогенетичний процес, на початкових етапах формування атеросклеротичної бляшки внаслідок запального процесу спостерігається підвищена проникність судинної стінки як для ЛПНЩ, так і лейкоцитів, а саме нейтрофілів та моноцитів, що циркулює в крові [46]. Надалі моноцити диференціюються в макрофаги, які поглинають ЛПНЩ, утворюючи пінисті клітини з формуванням ліпідних плям. Участь формених елементів крові представлена на рисунку 1.1

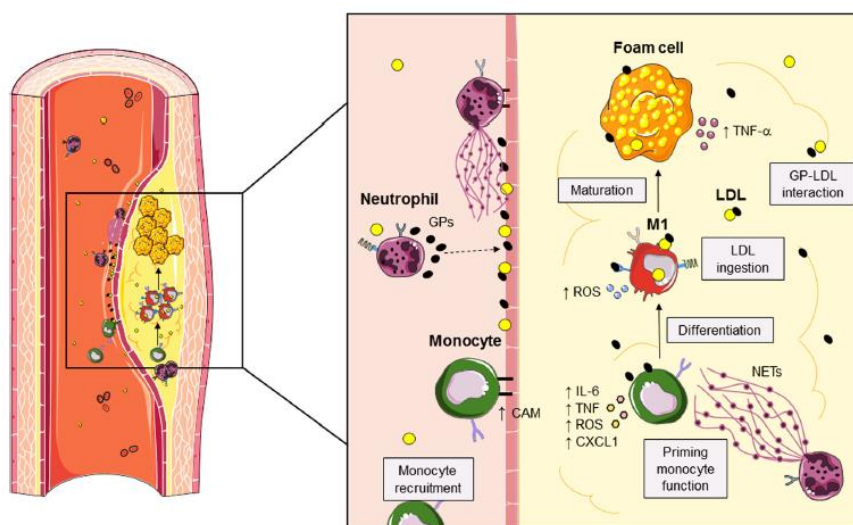


Рисунок 1.1 Імунні взаємодії в атеросклеротичній бляшці. Під час формування атеросклеротичної бляшки нейтрофіли вивільняють гранульовані білки (GPs), які відкладаються вздовж ендотелію судини, щоб регулювати експресію молекули клітинної адгезії (CAM). Моноцити, що потрапляють в бляшки, диференціюються в макрофаги M1 і поглинають навколишні ЛПНЩ, викликаючи їх дозрівання до пінистих клітин. Усередині атеросклеротичних бляшок GPs, що вивільняються з нейтрофілів всередині ураження, взаємодіють з ЛПНЩ, що робить їх більш впізнаваними для макрофагів. GP також можуть взаємодіяти з моноцитами, макрофагами та пінистими клітинами, щоб підвищити їхню прозапальну, фагоцитарну активність. Одночасно нейтрофіли вивільняють свій ядерний вміст у вигляді позаклітинних пасток (NETs) для початку функції моноцитів, викликаючи вивільнення CXCL1 з моноцитів, що призводить до петлі позитивного зворотного зв'язку та посилення рекрутингу нейтрофілів. Адаптовано автором на основі [47]

Примітка. АФК - активні форми кисню; TNF- фактор некрозу пухлини.

Враховуючи залучення елементів периферичної крові в формування атеросклеротичної бляшки, активно вивчаються гематологічні індексовані показники, такі як співвідношення лімфоцити/моноцити [48,49], тромбоцити/лімфоцити [50,51,52] нейтрофіли/лімфоцити [53,54] та системний імунозапальний індекс [55,56].

У своїй роботі Yueqiao Si та співавтори відмічають, що пацієнти з ІХС мали нижчий показник лімфоцити/моноцити, ніж пацієнти без ІХС ($p = 0.001$). Даний показник негативно корелював з показником коронарного кальцію за даними комп'ютерної томографії й був незалежним фактором ризику ($p < 0.05$). Автори показали на основі багатовимірної моделі логістичної регресії, співвідношення лімфоцити/моноцити ≤ 4.8 , яке було незалежним фактором ризику ІХС з рівнем вірогідності $p < 0.05$ [48].

Serrano CV Jr та співавтори своєю чергою відмічали важливість співвідношень нейтрофіли/лімфоцити й тромбоцити/лімфоцити, як один з

гематологічних показників запалення. В роботі вивчався взаємозв'язок даних маркерів та наявності коронарного кальцію у вінцевих судинах за даними комп'ютерної томографії у клінічно безсимптомних пацієнтів [51]. Виявлено, що співвідношення нейтрофіли/лімфоцити забезпечує додаткову стратифікацію ризику, оскільки було виявлено незалежний зв'язок між даним співвідношенням та ІХС. Відношення тромбоцити/лімфоцити не було прогностичним маркером в даній роботі.

Водночас в роботі Yun Suk G. Lee та співавторів відмічається, що саме співвідношення тромбоцити/лімфоцити є сильним та незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій при довготривалому спостереженні у пацієнтів з ураженням вінцевих судин за даними КВГ [57].

Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити продемонструвало вірогідність в прогнозуванні аритмій серця та передбаченні фатальних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Також, більш вищі показники даного індексу асоціювалися з більш частою декомпенсацією застійної серцевої недостатності та смертністю в довготривалому спостереженні [54].

Вперше системний імунзапальний індекс, який інтегрував в себе лімфоцити, нейтрофіли та тромбоцити, був описаний групою авторів з Китаю у 2014 році. Даний індекс проявив себе як потужний маркер несприятливого перебігу у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою [58]. Liu Yehong та співавтори довели його цінність як незалежного фактора ризику та важкості ІХС [59].

Проте оцінка тільки рівня нейтрофілів є цінною у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Так, у дослідженні Jiao Luo визначено, що саме високий рівень нейтрофілів є окремим фактором ризику розвитку атеросклеротичного ураження, підкреслюючи важливість запалення у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань [4].

Іншим перспективним біохімічним маркером може виступає NT-proBNP, оскільки виявлено, що підвищення його рівня значно пов'язане з підвищеними ризиками внутрішньогоспітальної летальності та в довготривалій перспективі - зі

смертями від усіх причин серед пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегмента ST з багатосудинним ураженням вінцевих судин, яким було проведено ЧКВ [60]. Як зазначалося, гемодинамічні перевантаження можна розглядати як загальний субстрат для серцевого та судинного ремоделювання, оскільки вони викликають компенсаторну відповідь - секрецію натрійуретичного пептиду не тільки у серці, а й в судинах, шляхом паракринного та аутокринного судинорозширювального, антитромботичного та антипроліферативного ефектів [61]. Було також помічено, що збільшення експресії генів А-, В- та С- типів натрійуретичного пептиду у вінцевих артеріях супроводжує прогресування атеросклерозу, тому за його кількістю, як і за кількістю його попередників (чи генів) можна оцінити активність атеросклеротичного процесу в умовах недостатнього кровотоку з ризиком загрозливих серцево-судинних подій [62].

Надалі було продемонстровано додаткову прогностичну цінність NT-proBNP у пацієнтів, які мали позитивну перфузійну томографію міокарда із залученням вінцевих артерій. Таким чином даний маркер може бути використаний як кількісний показник атеросклеротичного ураження у пацієнтів [63].

Mihalovic M та співавтори виявили, що підвищений NT-proBNP пов'язаний з тяжкістю інсульту, несприятливими наслідками та смертністю у пацієнтів після гострого ішемічного інсульту. Крім того, описано зв'язок між підйомом NT-proBNP та змінами на ЕКГ [64].

У випадку серцевої недостатності В-тип НП необхідно використовувати для диференційної діагностики у безсимптомних пацієнтів, що мають ризик серцевої недостатності [65].

NT-proBNP може бути корисним при виборі методу реваскуляризації у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин та може використовуватися для стратифікації ризику у пацієнтів з трьохсудинним ураженням вінцевих артерій. Саме цей маркер може бути прогностичним щодо несприятливих серцево-судинних подій, включаючи смерть [19].

Для інтерпретації значення NT-proBNP того чи іншого патологічного стану та його важкості, необхідно враховувати наявність не тільки симптомів пацієнта, а і даних інших лабораторних та інструментальних дослідження.

Клінічне значення даного маркера на даний час полягає в тому, що при його підвищенні необхідно проводити ретельне дообстеження та проводити більш агресивне лікування навіть у безсимптомних пацієнтів.

NT-proBNP потребує подальшого дослідження в якості додаткового маркера оцінки стану серцево-судинної системи та може вплинути на метод вибору лікування.

1.3 Оцінка молекулярно-генетичних маркерів та показників окисного стресу при ІХС.

Оскільки ІХС є багатофакторним та мультигенним захворюванням, яке розвивається при взаємодії багатьох чинників, включаючи генетичний компонент, то в якості потенційно нового класу генетичних детермінант різними авторами розглядаються молекули рибонуклеїнових кислот - мікроРНК, з урахуванням їх різноманітних та специфічних для тканини, та клітин біологічних функцій [66].

Мікро-РНК - це невеликі некодуючі РНК, що складаються з 18 – 25 нуклеотидів, які регулюють експресію різних генів і, таким чином, беруть участь у множинних сигнальних шляхах і комунікації між клітиною. Вони залучені до диференційної регуляції експресії генів через посттранскрипційну деградацію мРНК та/або інгібування трансляції [67]. Приклад будови мікроРНК показаний на рисунку 1.2.

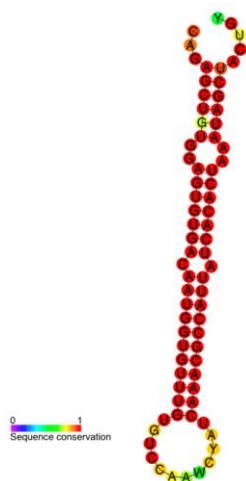


Рисунок 1.2. Будова мікроРНК 122. Адаптовано автором на основі [68]

Примітка : А - аденін, G – гуанін, С — цитозин, U — урацил, W – аденін або урацил, Y – цитозин або урацил).

Багато з них є ключовими регуляторами біологічних процесів, які лежать в основі патогенезу різноманітних серцево-судинних захворювань, включаючи ІХС, СН, гіпертрофію ЛШ, різноманітні форми аритмій та артеріальну гіпертензію. Дослідження останніх років показали, що мікроРНК є не тільки перспективними маркерами, які мають високий рівень специфічності при хронічних захворюваннях, але і при гострій патології, як, наприклад гострий коронарний синдром, та можуть доповнити традиційні маркери [69,70].

Окрім вивчення експресії мікроРНК безпосередньо в атеросклеротичній бляшці і її компонент, більш перспективним виглядає використання циркулюючих мікроРНК в діагностичних та лікувальних цілях при атеросклерозі [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77].

Згідно з оглядом літератури специфічним для людини мікроРНК, які беруть участь у прогресуванні серцево-судинних захворювань є досить велика кількість. Одними із нових маркерів серцево-судинних захворювань (включаючи атеросклероз) є мікроРНК- 27а, мікроРНК-29а та мікроРНК-122.

Доведена роль цих мікроРНК при атеросклеротичному ураженні, а саме в регуляції метаболізму холестерину [78], виникненні гострого коронарного синдрому та стабільної стенокардії [79].

Дослідження Tian et al. виявили, що рівень мікроРНК-27а значно вищий у пацієнтів, які страждали на серцеву недостатність, оскільки саме ця мікроРНК експресується серцевими фібробластами, тоді як її інгібування покращує функцію серця[80].

Доведено, що ремоделювання міокарда значною мірою пов'язано з підвищенням рівня експресії мікроРНК-27а в сироватці крові та ця молекула може виступати в якості потенційного маркера фіброзу [81]. Багатьма авторами встановлено, що мікроРНК-27а бере участь в регуляції синтезу рецепторів ЛПНЩ і підвищення експресії цієї молекули асоціюється з високим рівнем ЛПНЩ в сироватці крові [82,83].

Все більше доказів в розвитку патологічних станів виявляють для сімейства мікроРНК-29, як ключових регуляторів низки біологічних процесів. Сімейство складається з мікроРНК-29а, мікроРНК-29b-1, мікроРНК-29b-2 і мікроРНК-29с. Крім того, їх аномальна експресія сприяє розвитку численних захворювань. Міокард має високі рівні експресії мікроРНК-29, які стають нижчі в тканинах тваринних моделей і людських зразках з ознаками ІХС, що може свідчити про цю мікроРНК, як захисного агента. [84,85].

Сім'я мікроРНК-29 бере участь у підтримці цілісності артерій та регуляції процесів атеросклерозу. Крім того, серцева недостатність, інфаркт міокарда та, як наслідок, - фібротичні зміни, невіддільні від регуляторної ролі мікроРНК-29 [86, 87].

Дану мікроРНК можна виявити в сироватці крові, плазмі, слині.

Окислювальне пошкодження печінки та серцево-судинної системи, а також експресії прозапальних факторів сприяє мікроРНК-122 [89].

Нао Ling та співавтори виявили, що рівень мікроРНК - 122 може бути корисним в якості діагностичного біомаркера для гострого коронарного синдрому та нестабільної стенокардії з метою прогнозування більш важкого ураження вінцевих судин [90].

Також показано, що мікроРНК-122 асоціюється з ризиком повторних серцево-судинних подій у пацієнтів, які мали гостру ішемічну подію внаслідок

стенозу сонної та/або вінцевої й пройшли реваскуляризацію з приводу симптоматичного ураження [91,91].

МікроРНК-122 є найбільш поширеною в печінці та складає близько 75% від загальної кількості мікроРНК. Вона регулює широкий спектр функцій печінки, включаючи ліпідний обмін [92]. Крім того, мікроРНК -122 відіграє важливу роль в метаболізмі жирних кислот та зміни в рівні експресії впливають на регуляторні ферменти, що своєю чергою впливає на біосинтез холестерину, секрецію ЛПНЩ та синтез жирних кислот. Проте механізми, за допомогою яких мікроРНК -122 опосередковує свої ефекти на метаболізм ліпідів, залишаються до кінця невідомими.

Окрім того, окисний стрес, як основний патофізіологічний процес, що лежить в основі багатьох захворювань і серцево-судинні не є виключенням. Найбільш вивченими є супероксиддисмутаза, малоновий альдегід, кінцеві продукти глікації, активність пероксидази та каталази, а також глутатіон (окиснений та відновлений) та його співвідношення [23]. Ці маркери можуть мати предикативний характер для ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, СН та серцево-судинних ускладнень загалом [24].

В роботі Тап М та співавторів відмічено, що внаслідок стресових факторів в міокарді порушується гомеостаз в системі глутатіону, який проявляється значним зниженням вмісту відновленого глутатіону і накопиченням окисненого глутатіону [94]. В декількох клінічних досліджень показано, що у пацієнтів при інфаркті міокарда та серцевій недостатності кількість відновленого глутатіону зменшується внаслідок його надмірного споживання [95].

1.4 ЕхоКГ при ІХС

В дослідженні патології серцево-судинної системи ЕхоКГ являється одним з основних методів і посідає чільне місце серед інструментальних досліджень. Його цінність незаперечна, враховуючи більш низьку собівартість в порівнянні з

іншими методами візуалізації, відсутність іонізуючого впливу, швидке отримання результату дослідження та можливість виконання не тільки у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою, а і в умовах інтенсивної терапії, де від отриманих результатів буде залежати подальша тактика лікування пацієнта. За допомогою даного методу лікар отримує велику кількість параметрів, що можуть бути предиктором більш несприятливих наслідків у пацієнтів з ремоделюванням після перенесеного інфаркту міокарда, а також внаслідок змін геометрії ЛШ [96,97].

Серед параметрів, які оцінюються при ЕхоКГ - фракція викиду (ФВ) ЛШ є обов'язковою, як показник помпової функції серця.

Систолічна дисфункція ЛШ є значущим предиктором несприятливих подій у пацієнтів після інфаркту міокарда, а також, у безсимптомних осіб [98]. З іншого боку, даний параметр не завжди може свідчити про тяжкість симптоматики у пацієнта. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів виділяють окремі групи пацієнтів з симптомами серцевої недостатності (СН) зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ >50%), незначно зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ від 40 до 49%) та значно зниженою систолічною функцією (ФВ <40%) [99]. Таким чином, абсолютне значення ФВ не дає можливості повною мірою оцінювати стан помпової функції серця без урахування діастолічної дисфункції та структурного ремоделювання ЛШ.

Діастолічна дисфункція ЛШ надзвичайно поширена та має тенденцію до погіршення з часом і пов'язана зі зростанням віку. Діастолічна дисфункція залишається важливим показником змін ремоделювання ЛШ і асоціюється з розвитком симптомів СН як при збереженій ФВ, так і при зниженій, у людей похилого віку [100].

Проте значення ФВ та визначення діастолічної дисфункції ЛШ не дає можливості повною мірою оцінити наявність ремоделювання чи локальних змін скоротливості, особливо коли скоротлива здатність ЛШ залишається в межах норми, навіть при наявній патології ЛШ [101].

В пошуках показника, який би відображав більш точно стан ЛШ групою співавторів з Норвегії в 1998 році було представлено новий метод в оцінці ЛШ – глобальну деформацію ЛШ [102].

Для розуміння методики та правильного її використання, необхідно пам'ятати про розташування м'язових волокон ЛШ, що направлені в трьох напрямках. Більш поверхневі м'язові волокна направлені від основи серця до верхівки відносно вертикальної осі. На грудино-реберній поверхні напрямок волокон – справа наліво, на діафрагмальній – навпаки, зліва направо. Всі волокна, досягаючи верхівки, формують спіральні завитки, досягаючи субендокардіального шару. М'язові волокна середнього шару мають переважно поперечний напрямок. Більш глибокий м'язовий шар має направленість волокон, протилежну поверхневому шару та формує папілярно-трабекулярний апарат, і субендокардіальну зону. Дані представлені на рисунку 1.3.

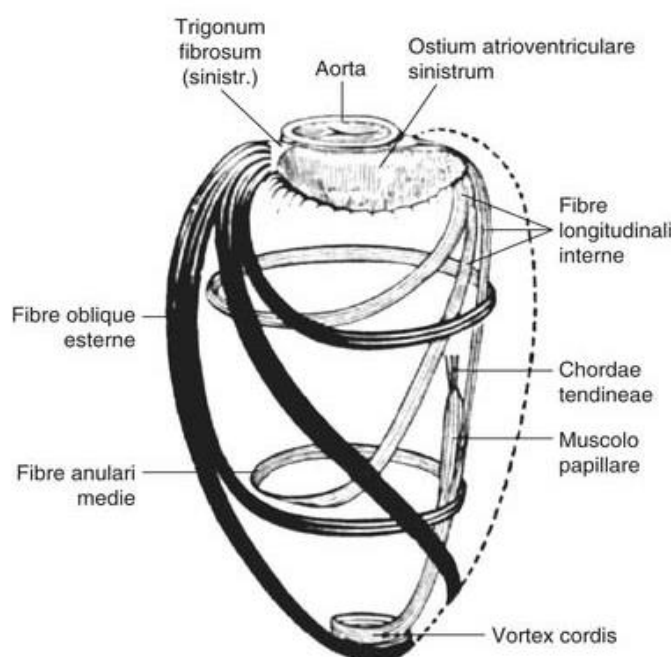


Рисунок 1.3. Схематичне розташування м'язових волокон в ЛШ. Адаптовано автором на основі [103]

Враховуючи будову ЛШ, при укороченні волокон рух відбувається в трьох напрямках: радіально-перпендикулярно до епікарда, у напрямку від порожнини; в поздовжній осі - перпендикулярно радіальній вісі, в напрямку до основи серця; циркулярно – перпендикулярно радіальній та поздовжній осі, в напрямку проти

годинникової стрілки. Див рис 1.4. Тому при оцінці руху волокон міокарда при ЕхоКГ відстежувати точки (спекли) сірої шкали, вивчаючи 3 види деформації (стрейну) відповідно: поздовжній, радіальний та циркулярний.

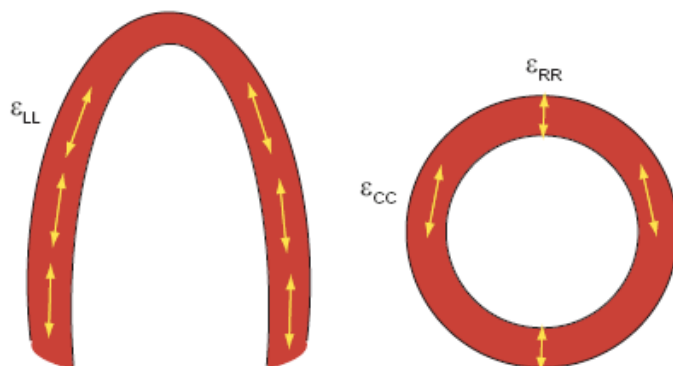


Рисунок 1.4. Оцінка деформації. Адаптовано автором на основі [104].

Примітка : ϵ_{CC} — циркулярний стрейн; ϵ_{LL} – поздовжній стрейн; ϵ_{RR} - радіальний стрейн

Методика вивчення деформації ЛШ в ЕхоКГ заснована на ефекті Доплера та відстежує рух, та швидкість спеклів сірої шкали. За допомогою алгоритмів обробки для двовимірних ЕхоКГ зображень ідентифікуються невеликі стабільні крапки міокарда, що утворюються за допомогою взаємодій ультразвукової тканини з міокардом, у визначеній зоні інтересу. Відстежується кадр до кадру протягом серцевого циклу, відстані між крапками або їх просторово-часовим зміщенням (регіональні вектори швидкості деформації), що дають інформацію про глобальну та сегментарну деформацію міокарда. Цей метод названий спекл-трекінг ЕхоКГ або стрейн.

Стрейн вираховується за математичною формулою:

$$\epsilon = (L - L_0) / L_0$$

де ϵ - strain, L_0 - вихідна довжина об'єкта, L - довжина об'єкта після деформації.

На рисунку 1.5. показано відстеження руху крапок у В-режимі на прикладі міжшлуночкової перетинки в 4-х камерній позиції при виконанні ЕхоКГ.

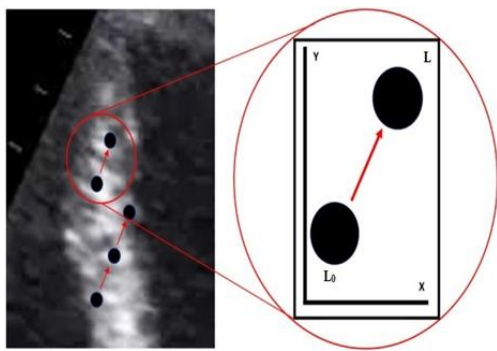


Рисунок 1.5. Теоретичні засади спекл-трекінг ЕхоКГ. Адаптовано автором на основі [105].

Примітка : L_0 - вихідна довжина об'єкта; L - довжина об'єкта після деформації.

Стандартизованим є лише поздовжній стрейн або інша його назва - глобальна поздовжня деформація (ГПД). Він є найбільш вивченим щодо застосування в клінічній практиці, порівнюючи з радіальним та циркулярним. Його доцільність застосування в якості прогностичного маркера було продемонстровано в роботах різних авторів [106, 107].

Важливим є і те, що за допомогою ГПД є можливість кількісної оцінки регіонарних змін з визначенням найбільш уражених сегментів міокарда з проєкцією на bull eyes та можливим виявленням басейну ураженої артерії при ІХС.

Один з метааналізів, який порівнював ФВ ЛШ та ГПД при прогнозуванні несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів виявив прогностичне значення, яке перевищує значущість ФВ ЛШ для прогнозування смертності від усіх причин, серцевої смерті, злоякісної аритмії, госпіталізації через СН, термінової операції на одному з клапанів серця або трансплантація серця, а також гостру ішемічну коронарну подію [108].

Sharma S та співавторами були проаналізовано дані 40 досліджень щодо різних видів міокардіальної деформації при ІХС та виявлено, що стрейн є потужним прогностичним діагностичним маркером щодо виявлення пацієнтів з несприятливим прогнозом щодо серцево-судинних подій [109].

На даний час оцінка ГПД при ІХС є рекомендованою the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography методикою при обстеженні даної групи пацієнтів. ГПД також рекомендовано використовувати для ЕхоКГ оцінки різноманітних патологій, таких як гіпертрофічна кардіоміопатія, амілоїдоз серця, захворювання Фабрі, кардіоміопатія Такотцубо та ін. [110].

Не дивлячись на мінливість даних ГПД, пов'язану з відмінностями в термінології, що описує механіку міокарда, типів збережених даних, які використовуються для кількісного аналізу, модальності вимірювання основних параметрів або різну визначеність області відстеження для одного і того ж параметра, результатів виведення, її застосування надає додаткову інформацію про наявну патологію та може бути застосовано в одного і того ж пацієнта для оцінки лікування [111]. Також, останнім часом збільшується використання штучного інтелекту як для удосконалення отриманих результатів ГПД, так і можливістю надалі отримувати додаткові параметри щодо прогнозу пацієнта [112].

В пошуках нового параметру, який би відображав морфологічні та функціональні зміни ЛШ, різними авторами вивчався ІГФЛШ, що інтегрує оцінку волюметричних та структурних особливостей ЛШ. Mewton N та співавтори у своєму дослідженні довели, що даний показник є потужним предиктором розвитку серцевої недостатності та важких серцево-судинних подій у багатоетнічній когорті [29]. Робота даних авторів проводилась за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Проте в дослідженні CARDIA для вирахування даного параметру було використано ЕхоКГ обстеження та представлено його як незалежний предиктор розвитку СН та серцево-судинних захворювань, що забезпечує додаткове прогностичне значення в порівнянні з ФВ ЛШ [30].

Результати були подібними, коли більш високі показники ІГФЛШ були у досліджуваних без наявних серцево-судинних подій, як при застосуванні МРТ, так і при застосуванні ЕхоКГ.

Іншим показником, що також вивчався в якості предиктора серцево-судинних подій, є ФМВ. Mathew S Maure та співавтори продемонстрували за допомогою двовимірної ЕхоКГ у 2147 пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ, що даний показник корелює з ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій [31].

ФМВ є об'ємною мірою вкорочення міокарда та є простим, клінічно корисним індексом для відображення загальної ефективності діяльності міокарда ЛШ. Даний параметр широко вивчався як у пацієнтів з гіпертрофією міокарда та амілоїдозом серця [32], так і як прогностичний маркер серцево-судинних подій [33].

Таким чином, пошук маркерів, які б дозволили виявляти ІХС на ранніх етапах розвитку, допомагав у виборі оптимальних методів лікування та запобігати ускладненням, є надзвичайно важливою задачею в сучасній кардіології, оскільки дана патологія залишається найпоширенішою причиною захворюваності та смертності в Україні та світі.

Попри значні досягнення в кардіології та кардіохірургії, існує потреба у фундаментальних та клінічних дослідженнях які покращання ранню діагностики та забезпечать як ефективну профілактику, так і допоможуть у виборі оптимального методу лікування – як консервативного, так і хірургічного.

РОЗДІЛ 2

Матеріал та методи дослідження

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та критерії відбору

Дослідження було проведено в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії »МОЗ України протягом 2019 року. Робота була проведена відповідно до вимог морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини й біомедицини (1997 р.), а також до чинного законодавства України. Усі суб'єкти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

До поперечного дослідження було включено 131-го пацієнта. Розподіл на групи проводився згідно з результатами КВГ. Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1. До контрольної групи увійшло 30 пацієнтів, які не мали ураження вінцевих артерій (І група), середній вік яких склав $60,53 \pm 1,77$ року, частка осіб чоловічої статі - 30%. 35 пацієнтів мали гемодинамічно значущі звуження однієї вінцевої судини або нестенозуючі атеросклеротичні ураження (ІІ група), середній вік – $64,31 \pm 1,62$ року, частка осіб чоловічої статі була 68,6%. 66 пацієнтів були з наявним гемодинамічно значущим звуженням більше ніж однієї вінцевої артерії (ІІІ група), середній вік становив $63,0 \pm 1,14$ року, частка осіб чоловічої статі - 78,8%.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявне атеросклеротичне ураження вінцевих артерій різного ступеня вираженості, підтверджене даними КВГ.

Критерії виключення:

- хвороби сполучної тканини (ревматоїдний артрит, остеоартроз, системний червоний вовчак, склеродермія)
- природжені та набуті вади серця, які потребують хірургічної корекції
- кардіоміопатії різного генезу
- порушення ритму на момент обстеження (фібриляція, тріпотіння

передсердь)

- активні інфекційні та онкологічні захворювання
- патологія щитоподібної залози з порушеною функцією
- психічні розлади, неможливість адекватного контакту з пацієнтами
- вагітність
- пацієнти, що отримують замісну гормональну терапію.

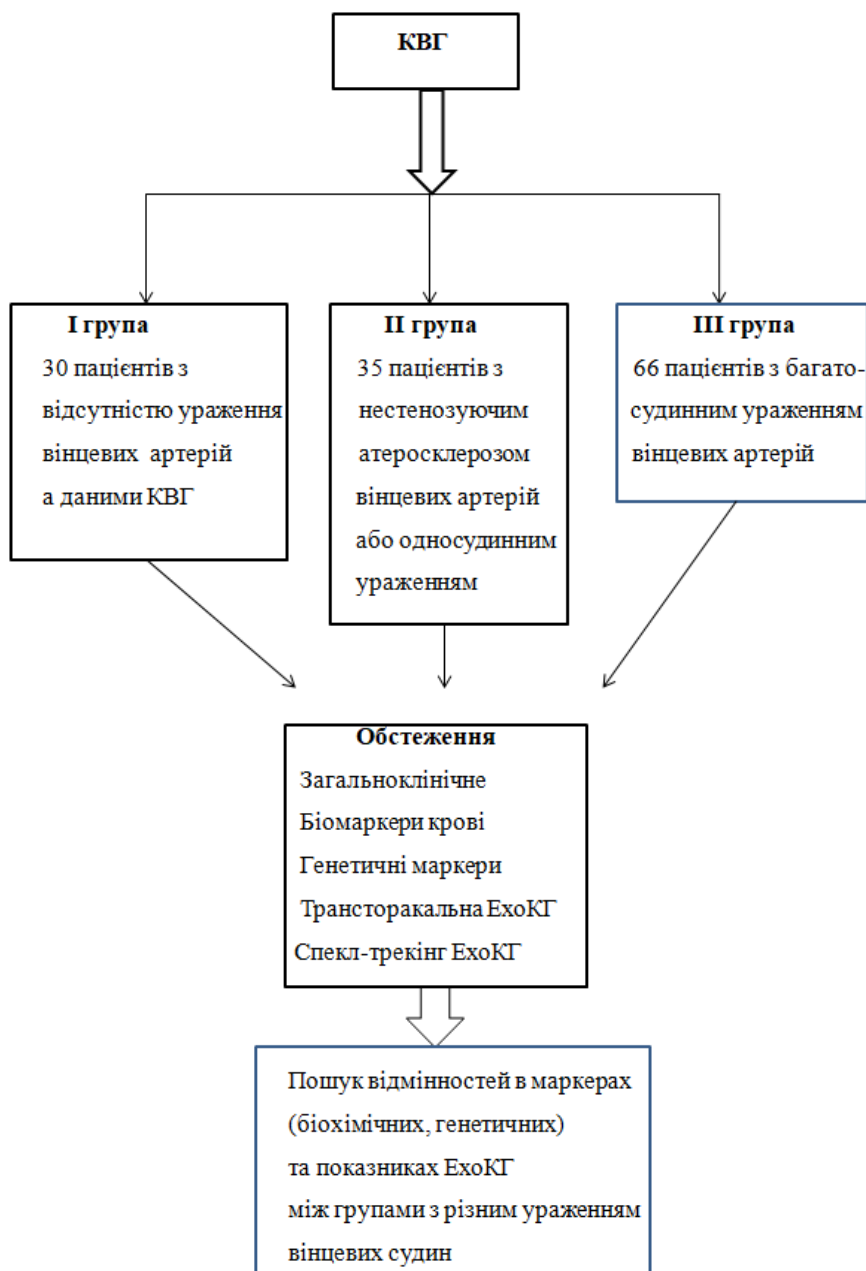


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

Всім пацієнтам було проведено наступні дослідження:

- з'ясування скарг, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз попередньої медичної документації;
- фізикальний огляд;
- лабораторні дослідження із визначенням показників загального аналізу крові, основних біохімічних показників, генетичних маркерів;
- інструментальне дослідження, що включало проведення стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ЕхоКГ.

