

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА”

СОПКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.127-005.8+616.61-07-085

**ДІАГНОСТИЧНЕ, ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ
МІОКАРДА ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, м. Київ.

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Пархоменко Олександр Миколайович**, Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Нетяженко Василь Захарович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, м. Київ.

доктор медичних наук, професор, **Скибчик Василь Антонович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти, м. Львів.

Захист відбудеться «23» грудня 2019 року о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України (03151, м.Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України (03151, м.Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « » _____ 2019 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), здобуті за останні 20 років, гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається однією з найважливіших проблем кардіології. Щорічно в Україні реєструється більше 40 тисяч нових випадків ГІМ. Слід зауважити, що протягом року після перенесеного ГІМ помирає кожен п'ятий пацієнт працездатного віку (Коваленко В.М. та ін., 2016).

Важливою проблемою є своєчасне виявлення та терапія станів, які можуть суттєво обтяжити перебіг ГІМ, зокрема дисфункції нирок (ДН). За даними аналізу Європейського реєстру гострих коронарних синдромів (ГКС) – Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes, що містить дані про більш як 20 тисяч пацієнтів та проводиться з 2000 року, порушення функції нирок виявлено у 35% пацієнтів, госпіталізованих із ГКС (Gitt A. K. et al., 2010).

У багатьох епідеміологічних дослідженнях виявлений тісний зв'язок між вираженістю ДН та ризиком серцево-судинних подій, зокрема ГІМ (Vandenberghe W. et al., 2016). Серед пацієнтів із ГКС ДН, що реєструвалася в перші дні захворювання та була відсутня упродовж місяця після виписки зі стаціонару, виявилася незалежним предиктором серцево-судинної смерті (ССС) та повторного ГКС, незалежно від оцінки ризику за шкалою GRACE (Brankovic M. et al., 2019).

Незважаючи на те, що ДН є важливою проблемою у пацієнтів зі ССЗ, на сьогоднішній день практично відсутні великі проспективні дослідження, щодо виявлення гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів із ГІМ. На разі не визначено чітких критеріїв діагностики ГПН, що можуть використовуватись у даній когорті пацієнтів. Існуючі критерії для діагностики ГПН AKIN (Acute Kidney Injury Network) та RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease) не розроблялись для пацієнтів із ГІМ та не порівнювались між собою у таких хворих (Ostermann M. et al., 2008).

Враховуючи те, що ДН є поширеною патологією серед пацієнтів із ГІМ (Chalikias G. et al., 2019), що значно погіршує клінічний перебіг захворювання та їх прогноз (Mann J.E. et al., 2010), а також відсутні чіткі критерії діагностики та лікування такої групи пацієнтів, вивчення цієї проблеми є актуальним завданням сучасної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії: «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» (№ держреєстрації 0113U002056). Здобувач є співвиконавцем цього дослідження.

Мета і завдання дослідження: вдосконалити підхід до ведення хворих із ГІМ шляхом покращення діагностики ДН, вивчення її клініко-прогностичної ролі та можливостей терапевтичної корекції.

При виконанні роботи вирішувались наступні завдання:

1. Оцінити розповсюдженість ДН серед пацієнтів із ГІМ та її взаємозв'язок із клініко-анамнестичними даними;
2. Вивчити та співставити лабораторно-інструментальні показники у пацієнтів із ГІМ та різними ступенями погіршення функції нирок (ПФН);
3. Дослідити вплив вихідної ДН на розвиток ускладнень госпітального та постгоспітального перебігу хвороби;
4. Визначити можливості корекції функції нирок у пацієнтів із ГІМ шляхом застосування нових фармакологічних втручань.

Об'єкт дослідження: Функціональний стан нирок у пацієнтів із ГІМ.

Предмет дослідження: Клініко-демографічні показники, стан ліпідного та вуглеводного обміну, рівень малих некодуєчих рибонуклеїнових кислот (мікроРНК), динаміка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), діаметр приросту ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД) та можливість їх оптимізації шляхом медикаментозної корекції у пацієнтів із ГІМ в залежності від наявності ПФН.

Методи дослідження: Загальноклінічні, клініко-лабораторні (креатинін із розрахунком ШКФ за формулою MDRD, визначення рівня мікроРНК (1, 208a, 499, 155 і 210), ЕЗВД за допомогою ультразвукового дослідження, двовимірна трансоракальна ехокардіографія (ЕХО-КГ), коронарорентрокулографія, статистична обробка отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що саме ПФН у стабільних хворих (зниження ШКФ на 20% та більше) в динаміці перших 7 діб ГІМ асоціюється зі зростанням кількості випадків серцево-судинної смерті (ССС) та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження, на відміну від вихідного зниженого рівня ШКФ.

Продемонстровано, що артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), серцева недостатність (СН) в анамнезі та порушення внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки за даними ЕХО-КГ, а також застосуванням рентген-контрастних речовин під час первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) на тлі сучасної терапії не пов'язані з ПФН упродовж 7 діб госпітального періоду.

Визначено, що ПФН у хворих із їх нормальною функцією на 1 добу ГІМ спостерігається при наявності більш вираженої дисфункції ендотелію та за її збереження упродовж 7 діб спостереження.

Вперше доведено потенційну клінічну значимість визначення підвищеного рівня мононуклеарної мікроРНК-155 в ранній діагностиці ураження нирок при ГІМ. Проведено оцінку терапії водорозчинним

