

УДК:616.127-005.8-005:575.113:611-018.54

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2020.01.020>

ХАРАКТЕР АНАТОМІЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТУ ST ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2 В ПЛАЗМІ ТА РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ

Іванов В.П., Межієвська І.А., Масловський В.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Кафедра внутрішньої медицини №3 (зав. - проф. Іванов В.П.)

Реферат

Мета. Оцінити характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від плазматичного рівня стимулюючого фактору росту гену 2 (ST2) та ризику несприятливих подій.

Матеріал і методи. Обстежено 90 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда без елевації сегменту ST (ІМбелST) віком від 38 до 79 (в середньому $61,3 \pm 1,1$) років. Серед них 60 (66,7%) пацієнтів чоловічої статі. У ході дослідження був оцінений ризик несприятливих подій за шкалою Grace, характер анатомічного ураження коронарного русла за допомогою інвазивної коронарної вентрикулографії і рівень ST2 в плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу.

Результати й обговорення. Встановлено, що тяжкість перебігу інфаркту міокарда без елевації сегменту ST залежно від величини балу за GRACE, асоційовано з характером ураження коронарного русла. У більшості пацієнтів з високим балом за GRACE (>140 балів) виявлено переважання гемодинамічно значущих стенозів. Окрім того, в цих пацієнтів спостерігали суттєве зростання трисудинних уражень коронарних артерій. Натомість, при наявності менше 140 балів за GRACE суттєво зростає кількість пацієнтів з відсутнім гемодинамічно значущим стенозом коронарних артерій і зменшується кількість хворих з трисудинними ураженнями.

Висновки. Встановлений зв'язок рівня ST2 із тяжкістю анатомічного ураження КА у пацієнтів з ІМбелST. Сумарний бал ураження коронарних артерій збільшується відповідно підвищення рівня ST2. Відзначено, що величина балу ризику несприятливих подій за шкалою GRACE у пацієнтів асоціюється з ІМбелST.

Ключові слова: інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2, коронарні артерії

DEPENDING ON PLASMA LEVEL OF GENE 2 GROWTH STIMULATING FACTOR AND RISK OF ADVERSE EVENTS

IVANOV V.P., MEZHIEVSKA I.A., MASLOVSKIY V.Yu.
The Pyrogov M.I. National Medical University in Vinnytsya

Aim. Assessment of the character of anatomical coronary lesions in patients with acute myocardial infarction without ST elevation depending on plasma level of gene 2 growth stimulating factor (ST2), and risk of adverse events.

Materials and Methods. Ninety patients with acute myocardial infarction without ST elevation (NSTEMI) aged 38 to 79 (mean 61.3 ± 1.1) years were examined. Among them, 60 (66.7%) patients were male. The study evaluated the risk of adverse events on the GRACE scale; the character of anatomical lesions of the coronary arteries using invasive coronary ventriculography; and the level of ST2 in the blood plasma by enzyme immunoassay.

Results and Discussion. It was found that the severity of myocardial infarction without ST segment elevation, depending on the GRACE score, was associated with the nature of the coronary lesion. In most patients with a high GRACE score (>140 points), prevalence of hemodynamically significant stenoses was found. In addition, these patients presented with a significant increase in three-vessel lesions of the coronary arteries. Instead, with less than 140 GRACE score, the number of patients without hemodynamically significant coronary artery stenoses increased significantly, and the number of patients with three-vessel lesions decreased.

Conclusions. A connection of ST2 level with the severity of anatomical injury of coronary arteries in patients with NSTEMI was established. The total score of lesions of the coronary arteries increased according to the increase in the level of ST2. An association of the GRACE score was established with the risk of adverse events in patients with NSTEMI.

Keywords: myocardial infarction without ST segment elevation, gene 2 growth stimulating factor, coronary arteries

Abstract

CHARACTERISTICS OF ANATOMIC INJURY OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ST ELEVATION

Вступ

Смертність, асоційована з ішемічною хворобою серця (ІХС), особливо з її гострими фор-

мами, залишається однією з провідних проблем кардіології [4, 7, 2]. Серед гострих форм ІХС велику увагу викликає інфаркт міокарда без елевачії сегменту ST (ІМбелST) - як форма ІХС з вкрай непередбачуваним перебігом і несприятливим прогнозом у найближчий і віддалений період [5, 13]. Із цього приводу розробка стратифікації і прогнозування перебігу ІМбелST представляє великий науковий і практичний інтерес. В останній час досить детально вивчаються різні неінвазійні біомаркери, такі як тропонін І, натрійуретичний пептид (BNP і NT-proBNP), галектин-3, стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2) та інші. Серед останніх достатньо велика увага дослідників приділяється ST2.

