

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

СОПКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.127-005.8+616.61-07-085

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



О.О. Сопко

Науковий керівник: Пархоменко Олександр Миколайович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ–2019

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. – Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання сучасної кардіології щодо оптимізації виявлення та лікування пацієнтів із погіршенням функції нирок (ПФН) на тлі гострого інфаркту міокарда (ГІМ) без ознак важкої гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) за Killip (III-IV) та раніше відомого захворювання нирок.

Основними критеріями включення у дослідження були: гострий коронарний синдром (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. Використовували наступні критерії виключення: раніше відоме захворювання нирок, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 45 мл/хв/1,73м^2 у 1 добу ГІМ, ГЛШН III-IV клас за Killip, хронічна серцева недостатність (ХСН) IIБ-III стадії, неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ), важка супутня патологія.

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 “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка 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, серцево-судинна смерть (ССС) і комбінована кінцева точка – ГІМ та СССР.

В залежності від ШКФ на момент госпіталізації було сформовано 2 групи хворих: ІА група – 335 осіб зі зниженою ШКФ 45-89 мл/хв/1,73 м², ІБ група – 132 особи з нормальною ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м². 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 “ІНЦ “Інститут кардіології імені академіка 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/1,73 м²; 2 група – ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м²; 3 група – ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м². 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, 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.

Знижений початковий рівень ШКФ $45-89 \text{ мл/хв/1,73м}^2$ у стабільних хворих на ГІМ не впливав на віддалений прогноз. В той час, як ПФН (на 20% та більше) упродовж 7 діб госпітального періоду асоціювалось з більш як двократним зростанням кількості випадків ССС та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження. АГ, цукровий діабет (ЦД), ХСН в анамнезі мали значення для реєстрації ПФН у 1 добу ГІМ, але не були пов'язані з ПФН упродовж 7 діб госпітального періоду. Не було виявлено зв'язку між ПФН та порушенням внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки, а також застосуванням рентген-контрастних речовин під час первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

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. Всі групи були співставними за віком, частотою АГ і цукрового діабету 2 типу, а також проведеними методами реваскуляризації. На тлі сучасного лікування ГКС з елевацією сегмента ST із використанням механічної та фармакологічної реваскуляризації у значної кількості хворих реєструвались ознаки розвитку гострого кардіо-ренального синдрому. У хворих на ГІМ із початково збереженою функцією нирок ($\text{ШКФ} \geq 90 \text{ мл/хв/1,73м}^2$) її погіршення визначалось у 43,5% випадків, у хворих із вихідною ДН ($\text{ШКФ} 45-59 \text{ мл/хв/1,73м}^2$) – у 22,9% та у 24,3% хворих із помірно зниженою функцією ($\text{ШКФ} 60-89 \text{ мл/хв/1,73м}^2$).

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

еритроцитів, СРБ, фібриноген), ліпідного спектра крові. Хворі на ГІМ з елевацією сегмента ST характеризувались низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні проби з ЕЗВД на першу добу, що свідчить про початкові порушення ендотеліальної функції з наступним її покращенням на фоні сучасного лікування. ПФН у хворих із їх нормальною функцією на 1 добу ГІМ спостерігалось при наявності більш вираженої дисфункції ендотелію та її збереженням протягом 7 діб спостереження. У хворих на ГІМ із помірно вираженою дисфункцією нирок (ДН) її прогресування могло бути пов'язане із збереженням дисфункції ендотелію судин на тлі персистуючої активації прозапальних процесів. Встановлено, що у хворих із вихідною ДН (ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м²) погіршення їх функції відбувалось на тлі прогресуючої дисфункції ендотелією без ознак підвищення маркерів системного запалення.

Визначення рівня мікроРНК є новим перспективним методом оцінки активності патофізіологічних процесів, в тому числі при кардіоваскулярній патології. Частота виявлення зміни експресії некодуючих мікроРНК при ГІМ обумовлена субстратом дослідження (плазма крові або клітини периферичної крові). Найбільш показовими виявились дані щодо коливань рівня мікроРНК-155 в ізольованих моноклеарах.

Вчасний медикаментозний вплив на кожну фазу ГІМ має вирішальне значення. Зважаючи на відомий позитивний ефект застосування розчинної форми кверцетину на віддалений прогноз у пацієнтів з ГІМ, було досліджено вплив розчинної форми кверцетину на попередження ДН при ГІМ. Через 7 діб після розвитку ГІМ у частини пацієнтів розвинулась ДН, в той час як в інших показники функції нирок залишилась в межах норми. Серед хворих групи 1 (стандартна терапія плюс кверцетин) ПФН спостерігалась лише у 6 із 20 (30,0%), а у групі 2 (стандартна терапія) у 8 із 12 (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 ($p < 0,05$).

При аналізі показників клінічного перебігу госпітального періоду ГІМ у пацієнтів із використаної на першому етапі дослідження бази було встановлено що, при рівній частоті геморагічних ускладнень (4,2% в групі кверцетину проти 4,2% в групі контролю, $p > 0,05$), спостерігалася тенденція до меншої кількості негеморагічних ускладнень, пов'язаних з ГІМ, у хворих групи кверцетину (29,2% проти 58,3% у контрольній групі, $p = 0,08$). І хоча відмінність між групами за кількістю пацієнтів з ускладненим перебігом ГІМ не досягла діагностичної значущості (33,3% в групі кверцетину проти 58,3% в групі контролю, $p = 0,15$), але кумулятивна кількість клінічних подій госпітального періоду в групах достовірно відрізнялась (11/24 або 45,8% в групі водорозчинний кверцетину і 20/24 або 91,7% в групі контролю, $p < 0,01$).

Наукова новизна полягає у тому що, саме ПФН у стабільних хворих (зниження ШКФ на 20% та більше) в динаміці перших 7 діб ГІМ асоціюється зі зростанням кількості випадків ССС та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження, на відміну від вихідного зниженого рівня ШКФ. Продемонстровано, що АГ, ЦД, СН в анамнезі та порушення внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки за даними ЕХО-КГ, а також застосуванням рентген-контрастних речовин під час первинного ЧКВ на тлі сучасної терапії не пов'язані з ПФН упродовж 7 діб госпітального періоду. Також виявлено, 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. Доведено потенційну клінічну значимість визначення підвищеного рівня моонуклеарної 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.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ДН, ендотеліальна функція, швидкість клубочкової фільтрації, моонуклеарна мікроРНК-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 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 is solving actual task of modern cardiology – optimization of detection and treatment of patients with impaired renal function (IRN) on the background of acute myocardial infarction (AMI) without signs of severe left ventricular dysfunction (LVD) Killip (III-IV) and previously known kidney disease.

The main criteria for study inclusion were: acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation, hospitalization in the first 12 hours after the onset of disease, known creatinine levels on the first day and within 7 days of the hospital period. The following exclusion criteria were used: previously known kidney disease, glomerular filtration rate (GFR) less than 45 ml/min/1,73m² on the first day of STEMI, Killip III-IV, chronic heart failure (CHF) IIB-III, uncontrolled arterial hypertension (AH) and severe concomitant pathology.

In the first stage of the work was conducted retrospective analysis of STEMI patients database who were hospitalized in the intensive care unit of State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2003 till 2012, with further prospective observation of long-term consequences of the disease. The study included 467 patients, mean age – 56,5 ± 0,46, 3 years later information was available about 358 (76,6%) patients. The endpoints were non-fatal AMI, cardiovascular death (CVD), and the combined end point - AMI and CVD.

Depending on the GFR at the time of hospitalization, 2 groups of patients were formed: IA group - 335 patients with reduced GFR 45-89 ml/min/1,73m², IB group - 132 patients with normal GFR ≥ 90 ml/min/1,73m². The distribution of patients is

based on the classification of chronic kidney disease, which has the division of the third stage into subgroups 3a and 3b, which is associated with a different risk of cardiovascular, renal complications and prognosis.

For the dynamic assessment of renal function during the hospital period, the IRF indicator was used, which is defined as a reduction of GFR by 20% or more compared with the initial level during the 7 days of the hospital period. Depending on the dynamics of GFR for 7 days of the hospital period, regardless of baseline GFR for 1 day of AMI, all patients were divided into additional 2 groups - IIA and IIB. 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 the study, to identify possible clinical and pathogenic mechanisms of IRF in patients with STEMI during the first 7 days of hospital follow-up, were examined 122 patients (mean age $55,7 \pm 0,90$ years) who were admitted during first $4,31 \pm 0,23$ hours from the symptoms onset to the intensive care department of State Institution "National Scientific Center" M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The criteria for inclusion and exclusion of patients were the same as in the previous study phase.

Depending on the initial kidney function, all patients were divided into 3 groups: 1 group - $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Group 2 - $\text{GFR } 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$; Group 3 - $\text{GFR } 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$. 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 in the control group, without verified coronary heart disease, determination cardiospecific miRNAs was performed. 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.

A reduced initial GFR level of $45\text{--}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in stable AMI patients did not affect long-term prognosis. Whereas, IRN (by 20% or more) for 7 days of the hospital period was associated with more than a twofold increase in the number of CVD and combined endpoint (CVD and AMI) over 3 years of follow-up. AH, diabetes mellitus (DM), CHF influenced IRF at 1 day of AMI, but were not

associated with IRF within 7 days of the hospital period. No association was found between IRF and intracardiac and central hemodynamic disorders, as well as the use of X-ray contrast agents during primary percutaneous coronary intervention (PCI).

In the next phase was conducted a prospective study of 122 patients, who were divided depending on the initial level of GFR with subsequent division of each group, taking into account the absence or presence of IRN. All groups were comparable in age, frequency of AH and DM, as well as by the methods of revascularization (PCI) performed. Against the background of modern treatment of STEMI with the use of mechanical and pharmacological revascularization, a significant number of patients showed signs of acute cardio-renal syndrome. In patients with AMI with initially preserved renal function ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$), its deterioration was determined in 43,5% cases, in patients with initial renal dysfunction ($\text{GFR } 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) - in 22,9% and in 24,3% of patients with moderately reduced function ($\text{GFR } 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

To study the pathogenetic mechanisms of impaired renal function in patients with STEMI during the first 7 days of hospital observation, endothelial function was evaluated based on endothelium-dependent vasodilation (EDV) at different stages of renal dysfunction in patients with ACS with its deterioration during 3-7 days of hospital period, systemic inflammation markers were determined (leukocytes, erythrocyte sedimentation rate, CRP, fibrinogen), blood lipid spectrum. Patients with STEMI were characterized by a low increase in humeral artery diameter during the first day, indicating an initial impairment of endothelial function with subsequent improvement due to modern treatment. IRF in patients with its normal function on the first day of AMI was observed in the presence of more pronounced endothelial dysfunction and its persistence for 7 days of observation. In patients with AMI with moderate renal dysfunction, its progression may be associated with persisting vascular endothelial dysfunction amid persistent activation of proinflammatory processes. It was found that in patients with initial renal dysfunction ($\text{GFR } 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) their deterioration occurred on the background of progressive endothelial dysfunction without signs of increased markers of systemic inflammation.

Determination of miRNA levels is a new promising method for assessing the activity of pathophysiological processes, including cardiovascular pathology. The frequency of detection of changes in the expression of non-coding miRNAs in AMI is due to the study substrate (blood plasma or peripheral blood cells). The most significant were the data on oscillations of the level of miR-155 in isolated mononuclear cells.

Timely medical effects on each AMI phase are crucial. Considering known positive effect of the use of quercetin soluble form on long-term prognosis in patients with AMI, the effect of soluble form of quercetin on the prevention of IRF in AMI patients was investigated. After 7 days of AMI, some patients developed renal dysfunction, while in others, renal function remained within normal limits. Among patients in group 1 (standard therapy plus quercetin), IRF was observed in only 6 of 20 (30,0%), and in group 2 (standard therapy only) in 8 of 12 (66,7%). At day 1 GFR did not differ in groups 1 and 2 ($p>0,05$). On day 7, group 1 experienced a decrease in GFR ($p>0,05$), while in group 2, on the contrary, GFR even increased by day 7 compared to 1st day ($p<0,05$). As a result, on day 7, GFR was statistically significantly lower in group 1 compared to group 2 ($p<0,05$).

When analyzing indicators of clinical course of the hospital period of AMI in patients from the used in the first stage of the study database, it was found that, with an equal frequency of hemorrhagic complications (4,2% in the quercetin group vs. 4,2% in the control group, $p>0,05$), there was a tendency for fewer non-hemorrhagic complications associated with AMI in quercetin group patients (29,2% versus 58,3% in the control group, $p=0,08$). Although the difference between groups in the number of patients with complicated course of AMI did not reach diagnostic significance (33,3% in the quercetin group versus 58,3% in the control group, $p=0,15$), but the cumulative number of clinical events in the hospital period between groups was significantly differed (11/24 or 45,8% in the water-soluble quercetin group and 20/24 or 91,7% in the control group, $p<0,01$).

The scientific novelty is that IRF in stable patients (reduction of GFR by 20% or more) in the dynamics of the first 7 days of STEMI is associated with an increase

in the number of CVD and combined endpoint (CVD and AMI) during 3 years of observation, unlike the baseline GFR level reduction. It was demonstrated that history of AH, DM, CHF, intracardiac and central hemodynamic disorders according to echocardiography, as well as the use of X-ray contrast agents during primary PCI on the background of modern therapy were not associated with IRF for 7 days of hospitalization. It has also been found that IRF in patients with their normal function on the 1st day of AMI is observed in the presence of more pronounced endothelial dysfunction and its preservation for 7 days of observation. The potential clinical significance of determining the increased level of mononuclear miR-155 in the early diagnosis of kidney damage in AMI patients has been proved. Water soluble quercetin therapy has been evaluated in patients with AMI and its effectiveness for preventing IRF development has been proved.

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

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 не кодирующих 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. Порухення 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 ВЄ, Сопко ОО, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко ОО. Вміст некодуючих 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).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА (Огляд літератури)	24
1.1. Вплив дисфункції нирок на перебіг ГІМ	24
1.2. Патогенетичні механізми дисфункції нирок	27
1.3. Діагностика дисфункції нирок	30
1.4. Епігенетична регуляція дисфункції нирок при ГІМ	38
1.5. Сучасні методи профілактики дисфункції нирок при ГІМ	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1 Матеріали дослідження	48
2.2 Методи дослідження	53
РОЗДІЛ 3. РИЗИК ВІДДАЛЕНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ І ФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА	59
РОЗДІЛ 4. ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ЕНДОТЕЛІЙ- ЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ ПРИ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У СТАБІЛЬНИХ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА	73
РОЗДІЛ 5. РОЛЬ КАРДІОСПЕЦИФІЧНИХ МІКРОРНК ПРИ ГІМ	85
РОЗДІЛ 6. НЕФРОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ ВОДОРОЗЧИННОГО КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА	98
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	114
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	131

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТОК А	155
ДОДАТОК Б	158
ДОДАТОК В	159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність

ГПН – гостре пошкодження нирок

ДН – дисфункція нирок

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ – електрокардіографія

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

ЕхоКГ – 2-вимірна ехокардіографія

ЗПОС – загальний периферичний опір судин

іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КІН - контраст-індукована нефропатія

КМЦ – кардіоміоцити

КРС – кардіоренальний синдром

КСІ – кінцево-систолічний індекс

КДІ – кінцево-діастолічний індекс

КСО – кінцево-систолічний об'єм

ЛШ – лівий шлуночок

РНК – рибонуклеїнові кислоти

МВ-КФК – МВ фракція креатинфосфокінази

ННЦ – національний науковий центр

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПФН – погіршення функції нирок

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СНС – симпатична нервова система

СРБ – С- реактивний білок

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна смерть

ТГ – тригліцериди

ТЛТ – тромболітична терапія

ФВ – фракція викиду

ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа

ХЗН – хронічне захворювання нирок

ХС – холестерин

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД - цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ШЕС - шлуночкова екстрасистолія

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

NO – оксид азоту

5-ЛОГ – 5-ліпоксигеназа

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), здобуті за останні 20 років, 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 [1].

Важливою проблемою є своєчасне виявлення та терапія станів, які можуть суттєво обтяжити перебіг ГІМ, ДН. За даними аналізу Європейського реєстру ГКС – Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes, що містить дані про більш як 20 тисяч пацієнтів та проводиться з 2000 року, погіршення функції нирок виявлено у 35% пацієнтів, госпіталізованих із ГКС [2].

У багатьох епідеміологічних дослідженнях виявлений тісний зв'язок між вираженістю ДН та ризиком серцево-судинних подій, зокрема ГІМ [3]. Серед пацієнтів із ГКС ДН, що реєструвалася в перші дні захворювання та була відсутня упродовж місяця після виписки зі стаціонару, виявилася незалежним предиктором ССС та повторного ГКС, незалежно від оцінки ризику за шкалою GRACE [4].

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 даної когорти 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 [5].

Враховуючи те, що ДН є поширеною патологією серед пацієнтів із ГІМ [6], що значно погіршує клінічний перебіг захворювання та їх прогноз [7], 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 дисфункції нирок, вивчення її клініко-прогностичної ролі та можливостей терапевтичної корекції.

Завдання дослідження:

1. Оцінити розповсюдженість ДН серед пацієнтів на ГІМ і їх взаємозв'язок із клініко-анамнестичними даними;
2. Вивчити та співставити лабораторно-інструментальні показники у пацієнтів з 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 обмінів, рівень малих некодуючих рибонуклеїнових кислот (мікроРНК), динаміка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), діаметри приросту ЕЗВД та можливість їх оптимізації шляхом медикаментозної корекції у пацієнтів з 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 трансторакальна ехокардіографія (ЕХО-КГ), коронаровентрикулографія, статистична обробка отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що саме погіршення функції нирок 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 АГ, 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 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 моонуклеарної 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.

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 англомовні.

Структура та обсяг 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.