кверцетином у хворих із ГІМ і доведена її ефективність для попередження розвитку ПФН.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтована доцільність проведення динамічної оцінки функції нирок хворим на ГІМ, що асоціюється з негативним віддаленим прогнозом. Для поліпшення виявлення хворих із ризиком розвитку і прогресування ДН в ранньому післяінфарктному періоді рекомендоване проведення проби з ЕЗВД. Доведена доцільність призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину для попередження ПФН та покращення віддаленого прогнозу.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в роботу відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України, відділення анестезіології та інтенсивної терапії центру стаціонарної допомоги ДНУ “НПЦ ПКМ” ДУС, терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками центру стаціонарної допомоги ДНУ “НПЦ ПКМ” ДУС, відділення відновлювального лікування та кардіологічної реабілітації, ДП “Санаторій “Конча Заспа”, відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Особистий внесок здобувача. Дана робота виконана особисто автором. Тема наукової роботи, мета і завдання дослідження сформульовані дисертантом спільно із науковим керівником. Самостійно визначена актуальність теми, проведено огляд сучасної літератури, виконано патентний пошук за тематикою роботи, встановлено обсяг необхідних досліджень. Дослідження проводились на клінічній базі ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України. На основі ретроспективного аналізу 467 медичних карт стаціонарних хворих, які проходили лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії в період із 2003 по 2012 роки, здобувачем створено та заповнено комп'ютерну базу даних пацієнтів. Самостійно обстежено та проліковано 122 хворих. Здійснено проспективне спостереження за хворими з ГІМ без ознак гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) за Killip (III-IV) із раніше відомим захворюванням нирок. Автором особисто проведено обробку статистичних даних, проаналізовано та узагальнено отримані результати, сформульовано положення дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації, відображено отримані дані в наукових публікаціях та доповідях. Запозичень ідей співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 рр.); підсумкових наукових конференціях, присвячених пам'яті акад. М. Д. Стражеска “Актуальні питання сучасної кардіології” (Київ, 2012, 2013 рр.); Європейському конгресі кардіологів (Барселона, 2014 р.), конгресі Французького товариства кардіологів (Париж, 2017). Основні положення дисертаційної

роботи заслухано на апробаційній раді ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України (2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, зокрема 7 статей у журналах, що внесені до переліку наукових фахових видань України та індексуються в міжнародних наукометричних базах (1 стаття у виданні, що входить до наукометричної бази “Scopus”), 6 тез у матеріалах наукових конгресів, з яких 4 англomовні.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 163 сторінках друкованого тексту і проілюстрована 25 таблицями та 5 рисунками. Складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 188 найменувань, серед них 28 кирилицею та 160 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На першому етапі роботи проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів з ГКС та елевацією сегменту ST на електрокардіограмі (ЕКГ), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України з 2003 по 2012 рік, із подальшим проспективним спостереженням за віддаленими наслідками захворювання. У дослідження включено 467 хворих, середній вік – $56,5 \pm 0,46$ р. Через 3 роки інформація була доступна щодо 358 (76,6%) хворих. Кінцевими точками були нефатальний ГІМ, ССС і комбінована кінцева точка – ГІМ та ССС.

Основні критерії включення: ГКС з елевацією сегменту ST, госпіталізація у перші 12 годин від початку захворювання, відомий рівень креатиніну на першу добу та упродовж 7 діб госпітального періоду.

Критерії виключення: раніше відоме захворювання нирок, ШКФ менше $45 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ у першу добу ГІМ, ГЛШН III-IV клас за Killip, хронічна СН ІІБ-III стадії, неконтрольована АГ, важка супутня патологія.

Клінічний діагноз ГІМ підтверджувався на підставі клінічних, ЕКГ і лабораторних критеріїв, що відповідало рекомендаціям Європейського товариства кардіологів 2012, 2017 рр. та Асоціації кардіологів України 2012, 2017 рр.

В залежності від ШКФ на момент госпіталізації було сформовано 2 групи хворих: ІА група – 335 осіб зі зниженою ШКФ $45-89 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$, ІБ група – 132 особи з нормальною ШКФ $\geq 90 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$. Розподіл пацієнтів здійснений на підставі класифікації хронічного захворювання нирок, що передбачає поділ третьої стадії на підгрупи 3а та 3б, що пов'язано з різним ризиком виникнення серцево-судинних, ниркових ускладнень та прогнозом.

Для динамічної оцінки функції нирок впродовж госпітального періоду використовувався показник – ПФН, що визначається, як зниження ШКФ на 20% та більше у порівнянні з початковим рівнем упродовж 7 діб госпітального періоду. В залежності від динаміки ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, незалежно від вихідного рівня ШКФ на 1 добу ГІМ, всі пацієнти були розподілені на додаткові 2 групи – ІА та ІБ. До ІА групи увійшло 98 хворих із зниженням ШКФ на 20% та більше впродовж 7 діб госпітального періоду, ІБ групу склали 369 пацієнтів без зниження ШКФ.

На другому етапі роботи для встановлення можливих клініко-патогенетичних механізмів ПФН у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST упродовж перших 7 діб госпітального спостереження було обстежено 122 пацієнти (середній вік $55,7 \pm 0,90$ р.), які поступили в перші $4,31 \pm 0,23$ години від розвитку захворювання у відділ реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України. Критерії включення та виключення хворих були такі ж, як на попередньому етапі дослідження.

В залежності від вихідної функції нирок всі хворі були розподілені на 3 групи: 1 група – ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м²; 2 група – ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м²; 3 група – ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м². Також кожна з трьох груп була розподілена на 2 підгрупи з використанням показника зниження ШКФ на 20% та більше впродовж 7 діб госпітального періоду. При цьому 32 досліджуваним хворим та 10 пацієнтам контрольної групи, без верифікованої ішемічної хвороби серця (ІХС), проводили визначення рівня ряду кардіоспецифічних мікроРНК. Означені пацієнти також були поділені на 2 групи: група 1 – 20 пацієнтів, які отримували стандартну терапію плюс водорозчинний кверцетин, група 2 – 12 пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію.

Надалі з бази пацієнтів, що була використана на першому етапі роботи, за допомогою автоматизованого алгоритму підбору співставних пар-випадків було відібрано 2 групи пацієнтів (у співвідношенні 1:1) – 24 пари. Хворі першої групи отримували ін'єкційну форму кверцетину. 24 пацієнта другої групи, які не отримували досліджуваної терапії, склали групу контролю.

ШКФ визначалася розрахунковим методом за скороченою чотирьохкомпонентною формулою дослідження MDRD.

Проводилося визначення рівня кардіоспецифічних мікроРНК (1, 208a, 499 155 і 210) у плазмі крові, ізольованих мононуклеарах і тромбоцитах за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Більшій частині пацієнтів проводилася коронарорентрикулографія (КВГ) та стентування коронарних артерій у відділенні інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії (із катетеризаційною лабораторією) ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України.

ЕхоКГ проводилась всім хворим на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) за стандартною методикою.