Нейрогуморальний чинник ST2 звернув на себе увагу завдяки його унікальній властивості і доволі широкому спектру біологічних ефектів, що дозволило відзначити його роль в діагностиці і прогнозуванні безсимптомного і симптомного структурного ремоделювання і фіброзу міокарда, міокардальної дисфункції і хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1, 11]. Крім цього ST2 повністю показав себе як високоінформативний маркер у прогнозуванні зворотного ремоделювання лівого шлуночка і моніторингу позитивної відповіді на лікування в пацієнтів з систолічною ХСН, перевищивши чутливість таких еталонних чинників як NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т і галектину-3 [8].

Враховуючи перспективність використання рівня ST2 в плазмі в якості діагностичного маркера при різній серцево-судинній патології, в тому числі і ІМ [12, 14, 15], ми застосували цей маркер для оцінки характеру анатомічного ураження коронарних судин, а також як критерій тяжкості перебігу ІМбелST, в залежності від рівня ST2 в плазмі та ризику несприятливих подій.

Матеріал і методи

Ми провели комплексне обстеження 90 пацієнтів з ІМбелST віком від 38 до 79 (в середньому $61,3 \pm 1,1$) років. Серед них 60 (66,7%) пацієнтів були чоловічої і 30 (33,3%) - жіночої

статі при співвідношенні чоловіків до жінок як - 2,0 до 1,0 ($p < 0,001$). Усі пацієнти на момент включення їх у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для інфарктних хворих КНП "Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології" впродовж 2016-2018 років.

У якості критеріїв включення пацієнтів у дослідження розглядали: ІМбелST, що виник вперше і вік пацієнтів від 30 до 80 років. Діагноз ІМбелST формулювали згідно наказу МОЗ України №164 від 03.03.2016 року [3, 9]. Критеріями відмови від включення в дослідження слугували: 1) перенесений у минулому і повторний гострий інфаркт міокарда; 2) вік пацієнтів до 30 і старше 80 років; 3) наявна (на момент включення в дослідження) хронічна серцева недостатність (ХСН) ІІБ-ІІІ стадій відповідно до рекомендацій Робочої групи Української асоціації кардіологів (2016); 4) захворювання дихальної системи, нирок і печінки, які супроводжувались ознаками легеневої, ниркової та печінкової недостатності; анемічні стани з рівнем гемоглобіну < 110 г/л; 5) наявність ревматичних та вроджених вад серця, ідіопатичних та запальних уражень міокарда і 6) злоскісні утворення, тяжкі нервово-психічні розлади, зловживання алкоголем.

Час від моменту дестабілізації стану пацієнтів до госпіталізації в стаціонар коливався від 1 до 24 і в середньому склав $10,6 \pm 1,0$ годин. У 87,8% пацієнтів за даними ЕКГ реєстрували передню локалізацію ІМбелST. У всіх обстежених фіксували підвищення рівня тропоніну в плазмі порівняно з референтною нормою - від 2,5 до 18,4 (у середньому $7,5 \pm 0,5$) пг/мл.

У 84,4% обстежених пацієнтів визначали супровідну ГХ, у 32,2% - абдомінальне ожиріння І-ІІ ступеня, у 50,0% - обтяжену спадковість по серцево-судинним захворюванням. 45,6% пацієнтів палили цигарки.

Серед клінічних проявів ІМбелST практично в усіх (95,6%) пацієнтів визначали типові ангінозні прояви (біль або дискомфорт

загрудиною). Лише в 4 (4,4%) випадках перебіг ІМ носив атипичний характер - у дебюті захворювання домінували симптоми гострої серцевої недостатності, які відповідали ІІІ класу за Killip.