РОЗДІЛ 1.
РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ
МІОКАРДА
(Огляд літератури)

Хвороби системи кровообігу є провідною причиною смерті в розвинених країнах. Серед них ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш поширеною та асоціюється з високим рівнем захворюваності та смертності. Найбільший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень мають хворі, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Щорічно в Україні реєструється більше 40 тисяч нових випадків ГІМ, а серед виписаних із стаціонару протягом року помирає кожен п'ятий пацієнт [1].

Основою патогенезу гострого коронарного синдрому, який призводить до виникнення некрозу міокарда внаслідок порушення його кровопостачання, є гострий внутрішньокоронарний тромбоз на тлі розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки, що асоціюється із запаленням, вазоконстрикцією та мікроемболізацією [8,9].

1.1. Вплив дисфункції нирок на перебіг ГІМ

Відомо, що на перебіг ГКС суттєвий вплив мають супутні захворювання, серед яких окремо виділено ураження нирок [10]. ДН є інтегруючим несприятливим прогностичним фактором серед пацієнтів хворих на ЦД, АГ та інші судинні захворювання [11,12]. Фремінгемське дослідження показало, що поширеність ДН майже в 2 рази переважає серед хворих із ССЗ у порівнянні з загальною популяцією [13].

За даними аналізу Європейського реєстру ГКС – Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I–II, що містять дані про більш як 20 тисяч пацієнтів та проводяться з 2000 року, виявлено ПФН у 35% пацієнтів [14]. В багатьох епідеміологічних, проспективних та ретроспективних дослідженнях виявлений тісний зв'язок між вираженістю ДН та ризиком серцево-судинних подій, зокрема ГІМ [15,16]. Зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² у разі наявності

хоча би двох будь-яких серцево-судинних факторів ризику підвищує рівень смертності в 3,7 рази [17].

В великих, рандомізованих дослідженнях, де вивчалася ефективність застосування різних лікарських засобів відмічено, що зниження ШКФ менше за $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, спостерігається у 30–40% пацієнтів і пов'язане з високим ризиком ускладнень [18,19,20,21].

В рандомізованому проспективному дослідженні Heart Outcome and Prevention Evaluation (HOPE) [7] вивчався вплив терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) раміприлом та антиоксидантом вітаміном Е на частоту ГІМ, інсульту та ССС у 9297 осіб, що належать до групи високого ризику розвитку ССЗ, більшість з яких раніше перенесли ГІМ. Спостереження тривало від 3,5 до 5,5 років (4,5 роки в середньому). Була вивчена частота первинних серцево-судинних подій (ССС, ГІМ, інсульт) в групі пацієнтів з рівнем сироваткового креатиніну від 1,4 до 2,3 мг/дл ($n=980$) та у осіб з нормальними показниками функції нирок ($n=8307$). ССС в групі з підвищеним рівнем креатиніну склала 22,2% проти 15,1% ($p<0,05$) у пацієнтів з нормальним рівнем креатиніну. Частота розвитку ГІМ відповідно дорівнювала 11,0% проти 6,6% ($p<0,05$), інсульту – 17,8%, проти 10,6% ($p<0,05$). Ефект впливу ПФН на первинні серцево-судинні точки не залежав від традиційних факторів ризику та мікроальбумінурії [7].

В іншому аналізі клініко-лабораторних даних госпіталізованих хворих знайдено, що у 51,7% (із 552) пацієнтів з ГІМ та у 60,4% (із 662) пацієнтів із застійною серцевою недостатністю ШКФ була меншою за $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$. ДН (ШКФ нижче $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) поєднувалося із збільшенням частоти повторних госпіталізацій, високим ризиком смерті протягом року та частим формуванням термінальної ниркової недостатності [22,23].

Стійке зниження ШКФ значно погіршує прогноз при ГКС. За даними реєстру GRACE, у 11774 пацієнтів з ГКС ШКФ в діапазоні 30–60 мл/хв/1,73 м^2 , збільшувала ризик смерті в 2 рази [11]. Збільшення концентрації креатиніну на $\geq 0,5 \text{ мг/дл}$ протягом перших діб госпіталізації, серед пацієнтів з ГІМ підвищує

ризик смерті протягом наступних 12 місяців. Встановлено, що помірне зростання рівня креатиніну крові до 1,5-2,4 мг/дл супроводжується збільшенням ризику смерті протягом першого року від розвитку ГІМ в 2-3 рази [24].

В дослідженні PREVEND IT у пацієнтів з ГІМ після первинного ЧКВ первинна ДН, (ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м²) або її зниження після госпіталізації (підвищення рівня креатиніну на 44 мкмоль/л та більше) асоціювались із достовірним збільшенням госпітальної летальності в 2–2,5 рази [25]. В аналізі досліджень TIMI та InTIME–II було виявлено зростання госпітальної летальності протягом 30 діб серед пацієнтів з ГІМ в поєднанні з помірним, середнім та значним ступенем ДН – у 1,4, 2,1 та 3,8 рази відповідно [26]. Серед пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST та помірним ступенем ПФН, включених у три міжнародні реєстри ГКС, що є частиною проекту European Public Health Outcome Research and Indicators Collection, виявлено двократне зростання летальності протягом 30 діб у порівнянні з пацієнтами без зниження функції нирок [27].

В іншому дослідженні вивчався прогностичний вплив транзиторного та стійкого підвищення рівня креатиніну в госпітальному періоді у хворих на ГКС. 1417 пацієнтів було розділено на 3 групи. Перша група включала пацієнтів з підвищенням рівня креатиніну $\leq 0,5$ мг/дл, до другої групи вносили пацієнтів з рівнем креатиніну $> 0,5$ мг/дл, що нормалізувався до виписки зі стаціонару, третя група включала пацієнтів з підвищенням рівня креатиніну $> 0,5$ мг/дл, що не змінювався впродовж госпіталізації. Первинною кінцевою точкою була смерть протягом 6 місяців. Дослідники виявили, що смертність в 2 та 3 групі була значно вищою у порівнянні з 1 групою (27% та 23% проти 7%) Зроблено висновок, що незалежно від наявності захворювань нирок в анамнезі, підвищення рівня креатиніну впродовж госпіталізації з приводу ГКС, значно погіршує прогноз протягом найближчих 6 місяців, навіть якщо рівень креатиніну нормалізувався впродовж госпітального періоду [28].

1.2. Патогенетичні механізми дисфункції нирок

Механізм розвитку ДН у хворих на ГІМ до кінця не вивчений. Вважається, що ДН обумовлена, головним чином, падінням серцевого викиду і активацією нейрогуморальних систем. Падіння серцевого викиду призводить до зниження ниркового кровотоку, зменшення тиску крові на стінки приносящих артеріол і зниження доставки натрію до висхідних відділів петлі Генле. В нормі такі процеси призводять до розслаблення гладеньких м'язів приносящих артеріол і відновлення ниркового кровотоку (міогенний ефект Бейліса і механізм тубулогломерулярного зворотного зв'язку) [29]. У хворих на ГІМ, особливо в поєднанні з ГЛШН, ці механізми не можуть ефективно протидіяти зниженню ниркового кровотоку, розвивається ішемія і пошкодження ниркової тканини [30]. Окрім безпосереднього впливу на роботу нирок, зниження серцевого викиду сприяє активації нейрогуморальних систем. Механорецептори лівого шлуночка (ЛШ), каротидного синуса, дуги аорти і приносящих артеріол нирок сприймають зменшення серцевого викиду як недостатнє наповнення артеріального судинного русла, що призводить до активації симпатичної нервової системи (СНС), ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), збільшення неосмотичного вивільнення вазопресину (антидіуретичного гормону) та підвищення продукції ендотелінів [31,140,187].

Ангіотензин II підсилює реабсорбцію натрію шляхом активації Na^+/K^+ -АТФази і Na^+ -бікарбонатного котранспортера в клітинах проксимальних каналців, Na^+/K^+ -насоса в клітинах висхідного коліна петлі Генле та Na^+ -каналів в головних клітинах збіральних трубочок, що призводить до скорочення гладком'язових клітин приносящих і виносящих артеріол клубочків. Це викликає зниження ниркового кровотоку, ШКФ та збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові [32]. Окрім впливу на ниркову гемодинаміку і реабсорбцію натрію і води, ангіотензин II, як показано в експериментах на тваринах, стимулює продукцію мезангіальними клітинами клубочків трансформуючого фактора росту β , під дією якого збільшується синтез компонентів позаклітинного матриксу, таких як біглікан, колаген I типу і

фібронектин. Накопичення клубочкового матриксу призводить до розвитку нефросклерозу [33,34].

Альдостерон, синтез і вивільнення якого посилюється ангіотензином II, також сприяє реабсорбції натрію, але працює на рівні дистальних каналців і збірних трубочок. Окрім того альдостерон сприяє розвитку фіброзу, як міокарда, так і тканини нирок [35,36].

Активація СНС теж значно впливає на роботу нирок у хворих з ГІМ. Так, стимуляція α_1 -адренорецепторів приносних та виносних артеріол призводить до звуження цих судин і зниження ниркового кровотоку. Активація α -адренорецепторів в базальній мембрані проксимальних каналців призводить до збільшення реабсорбції натрію і води, а стимуляція β_1 -адренорецепторів в клітинах юстагломерулярного апарату збільшує викид реніну і підвищує активність РААС [37].

На функцію нирок також впливають потужні вазоконстриктори – ендотеліни, концентрація яких при ГІМ підвищується. Збільшуючи опір судин клубочків, ендотеліни сприяють зниженню ниркового кровотоку, а отже і зменшенню ШКФ. Неприятливому впливу продуктів нейрогуморальної активації перешкоджає ряд чинників, що мають нефропротекторну дію. До них відносяться натрійуретичні пептиди (передсердний, мозковий, С-натрійуретичний пептид і уродилатин), простагландини E2 і I2 та оксид азоту (NO) [38].

Натрійуретичні пептиди розширюють приносні та звужують виносні артеріоли, підвищуючи нирковий кровоток. Також вони інгібують реабсорбцію натрію і води, викликану ангіотензином II та вазопресином. Передсердний натрійуретичний пептид може інгібувати секрецію реніна та альдостерону [39,40].

У відповідь на збільшення плазмової концентрації вазопресорів, збільшується продукція простагландинів E2 та I2, що мають вазодилатуючий ефект, збільшують нирковий кровоток та натрійурез. Оксид азоту є сильнішим вазодилататором, ніж простагландини E2 і I2. Він відіграє важливу роль в

регуляції об'єму позаклітинної рідини нирками за допомогою вазодилатації, натрійурезу і десенситизації механізму тубулоінтерстиціального зворотного зв'язку. Виявлено наявність позитивного взаємозв'язку між зниженням перфузії нирок, порушенням NO-опосередкованої ендотеліальної вазодилатації і високої концентрації ендогенного інгібітору NO-синтази [41,42,140].

Протягом останніх років показано, що поряд із зниженням серцевого викиду і нейрогуморальними впливами, основними ланками, які приймають участь в розвитку кардіоренальних взаємозв'язків є оксидативний стрес і активація системи запалення [43]. Неприятлива дія оксидативного стресу на нирки пов'язана з пошкодженнями дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), білків, вуглеводів і ліпідів. Згідно експериментальних даних активні радикали кисню призводять до проліферації клітин внутрішньониркових кровоносних судин, викликаючи прогресування порушень кровопостачання нирок, а також запускають проапоптичний каскад в клітинах проксимальних каналців. У міокарді щурів, що перенесли інфаркт міокарда, було виявлено зниження антиоксидантної активності, пов'язане з прогресуванням серцевої недостатності (СН) [44,45].

Розвитку оксидативного стресу може сприяти активність РААС, оскільки ангіотензин II активує НАДФ-оксидазу, яка сприяє формуванню активних радикалів кисню в ендотеліальних, гладком'язових клітинах, кардіоміоцитах і клітинах ниркових каналців. Докази підвищення активності НАДФ-оксидази і вивільнення активних радикалів кисню були отримані в серці хворих з кінцевою стадією захворювання нирок і в клубочках нирок щурів з ХСН в експерименті. Причому в останніх інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту знижували вивільнення активних радикалів кисню. В експериментальних роботах було показано, що підвищеній продукції активних радикалів кисню також може сприяти активація СНС. Тобто оксидативний стрес може сприяти порушенню функціонального стану нирок як безпосередньо, так і шляхом активації РААС і СНС [43].

Таким чином, існує тісний взаємозв'язок роботи серця та нирок. Порухення функціонування однієї з систем призводить до замикання хибного кола та прогресування дисфункції серця та нирок [46,47]. Проте механізми такого взаємозв'язку залишаються досі недостатньо вивченими, особливо такі його ланки як оксидативний стрес і активація системи запалення [48-50].

Виявлені патофізіологічні та клінічні взаємозв'язки серцево-судинної системи та нирок відображені в консенсусі з проблем кардіоренального синдрому (КРС). Представлено 5 підтипів КРС, що відображають патофізіологію, строки виникнення та характер супутньої патології нирок та серця. КРС в цілому можна визначити, як патофізіологічні порушення функціонування нирок та серця, у випадку, коли гостра або хронічна дисфункція одного органу може викликати гострі чи хронічні порушення функції іншого. 1 тип КРС відображає різке погіршення функції серця (гостра декомпенсована СН), що призводить до гострого погіршення функціонування нирок. 2 тип КРС включає в себе хронічне порушення серцевої функції (хронічна застійна СН), що призводить до прогресування ниркової недостатності. При 3 типі КРС відбувається різке погіршення функції нирок, що призводить до гострої дисфункції серця. Тип 4 КРС описує стан хронічної хвороби нирок, що поступово призводить до зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ, розвитку гіпертрофії міокарда та збільшує ризик серцево-судинних подій. Для 5 типу КРС характерним є системний патологічний процес, наприклад, сепсис, що викликає суміжну ниркову та серцеву дисфункцію [51,52]. Хоча дана класифікація не є всеохоплюючою та в повному обсязі не відображає сучасного уявлення про патогенез кардіоренальних взаємозв'язків, її використання може допомогти лікарям у визначенні певних груп пацієнтів з поєднаною патологією та вибору стратегії щодо діагностики та лікування.

1.3. Діагностика дисфункції нирок

ШКФ є найкращим показником функціонального стану нирок, що дозволяє діагностувати ПФН навіть на самих ранніх стадіях захворювання.

Золотим стандартом визначення ШКФ вважається кліренс інуліну – поліфруктозиду, який вільно фільтрується в клубочках, не реабсорбується і не секретується в ниркових канальцях. В організмі людини інулін не утворюється, його вводять внутрішньовенно. Попри високу точність визначення ШКФ за допомогою інуліну, цей метод є трудомістким, вимагає значних фінансових витрат і доступний лише в спеціалізованих центрах. Те саме стосується визначення ШКФ альтернативними методами, за точністю наближеними до інуліну, з використанням ^{125}I – іоталамата, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ –ДТПА, іогексола та ^{51}Cr –EDTA, згідно практичних Рекомендацій National Kidney Foundation kidney disease outcome quality initiative (NKF–K/DOQI, США), їх слід використовувати при вирішенні питання про початок замісної ниркової терапії.

Для оцінки функціонального стану нирок в клінічній практиці широко застосовується такий показник, як креатинін сироватки крові. Цей метод є значно дешевшим і простішим у виконанні. Креатинін плазми крові утворюється з фосфокреатиніну, шляхом відщеплення фосфорної кислоти та є досить сталою величиною, хоча незначний внесок в його продукцію може вносити споживання м'ясної їжі. Попри широку розповсюдженість під час проведення досліджень, креатинін є досить грубим показником функціонального стану нирок. Особливо слід зауважити, що продукція креатиніну відрізняється у осіб з різною м'язовою масою – тому у жінок і людей похилого віку часто виявляється нормальний рівень креатиніну, не зважаючи на значне зниження функціонального стану нирок.

Недоліки методів оцінки функціонального стану нирок призвели до розробки цілого ряду формул, за допомогою яких можна розрахувати ШКФ, спираючись на показник креатиніну сироватки крові.

В своїх рекомендаціях NKF–K/DOQI та Європейське товариство кардіологів пропонують використовувати формулу Cockcroft–Gault та формулу, отриману на підставі результатів дослідження MDRD (дослідження корекції дієти при захворюваннях нирок) [53-55]. NICE (National Institute for

Health and Clinical Excellence, Great Britain) в своїх рекомендаціях надає перевагу 4-варіабельній формулі MDRD [56].

Формула MDRD виведена шляхом визначення ниркового кліренсу ^{125}I -іоталамата, який за точністю не поступається кліренсу інуліну. Дана формула отримана при дослідженні великої кількості представників як білої, так і негроїдної раси з широким спектром захворювань нирок, дозволяє оцінити ШКФ, стандартизовану за площею поверхні тіла і не потребує вимірювання ваги тіла, що дозволяє уникнути помилок при ожирінні та набрякових станах. До того ж формула Cockcroft-Gault була виведена для розрахунку кліренсу креатиніну, а не ШКФ і досить часто завищує істинні показники ШКФ.

Існує два варіанти формули MDRD: повна та скорочена. Для розрахунку повної оригінальної “6-варіабельної MDRD” необхідні такі показники, як вік, стать, раса пацієнта, рівень сечовини, креатиніну та альбуміна плазми крові. При розрахунку скороченої “4-варіабельної MDRD” використовуються лише вік, стать, раса і рівень креатиніну сироватки. Доведено, що результати, отримані при використанні обох формул, можуть бути співставні [57].

В 2004 році на другій конференції ініціативної групи по поліпшенню якості гострого діалізу (The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative) та представниками трьох нефрологічних асоціацій у зв’язку з необхідністю поліпшення якості та своєчасності виявлення ниркової дисфункції серед пацієнтів з різними нозологіями було сформульовано визначення ГПН, поняття, що прийшло на зміну гострої ниркової недостатності [16]. Цією ж групою були розроблені та запропоновані стандартизовані критерії ГПН, вони отримали назву RIFLE (з англійської Risk, Injure, Failure, Lost, End-stage renal failure – Ризик, Пошкодження, Недостатність, Втрата та кінцева стадія ниркової недостатності) та наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1.