Середній індекс маси тіла (ІМТ) у першій групі становив $31,74 \pm 1,09 \text{ кг/м}^2$, в третій – $30,71 \pm 0,62 \text{ кг/м}^2$, що відповідає ожирінню першого ступеня в обох випадках. ІМТ у групі II склав $29,76 \pm 0,77 \text{ кг/м}^2$, що означає надлишкову масу тіла. Результати представлені на рисунку 2.2

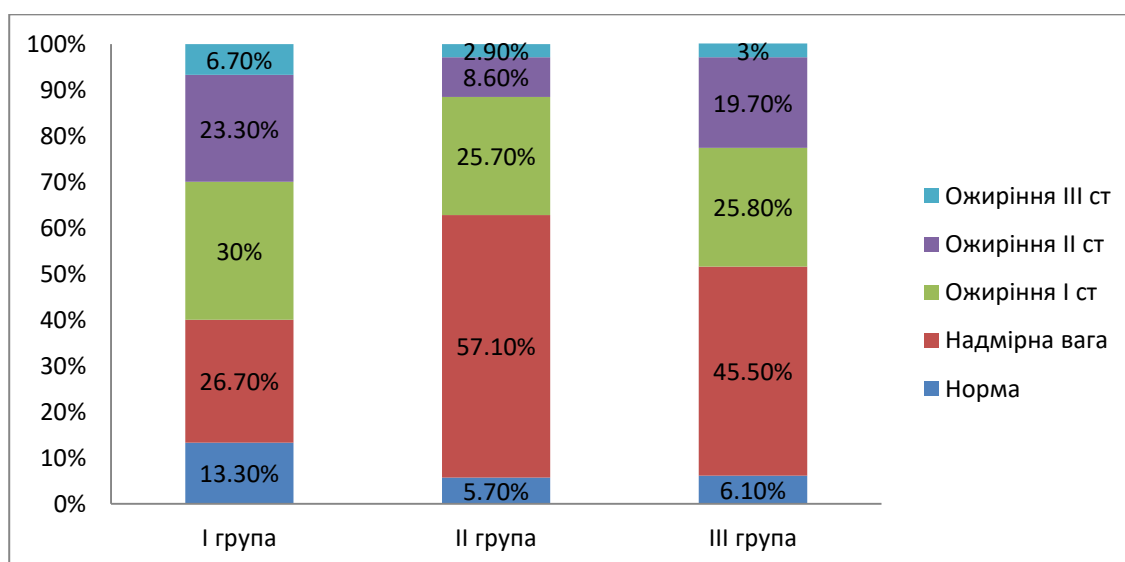


Рисунок 2.2. Розподіл пацієнтів в групах залежно від ІМТ

За даними анамнезу та клінічної картини виявлено : епізоди типової стенокардії спостерігалися у 33 (50%) осіб III та 10 (28,6%) осіб II групи.

Пацієнти I групи частіше скаржилися на тиснучий, колючий біль зліва в ділянці серця.

Перенесене гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі з'ясовано відповідно у 12 (18,2%) пацієнтів III, 5 (14,3%) пацієнтів II та 3 (10%) пацієнтів I груп. 6 (20%) осіб із першої, 7 (20%) з другої та 13 (19,7%) із третьої групи страждали на хронічну хворобу нирок.

Паління, як фактор ризику, було виявлено у пацієнтів кожної з наступним розподілом: в I групі 23 (34,8 %) пацієнти, у групі II - 11 (31,4%) пацієнтів, а в групі III - 7 (23,3%) пацієнтів були курцями. Алкоголем зловживали 5 (7,6%) пацієнтів із третьої та 1 (2,9%) особа з другої групи. Жоден пацієнт I групи не мав цієї шкідливої звички.

При цьому обтяжений сімейний анамнез по ІХС мали по 16 осіб першої та другої груп (53,3% і 45,7% відповідно) та 27 (40,9%) обстежених третьої групи (таб.2.1).

Таблиця 2.1. Анамнестичні дані та фактори ризику

Параметр	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-рівень
Вік, років	60,53 ± 1,77	64,31 ± 1,62	63,0 ± 1,14	0.39
Чоловіки, %	30%	68,6%	78,8%	0.0001
ІМТ, кг/м ²	31,74 ± 1,09	29,76 ± 0,77	30,71 ± 0,62	0.432
Типова стенокардія в анамнезі, осіб (%)	0	10 (28,6%)	33 (50%)	0.0001
Інсульт в анамнезі, осіб (%)	3 (10%)	5 (14,3%)	12 (18,2%)	0.576
Зловживання алкоголем, осіб (%)	0	1 (2,9%)	5 (7,6%)	0.219
Паління, осіб (%)	7 (23,3%)	11 (31,4%)	23 (34,8%)	0.529
Обтяжений сімейний анамнез, осіб (%)	16 (53,3%)	16 (45,7%)	27 (40,9%)	0.523

По п'ять пацієнтів I та II групи (16,7% та 14,3% відповідно) та 4 (6,1%) пацієнти III групи хворіли на різні форми та варіанти фібриляції передсердь.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) було діагностовано у 9 (13,6%) пацієнтів третьої, 7 (23,3%) - першої та 1 (2,9%) особи другої групи. На захворювання щитоподібної залози без порушення функції хворіли по 10 пацієнтів першої та третьої груп (33,3% та 15,2% відповідно) та 8 (22,9%) осіб із групи II. Еутиреоз було підтверджено на догоспітальному етапі.

Цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози було виявлено у 20 (30,3%) пацієнтів групи III, 7 (20%) пацієнтів групи II та 4 (13,3%) пацієнтів групи I.

На артеріальну гіпертензію різної стадії та ступеню страждали 100% пацієнтів у всіх групах (таб 2.2.)

Таблиця 2.2. Супутні захворювання

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-рівень
Хронічна хвороба нирок, осіб (%)	6 (20%)	7 (20%)	13 (19,7%)	0.999
Фібриляція передсердь, осіб (%)	5 (16,7%)	5 (14,3%)	4 (6,1%)	0.215
ХОЗЛ, осіб (%)	7 (23,3%)	1 (2,9%)	9 (13,6%)	0.049
Захворювання щитоподібної залози, осіб (%)	10 (33,3%)	8 (22,9%)	10 (15,2%)	0.127
Цукровий діабет/порушення толерантності, осіб (%)	4 (13,3%)	7 (20%)	20 (30,3%)	0.388
Артеріальна гіпертензія, осіб (%)	30 (100%)	35 (100%)	66 (100%)	1.0

Примітка : ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень.

У жодного пацієнта першої групи не спостерігалось явищ СН, який був проаналізований за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA).

У другій групі 9 (25,7%) осіб було віднесено до I класу СН за NYHA, 18 (51,4%) пацієнтів отримали клас NYHA II та 8 (22,9%) пацієнтів належали до NYHA III. У третій групі 13 (19,7%) осіб було віднесено до першого класу СН за NYHA, 37 (56,1%) осіб отримали клас NYHA II та 16 (24,2%) осіб належало до NYHA III. Порівняння пацієнтів проведено в II та III групах і вірогідної різниці між ними не виявлено. Результати представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3. Клас серцевої недостатності за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-рівень
NYHA I, осіб (%)	-	9 (25,7%)	13 (19,7%)	0.49*
NYHA II, осіб (%)	-	18 (51,4%)	37 (56,1%)	0.68*
NYHA III, осіб (%)	-	8 (22,9%)	16 (24,2%)	0.87*

Примітка : * порівняння класу NYHA проведено між II та III групами

На момент госпіталізації та включення у дослідження більшість пацієнтів вже отримували медикаментозне лікування, що було призначено на догоспітальному етапі. Зокрема, терапію препаратами групи статинів приймали 13 (43,3%) обстежених групи I, 25 (71,4%) осіб групи II та 57 (86,4%) пацієнтів групи III. Загалом 4 різних представники гіполіпідемічні препаратів було призначено на догоспітальному етапі, а саме : симвастатин, аторвастатин, розувастатин та пітувастатин. Розподіл між представниками з групи статинів був наступний. Див. рисунок 2.3.

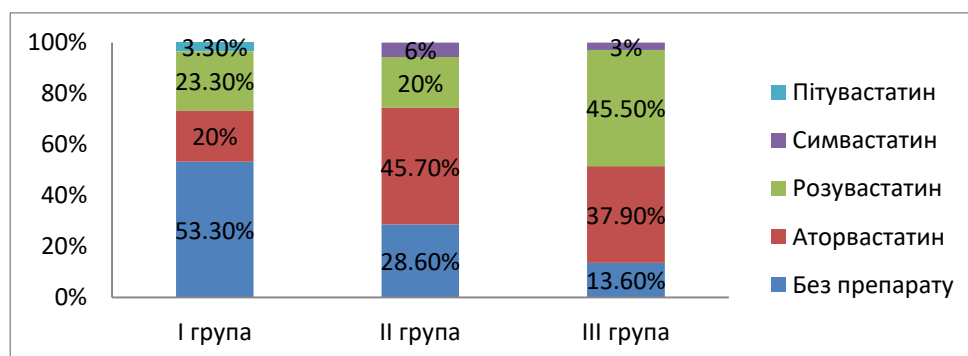


Рисунок 2.3. Розподіл гіполіпідемічних препаратів в групах

Блокатори β -адренорецепторів приймали 17 осіб з першої та другої групи (56,7% та 48,6% відповідно) та 49 (74,2%) пацієнтів групи III. Лікування антагоністами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) проходили 16 (53,3%) обстежених I групи, 23 (65,7%) пацієнти II групи та 52 (78,8%) пацієнти групи III. Антагоністи кальцію приймали 8 (26,7%), 10 (28,6) та 19 (28,8%) пацієнтів у кожній з трьох груп відповідно. Лікування препаратами групи нітратів проходили 3 (10%) пацієнта I, 8 (22,9%) пацієнтів II та 23 (34,8%) пацієнта III груп (таб. 2.4.)

Таблиця 2.4. Прийом медикаментозних середників

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Статини, осіб (%)	13 (43,3%)	25 (71,4%)	57 (86,4%)	0.0001
Прийом β -блокаторів, осіб (%)	17 (56,7%)	17 (48,6%)	49 (74,2%)	0.03
Прийом антагоністів РААС, осіб (%)	16 (53,3%)	23 (65,7%)	52 (78,8%)	0.04
Прийом антагоністів кальцію, осіб (%)	8 (26,7%)	10 (28,6%)	19 (28,8%)	0.98
Прийом нітратів, осіб (%)	10% (3)	22,9% (8)	34,8% (23)	0.01

Примітка : РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Антитромбоцитарну терапію ацетилсаліциловою кислотою приймали 16 (53,3%) пацієнтів I групи, 24 (68,6%) пацієнти II групи та 49 (74,2%) осіб із групи III, а клопідогрелем - 1 (3,3%) особа I групи, 14 (40%) пацієнтів II та 36 (54,5%) осіб групи III. НОАК приймали 2 (6,7%) пацієнти з I групи та по 1 особі в II та III групі (2,9% та 1,5% відповідно). Лікування варфарином на момент приєднання до дослідження не приймав жоден пацієнт з I групи, 1 (2,9%) пацієнт з II групи та 2 (3%) пацієнтів з III групи (таб. 2.5.)

Таблиця 2.5. Антитромбоцитарні та антикоагулянтні середники.

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Прийом ацетилсаліцилової кислоти, осіб (%)	53,3% (16)	68,6% (24)	74,2% (49)	0.023

Прийом клопідогрелю, осіб (%)	3,3% (1)	40% (14)	54,4% (36)	0.0001
Прийом варфарину, осіб (%)	0	2,9% (1)	3% (2)	0.046
Прийом НОАК, осіб (%)	6,7% (2)	2,9% (1)	1,5% (1)	0.246

Неоднорідною виявилася структура прийому сечогінних засобів. Так, в I-й групі 4 (13,3%) пацієнти приймали тіазидні діуретики, 3 (10%) - петльові та ніхто не приймав антагоністів альдостерону. З іншого боку, в групі II тіазидні діуретики вживало 3 (8,6%) пацієнтів, петльові – 2 (5,7%) та антагоністи альдостерону – 4 (11,4); в III групі 2 (3%) – тіазидні діуретики, 7 (10,6%) – петльові сечогінні засоби та 10 (15,2%) – антагоністи альдостерону (таб.2.6.)

Таблиця 2.6. Прийом сечогінних препаратів.

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Тіазидні діуретики, осіб (%)	13,3% (4)	8,6% (3)	3% (2)	0.058
Антагоністи альдостерону, осіб (%)	0	11,4% (4)	15,2 (10)	0.04
Петльові діуретики, осіб (%)	10% (3)	5,7% (2)	10,6% (7)	0.728

Аналіз ураження вінцевих артерій в II та III групах.

Всім пацієнтам була проведено КВГ та проаналізовано всі артерії для II та III груп. Нами було виявлено, що в басейні лівої вінцевої артерії (ЛВА) вірогідно вирізнялися кількість пацієнтів з ураженням стовбура та проксимальної частини ЛВА з $p = 0.005$ та $p = 0.003$ відповідно. У групі II не було жодного пацієнта з ураженням стовбура ЛВА та 10 (28,6%) пацієнтів мали ураження проксимального відділу, в той час, як в групі III 13 (19,7%) та 39 (59,1%) пацієнтів мали ураження в цих артеріях. Результати представлені на рис. 2.4.

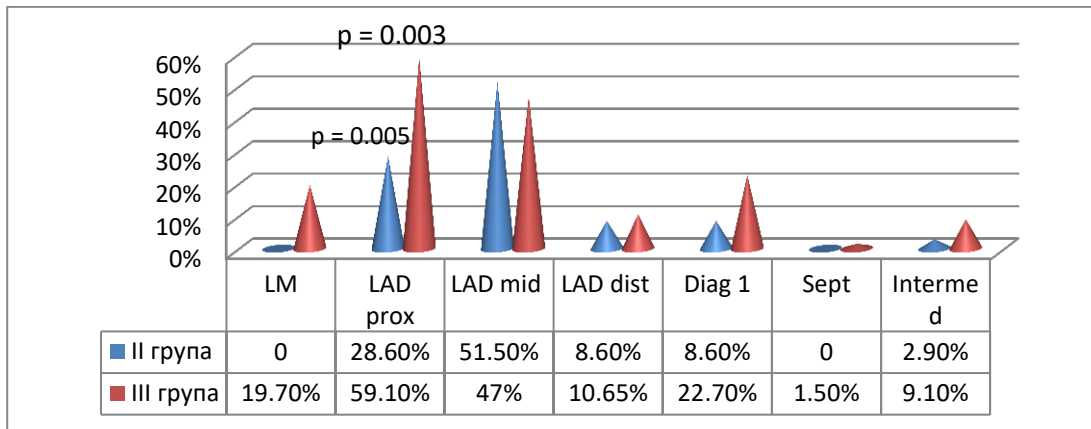


Рисунок 2.4. Порівняння уражень в басейні лівої вінцевої артерії в II та III групах.

Примітка : LM – стовбур лівої вінцевої артерії, LAD - ліва передня низхідна артерія (ЛПНА), LAD prox - проксимальна частина ЛПНА, LAD mid – середня частина ЛПНА, LAD dist - дистальна частина ЛПНА, Diag 1 – перша діагональна гілка, Sept – септальна гілка, Intermed - проміжна гілка.

При аналізі уражень в басейні огинаючої артерії виявлено, що 5 (14,5%) пацієнтів II групи мали ураження лише у лівій огинаючій артерії, в той час, як інші гілки в даному басейні не були уражені. Пацієнти III групи не мали ураження лише в лівій задньо - латеральній артерії з різним ступенем ураження інших гілок. Результати представлені на рис. 2.5.

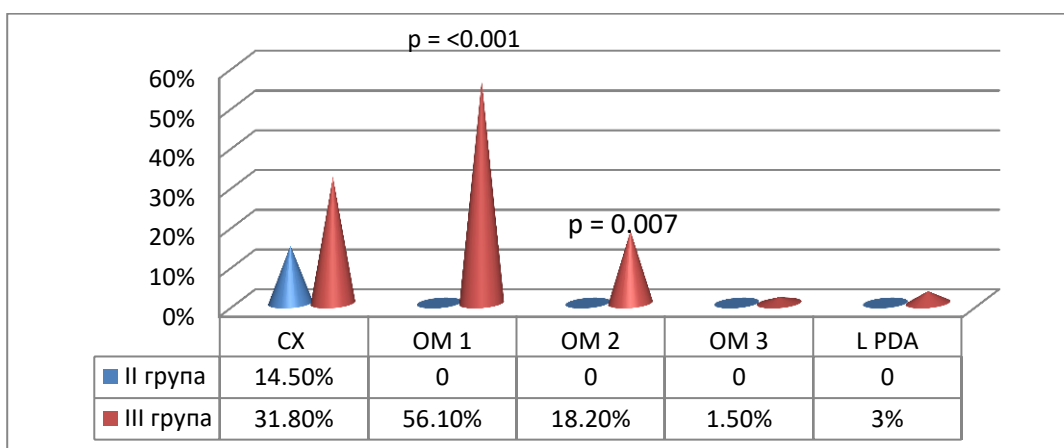


Рисунок 2.5. Порівняння уражень в басейні огинаючої гілки лівої вінцевої артерії в II та III групах.

Примітка : CX - ліва огинаюча артерія, OM 1 – перша гілка гострого краю, OM 2 – друга гілка гострого краю, OM 3 - третя гілка гострого краю, L PLA - ліва задньо - латеральна артерія, L PDA - ліва задня низхідна артерія.

Ураження в басейні правої вінцевої артерії (ПВА) вірогідно різнився поміж груп. 7 (20%) та 3(8,6%) пацієнтів II групи мали ураження в середній та дистальній частині ПВА відповідно. Всі інші гілки не були уражені. Пацієнти III групи мали ураження у всіх гілках даного басейну. Результати представлені на рис. 2.6.

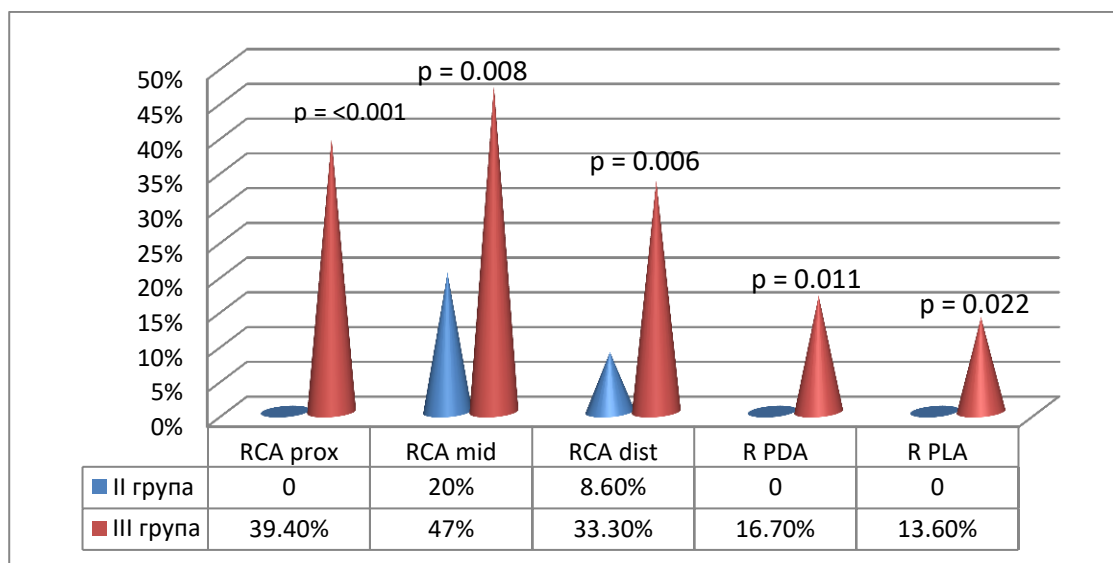


Рисунок 2.6. Порівняння уражень в басейні правої вінцевої артерії в II та III групах.

Примітка : RCA - права вінцева артерія (ПВА), RCA prox - проксимальна частина ПВА, RCA mid - середня частина ПВА, RCA dist – дистальна частина ПВА, R PDA - права задня низхідна артерія, R PLA - права задньо - латеральна артерія.

2.2 Методи дослідження

Усім пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження, а саме : збір даних анамнезу та скарг, фізикальний огляд з подальшим проведенням лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Європейськими

рекомендаціями по діагностиці та лікуванню пацієнтів з хронічним коронарним синдромом [113].

2.2.1 Антропометричне дослідження.

Індекс маси тіла було розраховано за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$, кг/м^2 .

Згідно з рекомендаціями ІМТ в межах 18,5-24,9 кг/м^2 відповідав нормальним показникам маси тіла, 25,0 - 29,9 кг/м^2 – надлишкова вага. ІМТ 30,0 кг/м^2 і вище – ожирінням з подальшим поділом за ступенем [113]. І ступінь ожиріння - 30,0-34,9 кг/м^2 , II ступінь – 35-39,9 кг/м^2 , III ступінь – вище 40,0 кг/м^2 .

Площа поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою Дюбуа:

$$ППТ = 0,007184 \times \text{зріст (см)}^{0,725} \times \text{маса (кг)}^{0,425}.$$

2.2.2 Оцінка серцево-судинного ризику з використанням різних шкал.

Для оцінки 10 річного ризику фатальних та нефатальних серцево-судинних подій було використано 3 різні шкали:

1. HeartScore – шкала Європейської Асоціації Кардіологів, в якій для обчислення використовуються такі показники, як вік, стать, систолічний артеріальний тиск, загальний холестерин, ЛПВЩ та паління. ЛПНЩ не є обов'язковим показником для обчислення, але їх контроль необхідний згідно з чинними рекомендаціями [114]

2. Framingham Risk Score - була вперше розроблена на основі даних, отриманих від Фрамінгемського дослідження. Для обчислення використовуються наступні дані : вік, стать, загальний холестерин, систолічний артеріальний тиск, паління [115].

3. ASCVD Risk Estimator Plus – шкала Американського Коледжу Кардіологів, для розрахування якої необхідна найбільша кількість показників, а саме : вік, стать, раса, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, загальний

холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, наявність діабету, паління, прийом медикаментозних середників (антигіпертензивні, статини, аспірин) [116].

2.2.3 Дослідження гематологічних та біохімічних показників в циркулюючій крові.

Від кожного суб'єкта були отримані зразки венозної крові, які перед тестуванням центрифугували протягом 10 хвилин на швидкості 3000 обертів за хвилину до відділення плазми від формених елементів (супернатант). Загальний аналіз крові включав дослідження кількості лейкоцитів (WBC), нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еритроцитів (RBC), тромбоцитів (PLT), а також визначення рівня гемоглобіну (Hb) та гематокриту проводилися за допомогою гематологічного аналізатора ABX Pentra 60 C+ («HORIBA ABX» - Монпельє, Франція).

Методи вимірювання та розрахунку :

- для лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів та базофілів використовувався кондуктометричний метод (зміна імпедансу)
- для гемоглобіну – спектрофотометрів
- для гематокриту – цілочислове інтегрування
- для лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів – імпедансний та світлорозсіяння.

Для клінічного аналізу крові та аналізу ШОЕ у кожного пацієнта брали зразки венозної крові, які відбирали в пробірки для крові, що містять етилендіамінтетраоцтову кислоту або цитрат. Метод визначення – Вестергрена.

Біохімічний аналіз (загальний білок, С-реактивний білок (СРБ), глюкоза крові натще, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), сечовина крові, креатинін, загальний білірубін, кальцій (Ca), калій (K), натрій (Na), тригліцериди натщесерце, загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) проводили за допомогою хімічного аналізатора AU 480 (Beckman Coulter - Брі, Каліфорнія,

США). Всі випробування проводилися відповідно до інструкцій виробників та із застосуванням таких методів як спектрофотометрія та потенціометрія. Аналітичні методи, які застосовувалися при вимірюванні : колориметрія, турбідиметрія, латекс аглютинація, гомогенний імуноаналіз та непрямий ISE аналіз.

Рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) аналізували за допомогою ферментно-флюоресцентного аналізу на автоматичному аналізаторі miniVIDAS® (bioMerieux – Craponne, Франція).

Зразки для коагуляційних досліджень, які включали протромбіновий індекс (ПТИ) та міжнародне нормалізаційне відношення (INR) досліджували за допомогою апарата Thrombotimer 4 (Behnk Elektronik – Norderstedt, Німеччина).

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

$GFR \text{ в мл/хв на } 1,73 \text{ м}^2 = 175 \times \text{SerumCr}^{-1.154} \times \text{вік}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (якщо пацієнт темношкірий)} \times 0.742 \text{ (якщо пацієнт жіночої статі)}$

де SCr – креатинін сироватки крові, mg/dL.

Частина супернатанта була перенесена в пробірки типу «епендорф» та зберігалася у кальвінаторі із температурою -76°C , потім – при -20°C . Повторне розморожування чи заморожування даних зразків не допускалось.

2.2.4. Вимірювання експресії мікроРНК

Вимірювання експресії мікроРНК проводилося на ампліфікаторі BioRad iCycler PCR Detection System. Процес включав підготовку зразків сироватки, їх центрифугування та виділення РНК за допомогою набору Рібо-ПРЕП («Амплі-Сенс»). Після лізису та очищення РНК, зразки піддавалися поліаденілюванню та синтезу 1st-strand cDNA з використанням набору miRNA 1st-Strand cDNA Synthesis Kit («Agilent Technologies»). Кількісна ПЛР проводилася з

використанням SybrGREEN 1 і специфічних праймерів для мікроРНК (miR-27a, miR-29a, miR-122, miR-39-p).

2.2.5 Вимірювання концентрації окисненого (oxydized – GSSG) та відновленого (reduced – GSH) глутатіону

Для оцінки вмісту GSH/GSSG у сироватці крові використовували стандартну процедуру. Зразки змішували зі забуференим формальдегідом, додавали фосфатний-ЕДТА буфер та о-фталальдегід, інкубували в темряві, після чого вимірювали флуоресценцію на спектрофлуорометрі Thermo Scientific Varioskan Flash. Для визначення GSSG використовували 0,1 М NaOH замість фосфатного буфера. Калібрувальну криву будували на основі серій концентрацій GSH і GSSG (1–1000 мкМ).

2.2.6 Трансторакальна ехокардіографія

ЕхоКГ виконувалася кожному пацієнту натще на ультразвуковому діагностичному апараті Vivid iQ (виробник GE Healthcare, США) з електрокардіографічною синхронізацією фазованим датчиком з частотою 2- 4 МГц за стандартним протоколом. Результати були збережені на апараті та на цифрових носіях. За даними двовимірної ЕхоКГ були отримані наступні показники : кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систолічний розмір (КСР), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП), товщина задньої стінки (ЗС), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), фракція викиду (ФВ), фракційне скорочення (ФС), серцевий викид (СВ), ударний об'єм (УО), дистанція від краю передньої стулки мітрального клапана до МШП в діастолу (EPSS), тиск в правих відділах серця (р ТК), максимальна швидкість на тристулковому клапані по зворотному потоку (V TR), індексований показник об'єму лівого передсердя (Vi ЛП), глобальна поздовжня деформація (ГПД); інтегральні показники, такі як індекс глобальної функції

лівого шлуночка (ІГФЛШ) та фракційне міокардіальне вкорочення (ФМВ) визначалися за формулами :

$$\text{ІГФЛШ} = (\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) / \text{міокардіальний об'єм (МО)} \times 100. \text{ МО (мл)} \\ = 0.8 \times ([\text{КДРЛШ} + \text{МШП} + \text{ЗС}]^3 - \text{КДР ЛШ}^3) + 0.6.$$

ФМВ= (ударний об'єм ЛШ/глобальний об'єм ЛШ) * 100, де глобальний об'єм ЛШ визначався як сума середнього об'єму порожнини ЛШ $[(\text{КДО ЛШ} + \text{КСОЛШ}) / 2]$ та об'єму міокарда.

Оскільки маса ЛШ розраховується як добуток об'єму міокарда ЛШ та щільності міокарда (1,05 г/мл), об'єм міокарда вираховували перед розрахунком маси. Таким чином, відповідне значення ІГФЛШ виражалось у відсотках.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) було розраховано за формулою згідно з рекомендаціями Американського Товариства Ехокардіографії [117]. ММЛШ (в грамах) обчислювали за даними ехокардіографічного дослідження в В-режимі :

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР ЛШ} + \text{ЗСЛШд} + \text{МШПд})^3 - (\text{КДР ЛШ})^3]) + 0,6$$

де КДР ЛШ - кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

ЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу;

МШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Індексовану ММЛШ (ІММЛШ) визначали шляхом поділу маси міокарда на площу поверхні тіла.

Гіпертрофію ЛШ визначали при ІММЛШ більший ніж 95 г/м² для жінок, та більше ніж 115 г/м² для чоловіків.

Визначення діастолічної дисфункції ЛШ проводилося на основі рекомендації Американського товариства ехокардіографії (ASE) та Європейської Асоціації кардіоваскулярної візуалізації (EACVI) 2019 року [119]. Даний алгоритм включає оцінку наступних параметрів :

- Е/е'середнє (>14)

- е' септальне (< 7 см/с) або е' латеральне (< 10 см/с)
- максимальна швидкість на тристулковому клапані по зворотному потоку ($V_{TR} > 2,8$ м/с)
- індексований показник об'єму лівого передсердя ($V_i \text{ ЛП} > 34$ мл/м²)

Якщо $< 50\%$ із наведених показників позитивні, діастолічна функція ЛШ вважалася нормальною. 50% показників позитивні – проміжний варіант (невизначена діастолічна функція ЛШ). $> 50\%$ позитивних значень – наявність діастолічної дисфункції.

Алгоритм визначення діастолічної дисфункції подано на рисунку 2.7.

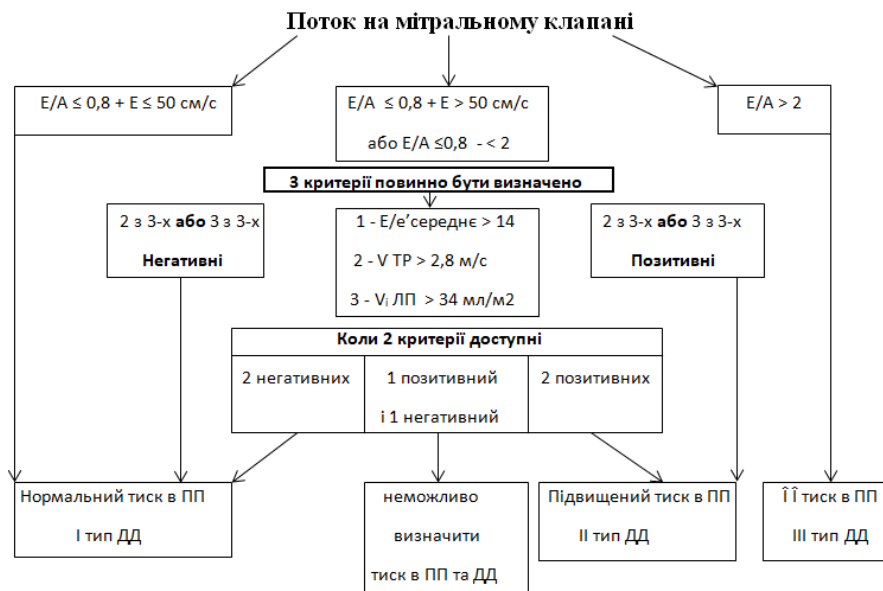


Рисунок 2.7. Алгоритм визначення діастолічної дисфункції ЛШ

Вимірювання потоку на мітральному клапані (трансмітральний потік) було проведено в 4-х камерній позиції з використанням імпульсної спектральної доплерографії. Пробний об'єм (1-3 міліметри) розташовується на кінцях стулок мітрального клапана з максимальною паралельністю потоку крові (кут між віссю Доплера та током крові через мітральний клапан не повинен перевищувати більше ніж 20°). Трансмітральний діастолічний потік складається зі швидкостей раннього (E) та пізнього (A) піків наповнення ЛШ (E/A). Приклад вимірювання показаний на рисунку 2.8 пацієнта Г., 45 років (2019 р.).

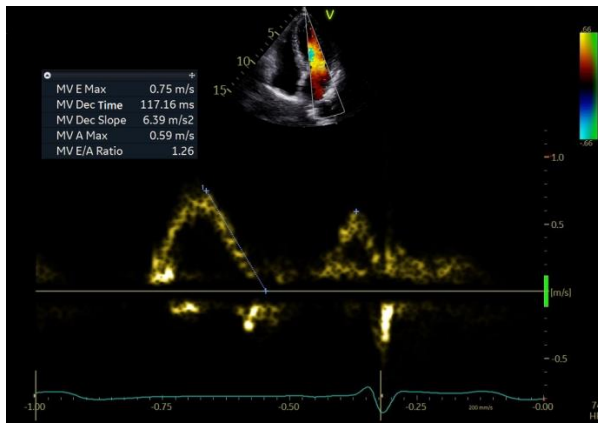


Рисунок 2.8. Трансмітральний діастолічний потік

Використовуючи режим тканинного Доплера було виміряно ранню діастолічну швидкість руху септального сегмента (e' септальне) та латерального сегмента (e' латеральне) фіброзного кільця мітрального клапана. Всі виміри робили тричі з подальшим отриманням середнього значення. Приклад вимірювання представлений на рисунку 2.9, що отримано від пацієнтки Б., 62 років (2019 р.).

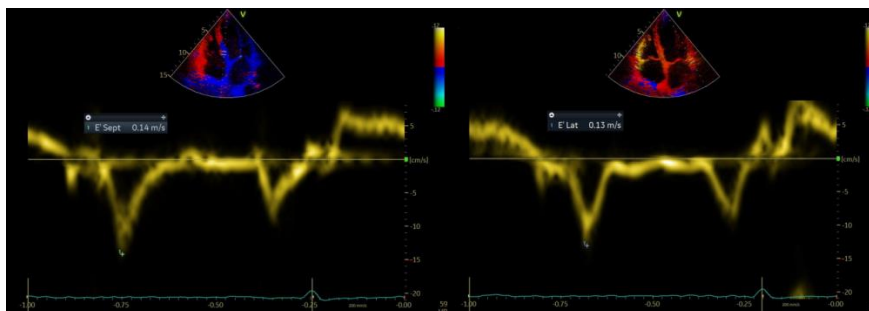


Рисунок 2.9. Вимірювання e' - септального та e' - латерального

E/e' середнє розраховується за формулою : $((E/e'_{\text{септальне}}) + (E/e'_{\text{латеральне}}))/2$. Розрахунок ведеться автоматично. Приклад вимірювання E/e' середнє представлені на рисунку 2.10, що отримані від пацієнта М., 55 років (2019 р.)