Ускладнений перебіг ІМ реєстрували в 22 (24,4%) пацієнтів. У 15 (16,7%) він характеризувався виникненням гострих порушень серцевого ритму, у 3 (3,3%) - порушеннями провідності і у 4 (4,4%) - гострою серцевою недостатністю (Killip ІІІ). У 53,3% пацієнтів з гострими порушеннями серцевого ритму реєстрували часту шлуночкову екстрасистолію високих градацій (ІІІ - VІb градації за Лауном) з епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії, у 26,7% - пароксизмальну фібриляцію передсердь і в 20,0% - стійку шлуночкову тахікардію, яка у всіх випадках носила характер мономорфної тахікардії. Із 3 (3,3%) хворих з гострими порушеннями провідності, в 2 випадках реєстрували інтермітуючу АВ-блокаду ІІ-ІІІ і ще в 1 - СА-блокаду ІІ ступеня.

Сучасна тактика ведення хворих з ІМбелST будується в відповідності до стратифікації ризику за шкалою GRACE, що передбачає оцінку негативних серцево-судинних наслідків у найближчий період лікування і вибір адекватної стратегії лікування [6, 10]. Проведена нами оцінка за шкалою GRACE показала, що середній бал коливався від 90 до 218 і в середньому склав $132,7 \pm 2,3$. При цьому у 60,0% пацієнтів визначали помірний і низький (<140 балів і ризик смерті < 3%) ризик смертності в одночас у 40,0% - високий ризик смерті у найближчий період (>140 балів і ризик смерті > 3% відповідно). У зв'язку із малою кількістю пацієнтів (n=11) з низьким ризиком (< 109 балів) подальший аналіз проводили лише у двох групах пацієнтів: з <140 і > 140 балів.

Усім обстеженим у термін від 1 до 24 год (в середньому через $6,8 \pm 1,7$) від моменту госпіталізації була проведена коронарорентрикулографія (КВГ). При цьому в 51 (56,7%) пацієнта процедура проведена в екстреному порядку (упродовж 2-х годин) і у 39 (43,3%) -

упродовж 24-х годин з моменту госпіталізації в стаціонар. Крім загальновизнаних показників, які відображали характер анатомічного ураження коронарних артерій, нами був розрахований показник, який характеризував тяжкість атеросклеротичного стенозу артерій у балах, де 0 балів - відсутність атеросклеротичних бляшок в коронарній артерії, 1 - наявність гемодинамічно незначущого стенозу до 50%, 2 - наявність стенозу від 50% до 90% і 3 бали - від 90% до повної оклюзії. Сумарний бал тяжкості ураження коронарних артерій визначали як суму балів тяжкості ураження діагональної (ДГ) або передньої мішлуночкової гілки (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА), огинаючої гілки (ОГ) ЛКА і правої коронарної артерії (ПКА).

Лабораторне дослідження рівня ST2 у плазмі крові проводили у 1-й день госпіталізації в стаціонар до проведення КВГ за допомогою імуноферментного аналізу. При цьому за допомогою методу варіаційної статистики були виділені градації рівня ST2 в обстежених виборці хворих. Так, умовно виділений відносно низький рівень (ВН) відповідав значенню <25-го, а відносно високий (ВВ) рівень ST2 - >75-го персантиля величини показника. Для пацієнтів з ІМбелST ці рівні склали <26 і >56 нг/мл відповідно. Натомість відносно помірний (ВП) (або проміжний) рівень ST2 для цих пацієнтів склав 26-56 нг/мл. Подальший аналіз отриманих даних проводили в виділених 3-х групах з ВН, ВП і ВВ рівнем нейrogормону.

Результати й обговорення

Порівняння характеру анатомічного ураження коронарного русла у пацієнтів з ІМбелST залежно від плазмового рівня ST2 (табл. 1) показало, що в групі з ВВ, на відміну від ВП і ВН рівня ST2, спостерігали суттєве зростання частоти випадків з наявністю атеросклеротичних бляшок у стовбурі ЛКА (26,1% проти 4,3% і 4,5%, $p=0,04$ і $0,01$ відповідно). Звертає увагу той факт, що в жодному випадку ці зміни не носили характер гемодинамічно значущих стенозів.