Критерії RIFLE

Клас	Критерії ШКФ	Критерій діурезу
Ризик	Підвищення вмісту СК в 1,5 рази, або зниження рівня ШКФ>25%	< 0,5 мл/кг/год за 6 год
Дисфункція	Підвищення вмісту СК в 2 рази, або зниження рівня ШКФ>50%	< 0,5 мл/кг/год за 12 год
Недостатність	Підвищення вмісту СК ≥ 350 мкмоль/л, або гостре підвищення на 45 мкмоль/л	< 0,5 мл/кг/год за 24 год, або анурія за 12 год
Втрата функції	Персистуюча гостра ниркова недостатність> 4 тижнів	
Термінальна стадія ниркового захворювання	Персистуюча гостра ниркова недостатність> 3 місяців	

В 2007 році мережа спеціалістів з вивчення ГПН (AKIN – Acute Kidney Injury Network) запропонувала удосконалити критерії RIFLE для підвищення їх чутливості навіть для невеликих відхилень концентрації креатиніну в крові на ранніх стадіях ушкоджень [58]. Такий підхід був обгрунтований появою публікацій, що демонстрували підвищення кількості ускладнень та рівня летальності серед пацієнтів навіть з мінімальними змінами рівня концентрації креатиніну в крові [59]. Критерії AKIN наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2.

Критерії AKIN

Стадія	Критерії ШКФ	Критерій діурезу
Ризик/Стадія 1	Підвищення рівня концентрації креатиніну в крові в 1,5–2 рази, або $\geq 0,3$ мг/дЛ ($\geq 26,4$ мкмоль/л) від вихідного	$< 0,5$ мл/кг/год за 6 год
Дисфункція/Стадія 2	Підвищення рівня концентрації креатиніну в крові в 2–2,9 рази від вихідного	$< 0,5$ мл/кг/год за 12 год
Недостатність/Стадія 3	Підвищення рівня концентрації креатиніну в крові в 3 рази, або збільшення концентрації креатиніну в крові $\geq 4,0$ мг/дЛ (≥ 354 мкмоль/л)	$< 0,3$ мл/кг/год за 24 год, або анурія за 12 год
Втрата функції	Персистуюча гостра ниркова недостатність > 4 тижнів	
Термінальна стадія ниркового захворювання	Персистуюча гостра ниркова недостатність > 3 місяців	

Критерії діагностики ГПН RIFLE та AKIN є співставними, за винятком незначних відмінностей на самих ранніх стадіях патології: відповідно до критеріїв RIFLE 16% пацієнтів було розподілено в групу Ризик, тоді як згідно критеріїв AKIN – 18% [60]. Слід зауважити, що критерії RIFLE та AKIN розроблялися для гострих та критичних станів, першочергово для виявлення

гострого тубулярного некрозу. На сьогоднішній день є підтвердження прогностичної значущості критеріїв RIFLE та AKIN при різних хірургічних та терапевтичних нозологіях, що потребують лікування у реанімаційних відділеннях [5].

Для динамічної оцінки функції нирок використовувався показник – ПФН (WRF – worsening renal function), що визначається, як динамічне зниження ШКФ на 20% та більше у порівнянні з початковим рівнем впродовж певного періоду, як правило, від 3 до 7 діб. [61]. Також, деякі дослідники, використовують показник покращення функції нирок, що визначається, як підвищення рівня ШКФ на 20% та більше, у порівнянні з вихідним значенням.

Головним недоліком критеріїв оцінки функції нирок, що базуються на рівні креатиніну є несвоєчасність виявлення проблеми у випадку ГПН у пацієнтів з гострим порушенням коронарного кровообігу. Встановлено, що в багатьох випадках збільшення концентрації креатиніну відбувається лише через 24 – 48 годин після розвитку пошкодження нирок. Поясненням цьому може бути той факт, що нирки мають значний функціональний резерв, тому концентрація креатиніну у плазмі крові не змінюється до втрати близько 60% ниркової паренхіми. Крім того, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові може бути пов'язане не лише з функцією нирок, але й з багатьма іншими факторами. Оскільки креатинін не є показником, що може забезпечити ранню діагностику ГПН, виникла необхідність у розробці новітніх маркерів. Ідеальний біомаркер для верифікації ГПН повинен відповідати наступним критеріям: неінвазивність, визначення у легкодоступних біологічних рідинах – крові та сечі, висока специфічність для ГПН, навіть у разі конкуруючого гострого пошкодження іншого органу, швидке та надійне раннє визначення ГПН, прогнозування важкості та оборотності ГПН, можливість моніторингу стану функції нирок у відповідь на лікування [62].

За результатами багатьох експериментальних досліджень запропоновано ряд біомаркерів: ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL),

цистатин С, молекула пошкодження нирок-1 (KIM-1), інтерлейкін-18 (ІЛ-18) [63].

На думку багатьох дослідників NGAL відповідає більшості критеріїв щодо ранньої діагностики ГПН. NGAL, білок зв'язаний з желатиназою, був виявлений у цитоплазмі нейтрофілів, за що й отримав свою назву. В невеликій кількості NGAL виявляється практично у всіх тканинах організму, при цьому його кількість значно зростає при пошкодженні клітин епітелію [64]. Експресія NGAL в кров значно зростає у разі наявності запального процесу та пошкодження ендотелію каналців нирок. NGAL з'являється в крові вже через 2 – 4 години після розвитку пошкодження нирок, що відбувається на 24 – 48 годин раніше підвищення рівня креатиніну в крові [65]. Концентрація NGAL в плазмі крові збільшується пропорційно до тяжкості та тривалості пошкодження нирок, це дає можливість оцінити тубулярне ураження в “реальному часі” та диференціювати ГПН від хронічного захворювання нирок (ХЗН) серед пацієнтів, що поступили до стаціонару з високим рівнем креатиніну. Слід зазначити, що зменшення ступеня тяжкості ниркового пошкодження супроводжується раннім зниженням концентрації NGAL в плазмі крові та сечі, що дає можливість використовувати даний маркер для моніторингу ефективності терапії пацієнта [66,67].

Підвищення рівня NGAL після ішемічного ушкодження ниркових каналців супроводжується зниженням інтенсивності пошкодження при повторному ураженні нирок, або, навіть, покращенням стану нирок при рецидивуючих ішемічних ураженнях. Вірогідно, такий ефект пов'язаний з механізмами прекодиціонування. В процесі вивчення експериментальної моделі тяжкого пошкодження нирок, шляхом ішемії/реперфузії у мишей, було виявлено, що однократне введення дози NGAL, під час початкової стадії пошкодження нирок, захищає нирки та зменшує рівень азотемії. Таким чином NGAL може приймати участь у відновленні функції ниркових каналців після їх ішемічного або запального пошкодження [68]. Окрім ішемічного пошкодження індукувати продукцію NGAL може системне запалення, що

відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресуванні ГПН [69]. Також описані властивості NGAL залучатися до захисних механізмів щодо оксидантного стресу [70].

В клінічній практиці роль NGAL, як біомаркера пошкодження нирок доведена низкою досліджень [71,72]. Доведено, що підвищення рівня сироваткового NGAL >170 нг/л серед пацієнтів з гострою СН, було предиктором розвитку маніфестної форми КРС [73].

Нові дані свідчать про залучення NGAL в патогенез розвитку ГКС, шляхом розвитку ендотеліальної дисфункції та участі у запальних процесах, що може, в свою чергу, призводити до нестабільності атеросклеротичної бляшки [74]. В дослідженні, метою якого було визначити прогностичну роль NGAL серед майже 600 пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST, яким проводилось первинне ЧКВ, було виявлено достовірну залежність високого рівня NGAL та загальної смертності, а також серцево-судинних подій. Крім того, високий рівень NGAL достовірно асоціювався з вищим рівнем ССС в перші 30 діб після розвитку ГІМ. При тому не було виявлено достовірної різниці між рівнем NGAL та динамікою креатиніну. Автори роблять висновок, що NGAL є незалежним прогностичним маркером смертності та серцево-судинних подій серед пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST, яким проводилось первинне ЧКВ [75].

Іншим актуальним маркером ГПН є Цистатин С – білок, інгібітор протеаз, що вільно фільтрується в клубочках та не піддається канальцевій секреції, а його концентрація не залежить від віку та антропометричних показників. Дані досліджень свідчать про перевагу цистатину С у відношенні підрахунку ШКФ, особливо при нормальній та незначно зниженій ШКФ [76]. В дослідженні серед пацієнтів з ГІМ, було встановлено, що рівень цистатину С більше 1364 мг/л є незалежним прогностичним маркером розвитку ГПН, а також асоціювався з серцево-судинними подіями, що включали ГІМ, госпіталізацію з приводу СН [77,78].

KIM-1 є глікопротеїном, що приймає участь у клітинно-клітинній взаємодії. Його концентрація збільшується в проксимальних відділах нефрона при ГПН різного генезу. Концентрація KIM-1 в сечі є предиктором наслідків лікування пацієнтів з ГПН [79].

Експериментально встановлена роль прозапального цитокіна інтерлейкіна-18 в реакції ішемічного пошкодження нирок, в процесі якого ІЛ-18 в великій кількості виділяється з сечею. ІЛ-18 визначається в сечі пацієнтів з ГПН нирок ішемічного генезу в самому ранньому періоді, вже через 4 – 6 годин, досягаючи пікових значень через 12 годин [80].

1.4. Епігенетична регуляція дисфункції нирок при ГІМ

МікроРНК – маленькі дволанцюгові молекули РНК, довжиною близько 22 пар нуклеотидів, що за допомогою послідовної та багатокomпонентної регуляції експресії генів забезпечують контроль багатьох метаболічних процесів на посттранскрипційному рівні. В ядерній ДНК матриця для синтезу мікроРНК перебуває у вигляді ділянок спеціальних генів або їх інтронів. У подальшому з гена або інтрону копіюється РНК, що складається з сотень нуклеотидів. У цій копії знаходиться ділянка дволанцюгової РНК з частково неспареними нуклеотидами, в середині якої і є майбутня мікроРНК. Для її продукції в ядрі є білки Pasha та Drosha, разом вони утворюють комплекс для процесингу мікроРНК. Остаточне утворення зрілої мікроРНК відбувається у цитоплазмі клітини під впливом білка Dicer. Потім один із двох її ланцюгів завантажується в комплекс ферментів RISC (RNA-induced silencing complex), що й буде розшукувати для неї цільову матричну РНК (мРНК). Таким чином, мікроРНК є регулятором синтезу білка. На шляху від ДНК до білка мікроРНК втручається у процес трансляції та впливає на зчитування інформації з мРНК. Один із ланцюгів мікроРНК за допомогою ферментного комплексу RISC знаходить потрібну мРНК та приєднується до неї, миттєво зупиняючи синтез білка. Особливістю мікроРНК є її неповна специфічність. Таким чином одна й та сама мікроРНК може впливати на трансляцію не однієї, а багатьох мРНК. Такий вплив не є рівномірним, тому синтез білків буде пригнічуватися з різною

інтенсивністю. При цьому на один і той же білок можуть впливати різні мікроРНК. Оскільки неповне зв'язування дозволяє блокувати трансляцію частково, мікроРНК є витонченим регулятором процесів у організмі [81].

Вперше мікроРНК було виявлено в 1993 р. групою дослідників із Гарвардського університету. Під час дослідження геному нематоди *Caenorhabditis elegans* було виявлено короткі РНК, які синтезувалися з гена *let-7* та блокували синтез білка і подальший розвиток нематод мутантних за двома генами *let-7* та *lin-4* [82]. Оскільки кількість нових мікроРНК стрімко збільшувалася, у 2003 р. було створено міжнародний реєстр, що згідно з останньою версією включає дані про 28 645 мікроРНК різних видів. Мета реєстру – забезпечення узгодженої класифікації мікроРНК, визначення цільових генів для різних мікроРНК, надання онлайн-доступу до реєстру через інтернет-портал (<http://www.mirbase.org>, 22th release).

На сьогодні найбільш вивченими мікроРНК в експерименті на тваринах та клінічних дослідженнях у кардіології є мікроРНК-1, -133, -208, -155, -21, -499, -126 та 210.

МікроРНК-1 експресується здебільшого у кардіоміоцитах (КМЦ) і скелетних м'язах та є однією з найбільш розповсюджених мікроРНК у клітинах серця. Рівень експресії мікроРНК-1 суттєво підвищується в міокарді у відповідь на ішемію. Мішенню для мікроРНК-1 є ділянка гена регулятора апоптозу *Bcl-2*.

В експерименті рівень мікроРНК-1 збільшувався вже через 1 год після оклюзії коронарної артерії та досягав пікового рівня (зростання концентрації у 200 разів відносно початкової) вже через 6 год від початку ГІМ із подальшою нормалізацією значень на 3-тю добу ГІМ [83]. Більше того, рівень мікроРНК-1 позитивно корелює з розміром інфаркту міокарда [84]. Дуже схожі характеристики має мікроРНК-21, яка також підвищується внаслідок пошкодження міокарда під час здійснення ішемії-реперфузії в експерименті. При введенні цих двох мікроРНК в серце за 48 год до пошкодження виявлялося зменшення зони некрозу міокарда в подальшому під час проведення експерименту. МікроРНК-1 та -21 спроможні забезпечувати кардіопротекцію

шляхом збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази, а також білків теплового шоку [85].

При аналізі даних 159 пацієнтів із ГІМ виявлено підвищення концентрації мікроРНК-1 у плазмі крові пацієнтів із подальшою нормалізацією рівня напередодні виписки зі стаціонару. Підвищення рівня мікроРНК-1 не асоціювалося з віком, статтю, ЦД та біомаркерами ГІМ. Дослідниками була визначена висока специфічність мікроРНК-1 щодо діагностики пацієнтів із ГІМ (площа під ROC-кривою 0,774) [86]. Крім того, у осіб з ГІМ виявлено високий кореляційний зв'язок між рівнем мікроРНК-1 та ШКФ, що вказує на взаємозв'язок між станом функціонування видільної системи нирок та рівнем мікроРНК-1 у плазмі крові [87].

МікроРНК-21 селективно експресується в фібробластах серця та активує сигнальний каскад MAP-кіназ (молекул міжклітинного матриксу в фібробластах). Таким чином регулюється секреція фактора росту фібробластів (Fibroblast Growth Factor – FGF) та здійснюється контроль вираженості інтерстиціального фіброзу. Активація експресії мікроРНК-21 призводить до супресії гомолога фосфатази і тензину, внаслідок чого запускається експресія молекули матриксної металопротеїнази-2, що провокує деградацію молекул міжклітинного матриксу та інфільтрацію фібробластів. В експериментальній моделі ГІМ у мишей блокування мікроРНК-21 приводило до зменшення фіброзування передсердь та збереження функції серця порівняно з контролем [88].

Збільшення експресії мікроРНК-21 спостерігається у КМЦ, гладком'язових волокнах судинної стінки та ендотеліальних клітинах. Крім того, мікроРНК-21 є одним з основних регуляторів генів, залучених у активацію прозапальних процесів. Вона зменшує продукцію фактора некрозу пухлин. Під дією мікроРНК-21 активується інтерлейкін-13 – цитокін, що пригнічує функцію макрофагів і блокує утворення прозапальних цитокінів та надмірне утворення молекул оксиду азоту. Все це є важливими елементами захисної дії цієї мікроРНК. Вона також бере участь у зменшенні апоптозу КМЦ,

взаємодіючи з геном, що програмує смерть клітини та забезпечує захисний ефект при апоптозі, у осіб із ішемічною хворобою серця [89].

При ГІМ в експерименті спостерігається зниження експресії мікроРНК-21 в зоні інфарктованого міокарда, але в ділянках, що межують із зоною некрозу, відзначалося суттєве підвищення концентрації мікроРНК-21. При стимулюванні експресії мікроРНК-21 спостерігається зменшення обсягу некрозу в зоні інфарктованого міокарда, що може бути новою терапевтичною мішенню для лікування ГІМ [90].

Визначення діагностичної та прогностичної цінності 6 кардіоспецифічних мікроРНК було метою обстеження 444 пацієнтів із ГКС. Рівень мікроРНК-1, мікроРНК-133а, мікроРНК-133b, мікроРНК-208а, мікроРНК-208b та мікроРНК-499 значно підвищувався серед пацієнтів з ГІМ порівняно із практично здоровими особами з контрольної групи та пацієнтами, в яких діагноз ГІМ не підтвердився [91]. Авторами дослідження встановлено діагностичну значимість рівня мікроРНК-1 та мікроРНК-133 у плазмі крові, що суттєво підвищувався у пацієнтів із ГІМ порівняно з пацієнтами, яким діагностовано нестабільну стенокардію.

При обстеженні 90 пацієнтів з ХЗН 3 та 4 стадії було проведено дослідження вмісту мікроРНК-155 в сироватці крові, в подальшому, при проведенні багатофакторного аналізу було виявлено, що мікроРНК-155 асоційовалася лише з ШКФ. Таким чином зниження ШКФ на 1 мл/хв призводило до зменшення експресії мікроРНК-155 на 0,02 одиниці. [92].

МікроРНК-133 експресується зрілими КМЦ та скелетними м'язами. Потенційною мішенню мікроРНК-133 є каспаза-9, що кодується геном *casp-9* та відіграє важливу роль у сигнальному ланцюжку апоптозу. МікроРНК-133 знижує рівень і активність каспази-9, в той час як введення олігонуклеотиду антимікроРНК-133 анулює цей ефект, що підтверджує антиапоптичні властивості мікроРНК-133 шляхом супресії каспази-9 [93]. При аутопсії померлих від ГІМ рівень мікроРНК-133 був підвищений у зоні інфарктованого міокарда [94].