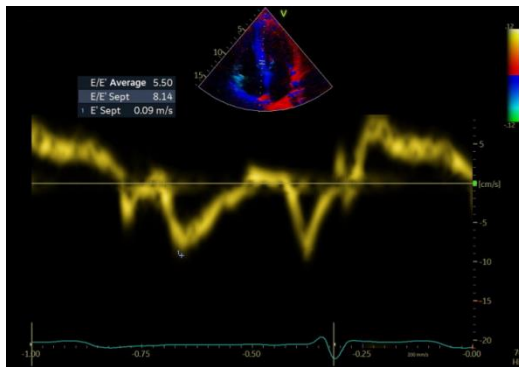


Рисунок 2.10. Вимірювання E/e' середнє

Вимірювання максимальної швидкості на тристулковому клапані по зворотному потоку (V_{TR}) проводиться в чотирьох камерній позиції з використанням постійно хвильової спектральної доплерографії з максимальною паралельністю регургітаційному потоку крові через тристулковий клапан. Гранично допустимі значення для оцінки діастолічної дисфункції $V_{TR} > 2,8$ м/с. Варто відзначити, що V_{TR} є відмінним сурогатним маркером для легеневої гіпертензії, але щодо визначення діастолічної дисфункції наявність легеневої гіпертензії може мати хибнопозитивні наслідки. Легенева гіпертензія може виникнути в результаті діастолічної дисфункції, але також може виникати й при інших патологічних станах, таких як захворювання мітрального клапана або патологія бронхо-легеневої системи. Крім того, V_{TR} досить часто може бути недоступною у 30–50% трансторакальних ехокардіограм, що обмежує повне застосування алгоритмів у значної частини пацієнтів. Таким чином, використання V_{TR} як значущого маркера діастолічної дисфункції є складним.

Приклад вимірювання V_{TR} показаний на рисунку 2.11, отриманих при ехокардіографічному обстеженні пацієнта Б., 46 років (2019 р.).

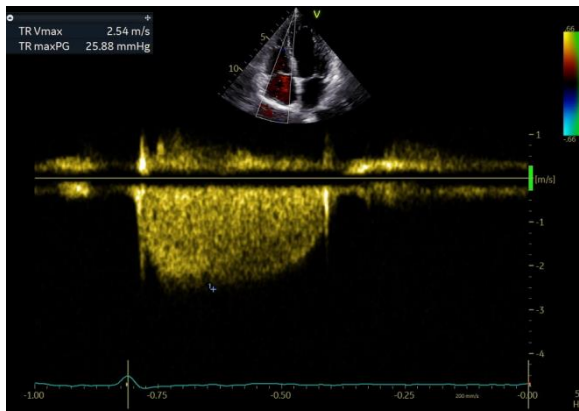


Рисунок 2.11. Вимірювання V TR

Для розрахунку об'єму лівого передсердя (ЛП) використовувалася як метод дисків, так і метод «площа-довжина» в чотирьох- та двокамерній позиції з апікального доступу, виключаючи з вимірювання вушко ЛП та легеневі вени. Вимірювання проводилось перед відкриттям мітрального клапана. Граничне значення об'єму ЛП для визначення діастолічної дисфункції є індексованим (розрахунок на ППТ) та становить 34 мл/м^2 як для чоловіків, так і для жінок. Приклад вимірювання показаний на рисунку 2.12, отриманих при ехокардіографічному обстеженні пацієнтки Ц., 67 років (2019 р.).

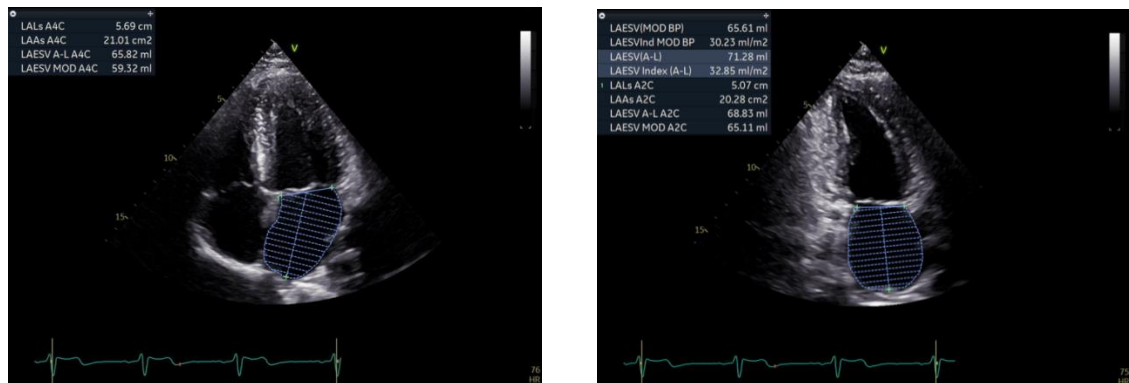


Рисунок 2.12. Вимірювання об'єму ЛП в 4-х та 2-х камерній проекціях

Спекл-трекінг ехокардіографія ЛШ.

З метою вивчення показників поздовжнього стрейну міокарда ЛШ використовувалися 3 позиції, які отримані з апікального доступу наприкінці систоли: 3-камерна, 4-камерна та 2-камерна з синхронізацією ЕКГ. Перед початком обрахування відмічалось закриття аортального клапана на основі даних

постійно хвильової спектральної доплерографії. Приклад представлено на рисунку 2.13

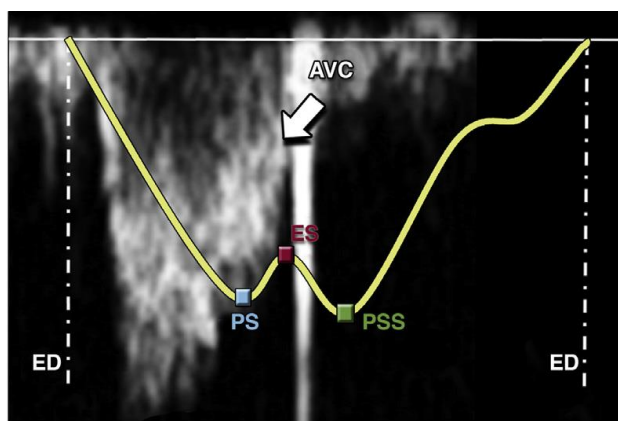


Рисунок 2.13. Схема аналізу кривих ГПД. ED – кінець діастоли, ES – кінцево-систолічний стрейн, виміряний під час закриття аортального клапана (AVC). PS- пік систолічної деформації, що визначається як позитивний або негативний пік під час систоли; PSS - постсистолічна деформація, будь-який більш негативний пік, ніж кінцева систолічна деформація після закриття аортального клапана. Крива деформації представлена жовтого кольору. Біла пунктирна лінія вказує час піка R на ЕКГ, який використовувався як сурогатний маркер кінця діастоли. Адаптовано автором на основі [118].

Трасування контурів ендокарда та епікарду проводилося автоматично з послідуною корекцією оператором. Запис 1-2 кінопетель проводився на синусовому ритмі з частотою кадрів від 60 до 90 в секунду. Зображення та кінопетлі були збережені в пам'яті ультразвукового діагностичного апарату Vivid iQ (виробник GE Healthcare, США). За допомогою встановленого програмного забезпечення проводилося опрацювання кожного з 3-х отриманих зображень кожної з позицій та поділом на 6 сегментів з отриманням кривих деформації та швидкості деформації. Окремо при побудові діаграми автоматично вираховувався апікальний сегмент.

Картування сегментів показано на прикладі пацієнта М., 55 років (2019 р.) з відсутнім ураженням вінцевих судин за даними КВГ (рисунки 2.14, 2.15, 2.16, 2.18).

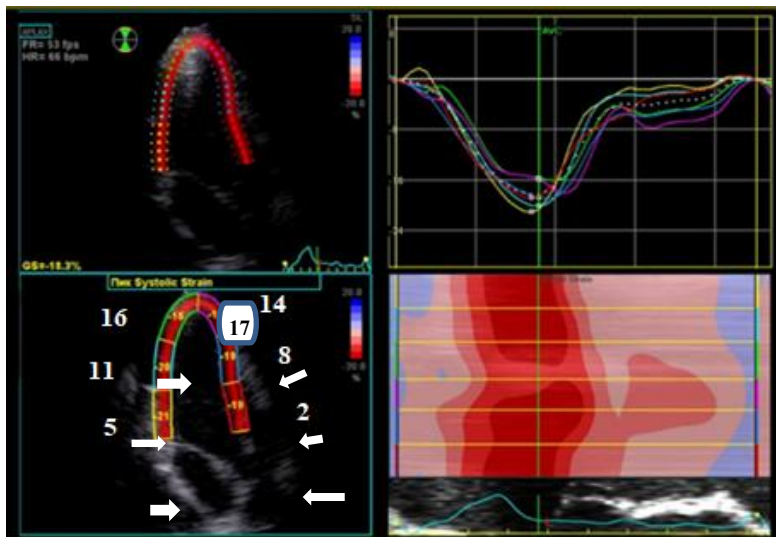


Рисунок 2.14. Картування деформації, 3С (APLAX). Автоматичний розподіл ЛШ на 6 сегментів та графік повздовжньої деформації. 5- базальний нижньо-боковий; 11- середній нижньо-боковий; 16 – апікальний боковий; 17 – апікальний; 14 – апікальний перетинковий; 8 –середній передньо-перетинковий; 2 – базальний передньо-перетинковий (розроблено автором).

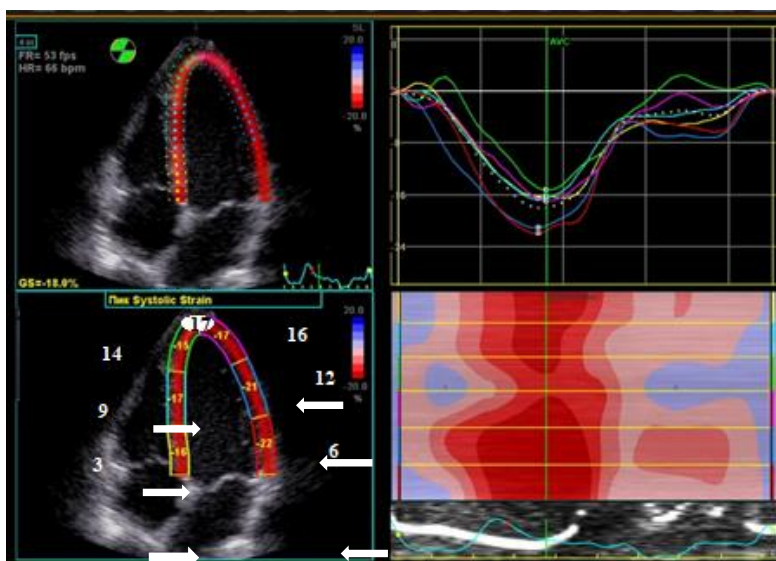


Рисунок 2.15. Картування деформації, 4С. Автоматичний розподіл ЛШ на 6 сегментів та графік повздовжньої деформації. 3 – базальний нижньо-перетинковий; 9 – середній нижньо-перетинковий; 14 –апікальний перетинковий, 17 – апікальний; 16 – апікальний боковий; 12 – середній передньо-боковий; 6 – базальний передньо-боковий (розроблено автором).

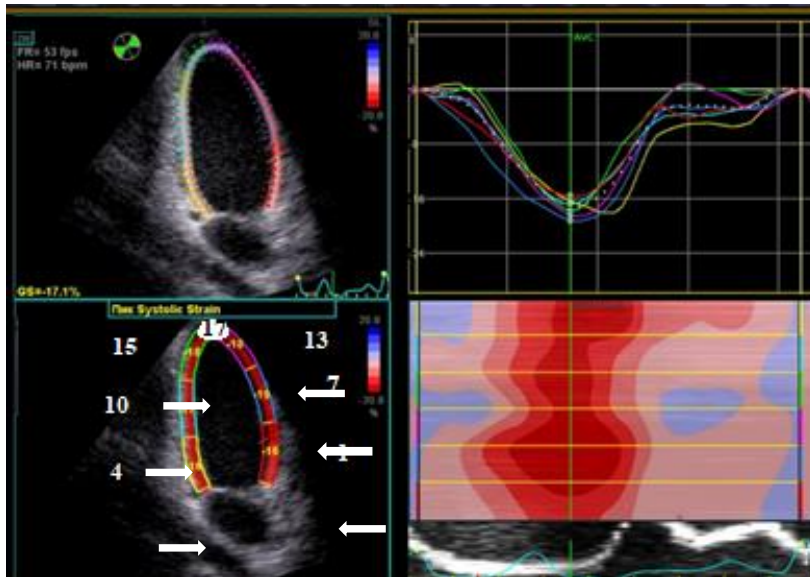


Рисунок 2.16. Картування деформації, 2С. Автоматичний розподіл ЛШ на 6 сегментів та графік повздовжньої деформації. 4- базальний нижній; 10- середній нижній; 15 – апікальний нижній; 17 – апікальний; 13 - апікальний передній; 7 – середній передній; 1 – базальний передній (розроблено автором).

Результатом дослідження була побудова 17 сегментної моделі ЛШ (рисунок 2.17) з обрахунком середнього значення ГПД, яка виражається у відсотках з від'ємним значенням (відсоткова зміна розміру в порівнянні з вихідним)

Нормальні значення для ГПД залежно від марки ультразвукового обладнання становить від -17,3 до -21,5%.

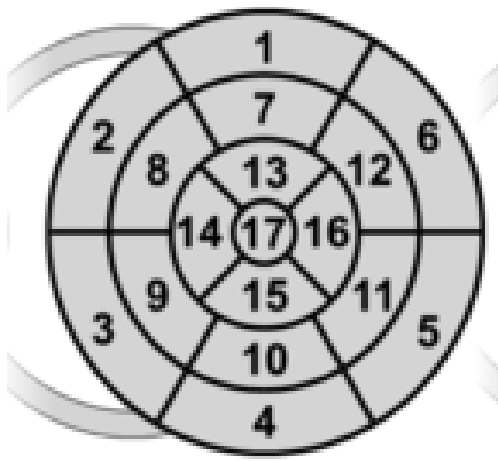


Рис 2.17. 17-ти сегментна модель ЛШ. Складено на основі [120]

Базальні сегменти : 1- передній, 2 –передньо-перетинковий, 3 – нижньо-перетинковий, 4- нижній, 5- нижньо-боковий, 6 – передньо-боковий **Середні сегменти** : 7 - передній, 8 –передньо-Перетинковий, 9 – нижньо-перетинковий, 10- нижній, 11- нижньо-боковий, 12 – передньо-боковий **Верхівкові сегменти** : 13 - передній, 14 –перетинковий, 15 - нижній, 16 – боковий, 17 – верхівка.

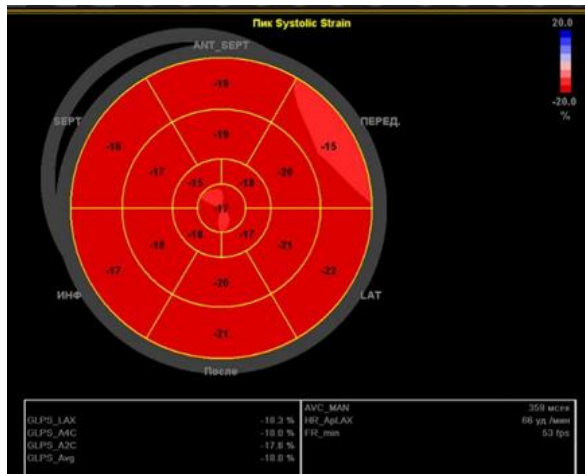


Рис 2.18. Значення ГПД в кожному сегменті з обрахуванням середнього значення (GLS average)

Фактори, які можуть впливати на величину стрейну.

1. Раса, вік та гендерна різниця.

Досліджуючи здорових суб'єктів було визначено, що нормальною величиною ГПДЛШ для здорових осіб варто вважати величину – 18 % та нижче [121], водночас у великому метааналізі виявлено дещо вищу величину ГПДЛШ (-21%) [122].

У проспективному багатоцентровому дослідженні NORRE [123] на 549 здорових особах, з яких 227 осіб становили чоловіки, а 322 – жінки, було вивчено як вікові, так і гендерні особливості ГПДЛШ. Виявлена різниця у нормальних величинах даного параметру у чоловіків та жінок : середнє значення ГПДЛШ у чоловіків було $-21.7 \pm 2.5\%$, в той час, як у жінок – $-23.0 \pm 2.7\%$. В цьому ж дослідженні показано, що цей показник знижується з віком у жінок. В підгрупах

згідно з віком (20–40, 40–60 та ≥ 60 років) ГПДЛШ був вище у жінок ніж у чоловіків відповідно.

2. Гемодинамічні фактори

Частота серцевих скорочень (ЧСС). У здорових осіб відбувається збільшення показників ГПДЛШ при збільшенні ЧСС [124]. В той же самий час при таких ускладненнях, як інфаркт міокарда, збільшенні ЧСС не тільки впливає на зміну величини даного параметра, а і на проноз [125].

В роботі D. Burkhoff виявив значущу кореляцію між перед та постнавантаження на величину ГПДЛШ [126]. Так, прикладом може бути зниження величини стрейну при збільшенні постнавантаження у пацієнтів з аортальним стенозом при збереженій ФВ ЛШ [127].

3. Серцево-судинні фактори ризику та їх вплив на ГПДЛШ

Підвищені цифри артеріального тиску асоціюються зі зниженими показниками стрейну [128]. Ожиріння пов'язано зі зменшенням даної величини при відсутності інших супутніх захворювань. ГПДЛШ покращується після бариатричних втручань [129]. Зниження цього показника виявлено у дітей та підлітків з дисліпідемією при відсутності інших факторів серцево-судинного ризику та вроджених аномалій в порівнянні з групою контролю [130]. Також, навіть незначні зниження ГПДЛШ незалежно асоціюється із підвищенням ризику виникнення СН упродовж життя у старшому віці [131].

Технічні особливості.

Надійність отримання правильних показників ГПДЛШ залежить від якості зображення, яке було отримано в 3-х позиціях. Обов'язковою умовою є frame rate від 40 до 80 Hz, оптимальна візуалізація верхівки ЛШ (уникаючи foreshortened images), правильне розміщення точок по лінії ендокарда при корекції контурів 6 сегментів для кожної з 3-х позицій. Невірне розташування орієнтирних точок призводить до хибних результатів. Таким чином, досвід ехокардіографіста, що

виконує GLS є одним з ключових для отримання коректного результату та може значно допомогти у постановці діагнозу, оцінці лікування.

2.2.7 Коронаровентрикулографія

КВГ проводили на агіографічній установці Artis Zee biplane (SIEMENS, Німеччина) за стандартною методикою трансрадіальним або трансфеморальним доступом. Ступінь стенозу вінцевих артерій вказаний у відсотку (%) від максимальної площі діаметра просвіту судини. Залежно від кількості уражених артерій басейну однієї чи більше з трьох основних гілок, виділяли, відповідно, одно-, дво- та трьох судинні ураження. Критерієм гемодинамічно значущого стенозу є звуження внутрішнього діаметра $\geq 70\%$ у правій вінцевій артерії (ПВА), передній міжшлуночковій артерії (ПМША) та огинаючій гілці (ОГ) лівої вінцевої артерії (ЛВА) або $\geq 50\%$ стовбура ЛВА. Хронічна оклюзія – це 100% стеноз в одній із трьох основних судин серця. Ступінь ураження коронарних артерій додатково оцінювався за шкалою Syntax Score I

Syntax Score I – це шкала, яка була створена за даними дослідження SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery – узгодженість ЧКВ з імплантацією стентів TAXUS та кардіохірургічним втручанням). Дослідження SYNTAX присвячене порівнянню реваскуляризації міокарда з використанням артеріальних шунтів та стентуванням вінцевих артерій стентами з лікарським покриттям TAXUS в групах високого ризику зі стенозом стовбура лівої вінцевої артерії та 3-х судинним ураженням вінцевих артерій. Підрахунок балів за даною шкалою проводиться в декілька етапів : 1-й етап – визначення типу вінцевого кровотоку (рисунок 2.19).

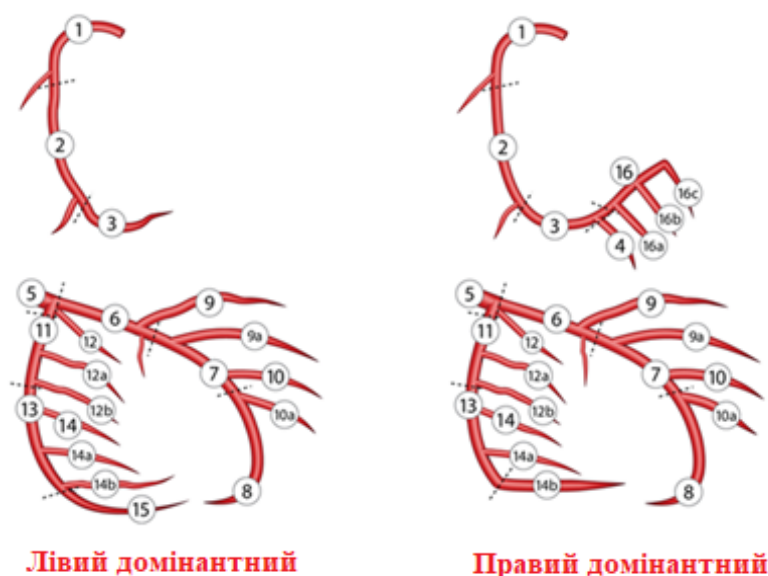


Рисунок 2.19. Визначення типу вінцевого кровотоку з подальшим визначенням сегментарного ураження в кожному з сегментів. Джерело [132].

На 2-му етапі оцінюють сегментарне ураження вінцевих артерій, яке впливає на сумарний бал, а кожному сегменту вінцевих артерій призначається ваговий коефіцієнт залежно від його розташування і складає від 0,5 (за дистальні сегменти) до 6 (за стеноз стовбура ЛВА при лівому типі). 3-й етап – оцінка діаметра стенозу, а у випадку оклюзії, бали за її особливості. 4 та 5-й етапи оцінки три- й біфуркаційних стенозів. На 6-му – бал за аорто-остіальне ураження вінцевих артерій. 7-й – бали за наявність вираженої звивистості вінцевих судин. 8-10-й бали – визначення довжини стенозу, кальцифікації та наявності тромбозу. Останній етап – визначення дифузного ураження та звужених сегментів дистальніше стенозу, тобто, не менше 75% довжини артерії дистальніше стенозу має діаметр < 2 мм.

Сумарна кількість балів та результат.

Калькулятор SYNTAX Score дозволяє розділити пацієнтів на 3 групи ризику:

- група низького ризику з SYNTAX Score = 0-22 балів,
- група проміжного ризику SYNTAX Score = 23-32 балів,
- Група високого ризику SYNTAX Score > 32 балів.

Калькулятор SYNTAX Score визнаний незалежним предиктором віддалених великих кардіальних та цереброваскулярних подій в групі пацієнтів, які перенесли ЧКВ, але не коронарне шунтування. Він полегшує вибір оптимального методу лікування шляхом виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку несприятливих подій після ймовірного ЧКВ.

2.3 Методи математичної обробки результатів дослідження

Отримані дані були внесені в базу даних Microsoft Excel 2010. Подальший статистичний аналіз проводили за допомогою програм SPSS Statistics 20.0. Перевірка даних на нормальний розподіл проводилася за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса; при об'ємі вибірки менш як 50 використовувався тест Шапіро-Вілка. Дані були представлені як середні значення зі стандартним відхиленням ($M \pm m$) при умові нормального розподілу та як медіана з 25-м і 75-м квантилями ($Me (25;75\%)$).

При оцінюванні кількісних показників у групах з нормальним розподілом використовували тест Стюдента; при наявності більше ніж двох груп з нормальним розподілом – однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA.

Для оцінки значущості розбіжностей між незалежними вибірками були використані тести Пірсона χ^2 та Краскеля-Волліса.

Для оцінки співвідношення використовували коефіцієнт кореляції Спірмена та Пірсона.

Кореляційний взаємозв'язок Пірсона визначали за формулою :

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^m (y_i - \bar{y})^2}}$$

Де $\bar{x}$, $\bar{y}$ – вибіркові середні значення, x_i , y_i – пари значень, що порівнюються для об'єкта.

Для визначення коефіцієнта кореляції Спірмена, як непараметричну міру статистичної значущості між двома змінними, використовували наступну формулу:

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n (r(x)_i - \bar{r}(x))(r(y)_i - \bar{r}(y))}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (r(x)_i - \bar{r}(x))^2 \sum_{i=1}^n (r(y)_i - \bar{r}(y))^2}},$$

де $\bar{r}(x)$, $\bar{r}(y)$ – середні значення рангів у вибірках $r(x)_i$ та $r(y)_i$;

n - кількість парних значень у вибірці.

Статистичну значущість визначали за допомогою критерію $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

Результати власних досліджень та їх обговорення

3.1. Оцінка серцево-судинного ризику: шкали, гематологічні та біохімічні співвідношення.

Для кожного пацієнта було визначено серцево-судинний ризик за допомогою 3 різних шкал : the Heart Score (HS), Framingham Risk Score (FRS), ASCVD Risk Estimator Plus) з метою визначення оптимальної тактики лікування, враховуючи 10-річний ризик фатальних та нефатальних подій внаслідок серцево-судинних захворювань.

Відповідно до розрахунків за HS жодна з груп не мала пацієнтів, які належали до групи з низьким ризиком розвитку серцево-судинних подій. У I групі переважали пацієнти з помірним ризиком 16 (53,3%) пацієнтів. В II групі 18 (51,7 %) пацієнтів мали високий ризик. У групі III було 27 (41,4%) пацієнтів з високим ризиком і 28 (43,1%) пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних подій. Результати представлені на рисунку 3.1.

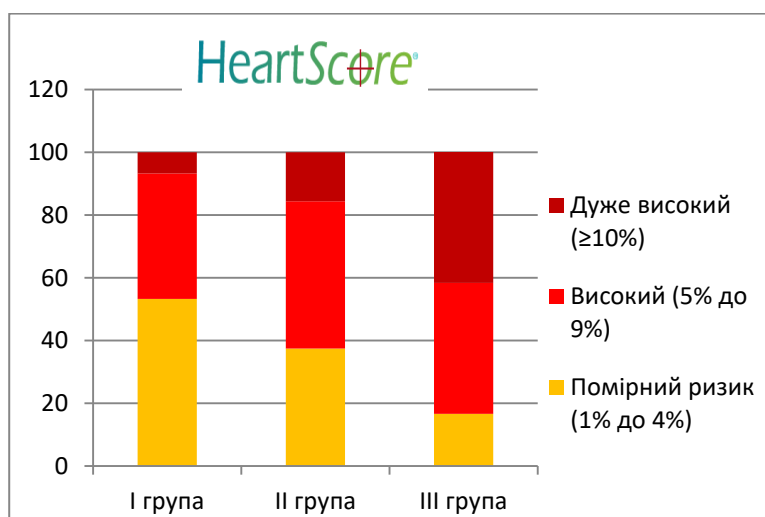


Рисунок 3.1. Розподіл пацієнтів за ступенем ризику по шкалі Heart Score

FRS мав різні результати в I групі й показав, що 22 (73,3%) пацієнти мали низький ризик. II група була представлена : 12 (34,5%) пацієнтів, 14 (41,4%)

пацієнтів і 8 (24,1%) пацієнтів з низьким, помірним та високим ризиком відповідно. У III групі було 27 (41,4%) пацієнтів із помірним ризиком і 21 (32,8%) пацієнт з високим ризиком. Результати представлені на рисунку 3.2.

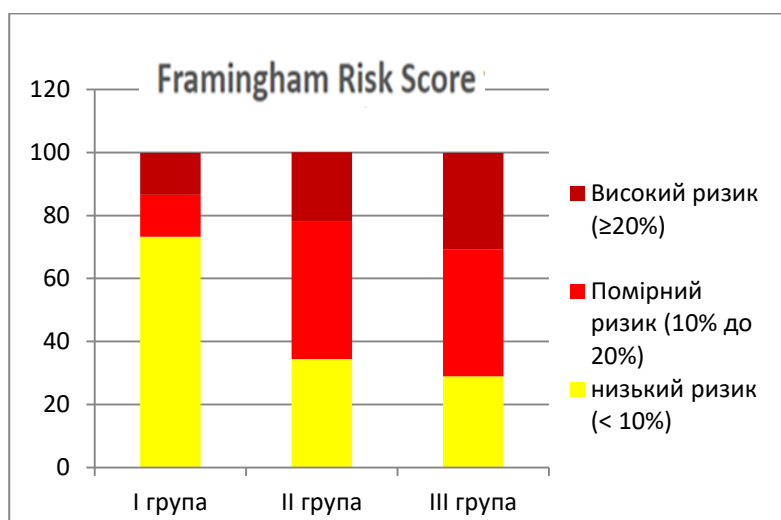


Рисунок 3.2. Розподіл пацієнтів за ступенем ризику по шкалі Framingham Risk Score

Шкала ASCVD Risk Estimator Plus показала наступні результати (рис 3.3.). 12 (41,4%) пацієнтів мали проміжний ризик в I групі. У групі II була кількість пацієнтів з високим ризиком становила 16 (46,7%) пацієнтів. У групі III була найбільша кількість пацієнтів з високим ризиком – 38 (58,5%).

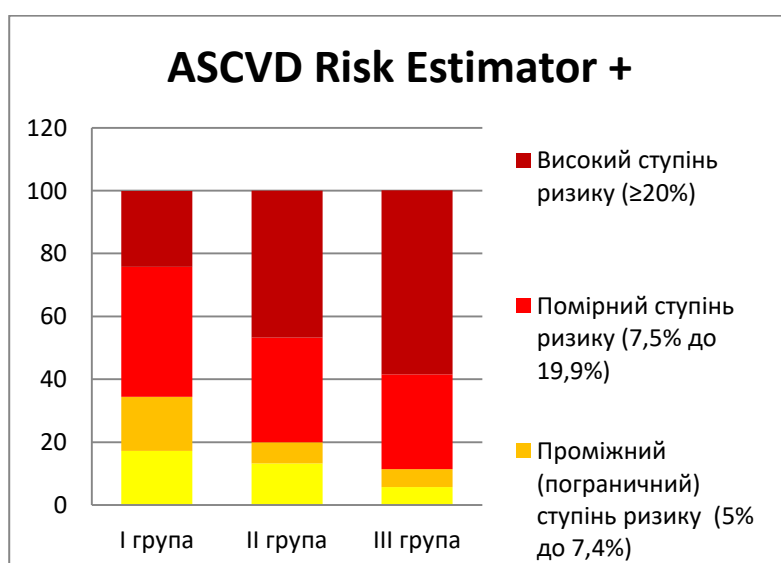


Рисунок 3.3. Розподіл пацієнтів за ступенем ризику по шкалі ASCVD Risk Estimator Plus

Усі шкали продемонстрували певні обмеження. Для HS 9 (6,9%) пацієнтів мали загальний холестерин нижче 3 ммоль/л, що стало причиною виключення. Для 7 (5,3%) пацієнтів причинами для виключення FRS були : вік (понад 79 років) та дуже низький загальний холестерин (нижче 2,5 ммоль/л). 19 (14,5%) пацієнтів були виключені з розрахованого ASCVD Risk Estimator Plus через вік, низький рівень загального холестерину та ліпопротеїни низької щільності.

Попри це, FRS показав найвищий відсоток низького ризику для пацієнтів, які не мали ІХС. При цьому HS виявила найбільшу кількість хворих у групі III з багатосудинним ураженням вінцевих артерій. Ці пацієнти мали високий і дуже високий ризик розвитку серцево-судинних подій (загалом 84,5%). ASCVD Risk Estimator Plus не має переваг серед інших шкал. Додатковим недоліком є те, що багато пацієнтів було виключено з розрахунку саме за цією шкалою (14,5%).

В сучасній клінічній практиці для всебічної оцінки стану пацієнта використовуються лабораторні методи діагностики, серед яких чільне місце посідають загальноклінічні та біохімічні дослідження, які є базовими для оцінки стану органів та систем пацієнта.

За результатами нашого дослідження в показниках загального клінічного аналізу та біохімічного дослідження крові 131 пацієнта відмінностей виявлено не було для наступних показників : гемоглобін, еритроцити, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), гематокрит, тромбоцити, лімфоцити й моноцити. Значна різниця спостерігалася у показниках лейкоцитів та нейтрофілів з вірогідністю $p = 0.007$ та $p = 0.003$ відповідно (табл. 3.1). Абсолютні значення обох показників були найвищими у групі III, проте медіана зберігалася в межах допустимої норми. Оскільки нейтрофіли є підгрупою лейкоцитів та відповідають за запальний процес в організмі, який може бути спровокований у пацієнтів з ІХС саме ішемією тканини міокарда внаслідок атеросклеротичного звуження судин. Своєю чергою самі нейтрофіли здатні виділяти запальні й хемотактичні речовини, які посилюють запальний каскад. Імунні ліганди, імунореактивні молекули та імуноцити опосередковують процес збільшення кількості нейтрофілів, що може

поглиблювати травму міокарда внаслідок обструкції судин в зоні запалення. Це може бути причиною прогресування хвороби та появи ускладнень.