Із іншого боку, виявлено, що принци-

Таблиця 1

Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з ІМбелST залежно від рівня ST2 у плазмі

Особливості анатомічного ураження коронарного русла	ВН рівень ST2	ВП рівень ST2	ВВ рівень ST2	P
Кількість хворих	23	44	23	-
Наявність а/б в басейні стовбуру ЛКА	1 (4,3%)	2 (4,5%)	6 (26,1%)	P1-3=0,04 P2-3=0,01
Наявність ГЗС в стовбурі ЛКА	-	-	-	-
Наявність а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	17 (73,9%)	30 (68,2%)	15 (65,2%)	НД
Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	13 (56,5%)	28 (63,6%)	15 (65,2%)	НД
Тяжкість стенозу в балах	2,51±0,12	2,37±0,11	2,58±0,13	НД
Наявність а/б в басейні ОГ ЛКА	8 (34,8%)	21 (47,7%)	12 (52,2%)	НД
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА	4 (17,4%)	17 (38,6%)	11 (47,8%)	P1-3=0,03
Тяжкість стенозу в балах	2,21±0,16	2,33±0,13	2,69±0,18	P1-3=0,04
Наявність а/б в басейні ПКА	8 (34,8%)	14 (31,8%)	7 (30,4%)	НД
Наявність ГЗС в басейні ПКА	3 (13,0%)	13 (29,5%)	6 (26,1%)	НД
Тяжкість стенозу в балах	1,75±0,25	2,21±0,15	2,48±0,24	P1-3=0,03
Відсутність ГЗС КА	7 (30,4%)	5 (11,4%)	1 (4,3%)	P1-3=0,02
ГЗ одностудинне ураження	12 (52,2%)	28 (63,6%)	15 (65,2%)	НД
ГЗ двохстудинне ураження	4 (17,4%)	5 (11,4%)	7 (30,4%)	P2-3=0,05
ГЗ трьохстудинне ураження	0 (0)	6 (13,6%)	3 (13,0%)	НД
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	3,01±0,32	3,58±0,20	3,97±0,30	P1-3=0,03

а/б - атеросклеротичні бляшки, ІМбелST - інфаркт міокарда без елевачії сегменту ST, ГЗС - гемодинамічно значимий стеноз (>50%), КА - коронарні артерії, ЛКА - ліва коронарна артерія, ДГ - діагональна і ПМШГ - передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії, ПКА - права коронарна артерія, ОГ ЛКА - огинаюча гілка лівої коронарної артерії; ВН, ВП і ВВ - відносно низький, відносно помірний і відносно високий рівень відповідно, ST2 - стимулюючий фактор росту гену 2;

Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за one-way ANOVA & LSD test

пові зміни в характері ураження коронарного русла були зареєстровані нами в басейнах ОГ ЛКА і ПКА. Так, в групі з ВВ, на відміну від ВН рівня ST2, визначали суттєве зростання частоти гемодинамічно значущих стенозів (>50%) в басейні ОГ ЛКА (47,8% проти 17,4%, $p=0,03$). Крім того в групі з ВВ спостерігали достовірно вищий бал тяжкості ураження артерії (2,69 проти 2,21, $p=0,04$) в порівнянні з групою з ВН рівнем нейrogормону.

Практично аналогічні зміни були визначені і при аналізі тяжкості анатомічних змін в басейні ПКА. При цьому достовірно вищий бал тяжкості ураження артерії визначали в групі з ВВ у порівнянні з ВН рівнем нейrogормону (2,48 проти 2, $p=0,03$) при відсутності суттєвої різниці в частоті реєстрації гемодинамічно значущих стенозів у цьому басейні (26,1% проти 13,0%, $p=0,27$).

Відсутність гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій достовірно частіше реєстрували в групі з ВН у порівнянні з ВВ рівнем ST2 (30,4% проти 4,3%, $p=0,02$), в той час як двохстудинне ураження - в групі ВВ

у порівнянні з ВП рівнем нейrogормону (30,4% проти 11,4%, $p=0,05$). Звертає увагу той факт, що в групі з ВН рівнем ST2 у жодному випадку не зареєстровані трисудинні стенози. Натомість, у пацієнтів з ВП і ВВ рівнем ST2 вони були визначені в 13,6% і 13,0% випадків відповідно. По відношенню до групи з ВН рівнем ST2 це набувало лише тенденції до достовірності ($p=0,06$ і $0,07$ відповідно). Окрім того, спостерігалось суттєве зростання сумарного балу тяжкості ураження коронарного русла в разі ВВ у порівнянні з ВН рівнем ST2 (3,97 проти 3,01, $p=0,03$).