МікроРНК-208 є важливими регуляторами при диференціюванні стовбурових клітин до КМЦ [95]. Вони мають схожу послідовність нуклеотидів та були відокремлені з мікроРНК-208 у 2009 р. МікроРНК-208a та мікроРНК-208b також беруть участь у розвитку реакції КМЦ на пошкодження та пов'язані з розвитком гіпертрофії міокарда та фіброзу. Виникнення гіпертрофії супроводжується складною перебудовою транскрипційної програми КМЦ. Зростає експресія гена, що кодує бета-форму важких ланцюгів міозину (β -МНС), в той же час експресія гена альфа-форми знижується. Втім відомо, що для нормального і стабільного функціонування міокарда необхідне однакове співвідношення альфа- та бета-форм важких ланцюгів міозину в КМЦ. Зміна рівня експресії генів важких ланцюгів міозину – лише невелика частина складних процесів, що відбуваються в КМЦ під час стресу та регулюються за участю мікроРНК-208a. При підвищеному рівні мікроРНК-208a трансгенні миші виявилися стійкими до розвитку гіпертрофії міокарда [96]. МікроРНК-208a закодована в одному з інтронів гена альфа-форми важких ланцюгів міозину та експресується лише в КМЦ.

Слід зазначити, що підвищення рівня мікроРНК-208a у відповідь на ішемію є органоспецифічним. Так, інфаркт нирки викликає появу в плазмі крові специфічної для нирки мікроРНК-10a, при цьому рівень мікроРНК-208a залишається незмінним та не піддається обчисленню серед здорових людей [97]. У двох великих дослідженнях підтверджено, що мікроРНК-208a є найбільш чутливим та специфічним маркером раннього ушкодження міокарда. Слід зауважити, що серед пацієнтів із пошкодженням міокарда підвищення рівня мікроРНК-208a та мікроРНК-499 корелює із рівнем серцевого тропоніну, більше того, зростання їх концентрації відбувається раніше за тропонін. При цьому рівень мікроРНК-499 досягає максимальної концентрації до 12 год після пошкодження міокарда. Таким чином, динаміка концентрації у плазмі крові різних мікроРНК після ішемічного пошкодження міокарда може відрізнятися, що дозволить у подальшому виявляти маркери, специфічні для різних фаз патологічного процесу [83,98].

Вагомий внесок у патогенез ГІМ також роблять мікроРНК, що регулюють процеси утворення нових судин, вони здатні запускати чи блокувати ангіогенез. В основі ангіогенезу лежить активна проліферація ендотеліальних клітин та деградація міжклітинного матриксу, що призводить до зміни адгезії ендотеліоцитів, клітинної міграції та блокування апоптозу клітини, після чого формуються волокна, що перетворюються на нові судини. Ангіогенез – багатофакторний процес, в який залучено механізми клітинних та молекулярних реакцій. Так, обмеження росту судин зумовлене дисрегуляцією білка Dicer, задіяного у формуванні зрілих мікроРНК, що продемонстровано у дослідженнях ендотеліальних клітин умбілікальної вени та капілярів людини [99,100].

В основі регуляції ангіогенезу – взаємодія різних груп мікроРНК та генів ключових білків – Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), рецептор ангіопостину-2 (Tie-2/TEK), ангіопостин-2 (ANGPT2). МікроРНК може мати про- чи антиангіогенну дію [101]. Так, мікроРНК-126 у великій кількості експресується в ендотеліоцитах та має декілька генів-мішеней, серед яких гени VEGF та FGF, які беруть участь у розвитку колатеральних судин після розвитку ГІМ [102]. Пригнічення рівня мікроРНК-126 *in vivo* призводило до блокування VEGF та FGF, зупиняючи ангіогенез. При підвищенні рівня мікроРНК-126 дослідники отримали зворотню дію у вигляді активації ангіогенезу та неоваскуляризації ішемізованих ділянок тканин [103]. При дослідженні крові пацієнтів із ГКС, яким проводили перкутанне коронарне втручання, виявлено зниження рівня циркулюючої мікроРНК-126 порівняно з пацієнтами, які мають стабільну форму ІХС [104]. Таким чином, доведено, що мікроРНК-126 є одним із основних регуляторів процесів ангіогенезу в організмі людини.

Інша ендотелійспецифічна мікроРНК-210 бере участь у регуляції процесів адаптації до гіпоксії, важливу роль в яких відіграє фактор, індукований гіпоксією (hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α). Відомо, що активація HIF-1 α є одним із захисних механізмів при ішемії міокарда – зниження продукції HIF-1 α пов'язане зі зниженням експресії VEGF, що призводить до гальмування

процесів ангиогенезу в ішемізованому міокарді. Внаслідок ішемії підвищується експресія мікроРНК-210 у клітинах ендотелію. МікроРНК-210 зв'язується з NF- κ B, який, у свою чергу, активує експресію цієї мікроРНК. Такий взаємозв'язок активує процеси ангиогенезу у відповідь на ішемію [105]. Можливий терапевтичний потенціал мікроРНК-210 досліджений на моделі ГІМ у мишей. При прямому введенні попередника мікроРНК-210 в серце після розвитку ГІМ через 2 тиж спостерігалось значне покращання скоротної здатності лівого шлуночка, підвищувалася виживаність КМЦ і активувався ангиогенез [106].

Зважаючи на те що кожна мікроРНК пов'язана з цілою низкою патофізіологічних процесів у хворих на ГІМ, потенційна можливість корекції процесів пошкодження та відновлення шляхом регуляції різних мікроРНК є актуальним завданням сучасної фундаментальної та клінічної кардіології. Такі нові підходи до лікування ГІМ все більше знаходять підтвердження в експериментальних дослідженнях та є перспективним напрямком розвитку сучасної науки.

1.5. Сучасні методи профілактики дисфункції нирок при ГІМ

Оскільки в патогенезі ГПН при ГІМ приймають участь різноманітні патофізіологічні механізми, існує широкий спектр превентивних заходів. Підвищена продукція реактивних форм кисню при ДН робить обґрунтованим використання антиоксидантів. N-ацетилцистеїн є прямим поглиначем вільних кисневих радикалів, який покращує кровообіг через NO-опосередковані шляхи, веде до вазодилатації і є попередником синтезу глутатіону. Хоча N-ацетилцистеїн є найбільш вивченим антиоксидантним агентом, його ефективність залишається суперечливою. Нещодавно проведений систематичний огляд і мета-аналіз, продемонстрував найбільш значуще зменшення ГПН при ГІМ за умови використання N-ацетилцистеїну в комбінації з фізіологічним розчином (проти фізіологічного розчину) у пацієнтів, які отримували низькоосмолярні рентгенконтрастні засоби та, незалежно від типу контрастної речовини, при використанні статинів у комбінації з N-

ацетилцистеїном і фізіологічним розчином (проти N-ацетилцистеїну і фізіологічного розчину) [107]. У мультинаціональному рандомізованому контрольованому дослідженні (PRESERVE), яке включало 4993 хворих на ХЗН, що пройшли ангіопластику, не було доведено переваги застосування перорального N-ацетилцистеїну над плацебо, у поєднанні з внутрішньовенним введенням бікарбонату натрію або фізіологічного розчину, для запобігання смерті, потреби в замісній ниркової терапії, прогресуючого ПФН протягом 90 днів, профілактики контрастінкуваного ГПН та інших вторинних кінцевих точок [108].

Використання інших антиоксидантів (наприклад, аскорбінової кислоти, вітаміну Е) залишається суперечливим, хоча нещодавні дослідження показали деяку користь від короточасного введення високої дози вітаміну Е в поєднанні з фізіологічним розчином для профілактики гострого пошкодження нирок після коронарної ангіопластики [109].

Статини мають плеотропні ефекти, що включають посилення експресії ендотеліального NO та зменшення секреції ендотеліну, а також протизапальні та антиоксидантні властивості [110]. У мета-аналізі за участі понад 5800 пацієнтів з 13 рандомізованих контрольованих досліджень, перевага високих доз статинів спостерігалась як у загальній популяції так і у пацієнтів з ХЗН [111]. Ефективність терапії статинами для зниження ризику виникнення гострого пошкодження нирок було підтверджено систематичним оглядом і мета-аналізом, у тому числі серед пацієнтів, яким проводили короарну ангіопластику [112]. Мета-аналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень за участі 2992 пацієнтів, які вживали статини і 3041 пацієнтів контрольної групи, що проходили коронарну ангіопластику або ЧКВ показав суттєве зниження гострого пошкодження нирок в групі, що приймала статини в порівнянні з контролем [3,7 проти 8,3%, відносний ризик 0.46 (0.36-0.58)] [113].

Добре відомим є зв'язок між обсягом рентгенконтрастної речовини і ризиком виникнення ГПН при ГІМ за умови проведення ЧКВ. З цієї причини об'єм контрастної речовини був включений як фактор ризику ГПН. Незалежно

від очікуваного ризику в конкретного пацієнта, необхідно докласти зусиль для оптимізації діагностичних та інтервенційних процедури, з метою обмеження об'єму контрасту та кількох досліджень за короткий термін [114].

Найбільш цікавими є дані, що свідчать, про важливу роль ферменту 5-ліпоксигенази (5-ЛОГ) у патогенезі ГПН (експериментальна ішемія/реперфузія) [115]. Також описаний зв'язок активності 5-ЛОГ (в залежності від варіанту гена, що кодує цей фермент) з виразністю системного атеросклерозу і рівнем маркерів системного запального процесу у людини [116]. Блокування активності 5-ЛОГ можливо як шляхом безпосереднього впливу на фермент (фосфорилювання серину-523 за участю протеїн-кінази А), так і пригніченням вироблення субстрату для прозапальної активності 5-ЛОГ (зокрема, блокування активності фосфоліпази А2) [117]. Одним з блокаторів 5-ЛОГ є флавоноїд кверцетин. Існують експериментальні дані щодо нефропротективного ефекту кверцетину на фоні хіміотерапії [118], терапії антибіотиками [119] і при діабетичній нефропатії [120]. У клініці терапія кверцетином супроводжувалася поліпшенням функціонального стану нирок при гломерулонефриті [121]. Але вплив на функціональний стан нирок при ГІМ досліджений не був.

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок відбувається затримка екскреції рентгенконтрастних речовин. На основі цих спостережень кілька досліджень вивчали профілактичну цінність гемодіалізу або гемофільтрації у хворих на ХЗН при високому ризику розвитку ГПН [107].

Заключення

На сьогоднішній день, незважаючи на значні досягнення в сфері медикаментозного та хірургічного лікування пацієнтів з ГКС, короткотривала та віддалена смертність залишаються на високому рівні. ДН є відносно новим прогностичним фактором для пацієнтів з ГІМ та має безпосередній вплив на госпітальний період перебігу хвороби та віддалені наслідки. Взаємозв'язки функціонування серцево-судинної системи та нирок у пацієнтів з ГКС вивчені недостатньо, а описані моделі не є всеохоплюючими та універсальними, як і вплив різних лікарських засобів. Таким чином, розповсюдженість ДН та її

прогностичне значення у хворих на ГКС залишаються недостатньо визначеними. Це потребує подальшого вивчення взаємозв'язків проявів дисфункції нирок та перебігу ГКС у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця.

Попри окремі дані, що терапія спрямована на покращення і підтримку функції нирок може поліпшити прогноз хворих на ГКС, порівняльні дослідження щодо впливу на функцію нирок препаратів, рекомендованих для лікування хворих на ГКС практично відсутні і залишаються актуальним питанням сучасної терапії хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

На першому етапі роботи було проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів із ГКС та елевацією сегменту ST на 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 з подальшим проспективним спостереженням за віддаленими наслідками захворювання у цих хворих.

Клінічний діагноз ГІМ підтверджувався на підставі клінічних, ЕКГ і лабораторних критеріїв, що відповідало рекомендаціям Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [122,124].

Критеріями включення у дослідження були: 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.

Критеріями виключення були: раніше відоме захворювання нирок, ШКФ менше 45 мл/хв/1,73м² у першу добу ГІМ, ГЛШН III-IV клас за Killip, ХСН ПБ-III стадії, неконтрольована артеріальна гіпертензія, важка супутня патологія.

В дослідження включено 467 хворих на ГКС з елевацією сегменту ST, середній вік яких становив 56,5±0,46 років. Більшість хворих були чоловіками – 87,1 % (n=407).

Після виписки зі стаціонару за пацієнтами тривало спостереження протягом 3 років, яке полягало у здійсненні амбулаторних візитів та телефонних опитувань, перегляді архівних даних, амбулаторних карток. Через 3 роки інформація була доступна щодо 358 (76,6%) хворих. Кінцевими точками були нефатальний ГІМ, ССС та комбінована кінцева точка, що включала нефатальний ГІМ та ССС. Група віддаленого спостереження не відрізнялася за основними клініко-анамнестичними характеристиками, лікуванням та інструментальними показниками від загальної групи (табл. 2.1). Середня

тривалість спостереження за хворими в групі віддаленого спостереження склала $2,79 \pm 0,07$ роки.

Таблиця 2.1.

Клініко-анамнестичні характеристики хворих з гострим інфарктом міокарда на першому етапі дослідження

Показники	Загальна група (n=467)	Група віддаленого спостереження (n=358)
<i>Клініко-анамнестичні характеристики</i>		
Вік, роки (M $\pm$ m)	56,36 $\pm$ 0,76	55,96 $\pm$ 0,72
Чоловіча стать, %	87,15	86,0
Індекс маси тіла (M $\pm$ m)	27,73 $\pm$ 0,22	28,53 $\pm$ 0,25
Паління, %	49,6	48,8
Час від розвитку симптомів	4,14 $\pm$ 0,29	4,2 $\pm$ 0,22
Стабільна стенокардія в анамнезі, %	32,54	32,12
Нестабільна стенокардія до ГІМ, %	31,43	30,72
Післяінфарктний кардіосклероз, %	14,34	15,08
ХСН в анамнезі, %	11,99	11,45
Артеріальна гіпертензія, %	56,10	56,42
Цукровий діабет, %	10,06	11,1
Передня локалізація ГІМ, %	47,28	47,48
Реперфузійна терапія, %	72,86	72,62
Тромболітична терапія, %	50,00	47,4
ЧКВ, стентування коронарної артерії, %	22,86	22,9
Гепарини низькомолекулярні, %	64,86	62,0
Гепарин нефракціонований, %	49,71	50,0
Нітрати, %	67,54	70,39
Бета-блокатори, %	98,00	97,7
іАПФ, %	67,91	67,33

Продовження табл. 2.1.

Показники	Загальна	Група віддаленого
Холестеринзнижуючі препарати, %	48,42	46,86
Блокатори ангіотензину II, %	14,96	14,24
Петльові діуретики, %	10,00	10,20
Антагоністи альдостерону, %	15,71	16,78
Аспірин, %	89,71	89,14
Тієнопіридини, %	39,71	39,14
Результати ЕхоКГ обстеження (на 1-		
КДІ, см/м ² (M±m)	57,01 ± 0,72	57,45 ± 0,76
КСІ, см/м ² (M±m)	28,74 ± 0,45	29,02 ± 0,48
ФВ ЛШ, % (M±m)	50,00 ± 0,38	49,88 ± 0,41

Примітка: достовірних розбіжностей між групами немає ($p > 0,05$)

Пацієнти отримували лікування згідно до діючих рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [122,123]. Характеристику лікувальних заходів, які застосовувалися у хворих, досліджуваних на першому етапі роботи груп, наведено в таблиці 2.1.

В залежності від ШКФ на момент госпіталізації для проведення ретроспективного аналізу було сформовано 2 групи хворих: ІА група – 335 (71,7%) хворих зі зниженою ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м², ІБ група - 132 (28,3%) хворих з нормальною ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м². Такий розподіл пацієнтів на групи був здійснений на підставі класифікації ХЗН, що передбачає поділ третьої стадії за рівнем ШКФ на підгрупи 3а та 3б, що пов'язано з різним ризиком виникнення серцево-судинних, ниркових ускладнень та прогнозом. Так в підгрупі зі ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м² досить високим є ризик розвитку серцево-судинних ускладнень при помірних темпах прогресування ХЗН, а у пацієнтів зі ШКФ 30-44 мл/хв/1,73м² ризик розвитку термінальної ниркової недостатності переважає над ризиком серцево-судинних ускладнень [53].

Також всі пацієнти були розподілені на 2 групи в залежності від динаміки ШКФ впродовж 7 діб госпітального періоду, незалежно від ШКФ на 1 добу ГІМ. До ІА групи увійшли хворі зі зниженням ШКФ на 20% та більше

впродовж 7 діб госпітального періоду (98 (20,9%) осіб), ІІБ групу склали пацієнти без зниження ШКФ впродовж 7 діб госпітального періоду (369 (79,1%) осіб). Для динамічної оцінки функції нирок впродовж госпітального періоду використовувався показник - ПФН, що визначається, як динамічне зниження ШКФ на 20% та більше у порівнянні з початковим рівнем впродовж 7 діб госпітального періоду [54,61].

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 з ГКС та елевацією сегменту ST, які поступили в перші $4,31 \pm 0,23$ години від розвитку захворювання у відділ реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска” НАМН України. Серед обстежених хворих чоловіки становили 82,78% ($n=101$), середній вік досліджуваної групи склав $55,69 \pm 0,90$ років. Клініко-анамнестичні характеристики хворих наведені в таблиці 2.2.

Критерії включення та виключення хворих були такі ж, як на попередньому етапі дослідження.