Для вивчення функції ендотелію хворим виконували манжетову пробу з ЕЗВД, як відсоток приросту діаметра плечової артерії від вихідного розміру. ЕЗВД визначали за допомогою ультразвукової діагностики лінійним датчиком LA523K (4-13 MHz) IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція)

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням електронних таблиць "Microso Excel 2010" та статистичних програм SPSS (версія 11, США), RStudio з R версії 3.4.3 Статистично значущими показники та моделі вважали при $p < 0,05$. Результати представлені у вигляді $M \pm m$.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі ретроспективної бази даних знижена функція нирок у першу добу ГІМ реєструвалась у 71 % хворих. Пацієнти ІА групи були старшими ($57,9 \pm 0,50$ проти $52,8 \pm 0,95$, $p < 0,05$), доля чоловіків виявилась меншою (84,2% проти 94,6%, $p < 0,05$), частіше спостерігалася АГ (60,3% проти 48,4%, $p < 0,05$), стабільна стенокардія напруги II-III ФК (36,4% проти 23,4%, $p < 0,05$) та перенесений ГІМ в анамнезі (17,0% проти 8,3%, $p < 0,05$), порівняно з хворими групи ІБ. Хворі обох груп були співставними за медикаментозним лікуванням ($p > 0,05$) та загальною кількістю реперфузійних процедур (тромболізис або ЧКВ), ($p > 0,05$). При аналізі даних віддаленого спостереження, що тривало 3 роки, не було виявлено різниці в досягненні кінцевих точок між ІА та ІБ групою хворих: повторний ГІМ (3,06% та 3,07 %, відповідно, $p > 0,05$), ССС (7,14% та 7,69% відповідно, $p > 0,05$), повторний ГІМ та ССС (10,2% та 10,7%, відповідно, $p > 0,05$).

У подальшому при оцінці функції нирок упродовж 7 діб госпітального періоду реєструвалося зниження ШКФ на 20% та більше, що спостерігалось у 21% ІА групи хворих, які мали нормальний початковий рівень ШКФ (середній рівень склав $99 \pm 2,3$ мл/хв/1,73 м²). Відмічено, що ІА та ІБ групи не мали важких гемодинамічних порушень протягом перших 7 діб спостереження і були співставними за основними клініко-анамнестичними показниками та методами лікування ($p > 0,05$). Хоча АГ, ЦД, СН в анамнезі мали значення для реєстрації ДН у 1 добу ГІМ, вони не були пов'язані з ПФН упродовж 7 діб госпітального періоду. Також не встановлено зв'язку між погіршенням функції нирок та порушенням внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки, а також застосуванням рентген-контрастних речовин під час первинного ЧКВ. Проте, аналіз даних 3-річного віддаленого спостереження, виявив, що у групі ІА визначається більше ніж двократне зростання як в кількості випадків ССС (14,6% проти 6,7%, відповідно, $p < 0,05$), так і в досягненні комбінованої кінцевої точки (22,6% проти 9,6%, відповідно, $p < 0,05$) (рис. 1), у порівнянні з ІБ групою.

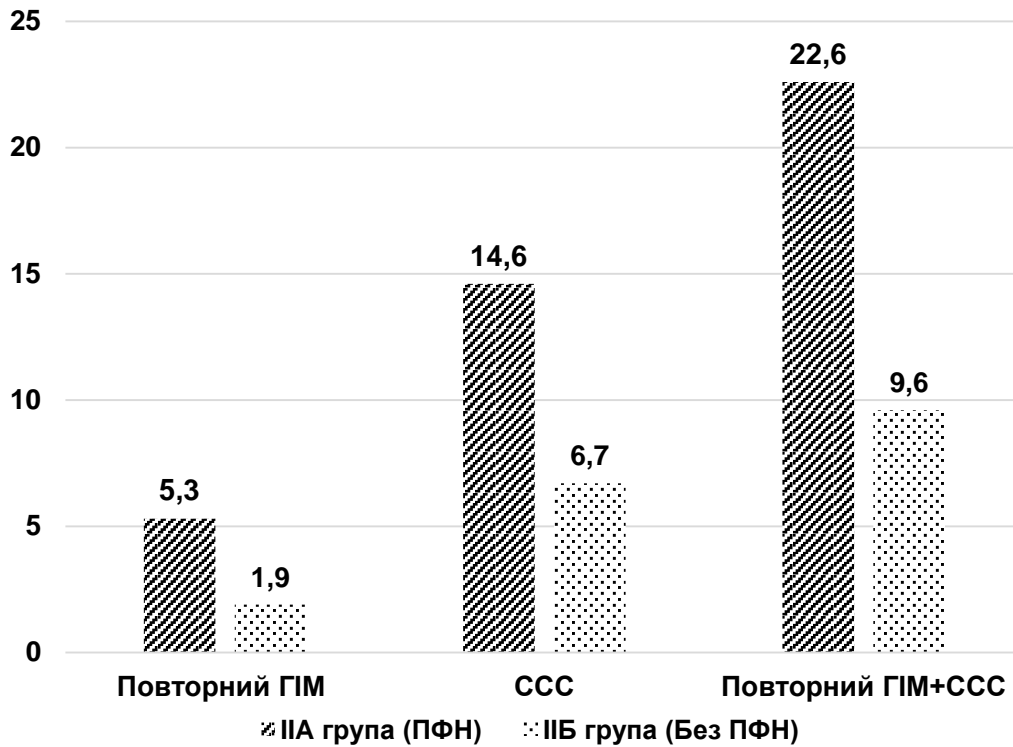


Рис. 1. Зв'язок ПФН із результатами віддаленого спостереження.

На наступному етапі проведено проспективне дослідження 122 пацієнтів, які були розподілені в залежності від початкового рівня ШКФ із подальшим поділом кожної групи, враховуючи відсутність чи наявність ПФН (рис. 2). Всі групи були співставними за віком, частотою АГ і цукрового діабету 2 типу, а також проведеними методами ревазуляризації (ЧКВ).

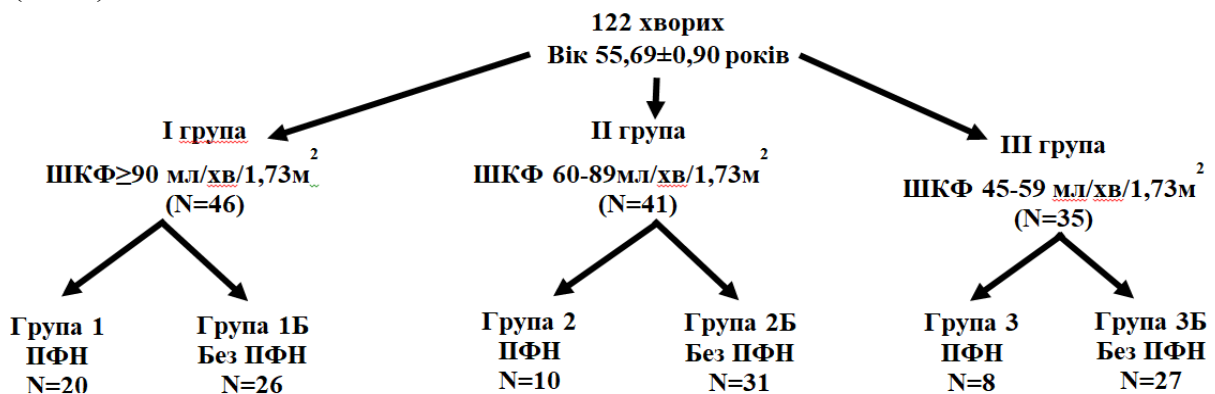


Рис. 2. Дизайн проспективного дослідження.