Таблиця 3.1. Показники загального клінічного аналізу крові у пацієнтів

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Гемоглобін, г/л	139,5 (127,0; 152,0)	148,0 (133,0;157,5)	150,5 (142,0;158,0)	0.06
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,65 (4,20; 5,00)	4,80 (4,35; 5,00)	4,90 (4,70; 5,10)	0.09
ШОЕ, мм/год	9,5 (4,0; 19,0)	11,0 (7,0; 16,5)	12,0 (7,0; 22,0)	0.69
Гематокрит, %	42,0 (39,0; 46,0)	45,0 (40,0; 47,0)	46,0 (43,0; 47,0)	0.07
Тромбоцити, $10^9/л$	225,5 (196,0; 266,0)	232,0 (197,5; 266,0)	237,5 (192,0; 285,0)	0.53
Лейкоцити, $10^9/л$	5,7 (4,9; 6,8)	6,9 (5,8; 7,6)	7,2 (6,3; 7,9)	0.007
Нейтрофіли, $10^9/л$	3,34 (2,35; 4,09)	3,95 (3,35; 5,21)	4,20 (3,47; 5,03)	0.003
Лімфоцити, $10^9/л$	1,91 (1,37; 2,21)	1,73 (1,42; 2,20)	2,0 (1,61; 2,58)	0.11
Моноцити, $10^9/л$	0,48 (0,28; 0,60)	0,51 (0,39; 0,71)	0,53 (0,42; 0,65)	0.12

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем – Me (25; 75%).

Також, виявлено значуще підвищення рівня креатиніну в групі III, проте ШКФ за MDRD відрізнялася невірогідно ($p = 0.204$) поміж груп. Результати наведено в таблиці 3.2.

Таблиці 3.2. Печінкові та ниркові показники біохімічного аналізу крові.

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
----------	---------------------	----------------------	-----------------------	---------

Сечовина, ммоль/л	6,0 (5,3; 7,3)	5,7 (5,3; 6,9)	6,2 (5,2; 7,8)	0.647
Креатинін, мкмоль/л	94,55 (82,30; 104,90)	95,30 (83,00; 105,05)	106,35 (96,10; 122,10)	0.001
ШКФ за MDRD, мл/хв /1.73 м ²	63,00 (52,00; 73,00)	68,00 (60,50; 77,00)	60,50 (52,00; 71,00)	0.204
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,15 (11,80; 19,40)	14,20 (12,25; 21,15)	12,85 (11,50; 17,20)	0.268
АЛТ, Од/л	21,85 (16,40; 35,70)	22,80 (17,95; 32,35)	27,40 (18,40; 42,10)	0.225
АСТ, Од/л	19,85 (16,70; 23,90)	21,20 (18,20; 26,25)	23,10 (18,10; 31,40)	0.132

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Ме (25 ; 75%); ШКФ за MDRD – швидкість клубочкової фільтрації за формулою MDRD, АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспартат амінотрансфераза.

За результатами нашого дослідження рівень NT-proBNP був вірогідно значно вищим у групі III - медіана: 299,35 пг/мл (96,60; 578,00) $p = 0,0001$; еталонне значення даного показника < 125 пг/мл (таб. 3.3.)

Таблиця 3.3. Показники біохімічного аналізу крові

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Загальний білок, г/л	73,25 (70,30; 78,90)	72,90 (70,80; 75,60)	73,20 (70,20; 76,00)	0.587
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,2; 7,3)	5,8 (5,5; 6,5)	6,2 (5,6; 7,5)	0.212
NT-proBNP, пг/мл	99,00 (42,70; 135,10)	121,60 (71,65; 201,50)	299,35 (96,60; 578,00)	0.0001
СРП, мг/л	3,95 (2,30; 6,70)	2,80 (1,81; 7,00)	4,30 (2,00; 10,10)	0.397
ПТІ, %	85,00 (78,00; 93,00)	85,00 (76,00; 94,50)	82,00 (75,00; 90,00)	0.206
INR	1,10	1,10	1,13	0.157

	(1,05; 1,15)	(1,04; 1,18)	(1,07; 1,18)	
Syntax Score I, бали	0	5 (0;10)	27,75 (18; 38)	0.007

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Ме (25 ; 75%); NT-proBNP - N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, СРП - С-реактивний протеїн, ПТІ – протромбіновий індекс, INR - International Normalized Ratio.

Згідно з результатами дослідження нами виявлено помірну вірогідну позитивну кореляцію між NT-proBNP з Syntax Score ($r = 0.428$, $p = 0.0001$). Результати представлені на рисунку 3.4 та 3.5.

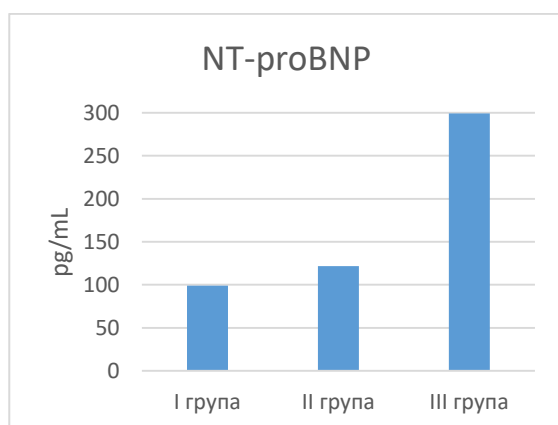


Рисунок 3.4 Рівень NT-proBNP

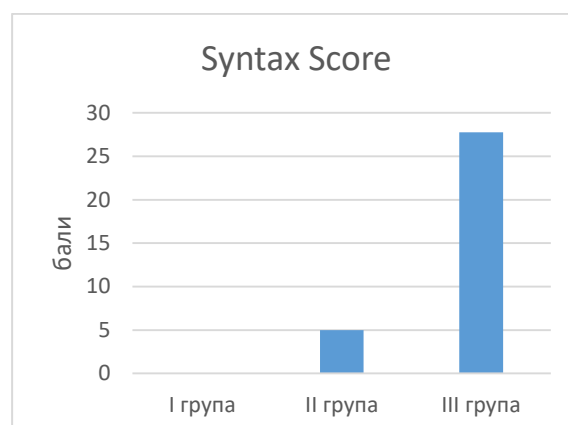


Рисунок 3.5 Показник Syntax Score

Отримані дані підтверджують значущість NT-proBNP як чутливого маркера субклінічної ішемії міокарда і як наслідок - наявності ендотеліальної дисфункції різного ступеня вираженості. Також, даний маркер може свідчити про вже наявне атеросклеротичне ураження вінцевих судин.

Рівень електролітів за даними біохімічного аналізу крові не вирізнявся вірогідно поміж груп. Результати представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4. Рівень електролітів крові

Показник	Група I (n= 30)	Група II (n= 35)	Група III (n= 66)	p-value
K ⁺ , ммоль/л	4,20 (4,00; 4,60)	4,20 (4,05; 4,60)	4,30 (4,00; 4,60)	0.808
Na ⁺ , ммоль/л	141,00	140,00	140,00	0.421

	(139,00; 142,00)	(138,00; 142,00)	(138,00; 143,00)	
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,23 (1,19; 1,25)	1,21 (1,20; 1,26)	1,24 (1,20; 1,28)	0.188

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%). К – калій, Na – натрій, Ca – кальцій.

За даними нашого дослідження рівень С-реактивного протеїну вірогідно не відрізнявся в групах, проте абсолютні значення були найвищими в III групі – 4,30 (2,00; 10,10) мг/л.

С-реактивного протеїну є маркером запального процесу в організмі. Вищі показники в групі III можуть свідчити про більш виражене запалення із залученням ендотелію, що не тільки є першопричиною накопичення ліпідів з утворенням атеросклеротичних бляшок. Це може спричинити надалі прогресування процесу і при несприятливому перебігу мати ускладнення.

Рівень гомоцистеїну проаналізовано у 40 пацієнтів, яких було розподілено на 2 групи. I групу становили 10 пацієнтів без ураження вінцевих артерій, до II групи увійшли 30 пацієнтів з різним ступенем ураження вінцевих артерій. Підвищений рівень гомоцистеїну зафіксовано у 30% пацієнтів I групи та 26,7% пацієнтів II групи. Медіана серед пацієнтів з підвищеним рівнем становила $21,3 \pm 2,19$ мкмоль/л, для групи пацієнтів з багатосудинним ураженням - $18,1 \pm 2,76$ мкмоль/л. Результати наведені на рисунку 3.6

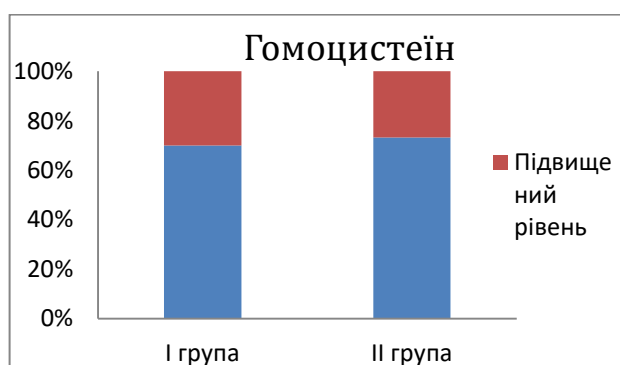


Рисунок 3.6. Рівень гомоцистеїну у пацієнтів. Нормою вважався показник, що відповідав референтним значенням від 4,44 до 15,00 мкмоль/л. Підвищений рівень – понад 15 мкмоль/л.

Результати ліпідного профілю значимо відрізнялися в групах, оскільки пацієнти приймали статини з найвищим відсотком - 86,4% у групі III та найнижчим в групі I – 43,3%. Рівень холестерину був найнижчим в групі III – 4,15 (3,50; 5,00) ммоль/л та найвищим в групі I – 5,00 (4,50; 5,80) ммоль/л. Рівень тригліцеридів мав найвищі показники в групі III - 1,36 (1,05; 2,04) ммоль/л та найнижчі в групі II - 1,10 (0,78; 1,29) ммоль/л, проте абсолютні значення в усіх групах відповідали нормі згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіології й були менш як 1,7 ммоль/л [133].

Результати ліпідограми представлені в таблиці 3.5.

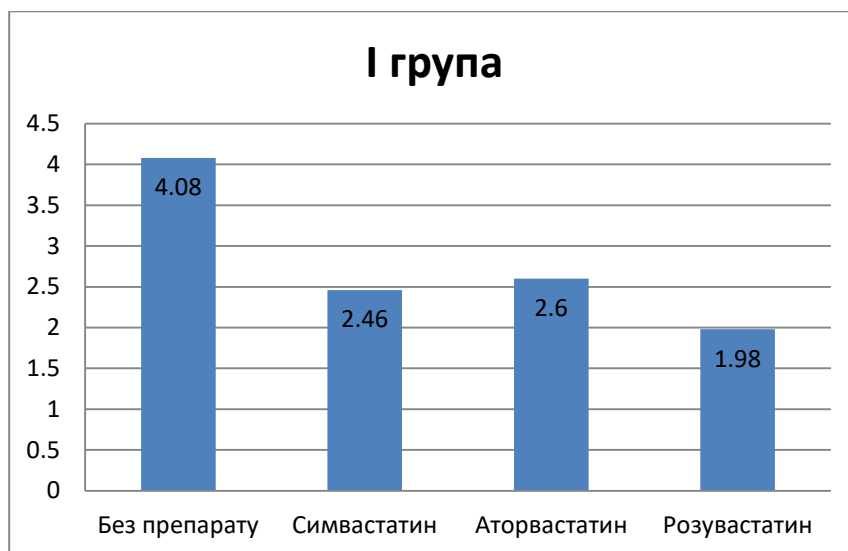
Таблиця 3.5. Показники ліпідограми

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Холестерин загальний, ммоль/л	5,00 (4,50; 5,80)	4,30 (3,45; 5,20)	4,15 (3,50; 5,00)	0.008
Тригліцериди, ммоль/л	1,14 (0,74; 1,69)	1,10 (0,78; 1,29)	1,36 (1,05; 2,04)	0.002
ЛПВЩ, ммоль/л	1,17 (1,12; 1,46)	1,08 (0,96; 1,27)	1,02 (0,86; 1,14)	0.0001
ЛПНЩ, ммоль/л	3,26 (2,41; 3,75)	2,58 (1,97; 3,34)	2,49 (1,92; 3,23)	0.014
не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,73 (3,24; 4,45)	3,27 (2,45; 4,00)	3,15 (2,46; 3,92)	0.029

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%); ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності, не-ЛПВЩ - холестерин, не пов'язаний з ліпопротеїдами високої щільності.

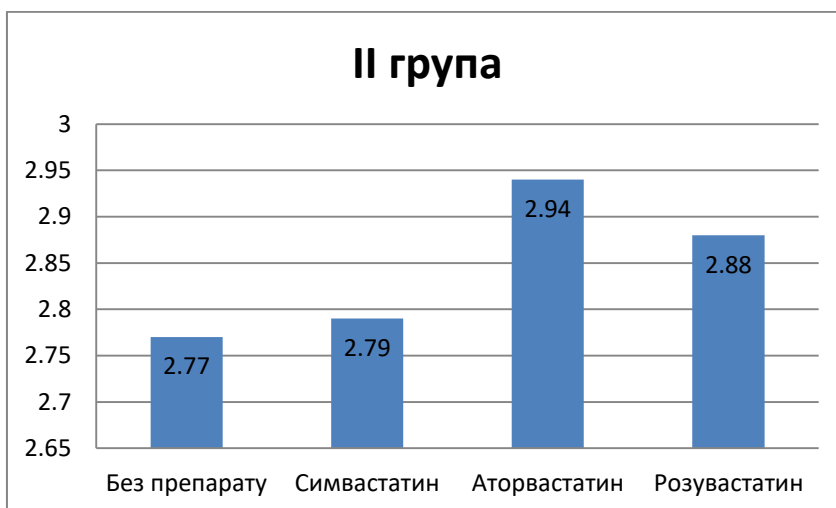
Найвищі показники ЛПВЩ та ЛПНЩ мали пацієнти I групи й кількісні значення були 1,17 (1,12; 1,46) ммоль/л та 3,26 (2,41; 3,75) ммоль/л відповідно. В III групі дані показники були найнижчими та становили 1,02 (0,86; 1,14) ммоль/л для ЛПВЩ та 2,49 (1,92; 3,23) ммоль/л для ЛПНЩ. Оскільки на рівень холестерину та його фракцій впливає прийом гіполіпідемічних препаратів, додатково проаналізовано тип гіполіпідемічного середника, середню дозу препарату та рівень ЛПНЩ. Серед пацієнтів I групи 16 (53,3%) пацієнтів не приймали жоден препарат з групи статинів і середній рівень ЛПНЩ становив 4,08

$\pm 0,92$ ммоль/л. 6 (20%) пацієнтів приймали аторвастатин в середній дозі 20 мг та рівнем ЛПНЩ $3,36 \pm 0,38$ ммоль/л. 7 (23,3%) пацієнтів приймали розувастатин в середній дозі 10 мг та ЛПНЩ становили $2,2 \pm 0,59$ ммоль/л. 1 (3,3%) пацієнт приймав пітувастатин в дозі 2 мг та ЛПНЩ 1,98 ммоль/л. Результати представлені на рисунку 3.7



Рівень 3.7. ЛПНЩ у пацієнтів I групи відповідно до медикаментозної субстанції.

10 (28,6%) пацієнти II групи не приймали гіполіпідемічні препарати та середній рівень ЛПНЩ становив $2,77 \pm 0,78$ ммоль/л. Переважна більшість – 16 (45,7%) пацієнтів приймали аторвастатин в середній дозі 20 мг та ЛПНЩ становили $2,94 \pm 0,92$ ммоль/л. Розувастатин приймали 6 (20%) пацієнтів в дозі 20 мг та ЛПНЩ $2,88 \pm 1,02$ ммоль/л. Симвастатин приймав 1 (6%) пацієнт в дозі 40 мг та результатом ЛПНЩ 2,79 ммоль/л. Результати представлені на рисунку 3.8.



Рівень 3.8. ЛПНЩ у пацієнтів II групи відповідно до медикаментозної субстанції.

9 (13,6 %) пацієнтів II групи не приймали статини й мали показник ЛПНЩ $4,08 \pm 0,92$ ммоль/л. 25 (37,%) пацієнтів приймали аторвастатин в середній дозі 20 мг та їх рівень ЛПНЩ був $2,6 \pm 0,84$ ммоль/л. 30 (45,5%) пацієнтів приймали розувастатин в дозі 20 мг і їх медіана ЛПНЩ – $1,98 \pm 0,92$ ммоль/л. 2 (3%) пацієнти приймали симвастатин в дозі 40 мг з медіаною ЛПНЩ $2,46 \pm 0,08$ ммоль/л. Результати представлені на рисунку 3.9.

Пацієнти жодної з підгруп, розподілених згідно прийомів певної медичної субстанції, не мали цільового рівня ЛПНЩ, але найкращий результат отримано для осіб, які отримували розувастатин.

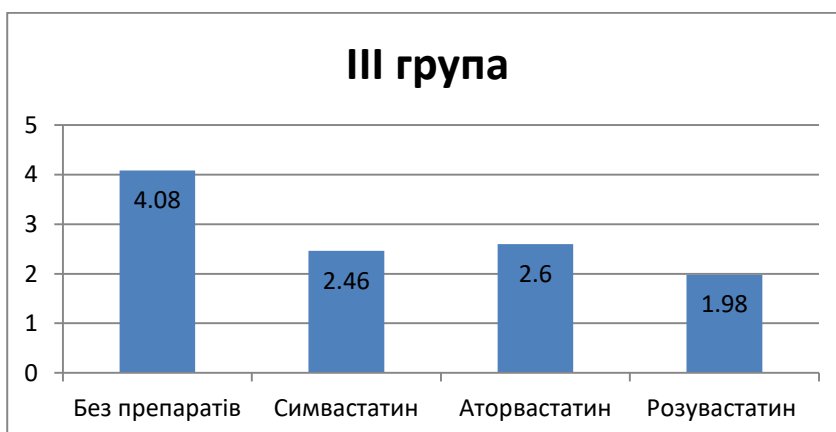


Рисунок 3.9. Рівень ЛПНЩ у пацієнтів III групи відповідно до медикаментозної субстанції.

При зниженні ЛПНЩ у групи пацієнтів дуже високого ризику цільовим є зниження на $\geq 50\%$ від початкового рівня або повинен становити $< 1,4$ ммоль/л. В нашій роботі було проаналізовано абсолютні значення ЛПНЩ оскільки початковий рівень отримано не вдалося. Базуючись на наших результатах згідно з абсолютними значеннями зниження ЛПНЩ у пацієнтів дуже високого ризику є недостатнім [134].

Схожі результати було отримано по не-ЛПВЩ, рівень яких згідно з рекомендаціями повинен становити $< 2,2$, $2,6$, та $3,4$ ммоль/л для пацієнтів дуже високого, високого та помірного ризику відповідно. Пацієнти II та III груп мали нецільові значення за даним показником : II група - $3,27$ ($2,45$; $4,00$) ммоль/л і III група - $3,15$ ($2,46$; $3,92$) ммоль/л. Причин, які можуть відігравати важливу роль у недосягненні цільових значить може бути декілька. До основних належать : недотримання режиму прийому та дієтичних рекомендацій, наявність супутніх захворювань, прийом ліків (кортикостероїди, протизаплідні засоби, імуносупресивні препарати) та генетичні фактори.

Також, нами було проаналізовано співвідношення, які можуть використовуватися для передбачення більш важкого ураження судин. До них відносяться :

- Холестерин загальний /ЛПВЩ
- Тригліцериди / ЛПВЩ
- ЛПНЩ / ЛПВЩ
- Не-ЛПВЩ / ЛПВЩ
- Моноцити /ЛПВЩ
- Нейтрофіли / ЛПВЩ
- Лімфоцити / ЛПВЩ

Результати представлені в таблиці 3.6

Таблиця 3.6. Біохімічні та гематологічні співвідношення

Показник	Група I (n = 30)	Група II (n = 35)	Група III (n = 66)	p-value
Холестерин загальний/ ЛПВЩ	4,02 (3,53; 4,57)	3,82(3,22; 4,53)	4,18(3,33; 5,00)	0.241
Тригліцериди /ЛПВЩ	0,92 (0,59; 1,53)	0,92 (0,61; 1,26)	1,48 (1,00; 2,08)	0.0001
ЛПНЩ / ЛПВЩ	2,54 (1,97; 3,14)	2,26 (1,84; 2,90)	2,44 (1,85; 3,13)	0.417
не-ЛПВЩ / ЛПВЩ	3,02 (2,53; 3,57)	2,82 (2,22; 3,53)	3,18(2,33; 4,00)	0.241
Моноцити /ЛПВЩ	0,34 (0,20; 0,51)	0,44 (0,32; 0,70)	0,55 (0,39; 0,71)	0.002
Нейтрофіли / ЛПВЩ	2,66 (1,89; 3,30)	3,39 (2,70; 4,80)	4,30 (3,36; 5,03)	0.0001
Лімфоцити / ЛПВЩ	1,45 (1,1; 1,93)	1,67(1,30; 2,15)	1,97(1,52; 2,85)	0.002

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%).

За результатами, отриманими в нашому дослідженні, III група мала вірогідно найвищі показники у співвідношеннях тригліцеридів до ЛПВЩ ($p = 0.0001$), моноцитів до ЛПВЩ ($p = 0.002$), нейтрофілів до ЛПВЩ ($p = 0.0001$), лімфоцитів до ЛПВЩ ($p = 0.002$). Всі співвідношення показали помірну позитивну кореляцію зі шкалою Syntax Score ($r = 0.301-0.399$, $p = 0.0001$). Дані представлені на рисунку 3.10

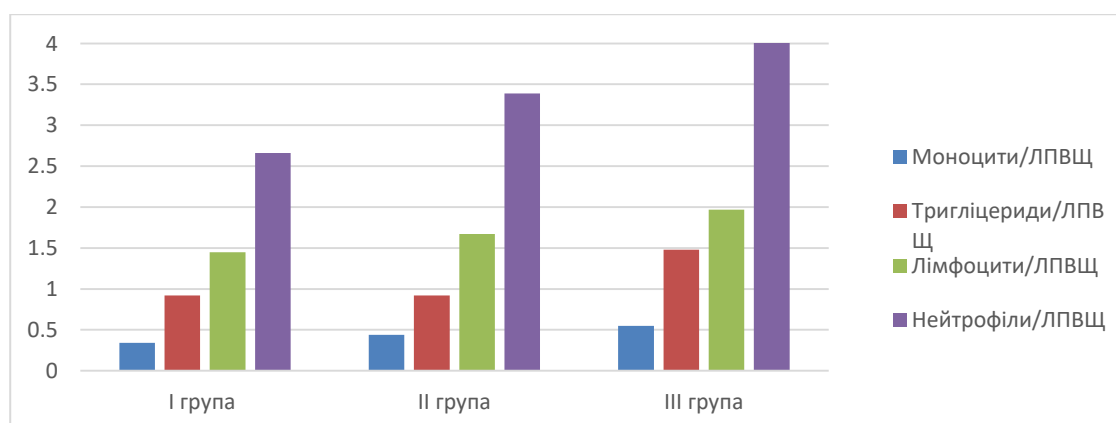


Рисунок 3.10. Співвідношення гематологічних та біохімічних показників

Формування атеросклеротичної бляшки відбувається із залученням різних елементів периферичної крові. Це можна продемонструвати на прикладі

моноцитів, які поглинаючи ЛПНЩ, диференціюються в макрофаги та утворюють пінисті клітини, які згодом перетворюються в ліпідні плями, що і є першоелементом атеросклеротичного ураження. Тому нами було вивчення і найбільш використовувані співвідношення для прогнозування серцево-судинних подій, а саме :

- лімфоцитів до моноцитів
- тромбоцитів до лімфоцитів
- нейтрофілів до лімфоцитів
- визначення системного імунзапального індексу (CІЗІ), яке розраховується за формулою : тромбоцити x нейтрофіли/лімфоцити. Результати представлені в таблиці 3.7

Таблиця 3.7. Гематологічні співвідношення

Показник	Група І (n= 30)	Група ІІ (n= 35)	Група ІІІ (n= 66)	p-value
Лімфоцити до моноцитів	4,27 (2,80; 6,67)	3,63 (2,79; 4,86)	4,15 (2,73; 5,25)	0.176
Тромбоцити до лімфоцитів	116,58 (92,03; 153,52)	129,42 (100,29; 176,26)	120,29 (92,11; 158,41)	0.552
Нейтрофіли до лімфоцитів	1,65 (1,44; 2,48)	2,07 (1,66; 3,19)	2,02 (1,50; 2,72)	0.131
СІЗІ	369,54 (243,28; 627,43)	450,95 (358,96; 777,90)	369,12 (502,03; 645,65)	0.077

Примітки: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Ме (25; 75%). Системний імунно-запальний індекс (СІЗІ)

Ми не отримали вірогідної різниці у співвідношенні лімфоцитів до моноцитів, тромбоцитів до лімфоцитів, нейтрофілів до лімфоцитів або показника СІЗІ. Вищевказані співвідношення не корелюють зі ступенем ішемічної хвороби серця, тому доцільність їх використання потребує подальшого вивчення щодо вирішення прогностичної цінності.

При проведенні додаткового аналізу гематологічних співвідношень, об'єднавши II та III групу і порівнявши з контрольною, виявлено вірогідну різницю тільки у СІЗІ ($p = 0.036$).

Підсумовуючи результати гематологічних та біохімічних показників нами було виявлено :

- Співвідношення моноцитів до ЛПВЩ, нейтрофілів до ЛПВЩ та лімфоцитів до ЛПВЩ відрізнялося поміж груп та мало кореляцію зі шкалою Syntax Score, як і тригліцеридів до ЛПВЩ.
- Рівень NT-proBNP мав найвищі значення у пацієнтів III групи та помірно корелював з Syntax Score.
- Гомоцистеїн не мав значущих відмінностей поміж груп, проте вибірка була невеликою.
- Пацієнтами II та III групи не було досягнуто цільових рівнів ЛПНЩ та не-ЛПВЩ при призначенні гіполіпідемічних препаратів, що матиме негативний вплив на прогресування атеросклерозу надалі.
- Не було виявлено різниці гематологічних співвідношень (лімфоцити/моноцити, тромбоцити/лімфоцити, нейтрофіли/лімфоцити та СІЗІ) між групами, як і не виявлено кореляції з Syntax Score. Проте при аналізі гематологічних співвідношень при об'єднанні II та III групи й порівнянні з контрольною, виявлено вірогідну різницю у СІЗІ ($p = 0.036$).

3.2. Ехокардіографічна оцінка з дослідженням нових інтегрованих параметрів.

ЕхоКГ є одним з основних інструментальних методів в дослідженні серцево-судинної патології з більш низькою собівартістю, ніж інші методи візуалізації, відсутністю іонізуючого випромінювання, отримання результату в реальному часі з можливістю розширення протоколу виконання при наявності певної патології та доступністю виконання у пацієнтів з нестабільною

гемодинамікою в умовах інтенсивної терапії, коли інші методи можуть мати обмеження. Це робить ЕхоКГ незамінною для точної та своєчасної діагностики з можливістю призначення патогенетичного лікування в більш ранні строки, а також його корекції на основі виявлених змін.

При оцінці діастолічної дисфункції виявлено, що пацієнти з багатосудинним ураженням вінцевих судин мали більш значущі зміни при збереженій систолічній функції ЛШ. Результати зображені на рисунку 3.11.

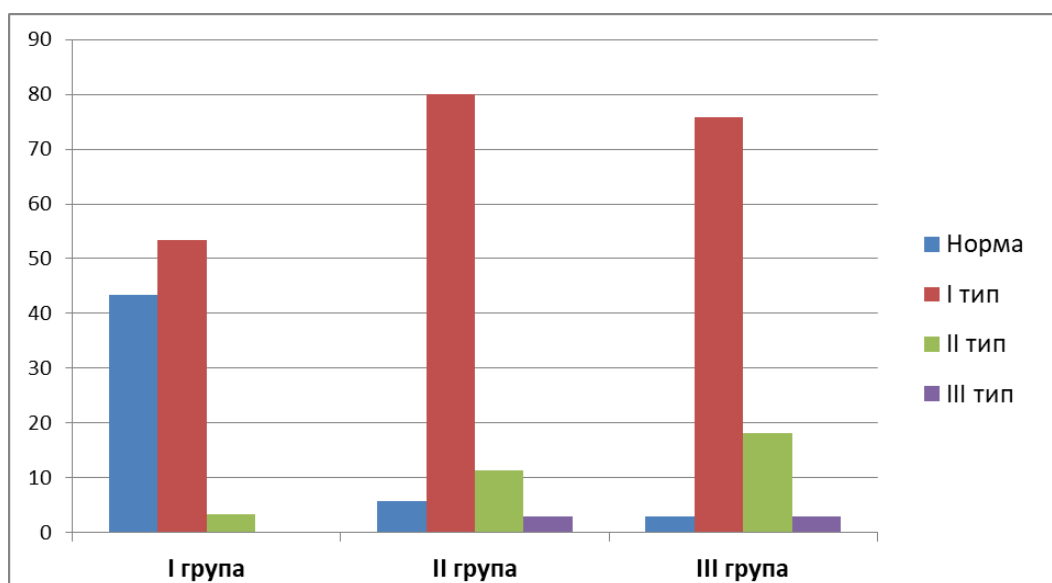


Рисунок 3.11 Діастолічна дисфункція ЛШ у пацієнтів різних груп.

Кількість пацієнтів без діастолічної дисфункції була найвищою в контрольній групі й становила 43,3% в порівнянні з групою пацієнтів, що мали багатосудинне ураження вінцевих судин, де лише 3% мали нормальні показники з високим ступенем вірогідності ($p=0.001$).

Порушення релаксації ЛШ або I тип діастолічної дисфункції, був найпоширенішим в групах та мав наступний розподіл : I група – 53,3% пацієнтів, II група - 80%, III група – 75,8% з високим рівнем вірогідності ($p=0.0001$).

Діастолічна дисфункція по типу псевдонормалізації або II тип діастолічної дисфункції, спостерігався у 3,3% пацієнта з I групи, у 11,4% - II групи та у 18,2% - III групи ($p=0.003$).

Рестриктивний тип або діастолічна дисфункція III типу, як найбільш важкий ступінь порушення, був відсутній у пацієнтів I групи; пацієнти II та III групи мали майже однаковий відсоток даного типу дисфункції - 2,9% та 3%.

Групи вірогідно не відрізнялися за наступними не індексованими ехокардіографічними показниками: ЗС, МШП, СВ, УО, р ТК, V ТК. Проте вірогідна різниця була виявлена в лінійних розмірах (КДР, КСР, EPSS); певних волнометричних параметрах (КДО, КСО), а також ММЛШ, ФВ, ФС, ГПС, ФМВ, ІГФЛШ. Порівняльна характеристика всіх параметрів наведена в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8. Ехокардіографічні параметри ЛШ

Показник	I група	II група	III група	p-value
КДР, см	4,75 (4,5; 5,0)	5,0 (4,7; 5,3)	5,1 (4,7; 5,5)	0.015
КСР, см	3,2 (2,9; 3,4)	3,3 (3,1; 3,75)	3,5 (3,2; 4,1)	0.0001
КДО, мл	107,5 (92,0; 119,0)	114,0 (90,0; 129,5)	118,5 (102,0; 145,0)	0.024
КСО, мл	40,5 (33,0; 46,0)	45,0 (39,0; 59,0)	50,5 (41,0; 71,0)	0.0001
ЗС, см	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,2)	0.251
МШП, см	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)	0.163
EPSS, см	0,4 (0,3; 0,6)	0,4 (0,3; 0,7)	0,6 (0,4; 0,8)	0.032
ММ ЛШ, г	184,0 (148,0; 212,0)	201,0 (167,0; 241,0)	224,0 (193,0; 276,0)	0.001
ФВ, %	60,0 (59,0; 65,0)	58,0 (51,5; 62,0)	54,0 (47,0; 59,0)	0.0001
ФС, %	34,0 (32,0; 36,0)	32,0 (30,0; 34,5)	29,0 (24,0; 32,0)	0.0001
СВ, л/хв	5,18 (4,4; 6,2)	4,77 (4,19; 5,43)	4,94 (4,19; 5,79)	0.394
УО, мл	77,0 (65,0; 87,0)	71,0 (63,5; 87,0)	77,0 (61,0; 88,0)	0.822
р ТК, мм рт ст	21,5 (19,4; 26,0)	24,0 (20,0; 26,0)	23,76 (20,0; 27,49)	0.315
V ТК, м/с	2,06 (1,9; 2,35)	2,22 (2,0; 2,32)	2,1 (1,98; 2,37)	0.5
ГПД, %	-19,35 (-18,4; -20,7)	-18,3 (-15,4; -19,7)	-14,1 (-12,2; -16,2)	0.0001
ФМВ, %	42,29 (36,35; 52,21)	39,53 (33,06; 45,61)	35,0 (27,71; 42,0)	0.003
ІГФЛШ, %	30,85 (25,46; 37,13)	28,09 (24,0; 32,29)	24,91 (19,22; 30,48)	0.004

Примітка : Дані представлені медіаною з 25 та 75 процентилем - Ме (25; 75%); КДР – кінцево-діастолічний розмір, КСР – кінцево-систолічний розмір, КДО – кінцево-діастолічний об'єм, КСО - кінцево-систолічний об'єм, ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, ФВ – фракція

викиду, ФС – фракційне скорочення, СВ – серцевий викид, УО – ударний об'єм, EPSS – дистанція від краю передньої стулки мітрального клапана до МШП в діастолу, ЗС – задня стінка, МШП – міжшлуночкова перетинка, р ТК – тиск в правих відділах, V ТК – максимальна швидкість на ТК по ступеню зворотного потоку, ГПД - глобальна поздовжня деформація, ФМВ - фракційне міокардіальне вкорочення, ІГФЛШ - індекс глобальної функції лівого шлуночка.