Всі хворі на ГІМ були розподілені на 3 групи в залежності від рівня ШКФ при госпіталізації: 1 група – ШКФ ≥ 90 мл/хв/м²; 2 група – ШКФ 60-89 мл/хв/м²; 3 група – ШКФ 45-59 мл/хв/м². Також кожна з трьох груп була розподілена на 2 підгрупи з використанням показника зниження ШКФ на 20% та більше упродовж 7 діб госпітального періоду ГІМ (1а, 2а та 3а) та без нього (1б, 2б та 3б).

Таблиця 2.2.

**Клініко-анамнестичні характеристики хворих з гострим інфарктом
міокарда на другому етапі дослідження**

Показники	Загальна група (n=122)
Вік, роки (M±m)	55,69±0,90
Чоловіча стать, %	82,78
Індекс маси тіла (M±m)	27,42 ± 0,85
Паління, %	54,09
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, години (M±m)	4,31±0,23
Стабільна стенокардія II-III ФК, %	27,87
Інфаркт міокарда в анамнезі, %	10,65
ХСН в анамнезі, %	8,00
Артеріальна гіпертензія, %	71,31
Цукровий діабет, %	11,47
ГЛШН II кл. за Killip (у перші 7 діб госпіталізації), %	18,00
Тромболітична терапія, %	6,55
Фармакоінвазивна стратегія, %	8,19
Первинне ЧКВ, %	86,88
Без показів до реперфузії, %	9,01

32 досліджуваним хворим та 10 пацієнтам контрольної групи, без верифікованої 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 лише стандартну терапію.

Надалі з бази хворих на ГКС та елевацією сегменту ST, що була використана на першому етапі роботи, відібрано 254 хворих щодо яких були у 100% наявні дані по 10 клінічним критеріям (вік, стать, вага, передня локалізація ГІМ, паління, призначення інгібіторів АПФ, триметазидину, статинів, ентеросорбентів, антагоністів альдостерону). В дослідження включено 212 чоловіків і 42 жінки у віці від 21 до 78 років (середній вік $54,4 \pm 0,7$ років). За допомогою автоматизованого алгоритму підбору співставних пар випадків (match-control) на основі статистичного пакету “Microsoft Excel” із загальної когорти були відібрані 2 групи пацієнтів (в співвідношенні 1:1) – 24 пари. Хворим першої групи в ранні терміни захворювання (при надходженні до стаціонару) призначалася внутрішньовенна інфузія ін'єкційної форми кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів), і 24 пацієнта другої групи, які не отримували досліджуваної терапії, склали групу контролю. При автоматизованому відборі враховувалася порівнянність по 10 вищезазначеним клінічним критеріям. Наближення при співставленні кількісних показників становило 1 сигму для варіаційного ряду даного показника у вихідній групі.

2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі задач всім хворим проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Для оцінки антропометричних даних визначали масу тіла (у кг) та зріст (у м) за допомогою медичних ваг та ростоміру з подальшим розрахунком індексу маси тіла за формулою Кетле:

$$\text{індекс маси тіла} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2, (\text{кг/м}^2).$$

Усім хворим проводились лабораторні загальноклінічні та біохімічні дослідження крові в централізованій клініко-біохімічній лабораторії, що має свідоцтво про атестацію №ПТ-254/13. Це свідоцтво засвідчує, що лабораторія ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. академіка М.Д.Стражеска” НАМН України (03680, м. Київ, Народного ополчення, 5) атестована на підставі “закону України “Про метрологію та метрологічну діяльність”, відповідає критеріям

атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог атестації в державній метрологічній системі.

Для визначення біохімічних показників - вмісту креатиніну, глюкози, холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), використовували автоматичний біохімічний аналізатор А-25 (фірма “BioSystem”, Іспанія). З периферичної крові за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора “Advia-60” визначали вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів та лейкоцитів.

Швидкість клубочкової фільтрації визначалася розрахунковим методом за скороченою чотирьохкомпонентною формулою дослідження MDRD (Modification of Diet in Renal Disease - Модифікація дієти при захворюваннях нирок), в якій враховується вік, стать, раса та рівень креатиніну сироватки крові [124]:

$$ШКФ = 186,3 \times (\text{Креатинін сироватки})^{-1,154} \times (\text{Вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок}),$$

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв $\cdot$ 1,73м²), вік – у роках, креатинін сироватки – у мг/дл.

Оцінювали вміст С-реактивного білка з використанням діагностичного набору “Cогтау” (Польща) за допомогою багатофункціонального біохімічного аналізатора, фактора некрозу пухлини α на напівавтоматичному імунологічному фотометрі твердофазним імуноферментним методом з використанням набору реагентів Pro Соп ФНП- α (Росія), фактора росту ендотелію судин імуно-ферментним методом.

32 хворим та 10 пацієнтам контрольної групи, що не мали ІХС на другому етапі обстеження проводилося визначення рівня ряду кардіоспецифічних мікроРНК (1, 208а, 499), а також мікроРНК, що приймають участь у патогенезі прогресування атеросклеротичного процесу (155 і 210) в плазмі крові, ізольованих моонуклеарах і тромбоцитах.

Для виділення тромбоцитів венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) в якості антикоагулянту (“Sarstedt”, Німеччина), а для попередження адгезії та агрегації тромбоцитів використовували апіразу (1 ОД/мл). Виділення

тромбоцитів відбувалося в три етапи: центрифугування (100 g) цільної крові протягом 5 хв (супернатант містив тромбоцити і мононуклеари); центрифугування (400 g) протягом 2 хв (мононуклеари осідають на дно пробірки, а тромбоцити залишаються у верхньому шарі); центрифугування (900 g) протягом 6 хв з наступним ресуспензуванням тромбоцитів в буфері Тірде наступного складу (137 мМоль NaCl, 12 мМоль NaHCO₃, 2 мМоль KCl, 0,34 мМоль Na₂HPO₄, 1 мМоль MgCl₂, 5,5 мМоль глюкози, 5 мМоль HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота), pH 7,3), що містив 0,35% сироваткового альбуміну. Підрахунок кількості тромбоцитів проводили в камері Горяєва.

Загальну РНК виділяли з використанням набору mirVana PARIS (Ambion, США) відповідно до протоколу виробника. Концентрація РНК визначалася за допомогою спектрофотометра (NanoDrop ND1000, NanoDrop Technologies Inc, США). Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Applied Biosystems, США), специфічних петельових праймерів для кожної зрілої мікроРНК, U6 малих ядерних РНК (як ендогенного контрольного гена) і 10 нг загальної РНК.

Кількісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в реальному часі проводили з використанням термоциклера ПЛР (7500 Швидкий ПЛР в реальному часі системи, Applied Biosystems, США) з використанням наступних аналізів TaqMan мікроРНК (Applied Biosystems, США): hsa-miR-1 (ID 002222), hsa-miR-155 (ID 002623), hsa-miR-208a (ID 000511), hsa-miR-208b (ID 002290), hsa-miR-210 (ID 000512), hsa-miR-499 (ID 001352), U6 snRNA (ID 001973). Цикли ПЛР-ампліфікації були наступними: первісна денатурація при 95°C протягом 10 хвилин, а потім 50 циклів при 95°C протягом 15 секунд і при 60°C протягом 60 секунд. Дані були проаналізовані з використанням 7500 Fast Real-time PCR (Applied Biosystems, США). Дослідження проводилися особисто автором на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології (керівник - проф. В.Є.Досенко) Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

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

Ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження проводилося всім хворим за допомогою секторного двомірного ехокардіографа IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція). ЕхоКГ виконувалася за стандартною методикою, яка включала 2D-режим, М-режим та доплерографію. Кінцево-сistolічний (КСО), кінцево-діастолічний (КДО) об’єми ЛШ та ФВ ЛШ розраховувалися методом Сімпсона у 2 площинах за формулою:

$$V = 8 \times A^2 / 3 L,$$

Де V – об’єм ЛШ в систолу та діастолу (мл), A – площа ЛШ (см²), та L – довга вісь ЛШ.

Фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ) визначали в % за формулою: ФВ ЛШ = (КДО – КСО)/КДО.

Кінцево-сistolічний індекс (КСІ) та кінцево-діастолічний індекс (КДІ) розраховувалися за формулами:

$$КСІ = КСО/S; \quad КДІ = КДО/S,$$

Де S – площа тіла хворого (м²).

Вивчення діастолічної функції серця проводили на основі характеристик трансмітрального потоку при наповненні ЛШ та тканинного доплерівського сканування. Оцінювали співвідношення максимальної швидкості хвилі раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості хвилі пізнього діастолічного наповнення (E/A), час вповільнення ранньодіастолічного трансмітрального потоку (DT, мс), а також швидкість раннього діастолічного руху латерального краю кільця мітрального клапану (E’) та співвідношення E/E’. Сегментарна скоротливість ЛШ та наявність дискинетичного руху оцінювалася за стандартною методикою в парастернальній позиції (довга вісь, коротка вісь на рівні кільця мітрального клапану, на рівні папілярних м’язів,

верхівки), в апікальній чотирьохкамерній, п'ятикамерній та двохкамерній позиціях [125].

На другому етапі дослідження хворим проводилася оцінка функції ендотелію плечової артерії за допомогою ультразвукової діагностики лінійним датчиком LA523K (4-13 MHz) IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) згідно рекомендацій по ультразвуковій оцінці ендотелійзалежної потік-обумовленої вазодилатації, що були розроблені Corretti M. та ін., 2002 р.. З метою візуалізації плечової артерії, лінійний датчик розташовували вище ліктьової ямки. Вимірювання діаметра плечової артерії проводилося в В-режимі ультразвукового дослідження й визначалося як середнє значення трьох вимірів (у мм). Після вимірювання діаметру плечової артерії в спокої ($d_{\text{ПА}1}$), на плече накладалась манжета сфігмоманометра й на 5 хвилин нагніталася повітрям до величини тиску, що на 50 мм рт. ст. перевищував рівень систолічного артеріального тиску даного пацієнта на момент обстеження. Через 60 секунд після стравлювання повітря проводилось повторне вимірювання діаметра плечової артерії ($d_{\text{ПА}2}$) в тому ж місці. На основі двох вимірювань вираховувався показники ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії:

$$\text{ЕЗВД} = d_{\text{ПА}2}/d_{\text{ПА}1} * 100 \%, (\%),$$

де ЕЗВД – показник ендотелійзалежної вазодилатації, $d_{\text{ПА}1}$ – середній діаметр плечової артерії в спокої, $d_{\text{ПА}2}$ – середній діаметр плечової артерії після накладання манжети.

Відповідно до рекомендацій, збільшення діаметру плечової артерії більш, як на 10% від вихідного рівня, вважалось ознакою нормальної ендотелійзалежної вазодилатації [126].

Статистичний аналіз проведено за допомогою програми SPSS 11.0 та RStudio з R версії 3.4.3. Використовувались тестів Пірсона, χ^2 -тесту Мантел-Хенсела та точного тесту Фішера для порівняння бінарних даних, t-критерія Стьюдента, непараметричного теста Уїлкоксона, теста Манна-Уїтні, непараметричного кореляційного аналізу Спірмена, аналізу виживання Каплана-Мейера та лог-ранк тесту. Незалежний вплив показників на настання

кінцевих точок (повторного ІМ або ССС протягом трьох років після ІМ) проводилося за допомогою покрокового регресійного аналізу виживання Кокса. Визначення діагностичних рівней показників, їх достовірності, чутливості і специфічності маркерів ризику несприятливого перебігу ІМ визначали за допомогою побудування ROC-кривих (receiver-operating curves).

З метою з'ясування залежності кількісних параметрів від декількох факторів використовувався метод лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів регресії та статистичної значущості. Для прогнозування категоріальних показників використовували метод логістичної регресії. Найкраща модель обиралася за допомогою ієрархічного однофакторного дисперсійного аналізу. До моделей включалися лише статистично значущі предиктори. Метрикою моделі, що свідчить про ефективність моделі (частка поясненої дисперсії) є R^2 . Статистично значущими показники та моделі вважали з $p < 0,05$. Критерієм достовірності відмінностей вважався $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РИЗИК ВІДДАЛЕНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ І ФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

ССЗ є провідною причиною смерті в розвинених країнах. Серед них ішемічна хвороба серця є найбільш поширеною та асоціюється з високим рівнем захворюваності та смертності. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, здобуті за останні 20 років, гострий інфаркт міокарда залишається однією з найважливіших проблем кардіології: щорічно в Україні реєструють більше 40 тис. нових випадків цієї патології. Слід зауважити, що упродовж року після перенесеного ГІМ кожен 5-й пацієнт помирає [1].

ПФН є інтегруючим несприятливим прогностичним фактором у хворих на ЦД, АГ та інші захворювання, що вражають судини. За даними епідеміологічних досліджень, у >6,2 млн населення США віком ≥ 12 років відмічають ПФН. Результати Фремінгемського дослідження свідчать, що поширеність дисфункції нирок серед пацієнтів із ССЗ майже в 2 рази перевищує цей показник у загальній популяції [13].

За даними аналізу Європейського реєстру гострих коронарних синдромів (Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes) I, II, що містять дані >20 тис. осіб, ПФН виявляють у 35% усіх пацієнтів [127]. При цьому стійке зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) значно погіршує прогноз при ГКС. Згідно з аналізом даних реєстру GRACE (11 774 пацієнти з ГКС), ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м² асоціюється з підвищенням ризику смерті в 2,09 рази [11]. Крім того, збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові на $\geq 0,5$ мг/дл у пацієнтів із ГІМ у перші доби госпіталізації підвищує ризик смерті впродовж наступних 12 міс, а зростання рівня креатиніну в плазмі крові до 1,5–2,4 мг/дл супроводжується збільшенням ризику смерті протягом 1-го року після розвитку ГІМ в 2–3 рази [24].

Серед пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST та з помірним ступенем ПФН, включених у 3 міжнародні реєстри ГКС (проект European Public Health

Outcome Research and Indicators Collection), виявлено двократне підвищення летальності упродовж 30 діб порівняно з хворими без ураження нирок [27].

Проте в усіх згаданих дослідженнях враховували дані пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, що супроводжувалася набряком легень, кардіогенним шоком, тому сьогодні залишається невідомим вплив дисфункції нирок на перебіг ГКС у стабільних хворих.

Для вирішення поставлених в роботі завдань проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів з ГКС та елевацією сегменту ST на ЕКГ, що перебували на лікуванні у відділі реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України з 2003 по 2012 рік. ГІМ діагностували відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів на підставі скарг, анамнезу, наявності симптомів, клінічних ознак, ЕКГ даних та біохімічних маркерів.

Критеріями включення у дослідження були: 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. Критеріями виключення були: раніше відоме захворювання нирок, ШКФ менше 45 мл/хв/1,73м² у першу добу ГІМ, ГЛШН III-IV клас за Killip, хронічна серцева недостатність ІІБ-III стадії, неконтрольована артеріальна гіпертензія, важка супутня патологія.

В остаточний аналіз було включено 467 хворих (середній вік - 56,5±0,46 років).

В залежності від ШКФ на момент поступлення до стаціонару для проведення ретроспективного аналізу було сформовано 2 групи хворих: ІА група – 335 (71,7%) хворих зі зниженою ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м², ІБ група - 132 (28,3%) хворих з нормальною ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м². В основі такого розподілу лежить класифікація хронічного захворювання нирок, що передбачає поділ 3 стадії за рівнем ШКФ на підгрупи 3а та 3б, що пов'язано з різним ризиком виникнення серцево-судинних, ниркових ускладнень та прогнозом. Так в підгрупі зі ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м² досить високим є ризик розвитку

серцево-судинних ускладнень при помірних темпах прогресування ХЗН, а у пацієнтів зі ШКФ 30-44 мл/хв/1,73м² ризик розвитку термінальної ниркової недостатності переважає над ризиком серцево-судинних ускладнень [128].

Також всі пацієнти були розподілені на 2 групи в залежності від динаміки ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, незалежно від ШКФ на 1 добу ГІМ. До ІА групи увійшли хворі зі зниженням ШКФ на 20% та більше упродовж 7 діб госпітального періоду (98 осіб), ІБ групу склали пацієнти без зниження ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду (369 осіб).

Після виписки зі стаціонару за пацієнтами спостерігали протягом 3 років, здійснюючи візити та телефонне опитування, переглядаючи архівні записи, амбулаторні картки. Наприкінці зазначеного терміну спостереження проведено аналіз даних 356 (76,2%) хворих. Кінцевими точками стали нефатальний ГІМ, ССС та комбінована кінцева точка, що включала нефатальний ГІМ та ССС.

При аналізі хворих ІА групи виявлено, що вони були старшими за віком ($57,9 \pm 0,50$ проти $52,8 \pm 0,95$, $p < 0,05$), доля чоловіків виявилась меншою (84,17% проти 94,6%, $p < 0,05$). Серед пацієнтів ІА групи достовірно частіше спостерігалася АГ (60,3% проти 48,4%, $p < 0,05$) стабільна стенокардія напруги ІІ-ІІІ ФК (36,4% проти 23,4%, $p < 0,05$), перенесений ГІМ в анамнезі (17,01% проти 8,3%, $p < 0,05$) (табл.3.1).

Проте хворі обох груп були співставними за медикаментозним лікуванням ($p > 0,05$) та загальною кількістю реперфузійних процедур (тромболізис або черезшкірне коронарне втручання, $p > 0,05$), (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Характеристика хворих на ГІМ в залежності від рівня ШКФ на момент госпіталізації

Показник	ІА група ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м ² (n=335)		ІБ група ШКФ≥90 мл/хв/1,73м ² (n=132)	
	п	%	п	%
Вік, роки (M±m)	57,9±0,5		52,8±0,9*	
Чоловіча стать	282	84,2	125	94,6*
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,8±0,2		27,7±0,2	
Паління	160	47,7	70	53,0
Артеріальна гіпертензія	202	60,2	64	48,4*
Цукровий діабет II тип	36	10,7	10	7,5
Стабільна стенокардія II-III ФК	122	36,4	31	23,4%*
Інфаркт міокарда в анамнезі	57	17,0	11	8,3*
ХСН в анамнезі	37	11,0	16	12,1
ГЛШН II кл. за Killip	121	36,1	40	30,3
Тромболітична терапія	171	51,0	68	51,5
Первинне ЧКВ	83	24,7	39	29,5
САТ, мм рт. ст.	135,0±1,5		138,2±27,1	
ДАТ, мм рт. ст.	84,7±0,8		87,6±17,2	
ФВ ЛШ (1 доба), %	49,0±0,5		48,2±0,8	
ФВ ЛШ (7 доба), %	48,5±0,7		49,1±0,9	

Продовження табл. 3.1.