Більшості хворим було проведено первинне ЧКВ – 86,88%, стентування інфаркт-залежної коронарної артерії мало місце у 78,68%. Групи були співставними за віком, а також станами з їх потенційно можливим впливом на функцію нирок: АГ, ЦД 2 типу та проведеними методами ревазуляризації (тромболітична терапія, первинне ЧКВ). Серед хворих 3 групи було менше чоловіків (71,4% проти 84,8% та 90,2% у 1 і 2 групах, відповідно, $p < 0,05$), рідше реєстрували активних курців (40%

проти 56,5% та 64,4%, у 1 і 2 групах, відповідно, $p < 0,05$). Серед всіх груп розвитку ГІМ у 70-72% передувала артеріальна гіпертензія, рідше зустрічався ЦД 2 типу (10-12%). У 26-28% випадків дестабілізації ІХС передувала стабільна стенокардія напруги ФК II-III, 8-12% хворих у минулому перенесли ГІМ. З однаковою частотою серед обстежених зустрічались ХСН в анамнезі (близько 8%) та ГЛШН II класу за Killip, що виникала лише впродовж 7 діб госпітального періоду (у 17-19% хворих). Серед обстежених переважала передня локалізація ГІМ (59,83%). Інтервенційні втручання були проведені у більшості випадків в усіх групах хворих, достовірної різниці між групами виявлено не було ($p > 0,05$). Особливістю дослідження було те, що воно проведено у гемодинамічно стабільних хворих на ГІМ із зубцем Q з відновленням кровотоку в інфаркт-залежній коронарній артерії, без важкої супутньої патології, які отримували сучасне медикаментозне лікування, мали низький відсоток госпітальних ускладнень і були виписані із стаціонару. Це майже ідеальна модель для отримання відомостей щодо значення окремих факторів у генезі ушкодження нирок під час патофізіологічного процесу формування некрозу міокарда та початку фази репарації серця.

Для вивчення патогенетичних механізмів погіршення функції нирок у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST у продовж перших 7 діб госпітального спостереження було проведено оцінку функції ендотелію за даними проби з ЕЗВД при різних ступенях ДН у хворих на ГІМ та при її погіршенні упродовж 3-7 діб госпітального періоду, визначення показників системного запалення (лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів, СРБ, фібриноген), ліпідного спектра крові.

Визначення ЕЗВД на першу добу проводилося в середньому через $13,8 \pm 1,5$ години від розвитку перших симптомів ГІМ. Було виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу протягом першої доби ГІМ із подальшим збільшенням цього показника в динаміці спостереження на фоні сучасного лікування.

Встановлено, що серед хворих I групи з початково нормальною функцією нирок її погіршення реєструвалось у 43,5% випадків. У цих хворих різниця за показником приросту ЕЗВД ($4,66 \pm 1,30\%$ проти $8,27 \pm 0,86\%$, $p < 0,05$) спостерігалася вже на 1 добу ГІМ, незалежно від активності запального процесу, рівня глюкози та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Подібні результати отримані і на 3-7 добу ГІМ. Проте слід відмітити, що у хворих із подальшим ПФН не реєстрували зниження рівня фібриногену та лейкоцитів у динаміці спостереження.

У хворих II групи із помірною ДН, ЕЗВД була знижена у всіх хворих, незалежно від динаміки ШКФ при порівнянні з хворими ІБ підгрупи без ПФН – $4,11 \pm 0,30\%$ проти $8,27 \pm 0,86\%$ ($p < 0,05$). Проте прогресування ДН у 24,4% хворих на ГІМ було пов'язане з відсутністю покращення функції ендотелію в динаміці спостереження (приріст ЕЗВД із $4,36 \pm 1,01\%$ на 1 добу до $6,11 \pm 1,0\%$ на 7 добу, $p > 0,05$), а також збереженням прозапальної

активності крові (рівень С-реактивного білку у хворих 2 групи на 7 добу був достовірно вищий – $10,09 \pm 0,87$ проти $7,71 \pm 0,83$ ммоль/л, відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз хворих III групи з найбільш зниженою функцією нирок засвідчив, що відсутність позитивної динаміки у прирості ЕЗВД під час спостереження реєструється переважно у хворих із подальшим погіршенням ренальної функції (22,9%). Проте динаміка лабораторних показників не відрізнялась у хворих обох підгруп. Не виявлено залежності динаміки ЕЗВД від рівня зниження ХС ЛПНЩ в усіх групах хворих, що опосередковано може свідчити про незалежність ПФН у ранні терміни ГІМ від активності гіполіпідемічної терапії.

32 хворим на ГІМ із проспективної когорти проведено визначення ряду кардіоспецифічних мікроРНК-1, -208а, -499, а також мікроРНК, які беруть участь у патогенезі прогресування атеросклеротичного процесу (-210, -155) в плазмі крові, ізольованих мононуклеарах та тромбоцитах. У плазмі крові хворих на ГІМ мікроРНК-208а, -210 були нижче рівня детекції. Рівень мікроРНК-1 та мікроРНК-499 в плазмі крові хворих з ГІМ не відрізнявся від їх вмісту в крові пацієнтів контрольної групи і відповідно склав $1,00 \pm 0,42$ проти $0,80 \pm 0,31$, $p > 0,05$ для мікроРНК-1, $37,44 \pm 16,92$ проти $36,08 \pm 21,7$, $p > 0,05$ для мікроРНК-499. Проте рівень мікроРНК-155 був вищим в групі контролю у порівнянні з групою хворих на ГІМ і склав відповідно $12,82 \pm 2,72$ проти $2,70 \pm 0,78$, $p < 0,05$. В ізольованих тромбоцитах рівень мікроРНК-1 був в 4,2 рази нижчим у контрольній групі в порівнянні з групою хворих на ГІМ ($24,75 \pm 10,44$ проти $105,07 \pm 28,46$, відповідно, $p < 0,05$). Середній рівень мікроРНК-155, -208а, -210, -499 у тромбоцитах був вищим у групі хворих із ГІМ, але достовірних відмінностей виявлено не було. Найбільш значимі відмінності відзначалися при вимірюванні рівня мікроРНК в мононуклеарах (рис.3).