Таким чином, результати проведеного аналізу в хворих з ІМбелST показали певний зв'язок і залежність рівня ST2 з тяжкістю анатомічного ураження коронарних судин. При цьому ВВ рівень нейrogормону був асоційований з значно вищим сумарним балом ураження коронарних судин і більш тяжким ураженням басейну ОГ ЛКА і ПКА, збільшенням випадків реєстрації двохстудинних і трисудинних гемодинамічно значущих стенозів і зменшенням випадків з відсутністю гемодинаміч-

Таблиця 2

Характер анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від ризику за шкалою GRACE

Особливості анатомічного ураження коронарного русла	Низький і помірний ризик	Високий ризик	P
Кількість хворих	54	36	-
Наявність а/б в басейні стовбуру ЛКА	2 (3,7%)	7 (19,4%)	0,01
Наявність ГЗС в стовбурі ЛКА	-	-	-
Наявність а/б в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	40 (74,1%)	22 (61,1%)	0,19
Наявність ГЗС в басейні ДГ або ПМШГ ЛКА	34 (63,0%)	22 (61,1%)	0,85
Тяжкість стенозу в балах	2,39±0,11	2,69±0,13	0,04
Наявність а/б в басейні ОГ ЛКА	19 (35,2%)	22 (61,1%)	0,02
Наявність ГЗС в басейні ОГ ЛКА	13 (24,1%)	19 (52,8%)	0,005
Тяжкість стенозу в балах	2,30±0,12	2,63±0,15	0,04
Наявність а/б в басейні ПКА	21 (38,9%)	8 (22,2%)	0,09
Наявність ГЗС в басейні ПКА	15 (27,8%)	7 (19,4%)	0,36
Тяжкість стенозу в балах	2,13±0,11	2,39±0,15	0,08
Відсутність ГЗС КА	11 (20,4%)	2 (5,6%)	0,05
ГЗ одностудинне ураження	32 (59,3%)	23 (63,9%)	0,65
ГЗ двохстудинне ураження	9 (16,7%)	7 (19,4%)	0,74
ГЗ трьохстудинне ураження	2 (3,7%)	7 (19,4%)	0,01
Тяжкість ураження КА, сумарний бал	3,41±0,21	3,88±0,17	0,04

Порівняння відсотків між групами проведено за критерієм χ^2 , абсолютних величин - за T-test for independent samples by groups

но значущих стенозів КА. Отримані дані налаштовують на певну перспективу використання рівня ST2 для стратифікації тяжкості ураження КА і можливо важкості перебігу ІМбелST. Однак, враховуючи малочисельну вибірку, яка взята в наведену розробку, це, безперечно, потребує подальших досліджень. У свою чергу, результати аналізу характеру анатомічного ураження КА у пацієнтів з різним ризиком за GRACE (табл. 2) свідчили за більш тяжкі порушення коронарного кровообігу в групі пацієнтів з високим на відміну від низького/середнього ризику. Такий факт виглядів абсолютно логічним і характеризувався суттєвим збільшенням випадків з наявністю атеросклеротичних бляшок в стовбурі ЛКА (19,4% проти 3,7%, $p=0,01$) і басейні ОГ ЛКА (61,1% проти 35,2%, $p=0,02$), випадків з гемодинамічно значущим стенозом у басейні ОГ ЛКА (52,8% проти 24,1%, $p=0,005$), випадків з трисудинними стенозами КА (19,4% проти 3,7%, $p=0,01$) та зменшенням випадків з відсутнім гемодинамічно значущим стенозом КА (5,6% проти 20,4%, $p=0,05$). Окрім того, в пацієнтів з високим ризиком за GRACE реєстрували суттєве збільшення величини балу тяжкості ураження ДГ/ПМШГ ЛКА (2,69 проти 2,39, $p=0,04$), ОГ ЛКА

(2,63 проти 2,32, $p=0,04$) і сумарного балу тяжкості ураження КА (3,88 проти 3,45, $p=0,04$).