Також, окремо проаналізовано індексовані показники та різниці виявлена в одному лінійному розмірі – іКСР, одному волюметричному параметрі - іКСО та в іММЛШ (таб. 3.9).

Таблиця 3.9. Ехокардіографічні індексовані параметри ЛШ

Показник	I група	II група	III група	p-value
іКДР, см/м ²	2,49 (2,26; 2,65)	2,55 (2,31; 2,72)	2,53 (2,38; 2,74)	0.521
іКСР, см/м ²	1,61 (1,45; 1,78)	1,72 (1,55; 1,91)	1,73 (1,6; 1,98)	0.022
іКДО, мл/м ²	55,41 (47,78; 62,23)	55,56 (48,48; 66,23)	57,11 (51,98; 71,64)	0.282
іКСО, мл/м ²	20,61 (18,42; 23,98)	22,5 (19,21; 28,69)	24,72 (20,53; 32,86)	0.002
іММ ЛШ, г/м ²	94,0 (77,0; 119,0)	101,0 (88,5; 116,0)	117,0 (101,0; 137,0)	0.001
іСВ, л/хв/м ²	2,72 (2,34; 3,04)	2,48 (2,17; 2,82)	2,48 (2,18; 3,02)	0.158
іУО, мл/м ²	40,06 (36,01; 45,23)	38,88 (33,16; 44,15)	38,07 (33,36; 43,60)	0.597
Vi ЛП, мл/м ²	28,7 (26,66; 33,13)	30,2 (22,9; 33,41)	29,61 (25,41; 33,76)	0.84

Примітка : Дані представлені медіаною з 25 та 75 перцентилем - Me (25; 75%). і – індексований показник величини (на площу поверхні тіла).

I група мала найменші параметри щодо лінійних розмірів в порівнянні з групою III, проте абсолютні значення були в межах допустимої норми згідно з рекомендаціями. Медіана КДР значимо відрізнялася між групами – в групі III вона становила 5,1 (4,7; 5,5) см та 4,75 (4,5; 5,0) см в I групі з рівнем вірогідності $p=0.015$; подібні результати було отримано для КСР та іКСР. Медіана КСР в групі I була 3,2 (2,9; 3,4) см в порівнянні з групою III, де її значення - 3,5 (3,2; 4,1) см ($p=0.0001$); на відміну від індексованого значення КДР, іКСР різнився між групами й становив: I - 1,61(1,45; 1,78) см, II -1,72 (1,55; 1,91) см та III - 1,73 (1.6; 1,98) см з

рівнем вірогідності $p=0.022$. Результати співвідношень представлені на рисунку 3.12.

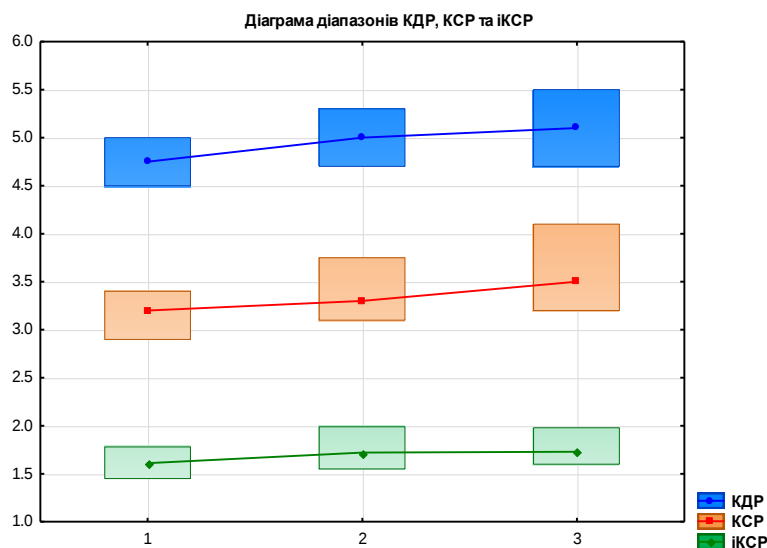


Рисунок 3.12. Діаграма діапазонів КДР, КСР та іКСР поміж груп.

Ідентичні співвідношення результатів було отримано для таких волюметричних показників як КДО, КСО, іКСО з наступним розподілом. Об'ємні показники в групі I : КДО 107,5 (92,0; 119,0) мл, КСО 40,5 (33,0; 46,0) мл, іКСО 20,61(18,42; 23,98) мл/м²; II група – КДО 114,0 (90,0; 129,5) мл, КСО - 45,0 (39,0; 59,0) мл та іКСО - 22,5 (19,21; 28,69) мл/м²; III група - КДО 118,5 (102,0; 145,0) мл, КСО 50,5 (41,0; 71,0) мл, іКСО 24,72 (20,53; 32,86) мл/м². Наочно результати представлені на рисунку 3.13.

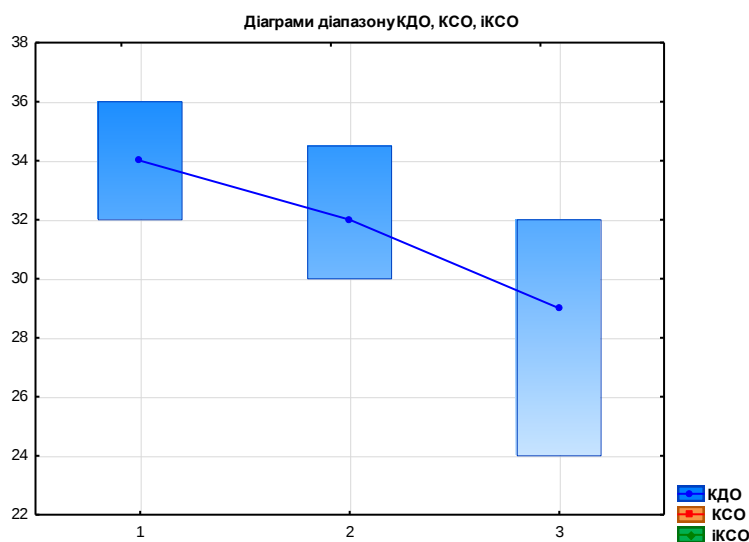


Рисунок 3.13. Діаграма діапазонів КДО, КСО та іКСО поміж груп

На рисунку 3.14 представлена діаграма порівняння EPSS у пацієнтів різних груп. Медіана даного показника була однаковою для контрольної групи та пацієнтів з нестенозуючим ураженням вінцевих судин, в той час, як у пацієнтів з багатосудинним ураженням цей показник значимо відрізнявся з рівнем вірогідності $p=0.032$. Дані результати можуть свідчити, що даний маркер, не дивлячись на простоту його вимірювання під час ЕхоКГ дослідження, може широко використовуватися як додатковий прогностичний параметр у пацієнтів з ІХС.

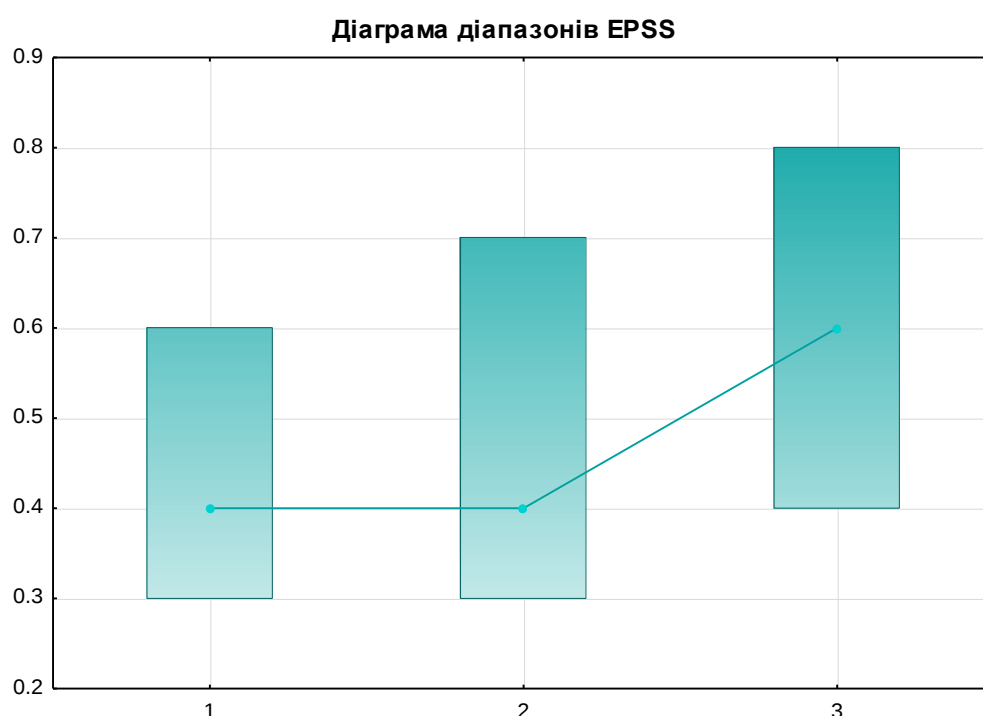


Рисунок 3.14. Діаграма діапазонів EPSS поміж груп.

Окремо було проаналізовано масу міокарда (ММ) для чоловіків та жінок в кожній групі, враховуючи гендерні розбіжності щодо даного показника.

У I групі медіана ММ у жінок становила 164 (132,5; 194,5) г, що свідчить про незначне підвищення. Водночас індексований показник цього параметру був 85 (72,0; 106,0) г/м², що є нормою за даними рекомендацій. Результати порівняння діапазонів представлені на рисунку 3.15.

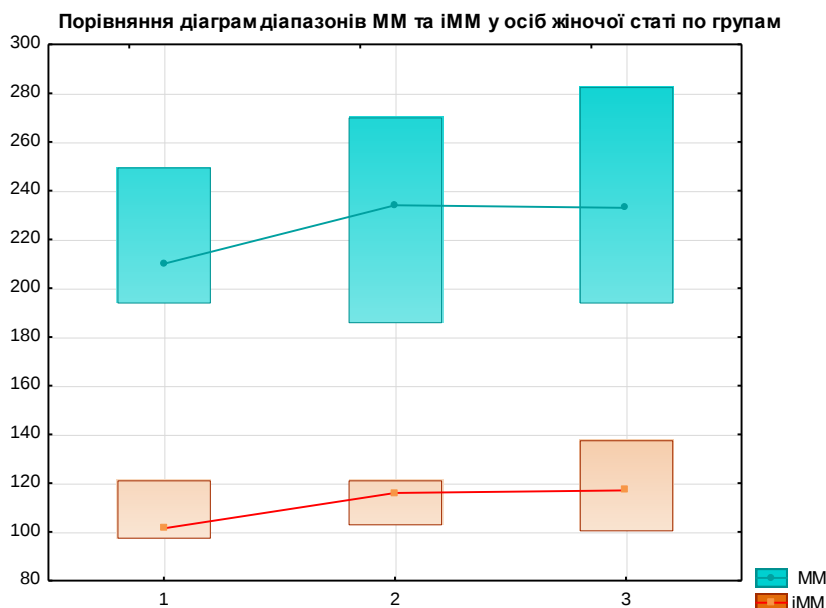


Рисунок 3.15 Порівняння діаграм діапазонів ММ та іММ у осіб жіночої статі поміж груп.

Жінки в групі II мали ММ 181,0 (147,0; 207,0) г та іММ 91 (77,0; 98,0) г/м², що також відповідає нормі. Водночас в III групі спостерігалось виражене підвищення абсолютних значень по ММ - 222,0 (181,0; 240,0) г, проте індексовані показники відповідали помірному підвищенню - 116,5 (106,0; 127,0) г/м².

Порівнюючи абсолютні значення маси міокарда з індексованими показниками виявлено деяку невідповідність між ступенем гіпертрофії в осіб жіночої статі. Так, в I та II групі за медіаною даний параметр відповідав легкому підвищенню, в той час, як індексований показник був в межах норми. Жінки III групи за медіаною маси міокарда мали виражену гіпертрофію (важке підвищення), проте індексована маса міокарда в цій же групі відповідала помірному підвищенню [134].

Розподіл ММ та іММ у чоловіків не мав відмінностей між абсолютними та індексованими величинами. В I групі ММ була в межах нормальних значень і становила 210,0 (194,0; 249,5) г. В II та III групі чоловіки мали незначне підвищення ММ - 234,0 (186,0; 270,0) г та 233,0 (194,0; 282,5) г відповідно. Порівнюючи індексовані показники ММ, розподіл був наступним : I група - 101,5

(97,5; 121,0) г/м², що становить норму, II та III групи мали незначне підвищення - 116,0 (103,0; 121,0) г/м² та 117,0 (100,5; 137,5) г/м² відповідно. Результати порівняння представлені на рисунку 3.16.

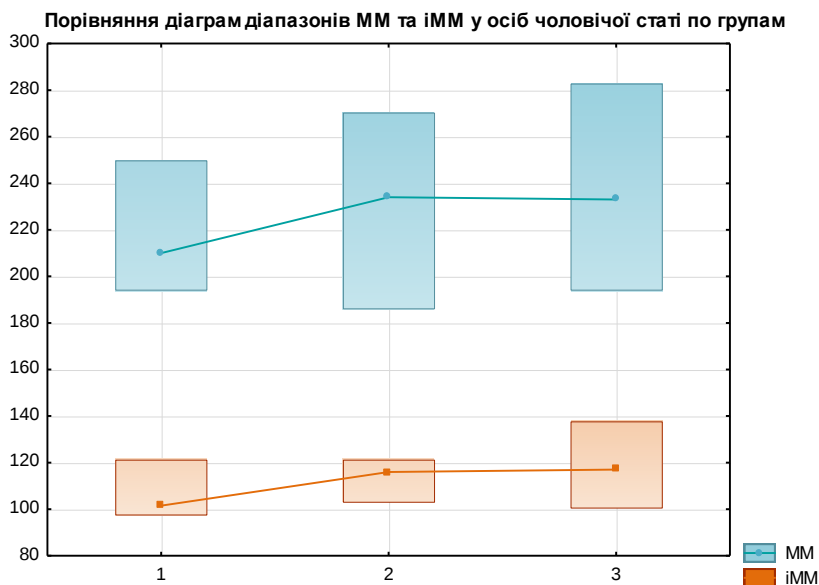


Рисунок 3.16 Діаграми діапазонів MM та iMM в осіб чоловічої статі по групах.

ФВ була в межах норми в усіх групах. Найнижча ФВ була в групі III та склала 54,0 (47,0; 59,0) %; I та II групи майже не відрізнялися за даним параметром - 60,0 (59,0; 65,0)% та 58,0 (51,5; 62,0)% відповідно, проте порівнюючи ФВ між трьома групами, всі вони мали статистичну різницю з високим рівнем вірогідності ($p=0.0001$).

ФС теж була значимо різною ($p=0.0001$), проте абсолютні значення були в межах норми в усіх групах : I група - 34,0 (32,0; 36,0)%, II група - 32,0 (30,0; 34,5)% та 29,0(24,0; 32,0) % в групі III. Результати порівняння ФВ та ФС наведено на рисунку 3.17.

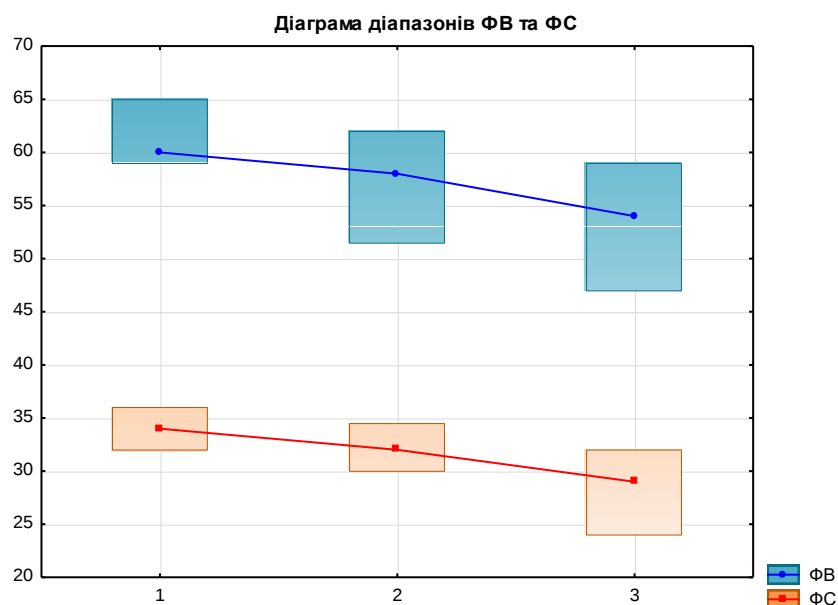


Рисунок 3.17 Діаграма діапазонів ФВ та ФС.

Нами було виявлено вірогідну різницю по всім показникам ГПД у всіх групах. Порівняння було проведено як по середнім значенням, так і 95% довірчому інтервалу (таб. 3.10 та 3.11). Отримані дані можуть свідчити про наявну дисфункція міокарда у пацієнтів з багатосудинним ураженням внаслідок ішемії, яка надалі викликає фіброз волокон та ремоделювання міокарда. Також, на ГПД може впливати вік та наявні супутні захворювання, такі як гіпертонічна хвороба, діабет та ожиріння.

Таблиця 3.10. Середні значення ГПД

Показник	I група	II група	III група	p-value
Апікальна 3-х камерна позиція, %	-19,89 ± 3,15	-16,88 ± 4,76	-14,51 ± 4,52	0.0001
Апікальна 4 -х камерна позиція, %	-19,8 ± 3,09	-17,96 ± 4,57	-14,64 ± 4,06	0.0001
Апікальна 2 -х камерна позиція, %	-19,15 ± 2,88	-17,03 ± 3,58	-13,89 ± 3,81	0.0001
ГПД середнє, %	-19,71 ± 2,22	-17,27 ± 3,78	-14,34 ± 3,47	0.0001

Примітка : Значення представлені у вигляді Mean ± SD - середнє значення ± стандартне відхилення

Таблиця 3.11. 95% СІ довірчий інтервал ГПД

Показник	I група	II група	III група	p-value
Апікальна 3-х камерна позиція, %	-18,72 - -21,07	-15,24 - -18,52	-13,39 - -15,62	0.0001
Апікальна 4 -х камерна позиція, %	-18,64 - -20,96	-16,39 - -19,5	-13,65 - -15,65	0.0001
Апікальна 2 -х камерна позиція, %	-18,08 - -20,22	-15,8 - -18,26	-12,95 - -14,82	0.0001
ГПД середнє, %	-18,88 - -20,54	-15,97 - -18,57	-13,49 - -15,2	0.0001

Вірогідно найвищими показниками ГПД у всіх позиціях були в групі I. В 3-х камерній цей показник становив $-19,89 \pm 3,15$ %, в 4-х камерній - $-19,8 \pm 3,09$ %, у 2-х камерній - $-19,15 \pm 2,88$ %. Середня величина ГПД становила $-19,71 \pm 2,22$ %. Найменші значення було отримано в групі III, де пацієнти мали багатосудинне ураження вінцевих судин. Показники ГПД в 3х, 4х та 2х камерній позиції були наступними: $-14,51 \pm 4,52$ %, $-14,64 \pm 4,06$ % та $-13,89 \pm 3,81$ % відповідно. Середнє значення становило $-14,34 \pm 3,47$ %. Всі значення в III групі були нижче нормальних величин.

Виявлена сильна значуща кореляція середньої величини ГПД з наступними ехокардіографічними показниками:

- позитивна кореляція з ФВ ЛШ ($r=0.681$; $p<0.0001$) — рис.рис. 3.18

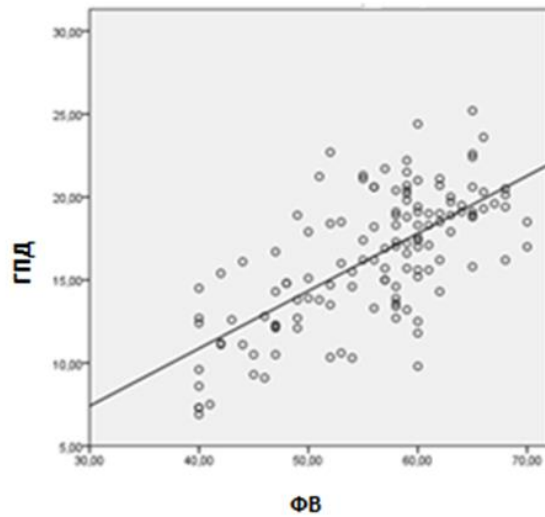


Рисунок 3.18 Кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та середнім значенням ГПД ЛШ

- негативна кореляція з КСО ($r=-0.576$; $p<0.0001$) – рис. 3.19

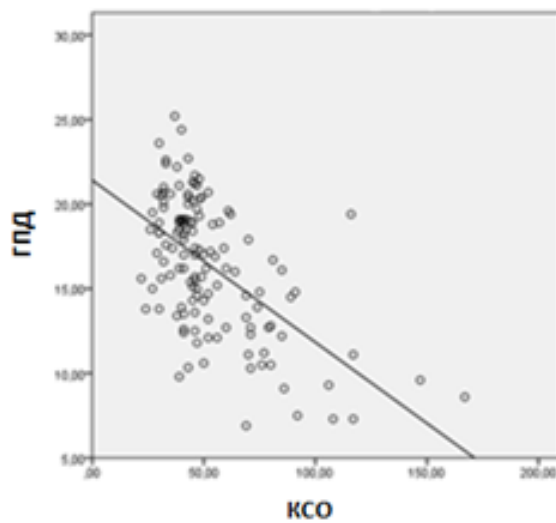


Рисунок 3.19. Кореляційний зв'язок між КСО ЛШ та середнім значенням ГПД ЛШ

- негативна кореляція з EPSS ($r=-0.528$; $p<0.0001$) – рис. 3.20

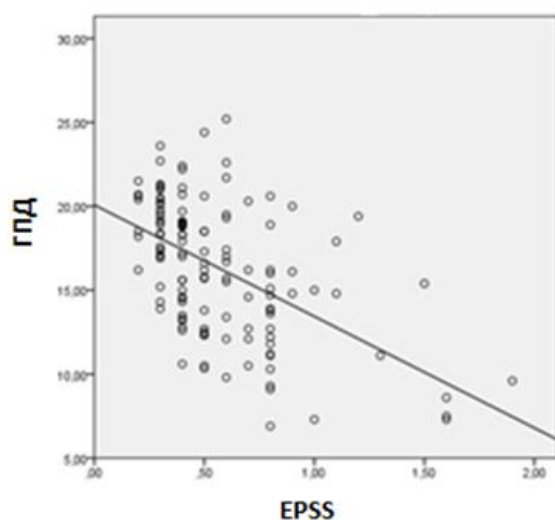


Рисунок 3.20. Кореляційний зв'язок між EPSS та середнім значенням ГПД ЛШ

Також, було відмічено вірогідні помірні кореляційні зв'язки між середнім значенням ГПД та КДР, КСР, КДО, іКДО, іКСО, ММ ЛШ, іММЛШ, іУО, іСВ та шкалою Syntax Score. Ступінь кореляції показників та її значущість наведена в таблиці 3.12

Таблиця 3.12. Кореляційні зв'язки між середнім значенням ГПД та певними лінійними, та волюметричними величинами ЛШ

Показник	Ступінь кореляції
КДР	$r = -0.476; p < 0.0001$
КСР	$r = -0.331; p < 0.0001$
КДО	$r = -0.482; p < 0.0001$
іКДО	$r = -0.354; p < 0.0001$
іКСО	$r = -0.486; p < 0.0001$
ММ ЛШ	$r = -0.404; p < 0.0001$
іММ ЛШ	$r = -0.342; p < 0.0001$
іСВ	$r = 0.419; p < 0.0001$
іУО	$r = 0.386; p < 0.0001$

Syntax Score	$r = -0.427; p < 0.0001$
--------------	--------------------------

Примітка : КДР – кінцево-діастолічний розмір, КСР – кінцево-сistolічний розмір, КДО – кінцево-діастолічний об'єм, іКДО – індексований кінцево-діастолічний об'єм, іКСО – індексований кінцево-сistolічний об'єм, ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, іММ ЛШ – індексований показник маси міокарда лівого шлуночка, іСВ – індексований серцевий викид, іУО – індексований ударний об'єм.

Пояснення механізмів змін ГПД ЛШ при ІХС та кореляції як з лінійними, так і з волюметричними показниками має патофізіологічне підґрунтя, бо найпершими зазнають ішемічного впливу саме поздовжні волокна ЛШ, що і впливає на їх амплітуду руху. Порівнюючи даний параметр з ФВ в групах, варто зазначити, що саме ГПДЛШ є більш чутливим ехокардіографічним показником у пацієнтів з ураженням вінцевих судин, оскільки пацієнти всіх груп мали збережену систолічну функцію ЛШ.

В якості прикладу оцінки ГПД ЛШ можемо розглянути дані інструментальних дослідження одного з пацієнтів, чоловіка 52 років з типовою стенокардією напруги, який увійшов у дослідження. За даними ЕхоКГ отримано знижену ГПД ЛШ до -15.8% внаслідок залучення сегментів передньої, бокової стінок та частково МШП (рисунок 3.21). За результатами КВГ – проксимальне ураження лівої низхідної артерії (рисунок 3.22.).

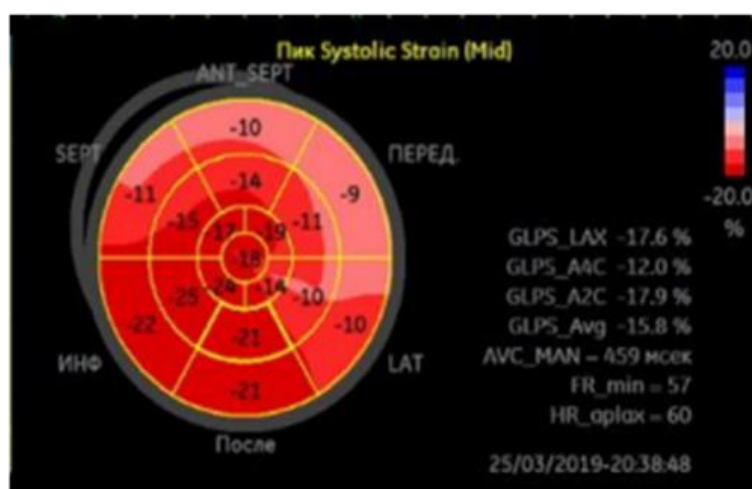


Рисунок 3.21. ГПД ЛШ за даними ЕхоКГ у пацієнта Г., 52 років (2019 р.).

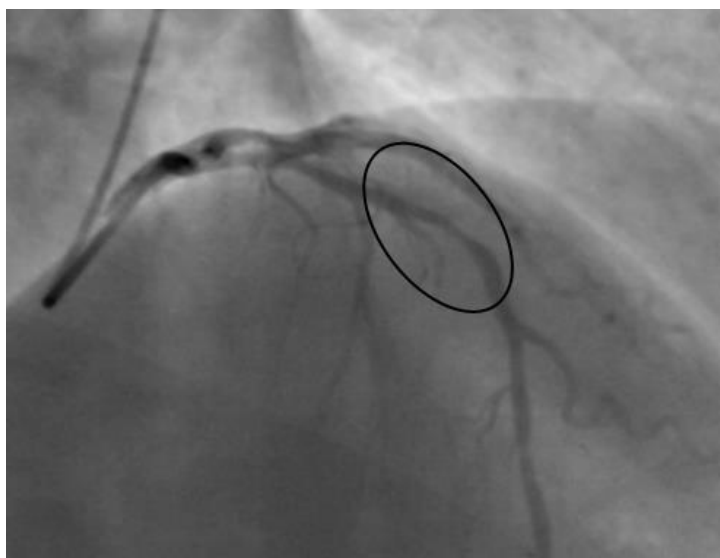


Рисунок 3.22. КВГ пацієнта Г., 52 років (2019 р.)

Проте дане дослідження також має виключення і не завжди тільки за допомогою визначення ГПД ЛШ можна передбачити наявну ІХС. Для прикладу розглянемо дані пацієнта А, чоловіка 66 років, у якого за результатами ГПД ЛШ отримано -19.1%, що є варіант норми. Дані представлені на рисунку 3.23

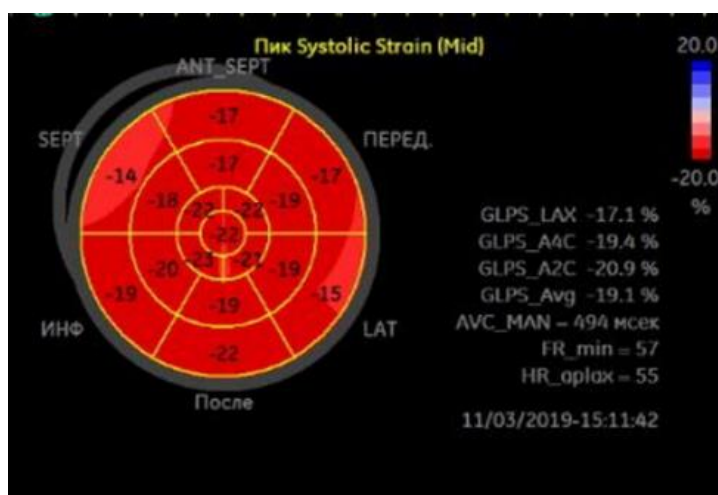


Рисунок 3.23 ГПД ЛШ за даними ЕхоКГ у пацієнта А., 66 років (2019 р.).

Проте при виконанні КВГ було виявлено багатосудинне ураження (як правої, так і лівої вінцевої артерій). Результати представлені на рисунку 3.24.



Права вінцева артерія



Ліва вінцева артерія

Рисунок 3.24. КВГ пацієнта А., 66 років (2019 р.), з ураженням лівої та правої вінцевих артерій.

Наведені результати можуть слугувати наочним прикладом, коли ГПД ЛШ не відображає змін в роботі поздовжніх волокон навіть при значущому ішемічному ураженні. Даний пацієнт був лише один у групі багатосудинного ураження вінцевих артерій та становив 0,15% від всієї кількості пацієнтів, тому це не вплинуло на загальний результат.

ФМВ є об'ємною мірою вкорочення міокарда та є досить простим в обчисленні, але водночас клінічно корисним індексом для відображення загальної ефективності роботи міокарда ЛШ, оскільки в його обчисленні враховуються об'ємні показники (КДО та КСО), а також об'єм міокарда.

В нашому дослідженні отримано вірогідну різницю ФМВ між пацієнтами трьох груп ($p=0.003$), де найнижча медіана спостерігалася саме у пацієнтів з багатосудинним ураженням – 35,0 (27,71; 42,0)% та найвищим показником у контрольній групі - 42,29 (36,35; 52,21)%. Отримані дані підтверджують доцільність подальшого вивчення даного параметра у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, включаючи ІХС.

Розподіл даного показника в групах представлено на рисунку 3.25.

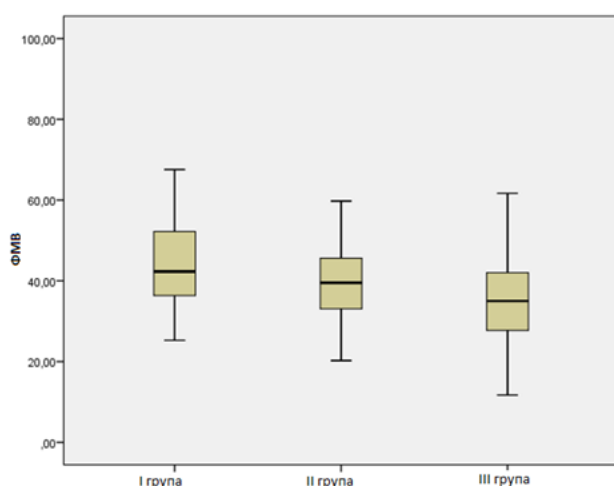


Рисунок 3.25. Порівняння ФМВ в групах.

Іншим інтегральним показником, який ми визначали, був ІГФЛШ. Для його обчислення необхідні як волюметричні (КДО, КСО), так і лінійні показники (КДР, МШП, ЗС).

Нами було виявлено, що у пацієнтів без ураження вінцевих судин визначався більш високий ІГФЛШ – 30,85 (25,46; 37,13) %, в той час, як пацієнти з багатосудинним ураженням мали найнижчий показник – 24,91 (19,22; 30,48) %. Результати наведені на рисунку 3.26.

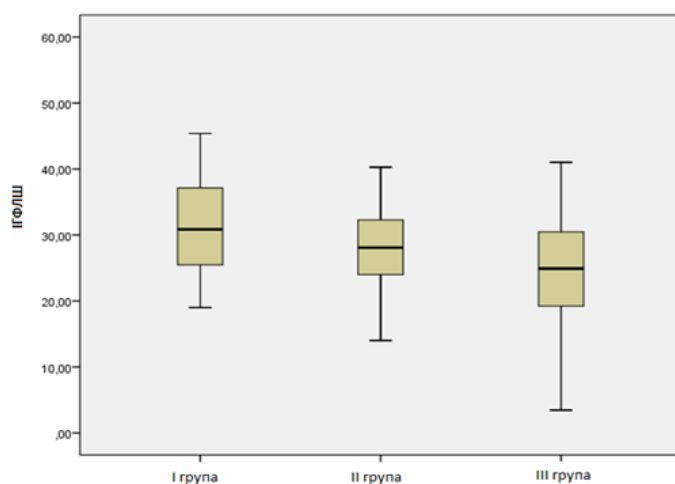


Рисунок 3.26. Порівняння ІГФЛШ в групах

Підсумовуючи результати ЕхоКГ дослідження виявлено :

- показник EPSS залишається актуальним та не втратив свого прогностичного значення, оскільки мав вірогідну різницю в III групі при однакових показниках в I та II.