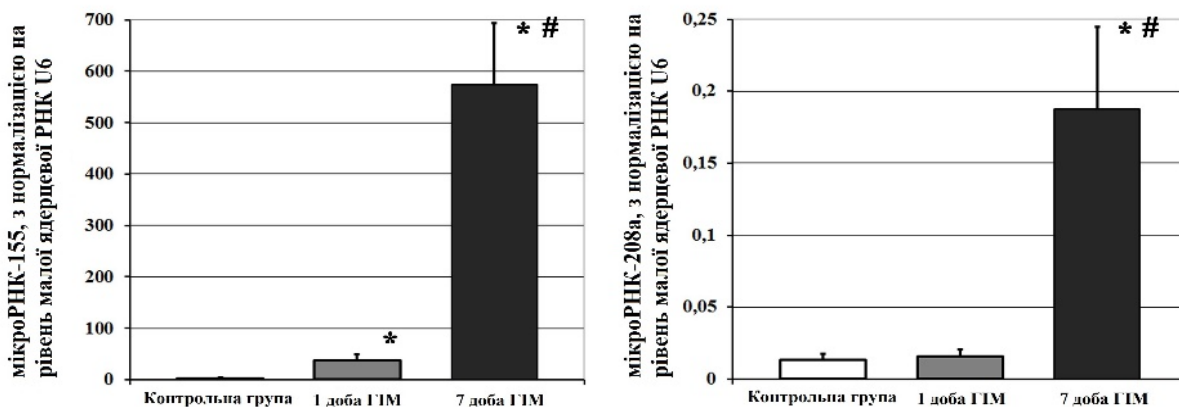


Рис. 3 Відмінності рівнів мікроРНК у ізольованих мононуклеарах.

Примітка: * - $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою, # - $P < 0,05$ порівняно з 1 добою ГІМ.

Вміст мікроРНК-1 був в 32 рази вищим на 1 добу ГІМ і в 15 разів вищим на 7 добу ГІМ ($2,27 \pm 0,91$ і $1,21 \pm 0,39$ порівняно з $0,08 \pm 0,05$ у групі

контролю, $p < 0,05$). Рівень мікроРНК-155 був у 17 та 260 разів вищим на 1 та 7 добу ГІМ відповідно ($p < 0,05$). Рівень мікроРНК-208a був дуже низьким у ізольованих моноклеарах контрольної групи та не відрізнявся у хворих на 1 добу ГІМ ($0,013 \pm 0,004$ проти $0,015 \pm 0,004$, $p < 0,05$). Однак він був у 19 разів більшим на 7 добу порівняно з контролем ($p < 0,05$) і в 9,5 разів вищим, ніж на 1 добу ГІМ ($p < 0,05$). На 1 добу ГІМ рівень мікроРНК-210 був у 9 разів вищим порівняно з контрольною групою, аналогічна тенденція спостерігалася на 7 добу ($p < 0,05$). Під час вимірювання рівня мікроРНК-499 на 1 добу ГІМ він був у 5,7 разів більший, ніж спостерігався у контрольній групі ($43,77 \pm 17,39$ проти $7,59 \pm 2,20$, $p < 0,05$), але його рівень на 7 добу був близьким до значення контрольної групи.

Таким чином, найбільш показовими є дані щодо коливань рівня мікроРНК-155 в ізольованих моноклеарах. Вчасний медикаментозний вплив на кожну фазу ГІМ має вирішальне значення. Зважаючи на те, що відомий позитивний ефект застосування розчинної форми кверцетину на віддалений прогноз у пацієнтів з ГІМ, ми поставили задачу перевірити, чи впливає розчинна форма кверцетину на попередження ДН при ГІМ.

Для виконання цієї задачі було сформовано дві групи хворих на ГІМ: група 1 складалась із 12 пацієнтів із стандартною терапією, група 2 – із 20 пацієнтів, у яких застосовувався водорозчинний кверцетин на тлі стандартної терапії ГІМ. Через 7 днів після розвитку ГІМ у частини пацієнтів розвинулась ДН, в той час як в інших показники функції нирок залишились в межах норми. Серед хворих групи 1 ПФН спостерігається лише у 6 із 20 (30,0%), а у групі 2 у 8 із 20 (66,7%) осіб.

На 1-шу добу ГІМ ШКФ не відрізнялася у групах 1 та 2 ($p > 0,05$). На 7 добу у групі 1 спостерігалось зниження ШКФ ($p > 0,05$), у той час як у групі 2 навпаки ШКФ навіть підвищувалась на 7 добу порівняно з 1 добою ($p < 0,05$). В результаті на 7 добу ШКФ була статистично значущо нижчою в групі 1 порівняно з групою 2 (рис. 4).

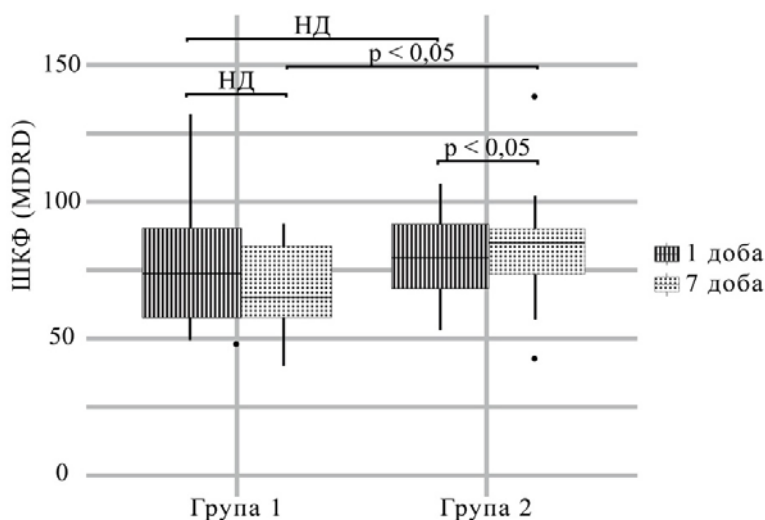


Рис. 4. Функція нирок у хворих на ГІМ із стандартною терапією (група 1) та стандартною терапією з застосуванням водорозчинної форми кверцетину (група 2).