Отримані результати вкотре переконують нас в тому, що тяжкість перебігу ІМбелST, яке відображено величиною балу за GRACE, певним чином, асоційовано з характером ураження коронарного русла. В зв'язку з чим певну практичну цікавість викликає той факт, що лише 5,6% пацієнтів з ІМбелST і високим балом за GRACE (>140 балів) виявили відсутність гемодинамічно значущих стенозів. Із іншого боку, в цих пацієнтів спостерігали суттєве зростання трисудинних уражень КА (19,4% проти 3,7%, $p=0,01$). Натомість, при наявності балу <140 балів за GRACE суттєво зростає кількість пацієнтів з відсутнім гемодинамічно значущим стенозом КА (до 20,4%) і зменшується кількість хворих з трисудинними ураженнями (до 3,7%).

Висновки

1. У пацієнтів з ІМбелST доведений певний зв'язок рівня ST2 з тяжкістю анатомічного ураження коронарних артерій. Так, рівень нейрогормону >56 нг/мл асоційований з вищим сумарним балом ураження КА і більш тяжким ураженням басейну ОГ ЛКА і ПКА, збільшенням випадків реєстрації дво- та три-

судинних стенозів і зменшенням випадків з відсутністю гемодинамічно значущих стенозів КА ($p < 0,05$).

2. У пацієнтів з ІМБелСТ відзначається асоціація величини балу за шкалою GRACE, що характеризує ризик несприятливих подій з тяжкістю анатомічного ураження КА. Так, величина балів > 140 , що характеризує високий ризик несприятливих подій, асоційована з вищим сумарним балом ураження КА і більш тяжким ураженням басейну ОГ і ДГ/ПМШГ ЛКА, збільшенням випадків з трисудинними стенозами та зменшенням - з відсутнім гемодинамічно значущим стенозом КА.

Література

1. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., Di Nunzio D., Moncelli M., Iacoviello M., Scicchitano P. A novel cardiac biomarker: ST2: a review. *Molecules*. 2013; 18(12):15314-28. doi: 10.3390/molecules181215314.
2. Concept of the National Program "Healthy Nation for 2012-2016" [Electronic resource] - Access mode: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/828-2011-%D1%80>. Концепція Загальнодержавної програми "Здорова нація на 2012-2016 рр." [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/828-2011-%D1%80>.
3. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119-177.
4. European Database for Health for All statistics [Electronic resource]. - Access mode: <http://medstat.gov.ua/eng/normdoc.html>. Європейська база даних статистичної інформації "Здоров'я для всіх" [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
5. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010;96:1095-1101.
6. Fox KA, FitzGerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ* 2014; 4 (2): e004425.
7. Kovalenko V.M., Kornatskiy V.M. Regional medical and social problems of circulatory system diseases. Dynamics and analysis, 2013: 239 p. Ukrainian:(Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медикосоціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. К., 2013. 239 с.
8. Lupin J., Gaggin H.K., deAntonio M., Domingo M., Galan A., Zamora E., Vila J., Petrafiel J., Urrutia A., Ferrer E., Vallejo N., Januzzi J.L., Bayes-Genis A. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337-43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
9. MOH of Ukraine Order No.164 of 03.03.2016 "On Approval and Implementation of Medical Documents on Standardization of Medical Assistance in Acute Coronary Syndrome without ST segment elevation" Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (specialized) Acute coronary syndrome without ST segment elevation Adapted clinical evidence-based Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Наказ МОЗ України від 03.03.2016 №164 "Про затвердження та впровадження медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевачії сегмента ST" Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST" Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах "Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST"
10. Morikami Y, Natsuaki M, Morimoto T, et al. Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronary revascularization: an observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. *Atherosclerosis* 2013; 228 (2): 426-31.
11. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52 (18): 1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042 54.
12. Sabatine M. S., Morrow D. A., Higgins L. J. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1936-1944.
13. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
14. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7 (1): 9-14. doi:10.1007/s11897-010-0005-9.
15. Shimp M., Morrow D. A., Weinberg E. O. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 2186-2190.