- Індексована маса міокарда мала невідповідність ступеня гіпертрофії в порівнянні з абсолютними величинами в осіб жіночої статі.

- ГПД ЛШ є обов'язковим параметром для ЕхоКГ оцінки пацієнтів з ІХС, оскільки за результатами нашої роботи мала значущу кореляцію як з лінійними, так і з волюметричними показниками.

- ФМВ та ІГФЛШ як інтегральні показники значимо корелюють з результатами оцінки вільцевих судин за шкалою Syntax Score.

3.3. Алгоритм дослідження пацієнтів з підозрою на наявність ІХС.

Аналізуючи отримані дані, які включали клінічні, лабораторні та інструментальні показники, нами розроблено алгоритм для своєчасного виявлення пацієнтів з ІХС (рис. 3.28).

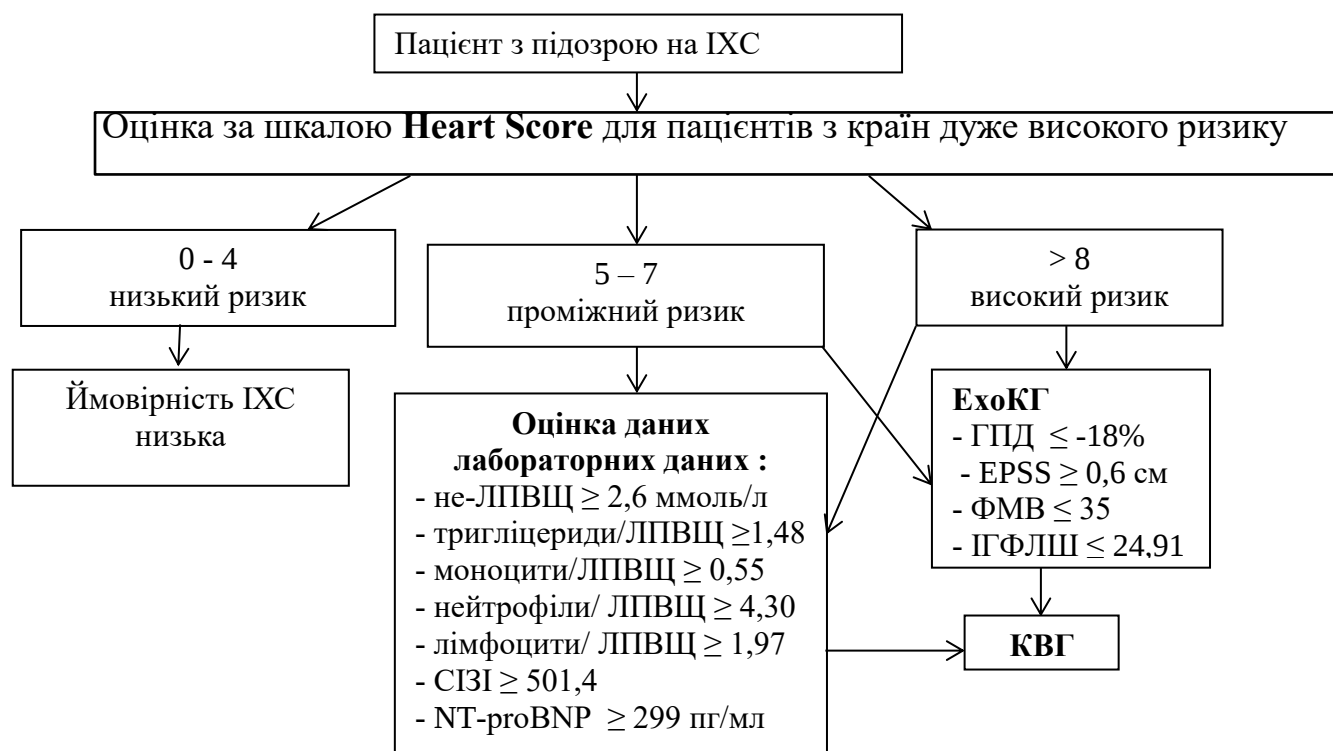


Рисунок 3.28 Алгоритм проведення клінічних обстежень у пацієнтів з підозрою на ІХС.

З представлених на рисунку 3.28 даних кожного пацієнта необхідно оцінювати за допомогою шкали HS враховуючи територіальну належність України до територій з дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань. При кількості балів від 0 до 4 наявність у пацієнта ІХС є малоімовірною і пацієнт належить до групи низького ризику. Враховуючи результати нашого дослідження, де виявлено, що пацієнти помірного ризику також мали ураження вінцевих судин, нами запропоновано пацієнтам проміжного (5 – 7 балів) та високого (вище 9 балів) ризику оцінити як результати біохімічного аналізу, так і результатів ЕХоКГ. При наявності не-ЛПВЩ вище 2,6 ммоль/, тригліцериди/ЛПВЩ вище 1,48, моноцити/ЛПВЩ вище 0,55, нейтрофіли/ ЛПВЩ вище 4,6, лімфоцити/ЛПВЩ вище 1,97 та СІЗІ вище 501 та ГПД $\leq -18\%$, EPSS ≥ 6 мм, ФМВ ≤ 35 та ІГФЛШ $\leq 24,91$ рекомендовано проведення КВГ. Також, за даними робіт останніх років рекомендовано при виявленні стовбурового ураження та / або 3х судинного ураження та при наявності підвищеного NT-proBNP ≥ 299 пг/мл проведення АКШ та утримання від ЧКВ в даній когорті пацієнтів.

3.4. Показники окислювального стресу та їх взаємозв'язок з біохімічними маркерами та рівнем експресії мікроРНК-122, -29а, -27а.

В нашому дослідженні крім стандартних біохімічних параметрів було проаналізовано рівень експресії 3-х мікроРНК (122, 27а, 29а) та їх взаємозв'язок між маркерами окислативного стресу у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин, які були розподілені на 3 групи. Контрольна група складалася з 10 здорових осіб (група 0), яка за даними КВГ не мала атеросклеротичного ураження вінцевих артерій. Друга група сформована з 4-х пацієнтів з нестенотичним ураженням (група 1) та 26 пацієнтів мали багатосудинне ураження та склали третю групу (група 2). Дані представлені у таблицях 3.10, 3.11 та 3.12, де 1 та 2 групи були об'єднані.

Порівнюючу стандартні біохімічні маркери отримано вірогідну різницю в рівні NTproBNP, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ та білірубину

(таб. 3.13). Подібні результати по даним показникам було отримано для всієї групи, за виключенням білірубину та було описано в підрозділі 3.1

Таблиця 3.13. Порівняльна характеристика біомаркерів у пацієнтів

Параметр	0 (n=10)	1+2 (n=30)	Критерій Манна-Уїтні
Ч/Ж, кількість	6/4	4/26	
Вік, роки	66 (77-63)	65 (59-70)	0.569
NTproBNP, пг/мл	118,2 (40,0 ; 206,0)	193,8 (121,6 ; 429,5)	0.033
Загальний холестерин, ммоль/л	5,09 (4,49 ; 5,49)	3,99 (3,1 ; 4,69)	0.012
Тригліцериди, ммоль/л	2,4 (1,56 ; 2,75)	3,14 (2,4 ; 4,46)	0.014
ЛПВІЩ, ммоль/л	0,16 (1,14 ; 1,26)	0,96 (0,87 ; 1,1)	0.001
ЛПНЩ, ммоль/л	3,2 (2,74 ; 3,81)	2,29 (1,76 ; 3,07)	0.10
не-ЛПВІЩ, ммоль/л	3,71 (3,33 ; 4,35)	3,01 (2,05 ; 3,81)	0.036
АЛТ, Од/л	20,9 (16,4 ; 34,0)	29,6 (18,4 ; 42,1)	0.331
АСТ, Од/л	19,9 (16,7 ; 23,9)	23,1 (17,9 ; 32,9)	0.488
АСТ/АЛТ	0,80 (0,66 ; 1,19)	0,84 (0,67 ; 1,18)	0.939
Білірубін, мкмоль/л	15,7 (12,8 ; 24,1)	12,3 (11,5 ; 16,0)	0.039

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%), за виключенням числа чоловік та жінок.

Значення, виділені жирним шрифтом, показують вірогідну різницю з p -value – 0.05 між контрольною групою та групою з ІХС.

Порівнюючи співвідношення ліпідограми результати меншої вибірки повністю повторили результат всієї групи з вірогідною різницею тільки для співвідношення тригліцериди / ЛПВІЩ з рівнем вірогідності $p = 0.001$. Результати представлені в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14. Порівняльна характеристика співвідношень різних фракцій ліпідограми

Параметр	0 (n=10)	1+2 (n=30)	Критерій Манна-Уїтні	U
Холестерин загальний /ЛПВЩ	4,07 (3,56 ; 4,56)	4,14 (3,27 ; 4,81)	0.939	
Тригліцериди / ЛПВЩ	1,93 (1,34 ; 2,09)	3,45 (2,29 ; 4,42)	0.001	
ЛПНЩ / ЛПВЩ	2,57 (2,11 ; 3,14)	2,43 (1,80 ; 2,85)	0.450	
не-ЛПВЩ / ЛПВЩ	3,07 (2,56 ; 3,56)	3,14 (2,27 ; 3,81)	0.914	

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%), за виключенням числа чоловік та жінок.

Значення, виділені жирним шрифтом, показують вірогідну різницю з p-value – 0.05 між контрольною групою та групою з ІХС.

Порівнюючи результати експресії мікроРНК в групах вірогідно вирізнявся тільки рівень мікроРНК – 122 (p - 0.012). Серед показників глутатіону тільки співвідношення, а саме співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, відновленого глутатіону до загального, окисненого глутатіону до загального, мали вірогідну різницю поміж груп. Результати представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15. Мікро-РНК та рівень глутатіону

Параметр	0 (n=10)	1+2 (n=30)	Критерій Манна-Уїтні	U
МікроРНК-27a	0,106 (0,079 ; 0,149)	0,121 (0,083 ; 0,217)	0.475	
МікроРНК-29a	0,053 (0,035 ; 0,151)	0,057 (0,040 ; 0,113)	0.939	
МікроРНК-122	0,029 (0,010 ; 0,047)	0,090 (0,023 ; 0,236)	0.012	
GSH, мкмоль/л	503,2 (471,8 ; 510,8)	549,6 (484,4 ; 616,9)	0.116	
GSSG, мкмоль/л	499,1 (450,0 ; 540,9)	497,3 (467,8 ; 514,9)	0.890	
GSH/GSSG	0,985 (0,932 ; 1,132)	1,154 (1,043 ; 1,242)	0.050	
Загальний глутатіон, мкмоль/л	1479,6 (1388,7 ; 1586,3)	1549,0 (1409,3-1630,9)	0.569	
GSH/TotalGlut	0,330 (0,318 ; 0,361)	0,366 (0,343 ; 0,383)	0.050	
GSSG/TotalGlut	0,335 (0,319 ; 0,341)	0,317 (0,308 ; 0,329)	0.050	

AGEs, мг/мл	0,008 (0,004 ; 0,013)	0,005 (0,004 ; 0,007)	0.127
-------------	-----------------------	-----------------------	-------

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%), за виключенням числа чоловік та жінок. GSH - відновлений глутатіон, GSSG - окиснений глутатіон, GSH/GSSG - співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, GSH/TotalGlut - співвідношення відновленого глутатіону до загального, GSSG/TotalGlut – співвідношення окисненого глутатіону до загального, AGEs - кінцеві продукти глікації.

Узагальнюючи результати відмітимо, що значуща різниця між групами спостерігалася за наступними показниками : мікроРНК-122, NTproBNP, загальний холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, білірубін, та співвідношення - тригліцериди до ЛПВЩ, відновленого глутатіону до окисненого, відновленого глутатіону до загального, окисненого глутатіону до загального. В групі пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин показники мікроРНК-122, NTproBNP, тригліцеридів та співвідношення - тригліцериди до ЛПВЩ, відновленого глутатіону до окисненого, відновленого глутатіону до загального, були значимо вище у порівнянні з контрольною групою. В той самий час такі показники як рівень загального холестерину, ЛПВЩ, білірубину та співвідношення окисненого глутатіону до загального було найвищим в контрольній групі.

Результати нашого дослідження підтверджують, що пацієнти з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин у порівнянні з контрольною групою, мали значно вищі показники не тільки в рівні експресії мікроРНК-122, але і маркерів окислювального стресу, які представлені в якості співвідношень відновленого глутатіону до окисненого та відновленого глутатіону до загального, що може свідчити про їх нерозривний зв'язок.

Враховуючі, що групи значимо різнилися за кількістю чоловіків та жінок, було перевірено всі отримані результати на значущість для жінок окремо за допомогою тесту Крускала-Валліс - значущих відмінностей отримано не було.

Отримані результати також було перевірено окремо на можливу більшу значущість між параметрами серед всіх груп. Для цього було використано JT-тренд тест. Порівнюючи результати біохімічних показників виявлено, що тільки

показник білірубину вірогідно відрізнявся поміж груп ($p = 0.011$); NTproBNP різнився в групах невірогідно в порівнянні з попередніми результатами (таб. 3.16.) .

Таблиця 3.16. Порівняльна характеристика біохімічних параметрів

Параметр	0 (n=10)	1 (n=4)	2 (n=26)	JT Тест*
Ч/Ж, кількість	6/4	1/3	3/23	
Вік, роки	66 (77-63)	64 (57-72.5)	65 (59-70)	0.625
NTproBNP, пг/мл	118,2 (40,0;206,0)	160,9 (123,2;444,3)	240,3 (96,0;429,5)	0.059
АЛТ, Од/л	20,9 (16,4 ; 34,0)	26,8 (16,1 ; 37,5)	30,5 (18,4 ; 42,1)	0.232
АСТ, Од/л	19,9 (16,7 ; 23,9)	24,4 (14,7 ; 34,9)	23,1 (18,1 ; 32,1)	0.470
АСТ/АЛТ	0,80 (0,66 ; 1,19)	0,96 (0,69 ; 1,36)	0,83(0,67 ; 1,18)	0.889
Білірубін, мкмоль/л	15,7 (12,8 ; 24,1)	13,6 (12,7 ; 31,1)	12,1(11,4 ; 16,0)	0.011

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%).

Аналізуючи ліпідний спектр та співвідношення різних фракцій ліпідів підтверджено вірогідну різницю в рівні загального холестерину ($p = 0.037$), ЛПВЩ ($p = 0.017$) та співвідношенні тригліцериди/ ЛПВЩ ($p = 0.017$), проте також виявлено вірогідну відмінність в ЛПНЩ, що дещо суперечить попереднім результатам (таб. 3.17)

Таблиця 3.17. Результати ліпідограми

Параметр	0 (n = 10)	1 (n = 4)	2 (n = 26)	JT Тест*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,09 (4,49 ; 5,49)	4,09 (4,76 ; 4,49)	3,94 (3,09 ; 4,69)	0.037
Тригліцериди, ммоль/л	2,4 (1,56 ; 2,75)	3,78 (3,6 ; 3,9)	2,84 (2,34 ; 4,72)	0.085
ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 (1,14 ; 1,26)	1,01 (0,87 ; 1,08)	0,95 (0,87 ; 1,14)	0.005
ЛПНЩ, ммоль/л	3,19 (2,74 ; 3,81)	2,29 (1,5 ; 2,67)	2,29 (1,76 ; 3,12)	0.044
не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,7 (3,33 ; 4,35)	3,08 (2,32 ; 3,42)	2,99 (2,05 ; 3,89)	0.090

Загальний холестерин/ ЛПВЩ	4,07 (3,56 ; 4,56)	4,03 (3,60 ; 4,20)	4,22 (3,27 ; 4,99)	0.627
Тригліцериди/ ЛПВЩ	1,93 (1,34 ; 2,09)	3,85 (3,54 ; 4,27)	3,19 (2,13 ; 4,42)	0.017
ЛПНЩ / ЛПВЩ	2,57 (2,11 ; 3,14)	2,25 (1,65 ; 2,50)	2,49 (1,80 ; 2,95)	0.770
не-ЛПВЩ / ЛПВЩ	3,07 (2,56 ; 3,56)	3,03 (2,60 ; 3,20)	3,22 (2,27 ; 3,99)	0.607

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Ме (25 ; 75%).

Порівнюючи результати мікроРНК та маркерів окисного стресу виявлено вірогідну різницю в рівні експресії мікроРНК-122 ($p = 0.017$), що підтвердило наші попередні результати (таблиця 3.18).

Таблиця 3.18. Рівень експресії мікроРНК.

Параметр	Разом (n = 40)	0 (n = 10)	1 (n = 4)	2 (n = 26)	JT Тест*
МікроРНК-27a	0,118 (0,080 ; 0,199)	0,106 (0,079 ; 0,149)	0,159 (0,100 ; 0,232)	0,118 (0,083 ; 0,217)	0.667
МікроРНК-29a	0,056 (0,039 ; 0,127)	0,053 (0,035 ; 0,151)	0,091 (0,051 ; 0,127)	0,054 (0,004 ; 0,112)	0.889
МікроРНК-122	0,061 (0,013 ; 0,174)	0,029 (0,010 ; 0,047)	0,078 (0,027 ; 0,163)	0,197 (0,225 ; 0,239)	0.017

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Ме (25 ; 75%).

Проаналізувавши показники окисного стресу так і їх співвідношення не виявлено жодної вірогідної різниці поміж груп, хоча результати попереднього аналізу виявили відмінності у співвідношенні відновленого глутатіону до окисненого та відновленого глутатіону до загального. Результати показників окисного стресу за JT тренд тестом представлені в таблиці 3.19.

Таблиця 3.19. Показники окисного стресу

Параметр	Разом (n = 40)	0 (n = 10)	1 (n = 4)	2 (n = 26)	JT Тест*
GSSG, мкмоль/л	497,3 (458,8;523,7)	499,1 (450,0; 540,9)	511,8 (496,4;536,8)	494,4 (454,9;514,3)	0.487
GSH/GSSG	1,109 (0,965;1,227)	0,985 (0,932; 1,132)	1,221 (1,100;1,251)	1,123 (1,043;1,242)	0.133
Загальний глутатіон, мкмоль/л	1539,8 (1404,6;1625,8)	1479,6 (1388,7;1586,3)	1664,4 (1543,5;1740,3)	1539,8 (1399,8;1618,2)	0.934
GSH/TotalGlut	0,357 (0,325;0,380)	0,330 (0,318;0,361)	0,379 (0,354;0,385)	0,360 (0,343;0,383)	0.133
GSSG/TotalGlut	0,322 (0,310;0,337)	0,335 (0,319;0,341)	0,310 (0,308;0,323)	0,320 (0,308;0,329)	0.133
AGEs, mg/mL	0,005 (0,004 ; 0,008)	0,008 (0,004;0,013)	0,004 (0,003;0,006)	0,005 (0,004;0,007)	0.459

Примітка: Дані представлені у вигляді медіани з 25 та 75 перцентилем - Me (25 ; 75%) ; GSH - відновлений глутатіон, GSH - окиснений глутатіон, GSH/GSSG - співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, GSH/TotalGlut - співвідношення відновленого глутатіону до загального, GSSG/TotalGlut - співвідношення окисненого глутатіону до загального, AGEs - кінцеві продукти глікації.

Надалі нами було виконано порівняння в парах між групами тих параметрів, які показали найбільш значущу різницю при попередній обробці. Значуща вірогідна різниця була виявлена порівнюючи контрольну групу та групи з багатосудинним ураженням по всім показникам, в яких відмічалася значуща різниця при попередньому порівнянні, а саме мікроРНК-122 ($p = 0.02$), загальний холестерин ($p = 0.035$), ЛПВЩ ($p = 0.006$), ЛПНЩ ($p = 0.030$), білірубін ($p = 0.036$) та співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ ($p = 0.005$). Результати наведені в Таблиці 3.20.

Таблиця 3.20. Попарні порівняння за допомогою JT-тесту

Порівнювані групи	МікроРНК-122	Загальний холестерин	ЛПВЩ	ЛПНЩ	Тригліцериди/ЛПВЩ	Білірубін
0-1	0.304	0.058	0.016	0.051	0.016	1.000
0-2	0.020	0.035	0.006	0.030	0.005	0.036
1-2	1.000	1.000	1.000	0.906	0.493	0.191

Примітка: Значення, виділені жирним шрифтом, показують достовірну різницю з p-value – 0.05

Особливу увагу привертає показник співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ. Він не потребує додаткових витрат, проте може слугувати як додатковий фактор ризику у пацієнтів з ІХС.

Взаємозв'язок параметрів, які ми вивчали, було проаналізовано також за допомогою кореляційного тесту Спірмена і представлено у вигляді теплової карти (a heat map). Рисунок 3.27

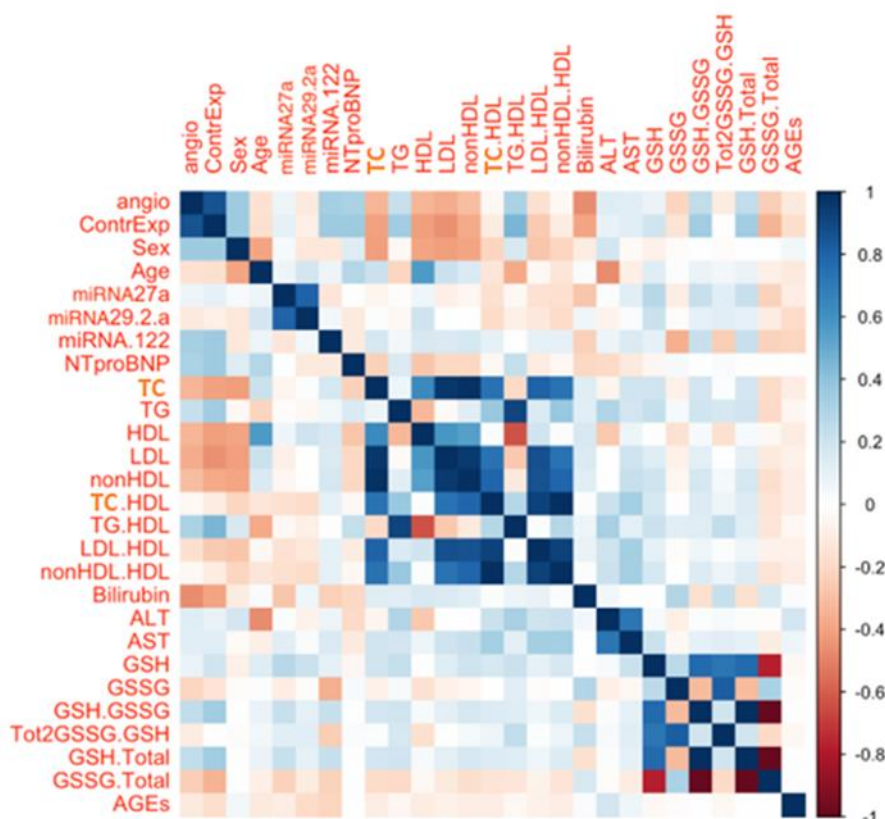


Рисунок 3.27. Теплова карта (a heat map) параметрів та їх кореляцій.

Примітка : Темно-сині клітини - значні позитивні кореляції; червоні клітини - значні негативні кореляції. Бліді кольори - несуттєві кореляції; p-value – 0.05.

Негативна кореляція була виявлена у наступних маркерах : загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ та білірубін. В той час як позитивна кореляція спостерігалася в таких параметрах, як стать, мікроРНК 122 та співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ. Порівнюючи контрольну групу з групою, що складалася з усіх пацієнтів з ураженням судин (групи 1 та 2 разом) було отримано навіть більше кореляцій. Позитивні кореляційні зв'язки було виявлено для NTproBNP ($r=0.34$, $p=0.03$), тригліцеридів ($r=0.39$, $p=0.01$), співвідношень відновленого до окисненого глутатіону та відновленого глутатіону до загального ($r=0.32$, $p=0.05$); негативні - не-ЛПВЩ ($r=-0.34$, $p=0.03$) та співвідношення окисненого глутатіону до загального ($r=-0.32$, $p=0.05$). Негативна кореляція також спостерігалася між статтю та загальним холестерином ($r=-0.41$, $p=0.01$), ЛПВЩ ($r=-0.48$, $p=0.002$), ЛПНЩ ($r=-0.37$, $p=0.02$), та позитивно корелювала з не-ЛПВЩ ($r=0.36$, $p=0.02$). Вік мав негативну кореляцію з АЛТ та рівнем кінцевих продуктів глікації, та позитивну кореляцію з ЛПВЩ. Рівень експресії мікроРНК-27а значимо корелював з мікроРНК-29а ($r=0.79$, $p<0.001$), та обидві ці мікроРНК мали помірну кореляцію з рівнем відновленого глутатіону ($r=0.38$, $p=0.02$, та $r=0.31$, $p=0.05$ відповідно); мікроРНК-29а також мала негативну кореляцію з рівнем кінцевих продуктів глікації.

МікроРНК-122 позитивно корелювала між ангіо-груп ($r = 0.38$, $p = 0.02$) та мала негативну кореляцію з окисненим глутатіоном, та рівнем кінцевих продуктів глікації. Загальний рівень холестерину мав негативну кореляцію порівнюючи різні ступені ураження судин в групах з чоловічою статтю, та позитивно корелював з ЛПВЩ ($r=0.61$, $p<0.001$), та співвідношеннями : ЛПНЩ до ЛПВЩ ($r=0.76$, $p<0.001$), загальний холестерин до ЛПВЩ ($r=0.68$, $p<0.01$). Найбільш значуща кореляція спостерігалася з ЛПНЩ ($r=0.96$, $p<0.001$) та не-ЛПВЩ ($r=0.99$, $p<0.001$). Рівень тригліцеридів мав негативну кореляцію з ЛПВЩ ($r=-0.37$, $p=0.02$), та позитивну - зі співвідношеннями тригліцеридів до ЛПВЩ ($r=0.92$, $p<0.001$), не-ЛПВЩ до ЛПВЩ ($r=0.42$, $p=0.01$), та рівня АЛТ ($r=0.32$, $p=0.04$); також, було виявлено позитивну кореляцію між АЛТ та АСТ ($r=0.69$, $p<0.001$).

Бінарні логістичні регресії були побудовані для всіх параметрів, які мали значуща кореляція між контрольною групою та групою з будь-яким ураженням судин (група 1 та група 2 разом). Дані наведено в таблиці 3.21. Статистично вірогідні значення отримано для NTproBNP (OR - 1.01, CI: 1-1.02), загального холестерину (OR - 0.98, CI: 0.96-1), тригліцеридів (OR - 1.03, CI: 1-1.05), ЛПВЩ (OR - 0.83, CI: 0.72-0.96), ЛПНЩ (OR - 0.98, CI: 0.96-1), співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ (OR - 4.48, CI: 1.37-14.62). Варто зазначити, що такі параметри як мікроРНК-122, не-ЛПВЩ, співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, відновленого глутатіону до загального, та окисненого глутатіону до загального можливо матимуть більш значущі кореляційні зв'язки при більшій вибірці пацієнтів. Також, було неочікувано виявлено, що рівень кінцевих продуктів глікації негативно корелює з віком у всіх групах : $r = -0.2884$.

Таблиця 3.21. Непарні співвідношення для параметрів, що мали кореляції

Показник	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Стать	2.28	0.84	7.35	1.00	0.01	9.75	1.88	50.56
МікроРНК- 122	14.72	8.28	3.16	1.00	0.08	2.48E+06	0.22	2.78E+13
NTproBNP	0.01	0.00	3.95	1.00	0.05	1.01	1.00	1.02
Загальний холестерин	-0.02	0.01	4.58	1.00	0.03	0.98	0.96	1.00
Тригліцериди	0.03	0.01	4.47	1.00	0.03	1.03	1.00	1.05
ЛПВЩ	-0.18	0.07	6.36	1.00	0.01	0.83	0.72	0.96
ЛПНЩ	-0.02	0.01	4.89	1.00	0.03	0.98	0.96	1.00
не-ЛПВЩ	-0.02	0.01	3.35	1.00	0.07	0.98	0.96	1.00
Тригліцериди / ЛПВЩ	1.50	0.60	6.18	1.00	0.01	4.48	1.37	14.62
Білірубін	-0.03	0.04	0.42	1.00	0.52	0.97	0.90	1.05
GSH/GSSG	4.74	2.56	3.43	1.00	0.06	114.38	0.76	17270.33
GSH/Total	21.26	11.78	3.26	1.00	0.07	1.71E+09	0.16	1.83E+19

GSSG/Total	-42.52	23.56	3.26	1.00	0.07	0.00	0.00	39.01
------------	--------	-------	------	------	------	------	------	-------

Примітка: GSH/GSSG - співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, GSH/TotalGlut - співвідношення відновленого глутатіону до загального, GSSG/TotalGlut - співвідношення окисненого глутатіону до загального

В нашому дослідженні загалом було проаналізовано як біохімічні показники з прицільною увагою на ліпідні компоненти, так і їх взаємозв'язок з окислювально-відновним станом організму та рівнем експресії мікроРНК-122, -29a, -27a. Розуміння цих складних взаємовідносин може розширити наші знання щодо патогенезу і виявити нові таргетні цілі в терапії серцево-судинних захворювань. Обмежувальним фактором нашого дослідження є маленька когорта пацієнтів, тож подальші дослідження необхідні для підтвердження висновків, отриманих в нашій роботі, з вивчення додаткових молекулярних шляхів, що беруть участь в появі та прогресуванні атеросклеротичного ураження.

За результати нашого дослідження виявлено :

- Значуща вірогідна різниця була виявлена з порівняння контрольної групи та групи з багатосудинним ураженням по всім показникам, в яких відмічалася значуща різниця при попередньому порівнянні, а саме мікроРНК-122, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, білірубін та співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ, співвідношення відновленого глутатіону до окисненого, відновленого глутатіону до загального, окисненого глутатіону до загального.

- за допомогою бінарної логістичної регресії виявлена значуща кореляція між контрольною групою та групою з будь-яким ураженням судин (група 1 та група 2 разом), і отримано статистично вірогідні значення для NTproBNP, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ, співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ.

Наведені дані вищезазначеного підрозділу представлені в публікації:

1. Marchenko O.Yu., Rudenko N. M., Vitomskyi V.V., Habida B. M. Revisiting the value of haematological and biochemical markers and the ratios in patients with coronary artery disease, *Wiadomości Lekarskie*, 2021;74(4):966-972 , DOI:10.36740/WLek202104129 (Scopus)
2. Marchenko O. Y., Rudenko N. M., Dzhun, Y. Y. NT-proBNP as an Additional Marker of Significant Coronary Atherosclerotic Lesions. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2021;4 (45):43-49.
<https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4512/MR057-4349> (Scopus)
3. Marchenko O.Yu. Diagnostic value of global longitudinal strain in patient with coronary artery disease, *Wiadomości Lekarskie*, 2021;74(10 cz 2):2588-2592. PMID: 34923462. (Scopus)
4. Marchenko O. Y., Rudenko N. M., Kavalierchyk V. Left Ventricular Global Function Index and Myocardial Contraction Fraction on 2D Echocardiography as Integral Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2022;30(2): 27-33.
[https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(02\)/MR023-2733](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(02)/MR023-2733) (Scopus)
5. Marchenko O. Y., Rudenko N. M., Krasnienkov D. S. MicroRNAs and Oxidative Stress Markers as Additional Diagnostic Criteria for Coronary Heart Disease. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2024;32(1):10-19.
[https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(01\)/MR013-1019](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(01)/MR013-1019)

РОЗДІЛ 4

Узагальнення результатів дослідження

ІХС є однією з найпоширеніших захворювань серед серцево-судинної патології в Україні та світі. Своєчасна діагностика та лікування залишаються пріоритетним напрямком не тільки для новітніх методів лікування, а й ранньої діагностики та передбачення ускладнень. В пошуках неінвазивних методів діагностики використовуються шкали серцево-судинного ризику, які містять різні показники, включаючи результати ліпідограми. Нами було вперше проаналізовано 3 різних шкали, які широко використовуються у світі, на одній когорті пацієнтів. Було продемонстровано як переваги, так і недоліки кожної з них після проведення КВГ та подальшого аналізу предикативності [40].

Для кожної шкали є певні обмеження, які було продемонстровано в роботі. Для HeartScore 6,9% пацієнтів мали дуже низький рівень загального холестерину, що стало причиною виключення. Обмеженнями для використання Framingham Risk Score слугував не тільки дуже низький загальний холестерин, а й вік пацієнтів (понад 79 років). Найбільша кількість пацієнтів була виключена при розрахунку ASCVD Risk Estimator Plus - 14,5%. Причинами виключення став не тільки вік та низький рівень загального холестерину, але й рівень ліпопротеїнів низької щільності.

Перевагою Framingham Risk Score було те, що дана шкала продемонструвала найвищий відсоток пацієнтів низького ризику, а саме пацієнтів І групи, які не мали ураження вінцевих артерій за даними КВГ. Перевагою ж HeartScore було те, що з її допомогою виявлено найбільшу кількість пацієнтів з високим та дуже високим ризиком, які за даними КВГ мали багатосудинне ураження вінцевих артерій (загалом 84,5%). ASCVD Risk Estimator Plus не має переваг серед інших шкал, проте мав додаткові недоліки із-за більшого відсотка пацієнтів, що були виключені з розрахунку - 14,5%.