На 1 добу ГІМ показник ЕЗВД не відрізнявся в групах 1 та 2 ($p > 0,05$), а на 7 добу вона була статистично значущо нижчою у групі 1 порівняно з групою 2 ($p < 0,05$) (рис. 5).

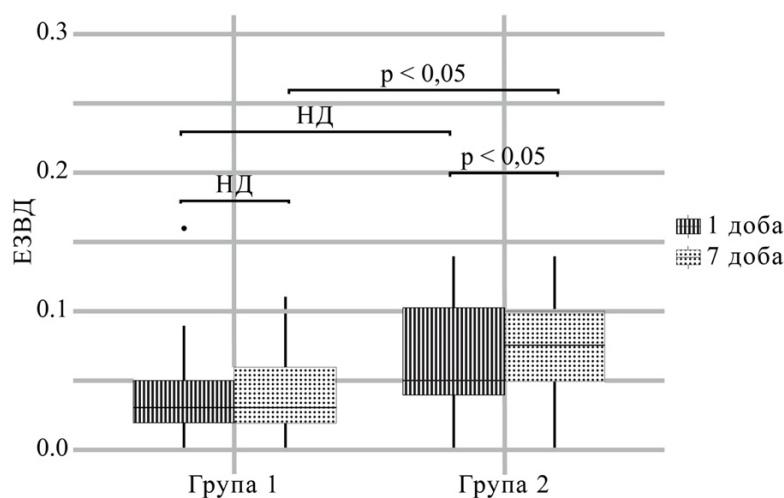


Рис. 5. ЕЗВД у хворих на ГІМ із стандартною терапією (група 1) та стандартною терапією з застосуванням водорозчинної форми кверцетину (група 2).

При надходженні пацієнтів до стаціонару рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах не відрізнявся між групою 1 та 2 (рис.6). Проте, на 7 добу в мононуклеарах пацієнтів групи 2 спостерігалось підвищення рівня мікроРНК-155 у 12 разів ($p < 0,05$), у той час як у групі 1 такого підвищення не спостерігалось.

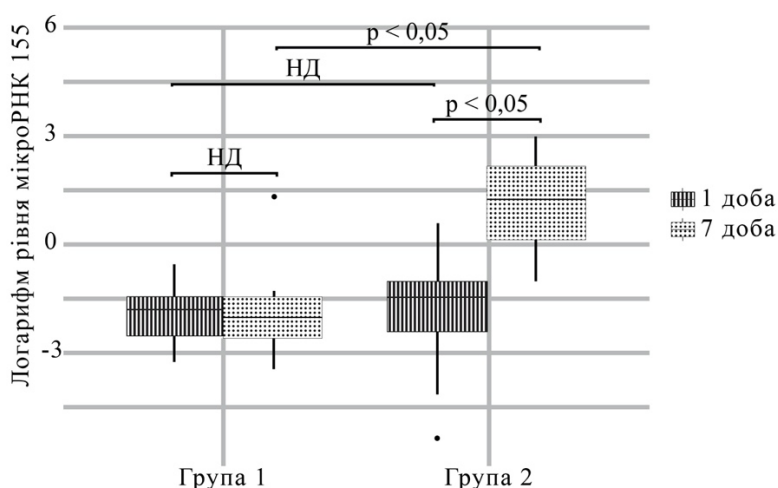


Рис. 6. Логарифм рівня мікроРНК-155 у хворих на ГІМ із стандартною терапією (група 1) та стандартною терапією з застосуванням водорозчинної форми кверцетину (група 2).

Для з'ясування питання чи можливе використання мікроРНК-155 для прогнозування параметрів функції нирок було побудовано лінійні моделі для ШКФ на 7 добу, що включали рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах, тромбоцитах та плазмі крові. На 7 добу кореляція між рівнем мікроРНК-155 у мононуклеарах та ШКФ була позитивною (кореляційний коефіцієнт Спірмена=0,69, $p<0,05$).

У пацієнтів із ГІМ, у яких приріст рівня мікроРНК-155 у мононуклеарах протягом 7 діб був в 4 і більше разів, спостерігалась менша частота виникнення ДН (4 з 16 випадків – 25,0%), ніж у хворих, в яких приріст мікроРНК-155 у мононуклеарах був менш виразним (10 з 15 випадків – 66,7%, $p<0,05$).

Також для вивчення нефропротекторного ефекту водорозчинного кверцетину у хворих на ГКС, із використаної на першому етапі дослідження бази, було проведено автоматизований відбір 24 співставних пар випадків, з врахуванням порівнянності по 10 клінічним критеріям (вік, стать, вага, передня локалізація ГІМ, паління, призначення медикаментів).

Аналіз даних клінічного перебігу перших 7 діб ГІМ включав оцінку частоти виявлення таких негеморагічних ускладнень: персистуюча більше 3 діб ГЛШН Killip (клас II), формування гострої аневризми лівого шлуночка, наявність клінічних проявів міокардіальної ішемії, госпітальна пневмонія, внутрішньопорожнинне тромбоутворення, розвиток гострого перикардиту, синдром Дресслера. Геморагічними ускладненнями вважали випадки клінічної кровотечі або випадки зниження в динаміці рівня гемоглобіну ≥ 30 г/л.

Згідно з даними серійного аналізу рівня ШКФ, ДН спостерігалось в 37,5% випадків в групі водорозчинний кверцетину і в 56,5% випадків в контрольній групі ($p>0,05$). При цьому у хворих з ДН, середній відсоток зниження ШКФ від вихідного рівня в групі водорозчинного кверцетину був нижчим ($16,8\pm 2,7\%$ проти $32,3\pm 6,0\%$ в групі контролю, $p<0,05$), а частота виявлення ПФН у групі водорозчинного кверцетину була достовірно нижче, ніж у групі контролю (4,2% проти 33,3%, відповідно, $p<0,05$). При рівній частоті геморагічних ускладнень (4,2% в групі кверцетину проти 4,2% в групі контролю, $p>0,05$), відмічалось зменшення загальної кількості несприятливих клінічних подій, пов'язаних з ГІМ, у хворих групи водорозчинного кверцетину (45,8% проти 83,3% у контрольній групі, $p<0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуального завдання сучасної кардіології щодо оптимізації виявлення та лікування пацієнтів із ПФН на тлі ГІМ без ознак важкої ГЛШН за Killip (III-IV) та раніше відомого захворювання нирок.