Показник	ІА група ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м ² (N=335)	ІБ група ШКФ≥90 мл/хв/1,73м ² (N=132)
Креатинін, мкмоль/л	100,9±0,9	72,2±0,7*
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	69,2±0,6	105,5±1,2*
Гемоглобін, г/л	140,5±1,8	140,3±10,7
Лейкоцити, ×10 ⁹ од./л	10,0±3,5	10,08±4,3
Глюкоза, ммоль/л	7,8±2,2	7,4±1,6

Примітка: * - розбіжності між групами достовірні (p<0,05)

При аналізі даних віддаленого спостереження, що тривало 3 роки, не було виявлено різниці по досягненню кінцевих точок в ІА та ІБ групах 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) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

**Результати тривалого (3 роки) спостереження за хворими після
виписки**

Показник	ІА група ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м ² (n=260)		ІБ група ШКФ≥90 мл/хв/1,73м ² (n=98)	
	п	%	п	%
Повторний ГІМ	8	3,06	3	3,07
ССС	19	7,14	8	7,69
Повторний	27	10,2	10	10,7

Примітка: достовірних розбіжностей між групами немає (p>0,05)

В подальшому при проведенні порівняльного аналізу ПА та ПБ груп, встановлено, що хворі у яких реєструвалося зниження ШКФ на 20% та більше упродовж 7 діб госпітального періоду мають нормальний початковий рівень ШКФ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Показники функції нирок у хворих з ГІМ в залежності від динаміки ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, $M \pm m$

Показник	ПА група ($\downarrow$ ШКФ) (n=98)	ПБ група (Без $\downarrow$ ШКФ) (n=369)
Креатинін, мкмоль/л (1 доба)	77,8 $\pm$ 2,3	99,9 $\pm$ 1,1*
ШКФ, мл/хв/1,73м ² (1 доба)	99 $\pm$ 2,3	73 $\pm$ 1,1*

Примітка: * - розбіжності між групами достовірні ($p < 0,05$)

Клініко-анамнестичні характеристики досліджуваних груп ПА та ПБ наведені у таблиці 3.4. Достовірних відмінностей між обома групами хворих виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4.

Характеристика хворих на ГІМ в залежності від динаміки ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду

Показник	ПА група ($\downarrow$ ШКФ) (n=98)		ПБ група (Без $\downarrow$ ШКФ) (n=369)	
	n	%	n	%
Середній вік, роки ($M \pm m$)	56,0 $\pm$ 0,9		56,7 $\pm$ 0,5	
Чоловіча стать	85	86,0	322	87,0
Час від початку захворювання	4,3 $\pm$ 0,3		4,5 $\pm$ 0,3	
Паління	50	51,0	180	48,7
Артеріальна гіпертензія	52	53,0	214	57,9

Продовження табл. 3.4.

Показник	ІА група (↓ШКФ) (n=98)		ІБ група (Без ↓ШКФ) (n=369)	
	n	%	n	%
Цукровий діабет II тип	11	11,2	35	9,4
Стабільна стенокардія II-III ФК	29	29,5	124	33,6
Інфаркт міокарда в анамнезі	15	15,3	53	14,3
Хронічна серцева недостатність	18	18,3	45	12,9
Тромболітична терапія	50	51,0	189	51,2
Первинна ЧКВ	31	31,6	91	24,6
САТ, мм рт. ст. (M±m)	141,5±3,1		137,5±1,4	
ДАТ, мм рт. ст. (M±m)	89,4±1,9		85,4±0,8	
ЧСС, уд. за хв. (M±m)	75,9±1,2		74,9±0,7	
ФВ ЛШ, % (M±m)	47±0,9		49±0,4	
Гемоглобін, г/л (M±m)	139,7±1,2		140±0,6	
Лейкоцити, ×10 ⁹ од./л (M±m)	10,5±0,2		10,0±0,1	
Глюкоза, ммоль/л (M±m)	7,7±0,3		7,7±0,1	
Загальний холестерин, ммоль/л (M±m)	6,1±0,1		5,8±0,1	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л (M±m)	3,9±0,2		3,72±0,1	
Гепарин	18	18,3	58	15,7
Низькомолекулярний гепарин	73	74,4	270	73,1
β-блокатори	97	98,9	335	98,9
іАПФ	80	81,6	295	79,9

Продовження табл. 3.4.

Показник	ПА група (↓ШКФ) (n=98)		ІБ група (Без ↓ШКФ) (n=369)	
	п	%		п
Статини	60	61,2	237	64,2
Нітрати, в/в введення	61	62,2	250	67,7

Примітка: достовірних розбіжностей між групами немає ($p>0,05$)

Оскільки існує можливість того, що до погіршення функції нирок при ГІМ може призвести зниження серцевого викиду, було проведено аналіз обох груп хворих за основними гемодинамічними показниками на 1 та 7 добу госпітального періоду (табл. 3.5). Виявлено, що обидві групи обстежених пацієнтів не мали важких гемодинамічних порушень і були співставними за основними показниками ($p>0,05$) [129]. Слід зауважити, що у ряді досліджень за участі хворих на гостру декомпенсовану СН також не було виявлено зв'язку між ДН та серцевим індексом (CI) [130].

Таблиця 3.5.

**Основні показники гемодинаміки хворих на ГІМ в динаміці
спостереження, $M \pm m$**

Показник	ПА група (↓ШКФ) (n=98)		ІБ група (Без ↓ШКФ) (n=369)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
САТ, мм рт. ст.	139,56±3,14	113,23±3,71	133,54±1,62	115,8±1,56
ДАТ, мм рт. ст.	88,35±1,74	72,94±2,01	85,4±0,942	73,4±0,95
Середній АТ	105,42±2,12	94,66±2,10	100,67±0,96	95,75±1,50
ЧСС, уд. за хв.	75,9±1,25	70±0,9	74,9±0,78	68±0,48

Продовження табл. 3.5.

Показник	ІА група (↓ШКФ) (n=98)		ІБ група (Без ↓ШКФ) (n=369)	
	1 доба	7 доба		1 доба
ФВ ЛШ, %	47,10±1,02	47,66±1,17	49,28±0,49	49,69±0,79
КДІ, мл/м2	55,81±1,48	58,97±1,98	56,01±0,8	58,93±1,23
КСІ, мл/м2	29,64±1,04	32,20±1,39	28,71±0,61	30,39±0,94
СІ, л/хв/м2	2,02±0,07	1,95±0,04	2,02±0,06	1,92±0,04
ЗПОС, дін*с*см-5	2239,6±18,1	2017,4±7,6	2131±1,8	1931,6±3,1

Примітка: достовірних розбіжностей між групами немає ($p>0,05$)

Згідно даних літератури у 10-20% пацієнтів з ГКС, яким здійснюються інтервенційні втручання, реєструється контраст-індукована нефропатія (КІН). Основними факторами виникнення КІН є ХЗН, ГЛШН та великий об'єм введеної контрастної речовини. В нашому дослідженні при аналізі даних хворих, яким проводилося первинне черезшкірне коронарне втручання на тлі зниженої функції нирок (ІА група – ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м²) достовірного зниження функції нирок на 7 добу ГІМ виявлено не було ($p>0,05$), (табл. 3.6).

Більше того, спостерігалось покращення функції нирок і збільшення рівня ШКФ при проведенні реперфузійної терапії. В ІБ групі хворих з початково нормальною ШКФ реєструвалося її незначне зниження на 7 добу ГІМ (у межах нормальних значень показників), незалежно від типу проведеної реперфузійної терапії.

Таблиця 3.6.

Динаміка ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, $M \pm m$

Показник	ПА група ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м ² (n=335)		ПБ група ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м ² (n=132)	
	1 доба	3-7 доба	1 доба	3-7 доба
Без показів до реваскуляризації	62 $\pm$ 1,2	67,5 $\pm$ 1,1	104 $\pm$ 1,8	89 $\pm$ 1,6*
Тромболітична терапія	67,45 $\pm$ 1,08	75,95 $\pm$ 1,45*	106,46 $\pm$ 2,04	91,34 $\pm$ 2,64*
Первинне ЧКВ	68,08 $\pm$ 1,35	75,21 $\pm$ 1,93*	106,31 $\pm$ 2,29	87,65 $\pm$ 3,69*

Примітка: * - розбіжності між групами достовірні порівняно з показником 1 доби ($p < 0,05$)

При аналізі вищенаведених даних постає питання про патогенетичні механізми розвитку дисфункції нирок у хворих на ГІМ. Деякі автори доводять, що розвиток ДН може бути поєднаним з активацією системного запального процесу, дисфункцією ендотелію [131,132].

Для вивчення цього питання було проведеного кореляційний аналіз ШКФ із маркерами системного запалення (СРБ, фактор некрозу пухлини α , фактор росту ендотелію судин) у пацієнтів, щодо яких дані були наявні на 1 та 3-7 добу (табл. 3.7.)

Таблиця 3.7.

**Кореляційний аналіз показників ШКФ на 1 та 7 добу із показниками
активації системного запального процесу**

Показник	ПА група ↓ШКФ (n=74)				ПБ група Без ↓ШКФ (n=282)			
	1 доба		7 доба		1 доба		7 доба	
	п	г	п	г	п	г	п	г
Фактор некрозу пухлини α								
1-ша доба	37	-0,470*	36	-0,416*	66	-0,057	57	-0,012
10-та доба	30	-0,528*	30	-0,393*	54	-0,198	46	-0,137
С-реактивний білок								
1-ша доба	75	-0,054	70	-0,015	145	0,011	132	-0,075
10-та доба	65	0,124	62	0,022	117	0,068	109	-0,151
Фактор росту ендотелію судин								
1-ша доба	28	-0,324*	28	-0,401*	60	0,103	55	0,120
10-та доба	25	-0,408*	25	-0,426*	57	0,052	51	-0,078

Примітка: *- кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$)

Визначено, що в обох групах хворих ШКФ не корелювала з СРБ. Виявилося, що в групі ПФН ШКФ була взаємопов'язана із активацією запального процесу, про що свідчить негативна її кореляція із фактором некрозу пухлини α і фактором росту ендотелію судин відповідно. У групі ПБ не було виявлено достовірної кореляції між ШКФ та активацією системного запального процесу [133].

При аналізі даних 3-річного віддаленого спостереження, було виявлено більш як двократне зростання кількості випадків ССС у ПА групі в порівнянні з ПБ групою (11 (14,6%) проти 19 (6,7%) відповідно, $p<0,05$), а також досягнення комбінованої кінцевої точки – повторний ГІМ та ССС (15 (22,6%) проти 26 (9,6%) відповідно, $p<0,05$) [134,135] (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

**Результати 3-річного спостереження за пацієнтами після виписки їх із
стаціонару (ПА-ПБ групи)**

Показник	ПА група ↓ШКФ (n=74)		ПБ група Без ↓ШКФ (n=282)	
	п	%	п	%
Повторний ГІМ	4	5,3	7	1,9
ССС	11	14,6*	19	6,7
Повторний ГІМ+ССС	15	22,6*	26	9,6

Примітка: * - розбіжності між групами достовірні ($p<0,05$)

За результатами нашої роботи знижена функція нирок (ШКФ 45-89 мл/хв/1,73м²) у першу добу ГІМ реєструється досить часто (у 71% хворих), але це не впливало на результати лікування і довготривалий прогноз [136]. Результати нашого дослідження відрізняються від даних інших авторів, які спостерігали погіршення результатів лікування та прогнозу у хворих з дисфункцією нирок. Так у дослідженні PREVEND ІТ первинно порушена функція нирок (ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м²) асоціювались з достовірним збільшенням госпітальної летальності в 2-2,5 рази у пацієнтів з ГІМ після первинної ЧКВ [48]. При аналізі даних досліджень TIMI та InTIME-II було виявлено зростання госпітальної летальності протягом 30 діб серед пацієнтів з ГІМ в поєднанні з помірним, середнім та значним ступенем ПФН – у 1,4, 2,1 та 3,8 рази відповідно [49]. Це можна пояснити тим, що ми не включали у дослідження хворих з проявами важкої гострої серцевої недостатності (набряк легень, кардіогенний шок) та хворих із значним вихідним порушенням їх

функції (ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м²). Наші хворі були гемодинамічно стабільними і їх прогноз не визначався прогресуванням серцевої недостатності.

В подальшому при оцінці функції нирок упродовж 7 діб госпітального періоду мало значення зниження ШКФ на 20% та більше, що спостерігалось у 21% хворих та призводило до двократного збільшення рівня ССС та комбінованої кінцевої точки упродовж 3 річного періоду віддаленого спостереження. При цьому початковий рівень ШКФ у таких хворих був у межах норми (99±2,3 мл/хв/1,73м²). Отримані дані демонструють необхідність постійного динамічного контролю ШКФ у хворих на ГІМ, адже, навіть, невелике її зниження негативно впливає на результати віддаленого спостереження. Також відкритим залишається питання розуміння патогенетичних механізмів погіршення функції нирок у відносно стабільних хворих на ГІМ без виражених порушень гемодинаміки, вплив цього факту на тривалий прогноз та можливості терапевтичних впливів на дану когорту пацієнтів.

Висновки:

1. Встановлено, що знижений початковий рівень швидкості клубочкової фільтрації 45-89 мл/хв/1,73м² не впливав на віддалений прогноз у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST.
2. Доведено, що зниження функції нирок (на 20% та більше) упродовж 7 діб госпітального періоду асоціювалось з більш як двократним зростання кількості випадків ССС та комбінованої кінцевої точки (ССС і ГІМ) упродовж 3 років спостереження.
3. Визначено, що артеріальна гіпертензія, стабільна стенокардія напруги II-III ФК, перенесений ГІМ в анамнезі мають значення для реєстрації ПФН у 1 добу ГІМ, але не пов'язані з погіршенням функції нирок упродовж 7 діб госпітального періоду.
4. У хворих на ГІМ зниження функції нирок може бути пов'язано з активацією прозапального процесу, про що свідчить негативна кореляція ШКФ із фактором некрозу пухлини α і фактором росту ендотелію судин.

5. Виявлена відсутність зв'язку між погіршенням функції нирок (зменшення рівня ШКФ на 20% упродовж перших 7 діб ГІМ) та порушенням внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки, а також застосуванням рентген-контрастних речовин під час первинної ЧКВ.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

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. 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).*

РОЗДІЛ 4

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ЕЗВД ПРИ ДН У СТАБІЛЬНИХ ХВОРИХ НА ГІМ

Незважаючи на появу нових лікарських препаратів та інновацій в галузі інтервенційної кардіології та кардіохірургії, імплементацію сучасних стандартів лікування, основною причиною смертності в економічно розвинутих країнах залишаються серцево-судинні захворювання, лєвова доля смертей від яких припадає на ГКС [137]. Широке впровадження інвазивних інтервенційних процедур, таких як коронарна ангіопластика і перкутанні коронарні втручання, в рутинне лікування хворих з ГКС за останні 10 років значно покращило їх прогноз. Проте ряд проблем залишаються не вирішеними, серед яких дисфункція нирок займає особливе місце. Вона збільшує ризик віддалених ішемічних ускладнень після успішного лікування у стаціонарі, але часто має субклінічний перебіг та недооцінюється лікарями. Численні патогенетичні фактори відіграють роль в формуванні дисфункції нирок у хворих на серцево-судинні захворювання. Великомасштабні епідеміологічні дослідження (NHANES III, PREVEND, Kinshasa study) [17, 25, 138] та результати скринінгової програми досліджень у загальній популяції пацієнтів (Kidney Early Evaluation Program) переконливо довели високу поширеність дисфункції нирок (10–20%) [139], а великі рандомізовані клінічні дослідження [140] продемонстрували зростання ризику ССЗ і смертності навіть за помірного зниження функції нирок при відсутності впливу інших факторів ризику. Втім, прогностичне значення погіршення функції нирок суттєво зростає у хворих із серцево-судинною патологією, в тому числі в ранні терміни після перенесеного ГКС. Сьогодні таку патологію відносять до розвитку гострого КРС, коли первинна патологія серця веде до ушкодження нирок і таке поєднання призводить до погіршення прогнозу [141]. Це визначає наукову і практичну актуальність проблеми пошуку головних патогенетичних чинників розвитку КРС у конкретній клінічній ситуації, що дозволить розробляти нові методи лікування та його попередження.

Враховуючи вищенаведені дані завданням цієї частини нашої роботи було встановлення можливих клініко-патогенетичних механізмів погіршення функції нирок у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST у продовж перших 7 діб госпітального спостереження.

Було проспективно обстежено 122 хворих на ГКС з елевацією сегмента ST, які поступили в перші $4,31 \pm 0,23$ години від розвитку захворювання у відділ реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска” НАМН України. Серед обстежених хворих чоловіки становили 82,78%, ($n=101$), середній вік досліджуваної групи склав $55,69 \pm 0,90$ років. Більшості хворим було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ) - 86,88% ($n=103$), стентування інфаркт-залежної коронарної артерії мало місце у 78,68% ($n=96$). Тромболітична терапія (ТЛТ) з наступним стентуванням у першу добу ГКС (фармакоінвазивна стратегія) проводилась у 8,19% ($n=10$), лише ТЛТ була проведена у 6,55% ($n=8$) хворих, 9,01% ($n=11$) не мали показів до реваскуляризації внаслідок спонтанної реканалізації інфаркт-залежної артерії. Критеріями виключення були: захворювання нирок в анамнезі, ШКФ менше $45 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ у першу добу ГКС, ГЛШН III-IV клас за класифікацією Killip, ХСН IIБ-III стадії, важка АГ, інсулінозалежний ЦД, важка супутня патологія. У всіх хворих під час подальшого лікування і спостереження був діагностований ГІМ.