Аналізуючи біохімічні параметри отримано значущу різницю в рівні NT-proBNP і найвищі значення зафіксовано саме у пацієнтів з багатосудинним ураженням. Також, було виявлено помірну позитивну кореляцію з Syntax Score ($r = 0,428$, $p = 0.0001$). Це пояснюється тим, що даний біомаркер підвищується у відповідь не тільки на розтягнення волокон міокарда та об'ємне перевантаження шлуночків і передсердь, а й збільшення синтезу та вивільнення може бути спровоковано підвищенням симпатичного тону та вазоконстрикцією.

Даний маркер може слугувати корисним інструментом для подальшого прогнозування. За результатами великого дослідження EXCEL Trial, виявлено, що підвищені вихідні рівні NT-proBNP у пацієнтів зі стовбуровим ураженням ЛВА, які пройшли реваскуляризацію за допомогою як ЧКВ, так і АКШ, були незалежно пов'язані з довгостроковою смертністю, але не з нефатальними несприятливими ішемічними подіями чи кровотечами. Отже, базовий рівень NT-proBNP може впливати на відносні довгострокові результати після ЧКВ та АКШ для реваскуляризації стовбура ЛВА [22].

Водночас Се Zhang та співавтори доводять доцільність оцінки рівня NT-proBNP для пацієнтів з трьох судинним ураженням вінцевих артерій. Було виявлено на великій когорті пацієнтів, що більш високий базовий рівень дано маркера мав сильний зв'язок зі смертністю від будь-якої причини, серцевою смертністю та основних несприятливих серцевих та цереброваскулярних подій після хірургічного втручання [19].

З іншого боку, дослідження, проведене Michou E та співавторами, показало, що NT-proBNP є показником тяжкості ІХС у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Цей маркер був визначений як несприятливий прогностичний фактор після реваскуляризації міокарда. ЧКВ виявилось кращим варіантом для пацієнтів з нормальною або трохи підвищеною концентрацією NT-proBNP, що повинно бути враховано при виборі методу реваскуляризації у пацієнтів з ураженням вінцевих судин [21].

У нашому дослідженні рівень гомоцистеїну було досліджено в меншій вибірці пацієнтів і не продемонстрував значущих відмінностей між групами. Підвищений рівень гомоцистеїну було виявлено у 30% пацієнтів з контрольної групи з медіаною $21,3 \pm 2,19$ мкмоль/л та у 26,7% пацієнтів групи з ураженням вінцевих судин, де медіана становила $18,1 \pm 2,76$ мкмоль/л. Референтні значення нормальних показників - 4,44 до 15,00 мкмоль/л. Проте в проспективному дослідженні Donghao Liu та співавторів, де було проаналізовано 1,739 осіб і медіана рівня гомоцистеїну була дещо нижчою і становила 14,5 мкмоль/л в осіб, що мали підвищений рівень смертності від усіх причин, включаючи серцеву смерть [135].

Іншим дослідженням, що ставить під сумнів зниження рівня гомоцистеїну у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин, є NORVIT та HOPE-2. Обидва дослідження було засновано на положенні, що певні середники, такі як вітаміни групи В здатні знижувати рівень гомоцистеїну тим самим профілактуючи повторний інсульт, інфаркт міокарда, або смерть у пацієнтів. Попри значне зниження загального рівня гомоцистеїну в плазмі крові завдяки призначенню даних середників, виявлено що зниження ризику виникнення повторних серцево-судинних захворювань не відбулося [14, 15].

Інше велике дослідження було проведено Xinyi Wang з використанням методу рандомізації Менделя. Автори досліджували зв'язок рівня гомоцистеїну в плазмі крові з ризиком розвитку застійної СН та кардіоміопатії. У дослідження було залучено 218,792 пацієнтів з СН, 159,811 – з кардіоміопатією, та 187,152 з кардіоміопатією неішемічного генезу. Виявлено, що рівень гомоцистеїну не був пов'язаний з ризиком розвитку жодного з перелічених захворювань, тому малоймовірно є і те, що терапія зі зменшення рівня даного біомаркера зменшує частоту появи або покращить результати лікування застійної СН та різних видів кардіоміопатій [136].

Тому ми вважаємо, що використання гомоцистеїну, як надійного маркера щодо виявлення пацієнтів більш високого серцево-судинного ризику чи вплив терапії щодо його зниження залишається контроверсійним.

Також, на малій вибірці пацієнтів у нашому матеріалі привернув до себе увагу рівень білірубіну. Проте його аналіз в більшій вибірці не виявив його вірогідного підвищення поміж груп. Медіана для контрольної групи та групи з нестенозуючим атеросклерозом становив 14,15 мкмоль та 14,20 мкмоль відповідно. Найнижчі значення спостерігалися у пацієнтів з багатосудинним ураженням, де медіана була 12,85 мкмоль/л. При аналізі груп було виявлено, що підвищений рівень білірубіну (вище 20,5 мкмоль/л) мали 7 (23,33%) пацієнтів I групи з медіаною 24,7 мкмоль/л, 10 пацієнтів в II та III групи, що становило 28,57% та 15,15% відповідно. Результати представлені на рисунку 4.1. Медіана підвищеного рівня для цих двох груп була майже однакова та становила 27,45 мкмоль/л для II групи та 27,9 мкмоль/л для III.

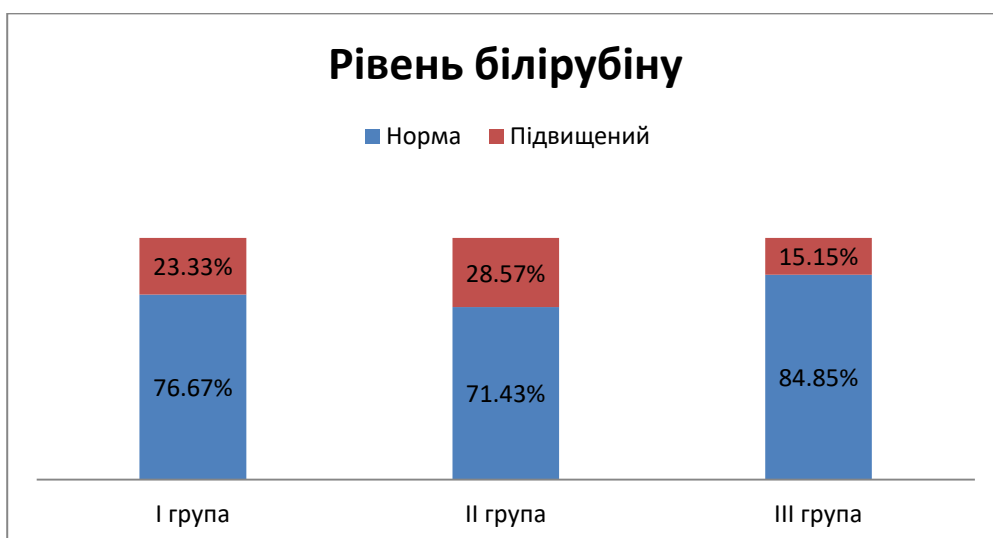


Рис. 4.1 Рівень білірубіну у пацієнтів. Референтні значенням від 0,5-20,5 мкмоль/л. Підвищений рівень – більше 20,5 мкмоль/л.

Ці дані узгоджуються з даними, що були отримані Xiao-ling Li та співавтори, які провели метааналіз та виявили, що ймовірність несприятливих серцево-

судинних подій у пацієнтів із стабільною ІХС була нижчою при підвищенні рівня білірубіну [137].

Схожі висновки було зроблено в іншому 6.5 річному дослідженні у пацієнтів з трисудинним ураженням вінцевих судин. Виявлено, що більш високий рівень білірубіну пов'язаний з більш низьким ризиком серцево-судинних подій у даній когорті пацієнтів [138].

За даними ліпідограми в обстежуваних хворих вірогідна різниця спостерігалася для всіх показників, проте найбільше привертати до себе увагу рівень ЛПНЩ, який становив 2,49 ммоль/л в III групі. Дана когорта пацієнтів належить до групи дуже високого ризику і рекомендований рівень для ЛПНЩ повинен бути нижчим за 1,4 ммоль/л. Недосягнення цільового рівня ЛПНЩ навіть при умові призначення статинів є досить поширеною проблемою. На це вказує робота März W та співавторів, які вивчали дану проблему в осіб німецької популяції. Авторами було проаналізовано 42 767 пацієнтів високого та дуже високого ризику та виявлено, що 35% осіб отримувало статини та лише 30% з них досягли цільового рівня ЛПНЩ [44]. Причиною було названо декілька факторів, таких як комплаєнтність пацієнта, непереносимість статинів та схема призначення.

Додатково варто виділити ще декілька причин, які можуть впливати на ефективність статинів, а саме:

- харчування, багате на жири, включаючи трансжири;
- індивідуальні відмінності у метаболізмі;
- наявність супутніх захворювань (гіпотиреоз, діабет, хронічна ниркова недостатність, метаболічний синдром) та приймання ліків (кортикостероїди, протизаплідні засоби, імуносупресивні препарати) можуть впливати на рівень холестерину;
- генетичні фактори.

Порівнюючи результати нашого дослідження з роботою März W та колег, було виявлено значно кращі результати щодо призначення статинів – в нашому

дослідженні кількість пацієнтів дуже високого ризику, що отримували статини становила 57(86,4%) в порівнянні з 35% в роботі колег. Проте в нашій вибірці кількість осіб з цільовими показниками ЛПНЩ була набагато меншою, а саме 4 (6,1%) пацієнти досягли рівня ЛПНЩ менш як 1,4 ммоль/л. Рівень менш як 1,8 ммоль/л мали 9 (13,63%) пацієнтів з III групи.

При аналізі не-ЛПВЩ показники для всіх трьох груп були нецільовими за даними рекомендацій і вірогідно відрізнялися поміж груп ($p = 0.029$). Найнижчий рівень був у пацієнтів III групи - 3,15 ммоль/л, найвищий в I групі - 3,73 ммоль/л.

За даними рекомендацій цільовий рівень не-ЛПВЩ становить $< 2,2$ ммоль/л для пацієнтів дуже високого ризику [134]. Рівень не-ЛПВЩ у пацієнтів дуже високого ризику в нашому дослідженні майже у 1,5 раза перевищує рекомендований. Це може мати негативні наслідки у майбутньому.

Важливість контролю саме не-ЛПВЩ відмічена багатьма авторами. Так у роботі Hansen МК та співавторів виявлено, що у пацієнтів з ІХС не-ЛПВЩ є предиктором інфаркту міокарда, залишкового ризику серцево-судинних захворювань та смерті від будь-якої причини, навіть при добре контрольованих ЛПНЩ [139].

Інша робота шведських авторів щодо прогностичного значення даного біомаркера у жінок виявила, що не-ЛПВЩ були безпосередньо пов'язані з розвитком ІХС і є важливою частиною оцінки ризику для раннього прогнозування захворювання у жінок середнього віку [140].

В роботі ми проаналізували наступні гематологічні співвідношення, в яких не було виявлено вірогідних відмінностей між групами:

- лімфоцитів до моноцитів,
- тромбоцитів до лімфоцитів,
- нейтрофілів до лімфоцитів
- показника системного імунозапального індексу

Проте при додатковому аналізі СІЗІ у групі з наявною ІХС (II та III разом) даний параметр вірогідно відрізнявся у порівнянні з пацієнтами I групи ($p = 0.036$). Важливість оцінки цього параметру доведена різними авторами. Так, Ya-

Ling Yang та співавтори виявили, що СІЗІ був незалежно пов'язаним з підвищеним ризиком розвитку серцевої смерті, нефатального інфаркту міокарда та інсульту. Крім того, даний індекс був значно кращий ніж традиційні фактори ризику в стратифікації ризику щодо інфаркту міокарда, серцевої недостатності та смерті внаслідок серцево-судинних подій [55].

Водночас Dursun Topal та співавтори виявили, що СІЗІ може використовуватися як самостійний фактор щодо прогнозування вперше виявленої фібриляції передсердь після проведення АКШ [141,142].

Дослідження гематологічних співвідношення з використанням показників ліпідного спектра, а саме ЛПВЩ, виявило вірогідні відмінності між групами. Співвідношення моноцитів до ЛПВЩ, нейтрофілів до ЛПВЩ та лімфоцитів до ЛПВЩ мали найвищі показники у пацієнтів з багатосудинним ураженням з високим рівнем вірогідності : $p = 0.002$ для моноцитів /ЛПВЩ, $p = 0.0001$ для нейтрофілів/ЛПВЩ та $p = 0.002$ для лімфоцитів/ЛПВЩ. Всі співвідношення також показали помірну позитивну кореляцію зі шкалою Syntax Score ($r = 0.301-0.399$, $p = 0.0001$).

Отримані результати узгоджуються з даними різних авторів, які продемонстрували, що співвідношення моноцити /ЛПВЩ може бути використано також в якості предиктора довготривалих клінічних результатів у пацієнтів з ураженням вінцевих судин. Було продемонстровано, що співвідношення моноцити /ЛПВЩ є незалежним предиктором важкості ураження судин при ІХС та корелює з Syntax Score. Також, даний маркер може слугувати предиктором майбутніх серцево-судинних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом [5,6].

Водночас у дослідженні Jia-Bao Huang та його колег, яке охопило 528 пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда, було встановлено, що співвідношення нейтрофіли/ЛПВЩ має найвищу предикативну здатність щодо довгострокових клінічних результатів у пацієнтів похилого віку [7].

Щодо співвідношення лімфоцит/ЛПВЩ існує менше робіт, проте відмічено його зв'язок з серцево-судинними подіями. Так, Xuantong Guo та співавтори

виявили, що дане співвідношення незалежно передбачає частоту повторних реваскуляризацій у пацієнтів після проведено ЧКВ [8], в той час, як Maryam Kohsari та співавтори відзначили сильну кореляцію між співвідношення лімфоцит/ЛПВЩ та кардіо метаболічними факторами ризику у жінок. Водночас визначено, що це може мати відношення до більшого накопичення жиру, метаболічного запалення та зниження фізичної активності [9].

Останніми роками Європейське товариство кардіологів приділяє особливу увагу співвідношенню тригліцеридів до ЛПВЩ, яке неодноразово досліджувалося різними авторами та доведено його кореляційний зв'язок з атеросклерозом вінцевих судин, так само як і з мікрокальцифікацією, як одного з маркерів атеросклерозу [11,12,13]. Також, відмічено, що метаболізм багатих на тригліцериди ліпопротеїнів залучений до судинного запалення та посилення катаболізму кардіо протективних ЛПВЩ, що беруть участь у зворотному транспорті холестерину [41]. Це підтверджено результатами нашого дослідження, тому що рівень тригліцеридів негативно корелював з ЛПВЩ ; співвідношення тригліцериди /ЛПВЩ було найнижчим в контрольній групі та становило 0,92, водночас в групі ІІ це співвідношення було 1,48 ($p = 0.0001$).

Значущість цього співвідношення також була продемонстрована Sijing Wu та його колегами, які виявили, що цей індекс є незалежним фактором, пов'язаним з розривом атеросклеротичної бляшки. Це важливо для прогнозування прогресування вінцевого атеросклерозу та пацієнтів, що мають підвищений ризик нестабільності покривки атеросклеротичної бляшки [143].

В нашій роботі було всебічно проаналізовано як стандартні ехокардіографічні показники, так і нові інтегральні параметри, які можуть бути використані в стандартному протоколі з метою виявлення нових можливих предиктивних маркерів для пацієнтів з ІХС.

За даними ЕхоКГ всі пацієнти мали збережену систолічну функцію ЛШ. Також, всі лінійні та волюметричні показники відповідали нормативним значенням за даними рекомендацій [119].

Показник EPSS, що був описаний Barry M. Massie та співавторами ще в 1977 році [144], як «новий ехокардіографічний індекс» функції ЛШ, досі не втратив свого значення. Даний показник частіше використовується для відділення інтенсивної терапії й виступає як надійний та швидкий показник для міокардіальної дисфункції [145].

За результатами нашого дослідження EPSS мав вірогідну відмінність порівнюючи між груп ($p = 0.032$). Даний параметр був однаковим для I та II груп й становив 0,4 см, проте для III групи медіана становила 0,6 см.

Нами було виявлено невідповідність ступенів гіпертрофії порівнюючи між абсолютних значень маси міокарда з її індексованими величинами в осіб жіночої статі. I та II групи мали легке підвищення ММ за медіаною, в той час індексовані показники були в межах нормальних значень. Жінки III групи мали за медіаною ММ важке підвищення, що відповідало вираженій гіпертрофії, але індексовані значення в цій же групі вказували на помірне підвищення. Виявлені розбіжності можуть свідчити про недоцільність використання абсолютних значень ММ. Перевагою буде зазначення градації стадій гіпертрофії ЛШ виключно за індексованим показником. Прикладом можуть слугувати рекомендації Британської асоціації ехокардіографії, де зазначено градацію стадій гіпертрофії ЛШ виключно за індексованим показником ММ та повним виключенням з ехокардіографічного протоколу оцінку абсолютних величин [146].

Аналіз ГПД ЛШ було проведено в 3-х стандартних позиціях (2-х, 3-х та 4-х камерній) з вирахуванням середнього значення, яке є основним показником для даного дослідження. Нормальні величини щодо даного параметру різняться залежно від компанії-виробника устаткування. Референтні значення для ГПД ЛШ становлять від -24% до -16% [147].

Ці норми було зафіксовано на основі реєстру HUNT4Echo, де було обстежено 1,329 здорових осіб за допомогою устаткування компанії GE, яке було використано і в нашому дослідженні.

ГПД значимо вірогідно відрізнялася між групами ($p = 0.0001$). І група мала медіану $-19,35\%$ з різницею майже 1% в порівнянні з II групою, де медіана становила $-18,3\%$. Проте III група мала найнижчі значення $-14,1\%$.

Нами було виявлено значущі кореляції середньої величини ГПД з багатьма ехокардіографічними показниками. Висока значуща позитивна кореляція виявлена між ГПД та ФВ ЛШ ($r=0.681$; $p<0.0001$); сильна негативна кореляція виявлена між ГПД та КСО ($r=-0.576$; $p<0.0001$) та з EPSS ($r=-0.528$; $p<0.0001$).

Помірні кореляційні зв'язки виявлено між середнім значенням ГПД та КДР ($r = -0.476$; $p<0.0001$), КСР ($r = -0.331$; $p<0.0001$), КДО ($r = -0.482$; $p<0.0001$), iКДО ($r = -0.354$; $p<0.0001$), iКСО $r = (-0.486$; $p<0.0001$), ММ ЛШ $r = (-0.404$; $p<0.0001$), iММЛШ ($r = -0.342$; $p<0.0001$), iУО ($r = 0.386$; $p<0.0001$), iСВ ($r = 0.419$; $p<0.0001$) та шкалою Syntax Score (-0.427 ; $p<0.0001$).

Наведені результати свідчать про нерозривний зв'язок між ГПД як з лінійними показниками, так і з волюметричними параметрами, а також ступенем ураження вінцевих судин, яке було визначено за допомогою шкали Syntax Score. Наші результати збігаються з даними Sharma S. та співавторів, які продемонстрували високу діагностичну цінність ГПД при ІХС [109].

В пошуках додаткових показників, які б були потенційними прогностично значущими в діагностиці ІХС, нами було проаналізовано інтегральні показники - ІГФ ЛШ та ФМВ.

За результатами отриманих даних наше дослідження підтвердило роботи багатьох авторів, які вивчали взаємозв'язок цих показників з серцево-судинними захворюваннями.

В роботах Abdalla M та Maurer MS доведено, що ФМВ це показник який є об'ємною мірою вкорочення міокарда та може оцінювати продуктивність ЛШ і пов'язаний з жорсткими кінцевими точками, такими як серцево-судинна смерть та виникненням СН. На відміну від цього, ФВ не мала такої ж предикативної

здатності щодо серцево-судинної смерті. Даний параметр запропоновано для використання передбачень несприятливих серцево-судинних подій [31,33].

Також, Nisha Arenja та співавтори продемонстрували, що ФМВ пов'язаний з наявною гіпертрофією міокарда у пацієнтів з СН [32].

Ми отримали вірогідну різницю ФМВ між пацієнтами трьох груп ($p=0.003$) з найнижчою медіаною у пацієнтів з багатосудинним ураженням – 35,0 % та найвищим показником у пацієнтів без ураження судин - 42,29 %. Отримані результати свідчать про доцільність вивчення ФМВ на більшій вибірці пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, включаючи ІХС.

Також, було отримано схожу розбіжність у результатах ІГФ ЛШ. Нами було виявлено, що у пацієнтів без ураження вінцевих судин мали більш високі значення цього індексу, в той час, як пацієнти з багатосудинним ураженням мали найнижчі показники.

Доцільність вимірювання цього параметра була доведена у дослідженнях Mewton N та колег, які стверджують, що ІГФЛШ поєднує в собі як структурні, так і функціональні характеристики ЛШ. Автори показали, що цей показник є потужним предиктором розвитку СН та серцево-судинних подій у багатоетнічній когорті [29]. Робота авторів проводилась на основі даних магнітно-резонансної томографії, в той час, як в іншому дослідженні було отримано подібні результати при використанні стандартної ехокардіографії. Дослідження Chike C Nwabuo та співавторів описує підвищені значення ІГФ ЛШ у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, аналізуючи значення, отримані за допомогою ехокардіографічного дослідження [30].

Для більш повного розуміння патофізіології атеросклерозу пріоритетним є вивчення також глибинні механізми, як маркери окисного стресу та мікроРНК, і їх потенційний взаємозв'язок [148]. Дані маркери є перспективними для більш раннього виявлення патологічних змін в судинах та можуть бути підґрунтям для створення якісно нового підходу в лікуванні серцево-судинних захворювань.

При вивченні мікроРНК-122 наші результати підтвердили дані, які були отримані Jun-Ke Long та співавторами. Авторами було продемонстровано вплив мікроРНК-122 на регуляцію обміну ліпідів [149]. Водночас було доведено, що саме ця мікроРНК опосередковує запалення, окислювальний стрес, апоптоз та фіброз, як наслідок більш значуще ураження в серцево-судинній системі [150,151].

В нашому дослідженні дана мікроРНК позитивно корелювала з ангіо-групами, оцінених за шкалою Syntax Score ($r = 0.38$, $p = 0.02$) та мала негативну кореляцію з окисненим глутатіоном, та рівнем кінцевих продуктів глікації.

Рівень експресії мікроРНК-27а та мікроРНК-29а не відрізнявся та не мав кореляцій з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин між групами. Це суперечить результатам, які отримані групою різних авторів, які підтвердили, що саме аберантна експресія мікроРНК-27 асоціюється з атеросклеротичним процесом, так само як з ангіогенезом, адипогенезом, запаленням, ліпідним обміном та окислювальним стресом [82, 152].

Проте було отримано позитивну кореляцію для мікроРНК-27а та мікроРНК-29а з рівнем відновленого глутатіону ($r=0.38$, $p=0.02$, та $r=0.31$, $p=0.05$ відповідно), що вказує на їх роль в окисних процесах та є значущим в антиоксидантній системі. Дані мікроРНК потребують подальших досліджень у пацієнтів з ІХС для верифікації їх, як маркерів атеросклеротичного ураження вінцевих судин.

Співвідношення глутатіону є важливими показниками клітинного окисного стресу і окисно-відновного балансу. У хворих на ІХС ці співвідношення можуть варіювати внаслідок підвищеного окислювального стресу через такі фактори, як запалення, гіпоксія та ендотеліальна дисфункція.

В нашому дослідженні було отримано вірогідну різницю у співвідношеннях відновленого глутатіону до окисненого, відновленого глутатіону до загального та окисненого до загального при більш високих показниках групи з атеросклеротичним ураженням саме у перших двох співвідношеннях. Це вказує на належний захист антиоксидантної системи від високої концентрації вільних радикалів, проте дещо суперечить статтям, де окисний стрес більше впливав на

співвідношення окиснених форм глутатіону у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [152].

Можна припустити, що результати цього дослідження вказують на присутність відновленої форми глутатіону у пацієнтів з ураженням вінцевих судин, яка має антиоксидантні та антиатерогенні властивості, що може бути корисним у ремісії атеросклерозу. За фізіологічних умов відновлені та окиснені форми глутатіону утворюють редокс-буфер, при якому кількість відновленого переважає над окисненим.

Було відмічено, що низька концентрація відновленого глутатіону може призвести до захворювань, викликаних оксидативним стресом, і, навпаки, висока середня його концентрація призводить до тривалого стану редуктивного стресу, що може бути одним із чинників серцево-судинних захворювань [154]. Такі зміни, що вказують на перехід до редуктивного стану, корелюють із цитотоксичністю, дисфункцією мітохондрій, пошкодженням ліпідів, накопиченням триацилгліцеридів та ішемічним ураженням серця.

Наша робота має певні обмеження, оскільки група досліджуваних пацієнтів була невеликою, тому необхідне подальше дослідження різних форм глутатіону та їх роль у патогенезі ІХС.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального наукового завдання підвищення ефективності ранньої діагностики ІХС із застосуванням сучасних лабораторно-інструментальних методів діагностики ураження вінцевих судин атеросклерозом та оцінки їх прогностичної цінності.

1. На основі поперечного дослідження госпітальної вибірки доведено, що значні відмінності в анамнестичних та клінічних даних корелюють зі ступенем ураження вінцевих артерій (більш високим рівнем типових стенокардій – 50% (n=33), $p=0.0001$. Виявлено, що шкала Heart Score є найбільш оптимальною для первинної оцінки, у 84,5% (n=55) пацієнтів з високим та дуже високим ризиком виявлено багатосудинне ураження вінцевих артерій.
2. Виявлено статистично значущу різницю між співвідношенням показників ліпідограми до формули крові з найвищими значеннями у групі III у порівнянні з I, а саме у співвідношеннях до ЛПВЩ: тригліцеридів - 1,48 (1,00; 2,08) до 0,92 (0,59; 1,53), $p=0.0001$, моноцитів - 0,55 (0,39; 0,71) до 0,34 (0,20; 0,51), $p=0.002$, нейтрофілів - 4,30 (3,36; 5,03) до 2,66 (1,89; 3,30), $p=0.0001$, лімфоцитів - 1,97 (1,52; 2,85) до 1,45 (1,1; 1,93), $p=0.002$ відповідно, що дозволило визначити їх додатковим маркером несприятливого прогнозу ІХС. Всі співвідношення показали помірну позитивну кореляцію зі шкалою Syntax Score ($r = 0.301-0.399$, $p = 0.0001$).
3. Доведено, що рівень гомоцистеїну достовірно не відрізнявся серед груп. Підвищений рівень зафіксовано у 30% (n=3) пацієнтів без ураження та 26,7% (n=8) пацієнтів з ураженням вінцевих артерій, тому цей показник не може використовуватися як самостійний маркер серцево-судинних подій. Рівень NT-proBNP у групі III був вірогідно вищим – медіана 299,35 пг/мл ($p=0.0001$), корелюючи з Syntax Score ($r=0.428$, $p=0.0001$).
4. Системний імунно-запальний індекс показав вірогідну відмінність у II та III групах порівняно з контрольною групою ($p=0.036$) та становив для I групи

- 369,5 (241,3; 632,9) на противагу групі, де були пацієнти з ураженням судин – 501,4 (364,7; 676,9), $p=0.036$, тому даний маркер може бути рекомендований для прогнозування ступенів ураження вінцевих артерій.
5. При аналізі сучасних ехокардіографічних показників визначено, що маркером багатосудинного ураження вінцевих артерій був EPSS. У пацієнтів з багатосудинним ураженням визначалися вищі показники - 0,6 см ($p=0.032$). Значення маси міокарда та індексованих показників відрізнялися у жінок з II та III груп. Показник глобальної поздовжньої деформації ЛШ був найвищим у групі I ($-19,71 \pm 2,22\%$), а найнижчим у групі III ($-14,34 \pm 3,47\%$), корелюючи з Syntax Score ($r = - 0.427$, $p = 0.0001$). Показники фракційного міокардіального вкорочення та індексу глобальної функції ЛШ продемонстрували значні відмінності між групами. Показник фракційного міокардіального вкорочення був 35% у III групі та 42,29% у I групі ($p=0.003$). а індекс глобальної функції ЛШ становив 24,91% у пацієнтів з багатосудинним ураженням ($p=0.004$), тому дані показники можуть використовуватися для виявлення пацієнтів більш високого ризику.
 6. Рівень експресії мікроРНК-122 значно відрізнявся у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням ($p=0.090$) порівняно з пацієнтами без ураження судин ($p=0.029$), корелюючи з рівнем кінцевих продуктів глікації ($r=0.38$, $p=0.02$). Значення усіх співвідношень глутатіону, а саме, відновленого до окисненого, відновленого до загального, окисненого до загального, вірогідно відрізнялось поміж груп ($p=0.050$). Експресія мікроРНК-27а корелювала з мікроРНК-29а ($r=0.79$, $p=0.001$) і з рівнем відновленого глутатіону.
 7. Розроблено діагностичний алгоритм із застосуванням лабораторно-інструментальних параметрів для ранньої діагностики ІХС, що дозволить прогнозувати перебіг захворювання, визначати оптимальні методи лікування та покращить надання високоспеціалізованої допомоги контингенту хворих з ІХС.

Список використаних джерел:

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Jun;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31163980; PMCID: PMC6613716.
2. Onnis C, Virmani R, Kawai K, Nardi V, Lerman A, Cademartiri F, et al. Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Clinical Implications. *Circulation*. 2024 Jan 16;149(3):251-266. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657.
3. Kodeboina M, Piayda K, Jenniskens I, Vyas P, Chen S, Pesigan RJ, et al. Challenges and Burdens in the Coronary Artery Disease Care Pathway for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Contemporary Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Apr 25;20(9):5633. doi: 10.3390/ijerph20095633.
4. Luo J, Qvist Thomassen J, Nordestgaard B G, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Neutrophil counts and cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2023 Dec 14;44(47):4953-4964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad649>
5. Luca Di Fazio, Coppola G, Novo G, Galassi A R, CorradoE, SucatoV. Evaluation of remnant cholesterol levels and monocyte-to-hdl-cholesterol ratio in patients with myocardial infarction with normal coronary arteries. *European Heart Journal Supplements*, Volume 24, Issue Supplement_K, December 2022, suac121.549, <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac121.549>.
6. Chen J, Wu K, Cao W. et al. Association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and multi-vessel coronary artery disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 22, 121 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01897-x>
7. Huang JB, Chen YS, Ji HY, Xie WM, Jiang J, Ran LS, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):59. doi: 10.1186/s12944-020-01238-2. PMID: 32247314; PMCID: PMC7126405.
8. Guo X, Shen R, Su Y, Ma L. High-density lipoprotein-related inflammatory indices predict repeat revascularization in coronary drug-eluting stenting. *Biomark Med*.

2023;17(22):959-969. doi: 10.2217/bmm-2023-0399. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38230978.

9. Kohsari M, Moradinazar M, Rahimi Z, Najafi F, Pasdar Y, Shakiba E. New inflammatory biomarkers (lymphocyte and monocyte percentage to high-density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte to monocyte percentage ratio) and their association with some cardiometabolic diseases: Results from a large Kurdish cohort study in Iran. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(17-18):626-635. doi: 10.1007/s00508-022-02029-8. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35471616.
10. E Caceres Mendez, C Murgueitio Guzman, J Beltran Espana, A Garcia Pena, C Diaz Brochero. Utility of the triglycerides/HDL cholesterol ratio in older adult patients in Colombia, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue Supplement 1, October 2024, ehae666.3132, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.3132>
11. Katsuki S, Kawahara T, Nakano Y, Kimura M, Rissei H, Matoba T, CLIDAS research group. Clinical Deep Data Accumulation System (CLIDAS) reveals a "Lipid paradox" of hypertriglyceridemia in Japanese patients. *European Heart Journal.* 2024 Oct;45(Supplement_1):ehae666.2825. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.2825>.
12. Garcia M L, Padilla Rodriguez G, Pelaz Sanchez M, Paez Munoz R, Hidalgo Urbano R J, Martinez Quesada M M. The importance of remnant cholesterol particles. Lipid profile in patients with acute coronary syndrome undergoing cardiac rehabilitation, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 13, Issue Supplement_1, April 2024, zuae036.168, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuae036.168>
13. Morales Alcazar C, Martinez Rodriguez A, Martinez Rodriguez A, Fernandez Olmo R, Torres Llergo J, Torres Llergo J, Segura Aumente J, Segura Aumente J, Puentes Chiachio M, Puentes Chiachio M, Fernandez Anguita M, Fernandez Anguita M, Garcia Ruano A, A Garcia Ruano, Measurement of small, dense lipoproteins. Usefulness of the Tg/HDL index compared to direct LDL measurement, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 30, Issue Supplement_1, June 2023, zwad125.110, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad125.110>
14. Spence JD, Hankey GJ. Problem in the Recent American Heart Association Guideline on Secondary Stroke Prevention: B Vitamins to Lower Homocysteine Do

- Prevent Stroke. Stroke. 2022 Aug;53(8):2702-2708. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038640. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35748292.
15. Zhao J, Lu Q, Zhang X. Associations of serum vitamin B12 and its biomarkers with musculoskeletal health in middle-aged and older adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 May 14;15:1387035. doi: 10.3389/fendo.2024.1387035. PMID: 38808112; PMCID: PMC11130390.
 16. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 17;8(8):CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5. PMID: 28816346; PMCID: PMC6483699.
 17. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, Пархоменко ОМ, Целуйко ВЙ. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. *УКЖ*. 2019;26:11-22. doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
 18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992.
 19. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, et al. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(41):3397-3405. doi: 10.1093/eurheartj/ehz394. PMID: 31236563.