1. Встановлено, що знижений початковий рівень ШКФ 45–89 мл/хв/1,73м² у стабільних хворих на ГІМ не впливав на віддалений

прогноз, на відміну від показника - погіршення функції нирок, що асоціювався з більш як двократним зростання кількості випадків ССС та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження.

2. Визначено, що у хворих на ГІМ спостерігається низький приріст діаметра плечової артерії при проведенні проби з ендотелій-залежною вазодилатацією на першу добу, що свідчить про початкові порушення ендотеліальної функції з наступним її покращенням на тлі сучасного лікування. Проте погіршення функції нирок характеризується більш вираженою дисфункцією ендотелію та її збереженням упродовж 7 днів спостереження незалежно від початкового рівня ШКФ.
3. Визначено, що частота виявлення зміни експресії некодуючих мікроРНК при ГІМ обумовлена субстратом дослідження (плазма крові або клітини периферичної крові), що дозволило виявити потенційну клінічну значимість підвищеного рівня мікроРНК-155 в мононуклеарах, який виступає як нефропротективний фактор у хворих на ГІМ.
4. Встановлено, що частота виявлення ПФН в групі хворих із ГІМ на тлі лікування ін'єкційною формою водорозчинного кверцетину, була достовірно нижчою, ніж в групі контролю (4,2% проти 33,3%, $p < 0,05$).
5. Визначено при аналізі показників клінічного перебігу госпітального періоду ГІМ що, при рівній частоті геморагічних ускладнень (4,2% в групі кверцетину проти 4,2% в групі контролю, $p > 0,05$), спостерігалось зменшення загальної кількості несприятливих клінічних подій, пов'язаних із ГІМ, у хворих групи водорозчинного кверцетину (45,8% проти 83,3% у контрольній групі, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на ГІМ доцільно проводити динамічну оцінку функції нирок з виявленням її погіршення (зниження ШКФ на 20% і більше), що на відміну від початкового зниження ШКФ, асоціюється з негативним віддаленим прогнозом.
2. Для виділення хворих з ризиком розвитку і прогресування ДН в ранньому післяінфарктному періоді може бути рекомендоване проведення проби з ендотелій-залежною вазодилатацією.

3. Рекомендовано визначення рівня рівня мікроРНК-155 в мононуклеарах в якості маркера нефропротекторної дії лікарських засобів у хворих на ГІМ.
4. Хворим на ГІМ з метою попередження ренальної дисфункції на тлі проведення реперфузійної терапії та покращення віддаленого прогнозу рекомендоване призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пархоменко ОМ, Гур'єва ОС, Корнацький ЮВ, Кожухов СМ, Сопко ОО. Вплив порушення функції нирок на перебіг інфаркту міокарда, ускладненого серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка серця. Фізіологічний журнал. 2013; 59(4): 80-87. *(Особистий внесок: участь у наборі клінічного матеріалу, пошук літературних джерел, підготовка матеріалу до друку).*
2. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Іркін ОІ, Білий ДО, Сопко ОО. Клініко-прогностичне значення результатів проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Медицина невідкладних станів. 2014; 3(58): 35-44. *(Особистий внесок: пошук літературних джерел, участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку).*
3. Пархоменко АН, Досенко ВЄ, Сопко АА, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко АА. Содержание неcodирующих микроРНК в плазме крови, тромбоцитах и мононуклеарах больных острым инфарктом миокарда. Український медичний часопис. 2015; 1(105): 79-82. *(Особистий внесок: пошук літературних джерел, участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання та редагування статті).*
4. Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ, Іркін ОІ, Степура АО, Білий ДО, Кушнір СП. Гострий кардіоренальний синдром у стабільних хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST: патогенетична роль порушення ендотелійзалежної вазодилатації. Український кардіологічний журнал. 2016; 6: 32-38. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
5. Шумаков АВ, Пархоменко АН, Кожухов СН, Сопко АА. Нефропротекторный эффект корвитина у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST после перкутанных коронарных вмешательств: результаты анализа «случай-контроль». Український кардіологічний журнал. 2017; 4: 63-70. *(Особистий*

- внесок: пошук літературних джерел, участь в обстеженні хворих, підготовка матеріалу до друку).*
6. Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ, Іркін ОІ. Вплив дисфункції нирок на віддалені прогнози у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без виражених гемодинамічних порушень в анамнезі. Український медичний часопис. 2015; 4(108): 79-82. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, участь в обстеженні хворих, набір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку).*
 7. Пархоменко ОМ, Сопко ОО. Роль дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда. Клінічна хірургія. 2014; 11.2: 52-58. *(Особистий внесок: пошук та аналіз літературних джерел, підготовка матеріалу до друку).*
 8. Parkhomenko A, Sopko A, Lutay Y, Irkin O, Stepura A. Long term effects of in-hospital worsening renal function in hemodynamically stable ST-elevation myocardial infarction patients. European Heart Journal. 2014; 35: 155. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання та редагування тез).*
 9. Parkhomenko A, Sopko A, Lutay Y, Irkin O. Changes in levels of microRNA-1, -155, -210, -208a and -499 in blood plasma, platelets and monocytes of patients with acute myocardial infarction. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2014; 3(S2): 47-48. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*
 10. Parkhomenko A, Sopko A, Lutay Y, Irkin O. Pathogenetic role of endothelium-dependent vasodilation and acute cardio-renal syndrome in stable STEMI patients. European Heart Journal Supplement. 2016; 12(Supplement F): F33. *(Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*
 11. Parkhomenko A, Sopko A, Lutay Y, Irkin O. Acute kidney injury but not baseline glomerular filtration rate affect the long term prognosis in able STEMI patients. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. 2013; 2: 22. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання та редагування тез).*
 12. Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ, Іркін ОІ. Порушення функції нирок та віддалений прогноз у хворих на гострий інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. 2015; Додаток1: 115. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання та редагування тез).*
 13. Пархоменко ОМ, Досенко ВС, Сопко ОО, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко ОО. Вміст некодуєчих мікроРНК у плазмі крові, тромбоцитах та моноцитах хворих на

гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2015; Додаток1: 116. *(Особистий внесок: набір клінічного та лабораторного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Сопко О.О. Діагностичне, прогностичне значення дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда та можливості її корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 “Кардіологія”. – ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” НАМН України, Київ, 2019.