Хворі на ГКС були розподілені на 3 групи в залежності від рівня ШКФ при поступленні: 1 група – $\text{ШКФ} \geq 90 \text{ мл/хв/м}^2$; 2 група – $\text{ШКФ} 60-89 \text{ мл/хв/м}^2$; 3 група – $\text{ШКФ} 45-59 \text{ мл/хв/м}^2$. Такий розподіл базується на класифікації ХЗН [15]. Також кожна з трьох груп була розподілена на 2 підгрупи з використанням показника зниження ШКФ на 20% та більше упродовж 7 діб госпітального періоду ГІМ (1а, 2а та 3а) та без нього (1б, 2б та 3б).

Таблиця 4.1.

**Характеристика хворих на ГІМ в залежності від рівня ШКФ при
госпіталізації**

Показник	ШКФ $\geq$ 90 мл/хв/1,73м ² (n=46) 1 група		ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м ² (n=41) 2 група		ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м ² (n=35) 3 група	
	п	%	п	%	п	%
Вік, роки (M $\pm$ m)	53,87 $\pm$ 1,28		55,67 $\pm$ 1,50		57,85 $\pm$ 1,92	
Чоловіча стать	39	84,78	37	90,24	25	71,42#
Індекс маси тіла, кг/м ² (M $\pm$ m)	26,93 $\pm$ 0,85		28,29 $\pm$ 0,58		27,06 $\pm$ 1,11	
Паління	26	56,52	26	63,41	14	40,0#
Артеріальна гіпертензія	33	71,73	29	70,73	25	71,42
Цукровий діабет, II тип	5	10,86	5	12,19	4	11,42
Стабільна стенокардія II-III ФК	13	28,26	11	26,82	10	28,57
Інфаркт міокарда в анамнезі	5	10,86	5	12,19	3	8,57
ХСН в анамнезі	4	8,69	3	7,31	3	8,57
ГЛШН II кл. за Killip (у перші 7 діб госпіталізації)	8	17,39	8	19,51	6	17,14
ТЛТ	3	6,52	3	7,31	2	5,71
Фармакоінвазивна стратегія	4	8,69	3	7,31	3	8,57
Первинне ЧКВ	39	84,78	34	82,92	30	85,71
Без показів до реперфузії	4	8,69	4	9,75	3	8,57

Примітка: # - розбіжності між групами достовірні у порівнянні з 2 групою (p<0,05)

Групи були співставними за віком, а також станами з їх потенційно можливим впливом на функцію нирок: АГ, ЦД 2 типу та проведених методах

реваскуляризації (ТЛТ, ПЧКВ). Аналіз клініко-анамнестичних даних представлений в табл. 4.1. Як видно із таблиці середній вік хворих склав відповідно по групах $53,87 \pm 1,28$; $55,67 \pm 1,50$ та $57,85 \pm 1,92$; років, з тенденцією до збільшення віку у 3 групі проти 1 групи ($p=0,07$). Серед хворих 3 групи було достовірно менше чоловіків (71,4% проти 84,8% та 90,2% у 1 і 2 групах, $p<0,05$), достовірно рідше реєстрували активних курців (40% проти 56,5% та 64,4%, у 1 і 2 групах, $p<0,05$). Розвитку ГІМ у 70-72% передувала АГ, рідше зустрічався ЦД 2 типу (10-12%). У 26-28% випадків дестабілізації ІХС передувала стабільна стенокардія напруги ФК II-III, 8-12% хворих в минулому перенесли ГІМ. Однаково часто 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 серед всіх груп хворих, достовірної різниці між групами виявлено не було ($p>0,05$). Також всі групи були співставними за кількістю хворих, у яких не було показів до проведення реперфузійної терапії (близько 9%).

В основі прогресування системного атеросклерозу провідна роль належить ендотеліальній дисфункції, що відображає взаємодію між прозапальними і протизапальними факторами, проліферативними і антипроліферативними змінами, вираженістю дисрегуляції судинного тону. Тому є актуальною оцінка функції ендотелію за даними проби з ЕЗВД при різних ступенях дисфункції нирок у хворих на ГКС та при її погіршенні упродовж 3-7 діб госпітального періоду.

Визначення реактивної гіперемії за допомогою проби з реактивною дилатацією периферійної артерії на першу добу проводилося в середньому через $13,8 \pm 1,5$ години від розвитку перших симптомів ГІМ (протягом приблизно 10 годин від госпіталізації в стаціонар). Було виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу з ЕЗВД

плечової артерії протягом першої доби ГІМ з подальшим збільшенням цього показника в динаміці спостереження (табл. 4.2) [142].

Таблиця 4.2.

**Результати ЕЗВД у хворих із ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST
в динаміці протягом госпітального періоду, $M \pm m$**

Показники	1 доба	7 доба	p
Вихідний діаметр плечової артерії, мм	$4,1 \pm 0,54$	$4,26 \pm 0,48^*$	$p < 0,05$
Кінцевий діаметр плечової артерії, мм	$4,31 \pm 0,51$	$4,6 \pm 0,49^*$	$p < 0,05$
Приріст діаметра плечової артерії, %	$5,3 \pm 0,57$	$7,9 \pm 0,48^*$	$p < 0,05$

Примітка: * - всі розбіжності між групами достовірні при порівнянні 1 та 7 доби ($P < 0,05$)

Результати лабораторно-інструментальних обстежень, включно з функцією ендотелію за даними проби з ЕЗВД, показниками системного запалення ліпідного спектра крові, відповідно до загальновизнаного критерія погіршення функції нирок на 1 і 7 добу представлені в таблицях 4.3, 4.4, 4.5.

Таблиця 4.3.

**Лабораторно-інструментальні показники хворих на ГІМ в залежності
від динаміки рівня ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, $M \pm m$**

Показник	ШКФ > 90 мл/хв/1,73м ² (79,81 мл/хв/1,73м ²) (n=46)			
	Група 1 ПФН (n=20)		Група 1Б Без ПФН (n=26)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
Креатинін, мкмоль/л	$70,30 \pm 1,50$	$94,55 \pm 2,74^*$	$75,50 \pm 1,27$	$79,50 \pm 1,75$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$105,95 \pm 2,73$	$75,90 \pm 2,54^*$	$94,34 \pm 1,9$	$89,43 \pm 2,25^{\#}$
Лейкоцити, $\times 10^9$	$9,75 \pm 0,62$	$8,53 \pm 0,50$	$9,97 \pm 0,58$	$8,16 \pm 0,40^*$

Продовження табл. 4.3.

Показник	ШКФ>90 мл/хв/1,73м ² (79,81 мл/хв/1,73м ²) (n=46)			
	Група 1 ПФН (n=20)		Група 1Б Без ПФН (n=26)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
СРБ, г/л	4,87±0,56	7,17±0,76*	6,40±0,72	8,35±1,66
ШОЕ, мм/год	7,35±0,98	13,30±1,50	7,20±0,94	9,27±1,59
Фібриноген, г/л	3,36±0,15	3,33±0,18	3,20±0,15	2,87±0,11
АЛТ, од/л	48,05±11,50	49,26±7,12	55,26±10,6	36,30±3,18
АСТ, од/л	66,25±20,26	43,05±5,06	81,23±18,58	36,30±16,25*
Глюкоза, ммоль/л	7,66±0,34	6,22±0,24*	7,03± 0,47	5,76±0,24*
ХС, ммоль/л	6,45±0,55	4,97±0,27*	5,70±0,23	4,02±0,20*
ХСЛПНЩ, ммоль/л	4,18±0,36	2,66±0,24*	3,50±0,21*	2,10±0,20*
ТГ, ммоль/л	2,20±0,39	2,44±0,26	1,95±0,24	2,10±0,17
ЕЗВД, середній приріст (%)	4,66±1,30	6,24±1,62	8,27±0,86 ^{#*}	10,81±0,72 ^{*#}

Примітка: *- розбіжності між групами достовірні при порівнянні 1 та 7 доби у групах 1 та 1Б (p<0,05); [#] - розбіжності між групами достовірні при порівнянні 1 та 3-7 доби з групою 1 (p<0,05).

Таким чином виявлено, що серед хворих з початково нормальною функцією нирок її погіршення реєструвалась у 43,5% випадків. У цих хворих різниця за показником приросту ЕЗВД (4,66±1,30 проти 8,27±0,86, p<0,05) спостерігалася вже на 1 добу ГІМ, незалежно від активності запального процесу, рівня глюкози та холестерину ЛПНЩ. Подібні результати отримані і на 7 добу ГІМ. Проте слід відмітити, що у хворих з подальшим погіршенням функції нирок не було відмічено зниження рівня фібриногену та лейкоцитів у динаміці спостереження [143].

У хворих із початково помірною ДН (Таблиця 4.4) ЕЗВД була знижена незалежно від динаміки ШКФ (при порівнянні із хворими 1Б підгрупи без погіршення функції – $4,11 \pm 0,30\%$ проти $8,27 \pm 0,86\%$, $p < 0,05$). Проте прогресування дисфункції нирок у $24,4\%$ хворих на ГІМ було пов'язане із відсутністю покращення функції ендотелію в динаміці спостереження (приріст ЕЗВД з $4,36 \pm 1,01\%$ на 1 добу до $6,11 \pm 1,0\%$ на 7 добу, $p > 0,05$), а також збереженням прозапальної активності крові (рівень СРБ у хворих 2 групи на 7 добу був достовірно вищий – $10,09 \pm 0,87$ проти $7,71 \pm 0,83$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Таблиця 4.4.

Лабораторно-інструментальні показники хворих на ГІМ в залежності від динаміки рівня ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, $M \pm m$

Показник	ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м ² ($79,81$ мл/хв/1,73м ²) (n=41)			
	Група 2 ПФН (n=10)		Група 2Б Без ПФН (n=31)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
Креатинін, мкмоль/л	$85,70 \pm 1,40$	$104,30 \pm 2,22^*$	$91,06 \pm 0,95$	$86,80 \pm 1,45^*$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$81,68 \pm 2,77$	$65,12 \pm 2,08^*$	$79,21 \pm 1,14$	$84,28 \pm 1,78^*$
Лейкоцити, $\times 10^9$	$11,04 \pm 0,88$	$7,97 \pm 0,35^*$	$10,11 \pm 0,53$	$8,08 \pm 0,37^*$
СРБ, г/л	$4,96 \pm 0,53$	$10,09 \pm 0,87^*$	$4,80 \pm 0,47$	$7,71 \pm 0,83^{*#}$
ШОЕ, мм/год	$8,80 \pm 1,47$	$13,90 \pm 3,71$	$10,32 \pm 1,25$	$10,22 \pm 1,25$
Фібриноген, г/л	$3,27 \pm 0,19$	$3,35 \pm 0,23$	$3,11 \pm 0,15$	$3,26 \pm 0,13$
АЛТ, од/л	$41,00 \pm 7,37$	$40,80 \pm 6,43$	$45,30 \pm 6,17$	$48,06 \pm 7,65$
АСТ, од/л	$47,50 \pm 9,87$	$38,80 \pm 4,85$	$34,19 \pm 3,72$	$32,20 \pm 2,96^*$
Глюкоза, ммоль/л	$7,90 \pm 0,89$	$6,09 \pm 0,54^*$	$7,16 \pm 0,34$	$5,43 \pm 0,11^*$
ХС, ммоль/л	$6,59 \pm 0,55$	$5,02 \pm 0,44^*$	$6,36 \pm 0,27$	$5,25 \pm 0,31^*$
ХСЛПНЩ, ммоль/л	$4,13 \pm 0,54$	$2,72 \pm 0,34^*$	$4,10 \pm 0,24$	$2,63 \pm 0,20^*$
ТГ, ммоль/л	$2,16 \pm 0,50$	$2,15 \pm 0,31$	$2,05 \pm 0,34$	$1,85 \pm 0,32$

Продовження табл. 4.4.

Показник	ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м ² (79,81 мл/хв/1,73м ²) (n=41)			
	Група 2 ПФН (n=10)		Група 2Б Без ПФН (n=31)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
ЕЗВД, середній приріст (%)	4,36±1,01	6,11±1,01	4,10±1,03	8,39±0,68*

Примітка: *- розбіжності між групами достовірні при порівнянні 1 та 7 доби у групах 2 та 2Б (P<0,05).

Аналіз хворих із найбільш вираженою початковою ДН (ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м²) засвідчив (Таблиця 4.4), 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 (включаючи маркери запалення) не відрізнялась у хворих обох підгруп.

Таблиця 4.5.

Лабораторно-інструментальні показники у хворих на ГІМ в залежності від динаміки рівня ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду, M±m

Показник	ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м ² (n=35)			
	Група 3 ПФН (n=8)		Група 3Б Без ПФН (n=27)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
Креатинін, мкмоль/л	121,12±5,16	145,87±5,5*	117,81± 2,66	96,03± 3,0*
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	52,63±1,69	42,36±1,17*	55,40± 0,80	72,07± 3,38*
Лейкоцити, ×10 ⁹	10,56±0,53	8,62±0,93	10,17± 0,62	8,26± 0,40*
СРБ, г/л	4,13±0,42	10,08±2,44*	6,55±0,89	12,56±3,27
ШОЕ, мм/год	14,50±3,32	10,87±1,20	9,29± 1,33	13,20±1,60
Фібриноген, г /л	3,18±0,28	3,55±0,27	3,29±0,15	3,25± 0,18
АЛТ, од/л	43,75±10,40	38,87±3,17	55,37±8,41	39,96±4,89

Продовження табл. 4.5.

Показник	ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м ² (n=35)			
	Група 3 ПФН (n=8)		Група 3Б Без ПФН (n=27)	
	1 доба	7 доба	1 доба	7 доба
АСТ, од/л	76,37±32,60	41,75±4,44	123,33±39,6	39,96±3,72*
Глюкоза, ммоль/л	6,61±0,58	5,70±0,18	9,07± 0,80	6,88± 0,39*
ХС, ммоль/л	6,42±0,35	4,91±0,38*	5,60±0,23	4,59±0,20*
ХСЛПНЩ, ммоль/л	4,02±0,33	2,86±0,32*	3,31±0,25	2,48±0,20*
ТГ, ммоль/л	2,76±0,74	2,35±0,38	1,94±0,31	1,95±0,20
ЕЗВД, середній приріст (%)	4,41±1,24	6,47±1,19	5,36±1,0	8,18±0,97*

Примітка: *- розбіжності між групами достовірні при порівнянні 1 та 7 доби у групах 3 та 3Б (P<0,05).

Також цікавим фактом є відсутність залежності динаміки ЕЗВД від зменшення рівнів загального холестерину та ХС ЛПНЩ в усіх групах хворих. Це опосередковано може свідчити про незалежність ПФН у ранні терміни ГІМ від активності гіполіпідемічної терапії [144].

Особливістю цього дослідження є те, що воно було проведено у гемодинамічно стабільних хворих на ГІМ з практично 100% відновленням кровотоку у інфаркт-залежній коронарній артерії, без важкої супутньої патології, які отримували сучасне медикаментозне лікування, мали низький відсоток госпітальних ускладнень і були виписані із стаціонару в задовільному стані. 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. На сьогодні так званий “гострий КРС”, що супроводжується ПФН на тлі гострої патології серця, може бути пов’язаним із гемодинамічними факторами і зниженням перфузії нирок (зменшення серцевого викиду, артеріального тиску), активацією прозапальних процесів, високою активністю симпатичної ланки

автономної нервової системи [145]. Крім того, слід відрізняти ГПН на тлі застосування рентген-контрастної речовини (контраст-індукована нефропатія) та інших фармакологічних агентів, маючих хімічну нефротоксичність. Проте, як було показано, таке ПФН у стабільних хворих на ГІМ не було асоційовано з проведенням ангіографії (токсична дія контрасту, ускладнення процедури), зниженням серцевого викиду, артеріального тиску, загального периферичного опору судин (перфузія нирок), рівня гемоглобіну (транспорт кисню), лабораторних показників запального процесу. Сам факт ПФН, незалежно від їх вихідної функції, свідчив про високий ризик загрозливих для життя віддалених ускладнень – смерті, повторного ГІМ. Отримані в даній роботі результати дозволяють виділити дисфункцію ендотелію як важливий патогенетичний фактор ПФН у хворих на ГІМ. Проте у виникненні ПФН у стабільних хворих на ГІМ має значення не стільки початковий рівень ШКФ, скільки низький показник ЕЗВД на 1 добу захворювання (особливо у хворих із збереженою функцією нирок) та погане відновлення функції ендотелію упродовж першого тижня ГІМ (у всіх груп хворих). У роботі отримані ознаки того, що у хворих з ПФН на тлі нормальної та помірно зниженої ШКФ (1 і 2 групи) має місце персистуюча активація прозапальних процесів, в той час як у хворих із суттєво зниженою її функцією подальше зниження ШКФ не залежить від цих чинників.

Результати дослідження можуть свідчити про наявність у стабільних хворих на ГІМ із ПФН у перший тиждень захворювання персистуючого фактора або факторів, які погіршують вазодилатуючу функцію ендотелію. Все це створює палітру можливих комбінацій факторів (гемодинамічних, метаболічних, нейроендокринних, генетичних та епігенетичних), які впливають на функцію ендотелію і детермінують розвиток гострого КРС із ПФН. Для розробки нових методів попередження цього ускладнення ГІМ і покращення віддаленого прогнозу захворювання необхідні подальші дослідження для виявлення провідних факторів його виникнення.