20. Marchenko OY, Rudenko NM, Dzhun YY. NT-proBNP as an Additional Marker of Significant Coronary Atherosclerotic Lesions. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2021;4(45):43-49. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4512/MR057-4349>.
21. Michou E, Fahrni G, Mueller C. Quantifying heart failure using natriuretic peptides may help the HEART team in decision-making. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(41):3406-3408. doi: 10.1093/eurheartj/ehz572. PMID: 31424492.
22. Furtado RHM, Bergmark B. Ejection fraction versus B-type natriuretic peptide for revascularization strategy in left main disease: two sides of the same coin or a wooden nickel? *Eur J Heart Fail*. 2020 May;22(5):880-883. doi: 10.1002/ejhf.1717. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32043738.
23. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 May 14;2020:5732956. doi: 10.1155/2020/5732956. PMID: 32509147; PMCID: PMC7244977.
24. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;209:114477. doi:10.1016/j.jpba.2021.114477.
25. Song R, Zhang L. MicroRNAs and therapeutic potentials in acute and chronic cardiac disease. *Drug Discov Today*. 2024;29(11):104179. doi:10.1016/j.drudis.2024.104179.
26. Searles, C.D. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep* 26, 51–60 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11886-023-02014-1>.
27. AtheroNET COST Action CA21153, Rampin A, Mutoli M, Martelli M, Settembrini AM, Martelli F et al. MicroRNAs in the progression of atherosclerosis: rise and fall of the atherosclerotic plaque: MicroRNAs in atherosclerosis progression. *European Atherosclerosis Journal*. 2024 Aug 31;3(2):38-50. doi: 10.56095/eaj.v3i2.63.
28. Kim JS, Pak K, Goh TS, Jeong DC, Han ME, Kim J, Oh SO, Kim CD, Kim YH. Prognostic Value of MicroRNAs in Coronary Artery Diseases: A Meta-Analysis. *Yonsei Med J*. 2018 Jun;59(4):495-500. doi: 10.3349/ymj.2018.59.4.495. PMID: 29749132; PMCID: PMC5949291.

29. Mewton N, Opdahl A, Choi EY, Almeida AL, Kawel N, Wu CO, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging—a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013 Apr;61(4):770-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.198028. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23424238; PMCID: PMC3691067.
30. Nwabuo CC, Moreira HT, Vasconcellos HD, Mewton N, Opdahl A, Ogunyankin KO, et al. Left ventricular global function index predicts incident heart failure and cardiovascular disease in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1;20(5):533-540. doi: 10.1093/ehjci/jev123. PMID: 30247530; PMCID: PMC6477648.
31. Maurer MS, Koh WJ, Bartz TM, Vullaganti S, Barasch E, Gardin JM, et al. Relation of the Myocardial Contraction Fraction, as Calculated from M-Mode Echocardiography, With Incident Heart Failure, Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Mortality (Results from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2017 Mar 15;119(6):923-928. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.048. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28073429; PMCID: PMC5328842.
32. Arenja N, Fritz T, Andre F, Riffel JH, Aus dem Siepen F, Ochs M, et al. Myocardial contraction fraction derived from cardiovascular magnetic resonance cine images-reference values and performance in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1414-1422. doi: 10.1093/ehjci/jew324. PMID: 28165128.
33. Abdalla M, Akwo EA, Bluemke DA, Lima JAC, Shimbo D, Maurer MS, et al. Association between reduced myocardial contraction fraction and cardiovascular disease outcomes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 15;293:10-16. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.040. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31327521; PMCID: PMC7175692.
34. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the

- Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
35. Shi H, Xia Y, Cheng Y, Liang P, Cheng M, Zhang B, et al. Global Burden of Ischemic Heart Disease from 2022 to 2050: Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jun 25;qcae049. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae049. Epub ahead of print. PMID: 38918062.
 36. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Jun 6;8(4):377-382. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac014. PMID: 35488372.
 37. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501848.
 38. Центр медстатистики - Статистичні дані системи МОЗ. Центр медстатистики. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html> (дата звернення: 03.11.2024).
 39. Thupakula S, Nimmala SSR, Ravula H. et al. Emerging biomarkers for the detection of cardiovascular diseases. *Egypt Heart J* 74, 77 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00317-2>
 40. Marchenko O, Rudenko N, Vnukov O. Different scales for assessing adverse cardiovascular events for patients in daily practice: which one is better? *Eur J Prev Cardiol*. 2021 May;28(Suppl 1):zwab061.233. doi: 10.1093/eurjpc/zwab061.233.
 41. Generoso G, Janovsky CCPS, Bittencourt MS. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Apr;26(2):109-116. doi: 10.1097/MED.0000000000000468. PMID: 30694827.
 42. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, Anderson A, Philip S. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients

- With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2018 Aug 7;7(15):e008740. doi: 10.1161/JAHA.118.008740. PMID: 30371242; PMCID: PMC6201477.
43. Subirana I, Fitó M, Diaz O, Vila J, Francés A, Delpon E, et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Sci Rep.* 2018 Feb 16;8(1):3191. doi: 10.1038/s41598-018-21482-y. PMID: 29453342; PMCID: PMC5816603.
 44. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorcyca K, Iorga ŞR, Ansell D. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis.* 2018 Jan;268:99-107. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29197254.
 45. Lacaze P, Riaz M, Sebra R, Hooper AJ, Pang J, Tiller J, Polekhina G, Tonkin A, Reid C, Zoungas S, Murray AM, Nicholls S, Watts G, Schadt E, McNeil JJ. Protective lipid-lowering variants in healthy older individuals without coronary heart disease. *Open Heart.* 2021;8:e001710.
 46. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJ. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2019 Jul 26;8(8):1109. doi: 10.3390/jcm8081109. PMID: 31357404; PMCID: PMC6722844.
 47. Prame Kumar K, Nicholls AJ, Wong CHY. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018 Mar;371(3):551-565. doi: 10.1007/s00441-017-2753-2. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29387942; PMCID: PMC5820413.
 48. Si Y, Liu J, Shan W, Zhang Y, Han C, Wang R, Sun L. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2020 Nov;31(7):650-655. doi: 10.1097/MCA.0000000000000857. PMID: 32097130; PMCID: PMC7531493.
 49. Zhao Y, Hao C, Bo X. et al. The prognostic value of admission lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 22, 308 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02745-z>.

50. Parlar H, Şaşkın H. Are Pre and Postoperative Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Associated with Early Postoperative AKI Following CABG? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018 May-Jun;33(3):233-241. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0164. PMID: 30043915; PMCID: PMC6089132.
51. Serrano CV Jr, de Mattos FR, Pitta FG, Nomura CH, de Lemos J, Ramires JAF, Kalil-Filho R. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm.* 2019 Mar 26;2019:6513847. doi: 10.1155/2019/6513847. PMID: 31049026; PMCID: PMC6458900.
52. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaïori I, Di Gioia G, Creta A, Capuano M, Viscusi MM, Di Sciascio G. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018 Dec;11(6):517-523. doi: 10.1007/s12265-018-9829-6. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276618.
53. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Nov 11;2018:2703518. doi: 10.1155/2018/2703518. PMID: 30534554; PMCID: PMC6252240.
54. Li X, Liu M. & Wang G. The neutrophil–lymphocyte ratio is associated with all-cause and cardiovascular mortality in cardiovascular patients. *Sci Rep* 14, 26692 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76836-6>.
55. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, Lin SJ, Chou CY, Chen JW, Pan JP, Charng MJ, Chen YH, Wu TC, Lu TM, Huang PH, Cheng HM, Huang CC, Sung SH, Lin YJ, Leu HB. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020 May;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230. Epub 2020 May 11. PMID: 32291748.
56. Dey S, Kashav R, Kohli JK, Magoon R, ItiShri, Walian A, Grover V. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Outcome After Elective Off-Pump CABG: A

Retrospective, Single-Center Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Aug;35(8):2397-2404. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.092. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33046365.

57. Lee YSG, Baradi A, Peverelle M, Sultani R, Adams H, Garlick J, Wilson AM. Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease Who Underwent Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2018 May 1;121(9):1021-1026. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.018. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29606325.

58. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, Zhang X, Wang WM, Qiu SJ, Zhou J, Fan J. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1;20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25271081.

59. Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, Zong G. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021 Dec 1;32(8):715-720. doi: 10.1097/MCA.0000000000001037. PMID: 33826540.

60. He, Wf., Jiang, L., Chen, Yy. et al. The association of baseline N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with short and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in non-ST segment elevation acute coronary syndrome with multivessel coronary artery disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 202 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02010-9>.

61. Mori Y, Fukuma S, Yamaji K, Mizuno A, Kondo N, Inoue K. Machine learning-based prediction of elevated N terminal pro brain natriuretic peptide among US general population. *ESC Heart Fail*. 2024 Nov 19. doi: 10.1002/ehf2.15056. Epub ahead of print. PMID: 39558857.

62. Rubattu S, Volpe M. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(16):3991. <https://doi.org/10.3390/ijms20163991>.

63. Rahmani R, Shafiee A, Parazaran K, Reshadati N. Predictive value of N-terminal-Pro brain natriuretic peptide in the detection of coronary artery disease in patients with

- positive myocardial perfusion imaging. *Med J Islam Repub Iran*. 2019 Mar 6;33:14. doi: 10.34171/mjiri.33.14. PMID: 31086793; PMCID: PMC6504941.
64. Mihalovic M, Mikulenska P, Linkova H, Neuberg M, Peisker T, Stetkarova I, Tousek P. Elevated NT-proBNP predicts worse clinical outcome in patients after acute ischemic stroke. *Eur Heart J*. 2023;44(Suppl_2):ehad655.2100. doi: 10.1093/eurheartj/ehad655.2100.
65. Malachias MVB, Wijkman MO, Bertoluci MC. NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 May 3;14(1):64. doi: 10.1186/s13098-022-00837-6. PMID: 35501909; PMCID: PMC9063067.
66. Teixeira AR, Ferreira VV, Pereira-da-Silva T, Ferreira RC. The role of miRNAs in the diagnosis of stable atherosclerosis of different arterial territories: A critical review. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 25;9:1040971. doi: 10.3389/fcvm.2022.1040971. PMID: 36505351; PMCID: PMC9733725.
67. Diener C, Keller A, Meese E. The miRNA–target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(4):1544-57. doi:10.1093/nar/gkad1142.
68. Usha S, Jyothi MN, Sharadamma N, Dixit R, Devaraj VR, Nagesh Babu R. Identification of microRNAs and their targets in Finger millet by high throughput sequencing. *Gene*. 2015 Dec 15;574(2):210-6. doi: 10.1016/j.gene.2015.08.007. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26255946.
69. Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, Wong FL, Elharram M, Delles C, Stewart DJ, Dayan N, Landry T, Pilote L. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 2020 May 1;116(6):1113-1124. doi: 10.1093/cvr/cvz302. PMID: 31782762.
70. Abdallah HY, Hassan R, Fareed A, Abdelgawad M, Mostafa SA, Mohammed EA. Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Jun 24;22(1):286. doi: 10.1186/s12872-022-02711-9. PMID: 35751015; PMCID: PMC9233383.

71. van der Kwast RVCT, Woudenberg T, Quax PHA, Nossent AY. MicroRNA-411 and Its 5'-IsomiR Have Distinct Targets and Functions and Are Differentially Regulated in the Vasculature under Ischemia. *Mol Ther*. 2020 Jan 8;28(1):157-170. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.10.002. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31636041; PMCID: PMC6953895.
72. Parahuleva MS, Lipps C, Parviz B, Hölschermann H, Schieffer B, Schulz R, Euler G. MicroRNA expression profile of human advanced coronary atherosclerotic plaques. *Sci Rep*. 2018 May 18;8(1):7823. doi: 10.1038/s41598-018-25690-4. PMID: 29777114; PMCID: PMC5959940.
73. Vavassori C, Cipriani E, Colombo GI. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers in Risk Assessment and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Eur Cardiol*. 2022 Mar 7;17:e06. doi: 10.15420/ecr.2021.47. PMID: 35321524; PMCID: PMC8924954.
74. Silverman MG, Yeri A, Moorthy MV, Garcia FC, Chatterjee NA, Glinge CS, et al. Circulating miRNAs and Risk of Sudden Death in Patients With Coronary Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(1):70-79. doi:10.1016/j.jacep.2019.08.011.
75. You L, Chen H, Xu L, Li X. Overexpression of miR-29a-3p Suppresses Proliferation, Migration, and Invasion of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis via Targeting TNFRSF1A. *Biomed Res Int*. 2020 Sep 4;2020:9627974. doi: 10.1155/2020/9627974. PMID: 32964047; PMCID: PMC7492923.
76. Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, Brandão BB, Kahn CR. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab*. 2019;30(4):656-673. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.011.
77. Tian C, Gao L, Zimmerman MC, Zucker IH. Myocardial infarction-induced microRNA-enriched exosomes contribute to cardiac Nrf2 dysregulation in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 May 1;314(5):H928-H939. doi: 10.1152/ajpheart.00602.2017. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29373037; PMCID: PMC6008149.
78. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M. Role of MicroRNAs in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Apr

- 12;8:632392. doi: 10.3389/fcvm.2021.632392. PMID: 33912599; PMCID: PMC8072222.
79. Kanuri SH, Ipe J, Kassab K, Gao H, Liu Y, Skaar TC, Kreutz RP. Next generation MicroRNA sequencing to identify coronary artery disease patients at risk of recurrent myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2018 Nov;278:232-239. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.021. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30336307; PMCID: PMC6350783.
 80. Tian C, Hu G, Gao L, Hackfort BT, Zucker IH. Extracellular vesicular MicroRNA-27a* contributes to cardiac hypertrophy in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Jun;143:120-131. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.032. Epub 2020 May 1. PMID: 32370947; PMCID: PMC7338251.
 81. Samadishadlou M, Rahbarghazi R, Kavousi K, et al. An exploration into the diagnostic capabilities of microRNAs for myocardial infarction using machine learning. *Biol Direct*. 2024;19:127. <https://doi.org/10.1186/s13062-024-00543-5>
 82. Khan AA, Agarwal H, Reddy SS, et al. MicroRNA 27a Is a Key Modulator of Cholesterol Biosynthesis. *Molecular and Cellular Biology*. 2020 Apr;40(9):e00470-19. DOI: 10.1128/mcb.00470-19. PMID: 32071155; PMCID: PMC7156219.
 83. Wang X, Lu Y, Zhu L, Zhang H, Feng L. Inhibition of miR-27b Regulates Lipid Metabolism in Skeletal Muscle of Obese Rats During Hypoxic Exercise by Increasing PPAR γ Expression. *Front Physiol*. 2020 Aug 31;11:1090. doi: 10.3389/fphys.2020.01090. PMID: 32982800; PMCID: PMC7489097.
 84. Guoqi Li, Yihui Shao, Hong Chang Guo, Ying Zhi, Bokang Qiao, Ke Ma, Jie Du, Yong Qiang Lai, Yulin Li, MicroRNA-27b-3p down-regulates FGF1 and aggravates pathological cardiac remodelling, *Cardiovascular Research*, Volume 118, Issue 9, June 2022, Pages 2139–2151, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab248>.
 85. Horita M, Farquharson C, Stephen LA. The role of miR-29 family in disease. *J Cell Biochem*. 2021 Jul;122(7):696-715. doi: 10.1002/jcb.29896. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33529442; PMCID: PMC8603934.

86. Liu MN, Luo G, Gao WJ, Yang SJ, Zhou H. miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2021 Apr;166:105510. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105510. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610720.
87. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Non-Coding RNAs in Regulating Plaque Progression and Remodeling of Extracellular Matrix in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(22):13731. <https://doi.org/10.3390/ijms232213731>.
88. Zhang X, McLendon JM, Peck BD, Chen B, Song LS, Boudreau RL. Modulation of miR-29 influences myocardial compliance likely through coordinated regulation of calcium handling and extracellular matrix. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2023 Nov 17;34:102081. doi: 10.1016/j.omtn.2023.102081. PMID: 38111915; PMCID: PMC10726423.
89. Long JK, Dai W, Zheng YW, Zhao SP. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Med.* 2019 Jun 13;25(1):26. doi: 10.1186/s10020-019-0085-2. PMID: 31195981; PMCID: PMC6567918.
90. Ling H, Guo Z, Du S, Liao Y, Li Y, Ding C, Song C. Serum exosomal miR-122-5p is a new biomarker for both acute coronary syndrome and underlying coronary artery stenosis. *Biomarkers.* 2020 Nov;25(7):539-547. doi: 10.1080/1354750X.2020.1803963. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32723190.
91. Badacz R, Kleczyński P, Legutko J, Żmudka K, Gacoń J, Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A. Expression of miR-1-3p, miR-16-5p and miR-122-5p as Possible Risk Factors of Secondary Cardiovascular Events. *Biomedicines.* 2021 Aug 20;9(8):1055. doi: 10.3390/biomedicines9081055. PMID: 34440258; PMCID: PMC8391895.
92. Ha SY, Yu JI, Choi C, Kang SY, Joh JW, Paik SW, Kim S, et al. Prognostic significance of miR-122 expression after curative resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2019 Oct 14;9(1):14738. doi: 10.1038/s41598-019-50594-2. PMID: 31611609; PMCID: PMC6791887.

93. Al Ageeli E. Dual Roles of microRNA-122 in Hepatocellular Carcinoma and Breast Cancer Progression and Metastasis: A Comprehensive Review. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46:11975-11992. doi: 10.3390/cimb46110711.
94. Tan M, Yin Y, Ma X, Zhang J, Pan W, Tan M, Zhao Y, et al. Glutathione system enhancement for cardiac protection: pharmacological options against oxidative stress and ferroptosis. *Cell Death Dis.* 2023 Feb 16;14(2):131. doi: 10.1038/s41419-023-05645-y. PMID: 36792890; PMCID: PMC9932120.
95. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019 Apr;21(4):425-435. doi: 10.1002/ejhf.1320. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30338885; PMCID: PMC6607515.
96. Gioia G, Kresoja KP, Rosch S, Schöber A, Harnisch E, von Roeder M, Scholz M, Henger S, Isermann B, Thiele H, Lurz P, Rommel KP. Clinical Trajectory and Risk Stratification for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Real-World Cohort of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Clin Med.* 2024 Apr 3;13(7):2092. doi: 10.3390/jcm13072092. PMID: 38610857; PMCID: PMC11012700.
97. Wu P, Zhao Y, Guo X, Liu X, Hu Y, Xiao Y, Xu L, Huang N, Li Y, Wang Y, Ren T, Wu Q, Wang R, Zhang X, Wu Z, Li S. Prognostic Value of Resting Left Ventricular Sphericity Indexes in Coronary Artery Disease With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2024 Sep 3;13(17):e032169. doi: 10.1161/JAHA.123.032169. Epub 2024 Aug 27. PMID: 39189479; PMCID: PMC11646507
98. Blaha, M, DeFilippis, A. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. *JACC.* 2021 Jun, 77 (25) 3195–3216.
99. Golla MSG, Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure and Ejection Fraction. 2024 May 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 31971755.
100. Levene J, Voigt A, Thoma F, Mulukutla S, Bhonsale A, Kancharla K, Shalaby A, Estes NAM 3rd, Jain S, Saba S. Patient Outcomes by Ventricular Systolic and Diastolic Function. *J Am Heart Assoc.* 2024 Feb 20;13(4):e033211. doi: 10.1161/JAHA.123.033211. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38353214; PMCID: PMC11010111.

101. Vancheri F, Longo G, Henein MY. Left ventricular ejection fraction: clinical, pathophysiological, and technical limitations. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Feb 7;11:1340708. doi: 10.3389/fcvm.2024.1340708. PMID: 38385136; PMCID: PMC10879419.
102. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Nov;11(11):1013-1019. doi: 10.1016/s0894-7317(98)70151-8. PMID: 9812093.
103. Robinson S, Ring L, Oxborough D, Harkness A, Bennett S, Rana B, Sutaria N, Lo Giudice F, Shun-Shin M, Paton M, Duncan R, Willis J, Colebourn C, Bassindale G, Gatenby K, Belham M, Cole G, Augustine D, Smiseth OA. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2024 Jun 3;11(1):16. doi: 10.1186/s44156-024-00051-2. PMID: 38825710; PMCID: PMC11145885.
104. Ballo P, Nistri S, Bocelli A, Mele D, Dini FL, Galderisi M, Zuppiroli A, Mondillo S. A new method to estimate left ventricular circumferential midwall systolic function by standard echocardiography: Concordance between models and validation by speckle tracking. *Int J Cardiol*. 2016;203:947-58. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.051.
105. Haji, K., Marwick, T.H. Clinical Utility of Echocardiographic Strain and Strain Rate Measurements. *Curr Cardiol Rep* 23, 18 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01444-z>.
106. Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU; EACVI-ASE-Industry Standardization Task Force. Intervendor Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;11(1):25-34. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.02.014. Epub 2017 May 17. PMID: 28528162.
107. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, Ilardi F, Sugimoto T, Robinet S, Cimino S, Go YY, Bernard A, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, López-Fernández T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Rosca M, Calin A, Moonen M, Magne J, Cosyns B, Galli E,

- Donal E, Carerj S, Zito C, Santoro C, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Oury C, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1;20(5):582-590. doi: 10.1093/ehjci/jey188. PMID: 30590562.
108. Janwetchasil P, Yindeengam A, Krittayaphong R. Prognostic value of global longitudinal strain in patients with preserved left ventricular systolic function: A cardiac magnetic resonance real-world study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2024 Winter;26(2):101057. doi: 10.1016/j.jocmr.2024.101057. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38971500; PMCID: PMC11283226.
109. Sharma S, Lassen MCH, Nielsen AB, Skaarup KG, Biering-Sørensen T. The clinical application of longitudinal layer specific strain as a diagnostic and prognostic instrument in ischemic heart diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 27;10:980626. doi: 10.3389/fcvm.2023.980626. PMID: 37051064; PMCID: PMC10083306.
110. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU, Industry representatives, Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591–600. doi:10.1093/ehjci/jey042.
111. Bertini M, Ng AC, Antoni ML, Nucifora G, Ewe SH, Auger D, Marsan NA, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 May 1;5(3):383-91. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970434. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412068.
112. Stowell CC, Howard JP, Ng T, Cole GD, Bhattacharyya S, Sehmi J, Alzetani M, Demetrescu CD, Hartley A, Singh A, Ghosh A, Vimalasvaran K, Mangion K, Rajani R, Rana BS, Zolgharni M, Francis DP, Shun-Shin MJ. 2-Dimensional Echocardiographic

Global Longitudinal Strain With Artificial Intelligence Using Open Data From a UK-Wide Collaborative. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17(8):865-876. doi:10.1016/j.jcmg.2024.04.017.

113. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. doi: 10.1093/eurheartj/ehz825. PMID: 31504439.

114. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk V, Schutz Y. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66. doi: 10.1159/000496183. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673677; PMCID: PMC6465693.

115. Graham IM. Estimating risk of cardiovascular disease in Eastern Europe. *Eur Heart J*. 2020 Sep 14;41(35):3334-3335. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa685. PMID: 33011777.

116. Dehghan A, Jahangiry L, Khezri R, Jafari A, Pezeshki B, Rezaei F, Aune D. Framingham risk scores for determination the 10-year risk of cardiovascular disease in participants with and without the metabolic syndrome: results of the Fasa Persian cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2024 Jun 24;24(1):95. doi: 10.1186/s12902-024-01621-5. PMID: 38915041; PMCID: PMC11194982.

117. Mendez K, Rane M, Orkaby AR, Gaziano JM. A tool to help patients visualize ASCVD risk and the potential impact of risk-lowering interventions. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2022 Nov 19;15:200159. doi: 10.1016/j.ijcrp.2022.200159. PMID: 36573190; PMCID: PMC9789346.

118. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH,

McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018 Dec;27(6):314-340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177. Erratum in: *Blood Press.* 2019 Feb;28(1):74. doi: 10.1080/08037051.2018.1557365. PMID: 30380928.

119. Douglas PS, Carabello BA, Lang RM, Lopez L, Pellikka PA, Picard MH, Thomas JD, Varghese P, Wang TY, Weissman NJ, Wilgus R. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) and the American Society of Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019 Jul;12(7):e000027. doi: 10.1161/HCI.0000000000000027. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31233331.

120. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Sep;12(9):1849-1863. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.044. PMID: 31488253.

121. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002 Jan 29;105(4):539-42. doi: 10.1161/hc0402.102975. PMID: 11815441.

122. Smiseth OA, Rider O, Cvijic M, Valkovič L, Remme E W, Voigt J-U. Myocardial Strain Imaging: Theory, Current Practice, and the Future, *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2024.

123. D'Elia N, Caselli S, Kosmala W. et al. Normal Global Longitudinal Strain: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020 Jan, 13 (1_Part_1) 167–169. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.020>.

124. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 May 1;18(8):833-840. doi: 10.1093/ehjci/jex140. PMID: 28637227.
125. Peverill RE, Cheng K, Cameron J, Donelan L, Mottram PM. Relationships of global longitudinal strain with s', long-axis systolic excursion, left ventricular length and heart rate. *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0235791. doi: 10.1371/journal.pone.0235791. PMID: 32702711; PMCID: PMC7377912.
126. Bogdan C, Apostol A, Ivan VM, Sandu OE, Petre I, Suci O, Marc LE, Maralescu FM, Lighezan DF. Heart Rate Variability and Global Longitudinal Strain for Prognostic Evaluation and Recovery Assessment in Conservatively Managed Post-Myocardial Infarction Patients. *J. Clin. Med*. 2024, 13, 5435. <https://doi.org/10.3390/jcm13185435>.
127. Burkhoff. The State of the Field: Our Current Understanding of Ventricular Unloading. *Interventional Cardiology Review* 2019;14(3 Suppl 2):5-6. <https://doi.org/10.15420/icr.2019.14.3.S2>.
128. Zito C, Longobardo L, Citro R, Galderisi M, Oreto L, Carerj ML, Manganaro R, Cusmà-Piccione M, Todaro MC, Di Bella G, Imbalzano E, Khandheria BK, Carerj S. Ten Years of 2D Longitudinal Strain for Early Myocardial Dysfunction Detection: A Clinical Overview. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 5;2018:8979407. doi: 10.1155/2018/8979407. PMID: 30627581; PMCID: PMC6304576.
129. Tsugu T, Postolache A, Dulgheru R, Sugimoto T, Tridetti J, Nguyen Trung ML, Piette C, Moonen M, Manganaro R, Ilardi F, Chitroceanu AM, Sperlongano S, Go YY, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Rosca

- M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Galli E, Donal E, Santoro C, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular layer-specific strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Aug 1;21(8):896-905. doi: 10.1093/ehjci/jeaa050. PMID: 32259844.
130. Kaier TE, Morgan D, Grapsa J, Demir OM, Paschou SA, Sundar S, Hakky S, Purkayastha S, Connolly S, Fox KF, Ahmed A, Cousins J, Nihoyannopoulos P. Ventricular remodelling post-bariatric surgery: is the type of surgery relevant? A prospective study with 3D speckle tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;15(11):1256-62. doi: 10.1093/ehjci/jeu116. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24966185.
131. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, Martino E, Colantoni C, Ashurov R, Ricci S, Conde Y, Maramao F, Vitarelli M, De Chiara S, Zanoni C. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Sep;93(12):e71. doi: 10.1097/MD.0000000000000071. PMID: 25211047; PMCID: PMC4616267.
132. Reimer Jensen AM, Zierath R, Claggett B, et al. Association of Left Ventricular Systolic Function With Incident Heart Failure in Late Life. *JAMA Cardiol*. 2021;6(5):509–520. doi:10.1001/jamacardio.2021.0131.
133. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005 Aug;1(2):219-27. PMID: 19758907.
134. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.

135. Lazoryshynets VV, Kovalenko VM, Potashev SV, Fedkiv SV, Rudenko AV, Vitovskiy RM, Sychov OS, Rudenko SA, Ivaniv YA, Krikunov OA, Mazur OA, Hrubyak LM, Rusnak AO, Osovska NY, Deyak SI, Verich NM, Beshlyaga VM. Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Recommendations from the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and Ukrainian Society of Cardiology. *ujcvs* [Internet]. 2020Dec.16 [cited 2024Nov.11];(4 (41):96-117. Available from: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/391>
136. Liu D, Fang C, Wang J. et al. Association between homocysteine levels and mortality in CVD: a cohort study based on NHANES database. *BMC Cardiovasc Disord* 24, 652 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04317-9>.
137. Wang X, Chen Z, Tian W, Zhang J, Li Q, Ju J, Xu H, Chen K. Plasma homocysteine levels and risk of congestive heart failure or cardiomyopathy: A Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jan 26;10:1030257. doi: 10.3389/fcvm.2023.1030257. PMID: 36776266; PMCID: PMC9908956.
138. Li XL, Zhao Cr, Pan Cl. et al. Role of bilirubin in the prognosis of coronary artery disease and its relationship with cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 22, 458 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02899-w>.
139. Liu Y, Zhang C, Jiang L, Tian J, Zhao XY, Xu JJ, Liu R, Xu B, Hui RT, Gao RL, Yuan JQ, Xu LJ, Song L. Direct Bilirubin Levels Predict Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Under Different Glucose Metabolism Status: A 6.5-Year Cohort Study of Three-Vessel Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 12;8:715539. doi: 10.3389/fcvm.2021.715539. PMID: 34458340; PMCID: PMC8387870.
140. Hansen MK, Mortensen MB, Warnakula Olesen KK, Thrane PG, Maeng M. Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Nov 4;36:100774. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100774. PMID: 38019978; PMCID: PMC10652132.
141. Calling S, Johansson SE, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a

- 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Apr 5;21(1):163. doi: 10.1186/s12872-021-01971-1. PMID: 33820540; PMCID: PMC8020530.
142. Topal D, Korkmaz UTK, Velioglu Y, Yuksel A, Donmez I, Uçaroğlu ER, Kayis SA. Systemic immune-inflammation index as a novel predictor of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022 Sep;68(9):1240-1246. doi: 10.1590/1806-9282.20220295. PMID: 36228255; PMCID: PMC9575030.
143. Wu S, Gao Y, Liu W, Wang R, Ma Q, Sun J, Han W, Jia S, Du Y, Zhao Z, Liu Y, Wang Z, Zhou Y. The relationship between atherogenic index of plasma and plaque vulnerabilities: an optical coherence tomography study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Dec 18;23(1):442. doi: 10.1186/s12933-024-02532-4. PMID: 39696478; PMCID: PMC11656644.
144. Massie BM, Schiller NB, Ratshin RA, Parmley WW. Mitral-septal separation: new echocardiographic index of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1977;39(7):1008-16. doi: 10.1016/s0002-9149(77)80215-4. PMID: 868766.
145. Joshi P, Borde D, Asegaonkar B, Daunde V, Joshi S, Jaspara A. Utility of E point septal separation as screening tool for left ventricular ejection fraction in perioperative settings by anesthetists. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(3):304-310. doi: 10.4103/aca.aca_128_21. PMID: 35799558; PMCID: PMC9387623.
146. Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V; Education Committee of the British Society of Echocardiography. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):G1-G18. doi: 10.1530/ERP-19-0050. Erratum in: *Echo Res Pract.* 2020;7(1):X1. doi: 10.1530/ERP-19-0050. PMID: 32105051; PMCID: PMC7040881.
147. Nyberg J, Jakobsen EO, Østvik A, Holte E, Stølen S, Lovstakken L, et al. Echocardiographic reference ranges of global longitudinal strain for all cardiac chambers using guideline-directed dedicated views. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(12):1516-1531. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.08.011. Epub 2023 Nov 1. Erratum

in: JACC Cardiovasc Imaging. 2024;17(2):232. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.12.003. PMID: 37921718

148. Assmann TS, Milagro FI, Martínez JA. Crosstalk between microRNAs, the putative target genes and the lncRNA network in metabolic diseases. *Mol Med Rep.* 2019;20(4):3543-3554. doi: 10.3892/mmr.2019.10595. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31485667; PMCID: PMC6755190.

149. Long JK, Dai W, Zheng YW. et al. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Med* 25, 26 (2019). <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0085-2>.

150. Song JJ, Yang M, Liu Y, Song JW, Wang J, Chi HJ, et al. MicroRNA-122 aggravates angiotensin II-mediated apoptosis and autophagy imbalance in rat aortic adventitial fibroblasts via the modulation of SIRT6-elabela-ACE2 signaling. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173374. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173374. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32682786; PMCID: PMC7364171.

151. Zhao Z, Zhong L, Li P, He K, Qiu C, Zhao L, et al. Cholesterol impairs hepatocyte lysosomal function causing M1 polarization of macrophages via exosomal miR-122-5p. *Exp Cell Res.* 2020;387(1):111738. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111738. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31759057.

152. KaurA, MackinS T, SchlosserK, Wong F L, ElharramM, Delles C, Stewart D J, Dayan N, Landry T, Pilote L. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease, *Cardiovascular Research*, Volume 116, Issue 6, 1 May 2020, Pages 1113–1124, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz302>

153. Li RT, Li Y, Wang BW, Gao XQ, Zhang JX, Li F, Zhang XY, Fang ZZ. Relationship between plasma glutamate and cardiovascular disease risk in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus by gender. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 12;14:1095550. doi: 10.3389/fendo.2023.1095550. PMID: 37124739; PMCID: PMC10130405.

154. Ferreira-Cravo M, Moreira DC, Hermes-Lima M. Glutathione Depletion Disrupts Redox Homeostasis in an Anoxia-Tolerant Invertebrate. *Antioxidants (Basel).* 2023 May

31;12(6):1197. doi: 10.3390/antiox12061197. PMID: 37371926; PMCID: PMC10294987.