В дисертаційній роботі доведена доцільність динамічної оцінки функції нирок з виявленням її погіршення (зниження ШКФ на 20% і більше), у хворих на гострий інфаркт міокарду з елевацією сегмента ST, що на відміну від початкового зниження швидкості клубочкової фільтрації, асоціюється з негативним віддаленим прогнозом. Визначено, що виникнення та прогресування порушення функції нирок відбувається на тлі дисфункції ендотелію. Вивчено можливості корекції функції нирок та покращення прогнозу хворих на гострий інфаркт міокарду шляхом призначення ін’єкційної форми водорозчинного кверцетину.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, порушення функції нирок, ендотеліальна функція, швидкість клубочкової фільтрації, моноклеарна мікроРНК-155, кверцетин.

АННОТАЦИЯ

Сопко О.О. Диагностическое, прогностическое значение дисфункции почек у больных острым инфарктом миокарда и возможности ее коррекции. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 "Кардиология". - ГУ "Национальный научный центр" Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско "НАМН Украины, Киев, 2019.

В диссертационной работе доказана целесообразность динамической оценки функции почек с выявлением ее ухудшение (снижение СКФ на 20% и более), у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, которая в отличие от первоначального снижения скорости клубочковой фильтрации, ассоциируется с негативным отдаленным прогнозом. Определено, что возникновение и прогрессирование

нарушения функции почек происходит на фоне дисфункции эндотелия. Изучены возможности коррекции функции почек и улучшения прогноза больных острым инфарктом миокарда путем назначения инъекционной формы водорастворимого кверцетина.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, нарушение функции почек, эндотелиальная функция, скорость клубочковой фильтрации, моноклеарная микроРНК-155, кверцетин.

SUMMARY

Sopko O.O. Diagnostic, prognostic value of kidney dysfunction in patients with acute myocardial infarction and the possibility of its correction. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «Cardiology». – State Institution «National Scientific Center “Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the Nationale Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation proposes optimization of detection and treatment of patients with renal dysfunction and ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) without signs of acute left ventricular failure by Killip and previously known kidney disease. The urgency of the problem is due to the clinical course and the prognosis of STEMI, where kidney dysfunction plays an important role.

The main criteria for inclusion in the study were: STEMI, hospitalization within the first 12 hours of disease onset, known creatinine at day 1 and within 7 days of hospitalization. The following exclusion criteria were used: previously known kidney disease, GFR less than $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in the first day of STEMI, acute heart failure III-IV Killip class, chronic heart failure IIB-III stage, uncontrolled hypertension, severe comorbidity.

At the first stage of the work, a retrospective analysis of the database of patients with STEMI was conducted. Depending on GFR at the time of hospitalization, 2 groups of patients were formed: IA group - 335 people with reduced GFR $45-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$, IB group - 132 with normal $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Depending on the dynamics of GFR for 7 days of the hospital period, regardless of baseline GFR for 1 day of STEMI, all patients were divided into additional 2 groups. The group IIA included 98 patients with GFR reduction by 20% or more during the 7 days of the hospital period; the group IIB consisted of 369 patients without GFR reduction. In the second stage of work, 122 patients were examined. All patients were divided into 3 groups: 1 group - $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Group 2 - $\text{GFR} 60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Group 3 - $\text{GFR} 45-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Each of three groups was also divided into 2 subgroups using a GFR reduction rate of 20% or more over a 7-day hospital period. In 32 patients and 10 patients who did not have coronary heart disease, the level of cardiospecific miRNAs was determined. These patients were also divided into 2 groups: group 1 - 20 patients receiving standard therapy plus water soluble

quercetin, group 2 - 12 patients receiving standard therapy only. 2 patient groups (1:1 ratio) - 24 pairs were selected from the patient base used in the first stage of the work with the help of an automated match-control algorithm. Patients in the first group received an injectable form of quercetin. Twenty-four patients in the second group who did not receive quercetin formed a control group receiving standard therapy only.

Reduced initial GFR level in stable patients with STEMI did not affect the long-term prognosis, unlike deterioration of renal function (reduction of GFR by 20% or more), which was associated with more than twofold increase in the number of cardiovascular death cases combined endpoint (cardiovascular death and acute coronary syndrome) over 3 years of follow-up. In STEMI patients there is a low increase in the diameter of the brachial artery when conducting a test with endothelium-dependent vasodilation on the first day, indicating the initial disorders of endothelial function with subsequent improvement on the background of modern treatment. However, impaired renal function is characterized by more pronounced endothelial dysfunction and its persistence over 7 days of follow-up regardless of baseline GFR. Potential clinical significance of increased levels of miR-155 in mononuclear cells, which acts as a nephroprotective factor, was shown. It was found that the frequency of detection of renal dysfunction in the group of patients with STEMI on the background of treatment with injectable water-soluble quercetin was significantly lower than in the control group (4,2% vs. 33,3%, $P < 0,05$).

The scientific novelty is that for the first time the potential clinical significance of determining the increased level of mononuclear miR-155 in early diagnosis of myocardial lesions in STEMI was proved, the peculiarities of the clinical course of hospital and post-hospital periods, laboratory and instrumental parameters in patients with impaired renal function were studied. Effectiveness of water-soluble quercetin therapy in patients with STEMI and renal dysfunction was evaluated.

Key words: acute myocardial infarction, renal dysfunction, endothelial function, glomerular filtration rate, mononuclear miR-155, quercetin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
ГІМ	гострий інфаркт міокарда
ГКС	гострий коронарний синдром
ГЛШН	гостра лівошлуночкова недостатність
ГПН	гостре пошкодження нирок
ДН	дисфункція нирок
ЕКГ	електрокардіографія
ЕЗВД	ендотелій-залежна вазодилатація
ЕхоКГ	ехокардіографія
ІХС	ішемічна хвороба серця

КВГ	коронарентрикулографія
МікроРНК	малі некодуючі рибонуклеїнові кислоти
ПФН	погіршення функції нирок
РНК	рибонуклеїнові кислоти
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССС	серцево-судинна смерть
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	цукровий діабет
ЧКВ	черезшкірне коронарне втручання
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації

Підписано до друку 20.11.19
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Формат 60x90 1/16
Обл.-вид.арк. 0,9
Зам. № 191088

Віддруковано у редакційно-видавничому відділі НУБіП України
вул. Героїв Оборони, 15, Київ, 03041
тел.: 527-81-55