Висновки:

1. Встановлено, що на тлі сучасного лікування ГКС з елевацією сегмента ST із використанням механічної та фармакологічної реваскуляризації у значної кількості хворих реєструються ознаки розвитку гострого КРС. У хворих на ГІМ із початково збереженою функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м²) її погіршення реєструються у 43,5% випадків, у хворих із вихідною дисфункцією функцією нирок (ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м²) – у 22,9% та у 24,3% хворих із помірно зниженою функцією (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м²).
2. Доведено, що хворі на ГІМ з елевацією сегмента ST характеризуються низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні проби з потік-залежною вазодилатацією на першу добу, що свідчить про початкові порушення ендотеліальної функції з наступним її покращенням на фоні сучасного лікування.
3. Визначено, що погіршення функції нирок у хворих із їх нормальною функцією на 1 добу ГІМ спостерігається при наявності більш вираженої дисфункції ендотелію та її збереженням на протязі 7 діб спостереження.
4. Виявлено, що у хворих на ГІМ із помірно вираженою ДН її прогресування може бути пов'язане із збереженням дисфункції ендотелію судин на тлі персистуючої активації прозапальних процесів.
5. Встановлено, що у хворих із вихідною ДН (ШКФ 45-59 мл/хв/1,73м²) погіршення їх функції відбувається на тлі прогресуючої дисфункції ендотелією без ознак підвищення маркерів системного запалення.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).

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 неотложных состояний. 2014; 3(58):35-44.

(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку).

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ КАРДІОСПЕЦИФІЧНИХ МІКРОРНК ПРИ ГІМ

Вивчення регуляції експресії генів має важливе практичне значення. Відомо, що функціонування організму залежить не лише від геному, що кодує структурні одиниці клітин – білки, але і від того, наскільки активно та ефективно відбувається експресія різних генів. Саме за рахунок того, що патерни експресії генів у клітинах, на різних етапах розвитку не є однаковими, забезпечується мінливість морфологічних та функціональних ознак. А це, в свою чергу, лежить в основі адаптації організму до різних умов функціонування, а також розвитку та прогресування патології. Система регуляції експресії генів є складною та багаторівневою, саме тому постає проблема у фіксації та систематизації її основних механізмів [186]. Основними агентами некодуючих рибонуклеїнових кислот (РНК), які зумовлюють РНК інтерференцію (біологічний процес РНК-залежного заглушення генів) є малі інтерферуючі РНК (siRNA), мікроРНК (microRNA) та PIWI-асоційовані РНК (piRNA).

МікроРНК – це ендегенні малі некодуючі РНК (довжина зрілих мікроРНК приблизно 22-24 нуклеотиди), основна функція яких полягає у контролі трансляції білків та/або деградації мРНК генів-мішеней шляхом взаємодії з 3'-UTR їх мРНК за принципом неповної комплементарності.

Як клас мікроРНК описані у 90-ті роки ХХ століття [82]. Всього згідно бази даних miRBase, release 22: March 2018 відомо про 38589 МікроРНК у різних видів. У людини кількість виявлених мікроРНК становить більше 2000. МікроРНК можуть знаходитись як міжгенно (тобто виступати у ролі абсолютно самостійних генів), так і внутрішньогенно (тобто бути частиною – інтроном або екзоном – іншого гену). Біогенез мікроРНК має наступні етапи:

1. Транскрипція генів мікроРНК здійснюється переважно РНК-полімеразою II. Результатом цього процесу у випадку мРНК-незалежних

мікроРНК є утворення так званих первинних мікроРНК (pri-microRNA) довжиною приблизно 1000 нуклеотидів.

2. У ядрі первинні мікроРНК підлягають процесингу до утворення шпилькоподібних прекурсорних мікроРНК (pre-microRNA) за допомогою мікропроцесорного комплексу, який складається з РНКазі III типу Drosha [146].

3. Надалі за допомогою експортину-5, який є білком з родини каріоферинів, відбувається експорт прекурсорної мікроРНК з ядра до цитоплазми [147-149].

4. Надалі інша РНКазі III типу – дайсер – здійснює подальший процесинг, перетворюючи шпилькоподібні прекурсорні мікроРНК на зрілі дволанцюгові мікроРНК довжиною приблизно 22 нуклеотиди [150,151].

5. У такому вигляді дволанцюгова мікроРНК з'єднується з білком у так званому комплексі заглушення, що індукується РНК (RISC, RNA-induced silencing complex), після чого “пасажирський” ланцюжок від'єднується (unwinding), а “провідний” ланцюжок у комплексі з RISC здійснює свою функцію. Остання полягає у тому, що мікроРНК, завантажена до RISC, за принципом неповної комплементарності, тобто за принципом ключового регіону (seed region), який знаходиться з 2-го по 8-ий нуклеотиди мікроРНК з її 5'-кінця, взаємодіє з таргетними мРНК та пригнічує трансляцію або викликає їх деградацію [151-153].

Складність цієї системи підвищується ще й за рахунок багаторівневого контролю рівня мікроРНК як на транскрипційному, так і на посттранскрипційному рівні.

Посттранскрипційна регуляція мікроРНК є різноманітною та динамічною. На жаль, питання таких універсальних механізмів є маловивченим, особливо при патології серця, внаслідок того, що серед робіт, присвячених мікроРНК, спостерігається значний зсув у бік вивчення специфічних мікроРНК. В окремих публікаціях встановлена діагностична значимість змін в плазмі крові наступних мікроРНК: miR-1, miR-133, miR-208a, miR-499p [83,154,155]. При привабливій

однозначності висновків дослідників слід зазначити, що в жодній з цих робіт не були підтверджені дані інших вчених. Кожна дослідницька група наполягає на діагностичній значущості певної мікроРНК, фактично, спростовуючи результати інших [156]. Це особливо дивує в зв'язку з тим, що у всіх зазначених роботах застосовуються аналогічні методологічні підходи – на першому етапі проводиться аналіз мікроматриці для скринінгу мікроРНК на обмеженій кількості пацієнтів або на пулі зразків плазми різних пацієнтів (хворих і контрольної групи). На наступному етапі проводиться верифікація даних шляхом оцінки рівня кількох мікроРНК у безлічі пацієнтів з ГІМ за допомогою методики *realtime PCR* (*microRNA TaqMan-assay*), а на останньому етапі проводиться верифікація даних генетичного дослідження в порівнянні з традиційними лабораторними методами діагностики ГІМ (тропонин-Т, -І, МВ-КФК). Багато дослідників схильні трактувати підвищення рівня певних мікроРНК в крові аналогічно інтерпретації даних класичних маркерів пошкодження міокарда, зазначених вище [157]. Однак, такий логічний ряд неминуче призводить до неможливості пояснити малу інформативність підвищення мікроРНК-1 в плазмі крові хворих ГІМ, яка складає більше 40% всіх мікроРНК в кардіоміоцитах. Як не дивно, рівень мікроРНК-1 в плазмі крові знаходиться у хворих з ГІМ на вкрай низькому рівні в порівнянні з іншими, наприклад мікроРНК-499, яка в кардіоміоцитах, навпаки, значно поступається рівню експресії мікроРНК-1 [98].

Виходячи з суперечливих і неоднозначних даних, на даному етапі дослідження ми визначили у пацієнтів з ГІМ рівень ряду кардиоспецифічних мікроРНК (1, 208a, 499), а також мікроРНК, які беруть участь в патогенезі прогресування атеросклеротичного процесу та запалення (155 і 210) в плазмі крові, ізольованих мононуклеарах та тромбоцитах.

В дослідження було включено 20 пацієнтів у віці 38-74 роки (середній вік $54,85 \pm 2,2$ роки) з діагнозом “ГКС з підйомом сегменту ST” та 10 пацієнтів контрольної групи, що були співставними за клініко-анамнестичними

показниками, яким було виключено діагноз ІХС. Основні характеристики пацієнтів, включених у дослідження, представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Клініко-лабораторні характеристики хворих на ГІМ

Характеристики учасників дослідження (основні параметри)	Група 1 (n=20)	Група контролю (n=10)
Стать, чол./жін.	16/4	8/2
Вік, років (медіана $\pm$ SEM)	54,85 $\pm$ 2,25	58,5 $\pm$ 2,25
ІМТ (кг/м ² $\pm$ SEM)	29,49 $\pm$ 1,15	30,19 $\pm$ 1,2
Локалізація ГІМ (передня/задня стінка ЛШ)	13/7	—
Загальний ХС (ммоль/л $\pm$ SEM)	5,71 $\pm$ 0,33	5,3 $\pm$ 0,29
ХС ЛПНЩ (ммоль/л $\pm$ SEM)	3,44 $\pm$ 0,32	2,8 $\pm$ 0,23
Креатинін (мкмоль/л $\pm$ SEM)	93,15 $\pm$ 4,39	85,3 $\pm$ 3,91
Глюкоза (ммоль/л $\pm$ SEM)	7,88 $\pm$ 0,42	5,1 $\pm$ 0,35
Час від початку симптомів ГІМ (год)	3,8 $\pm$ 0,48	—
Супутні стани (доля від загальної кількості, %)		
Артеріальна гіпертензія	65	100
Ішемічна хвороба серця до ГІМ	15	—
Цукровий діабет	10	10
Тютюнова залежність	55	40

Скорочення: SEM (standard error of the mean) - стандартна помилка середнього; ІМТ - індекс маси тіла; ХС - холестерин; ХС ЛПНЩ - холестерин ліпротеїдів низької щільності.

Загальне число РНК, що була отримана з використанням набору “mirVana PARIS kit” (Ambion, США) та концентрацію РНК визначали за даними спектрофотометрії (“NanoDrop ND1000”, NanoDrop Technologies Inc., США). Зворотну транскрипцію здійснювали за допомогою комерційно доступних

наборів (“High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit”, Applied Biosystems, США), специфічних петльових праймерів для кожної мікроРНК, малих ядерних U6 РНК (ендогенний контроль). Кількісна ПЛР в режимі реального часу (Quantitative realtime polymerase chain reaction - PCR) застосована з використанням “PCR thermal cycler” (“7500 Fast Real-time PCR System”, Applied Biosystems, USA) і “TaqMan MicroRNA assays” (Applied Biosystems, USA). Отримані результати досліджені за допомогою програмного забезпечення “7500 Fast Real-time PCR software” (“Applied Biosystems”, США).

Аналіз отриманих даних демонструє, що при розвитку гострого некротичного ушкодження серця в перші 4 години від початку симптомів ГІМ та на 7 добу захворювання мають місце неоднозначні зміни рівня мікроРНК.

У плазмі крові хворих з ГІМ мікроРНК -208a, -210 визначалися на дуже низькому рівні, а у частини хворих були нижче рівня детекції. У плазмі крові хворих в перші години ГІМ проведено аналіз тільки наступних мікроРНК -1, -155, -499. Результати проведених досліджень представлені в таблиці 5.2.

В плазмі крові рівень мікроРНК-1 на 1 добу ГІМ суттєво не змінювався у порівнянні з контрольною групою, на 7 добу ГІМ спостерігалось достовірне підвищення рівня мікроРНК-1 в 4 рази в порівнянні з контролем ($4,05 \pm 1,58$ проти $1,00 \pm 0,42$, $p > 0,05$) та в 5.1 рази ($4,05 \pm 1,58$ проти $0,80 \pm 0,31$, $p < 0,05$) у порівнянні з 1 добою ГІМ. Рівень мікроРНК-499 підвищувався в плазмі крові на 7 добу ГІМ.

Рівень мікроРНК-155 в плазмі крові хворих на ГІМ був у 4,7 рази меншим у порівнянні з контрольною групою ($2,70 \pm 0,78$ проти $12,82 \pm 2,72$, $p < 0,05$). На 7 добу ГІМ рівень мікроРНК-155 також збільшувався в 3.1 рази у порівнянні з контролем ($12,82 \pm 2,72$ проти $40,01 \pm 15,2$, $p > 0,05$) і в 15 разів ($40,01 \pm 15,2$ проти $2,70 \pm 0,78$, $p < 0,05$) у порівнянні з 1 добою захворювання. Рівень мікроРНК-499 підвищувався в плазмі крові на 7 добу порівняно з контрольною групою та 1 добою ГІМ ($146,2 \pm 31,89$ проти $37,44 \pm 16,92$ та $36,08 \pm 21,7$ відповідно, $p < 0,05$)

Таблиця 5.2.

Рівень мікроРНК в плазмі крові

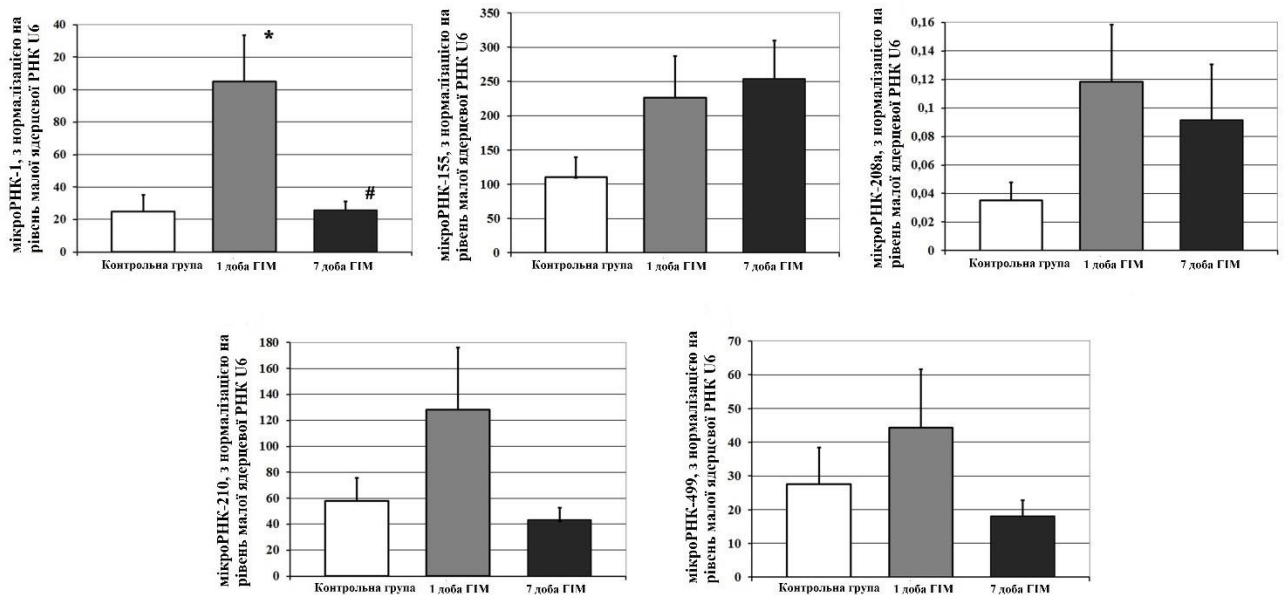
МікроРНК	Контрольна група	Пацієнти з ГІМ (1 доба)	Пацієнти з ГІМ (7 доба)
мікроРНК-1, з нормалізацією на рівень малої ядерцевої РНК U6	$1,00 \pm 0,42$	$0,80 \pm 0,31$	$4,05 \pm 1,58$
мікроРНК-155, з нормалізацією на рівень малої ядерцевої РНК U6	$12,82 \pm 2,72$	$2,70 \pm 0,78 *$	$40,01 \pm 15,2$
мікроРНК-499, з нормалізацією на рівень малої ядерцевої РНК U6	$37,44 \pm 16,92$	$36,08 \pm 21,7$	$146,19 \pm 31,89$

Примітка: * - $p < 0,05$.

В ізольованих тромбоцитах найбільші зміни стосувалися мікроРНК-1, так її рівень був в 4,2 рази нижчим в контрольній групі в порівнянні з групою хворих на ГІМ на 1 добу захворювання ($24,75 \pm 10,44$ проти $105,07 \pm 28,46$, відповідно, $p < 0,05$), в подальшому знижуючись до рівня контрольної групи на 7 добу ГІМ ($25,62 \pm 5,47$, $p > 0,05$ у порівнянні з 1 суткдобою ГІМ). Вміст інших мікроРНК, що визначався в ізольованих тромбоцитах не мав достовірної значущості. Дані наведені в рисунку 5.1.

Рисунок 5.1

Рівень мікроРНК в ізолюваних тромбоцитах



Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою, # – $p < 0,05$ у порівнянні з 1 добою ГІМ.

В мононуклеарах крові хворих на ГІМ в перші години та на 7 добу захворювання відмічалися найбільш значимі зміни рівня мікроРНК у порівнянні з контрольною групою. Вміст мікроРНК-1 в ізолюваних мононуклеарах хворих на ГІМ був в 32,2 раза вище у порівнянні з контрольною групою у перші години захворювання ($0,08 \pm 0,05$ проти $2,27 \pm 0,91$, $p > 0,05$). На 7 добу ГІМ рівень мікроРНК-1 залишався на досить високому рівні (в 15 разів вище) у порівнянні з контрольною групою ($0,08 \pm 0,05$ проти $1,21 \pm 0,39$, $p < 0,05$). Найбільш значущі достовірні відмінності реєструвалися при вимірюванні рівня мікроРНК-155. Так, в ізолюваних мононуклеарах хворих на ГІМ у перші години захворювання рівень мікроРНК-155 підвищувався в 16,9 разів у порівнянні з контрольною групою ($37,18 \pm 11,49$ проти $2,20 \pm 0,78$, відповідно, $p < 0,05$). На 7 добу ГІМ спостерігалось, ще більш значиме підвищення рівня мікроРНК-155 в ізолюваних мононуклеарах в 260 разів у порівнянні з контрольною групою та в 15 разів у порівнянні з 1 добою ГІМ ($573,84 \pm 120,05$

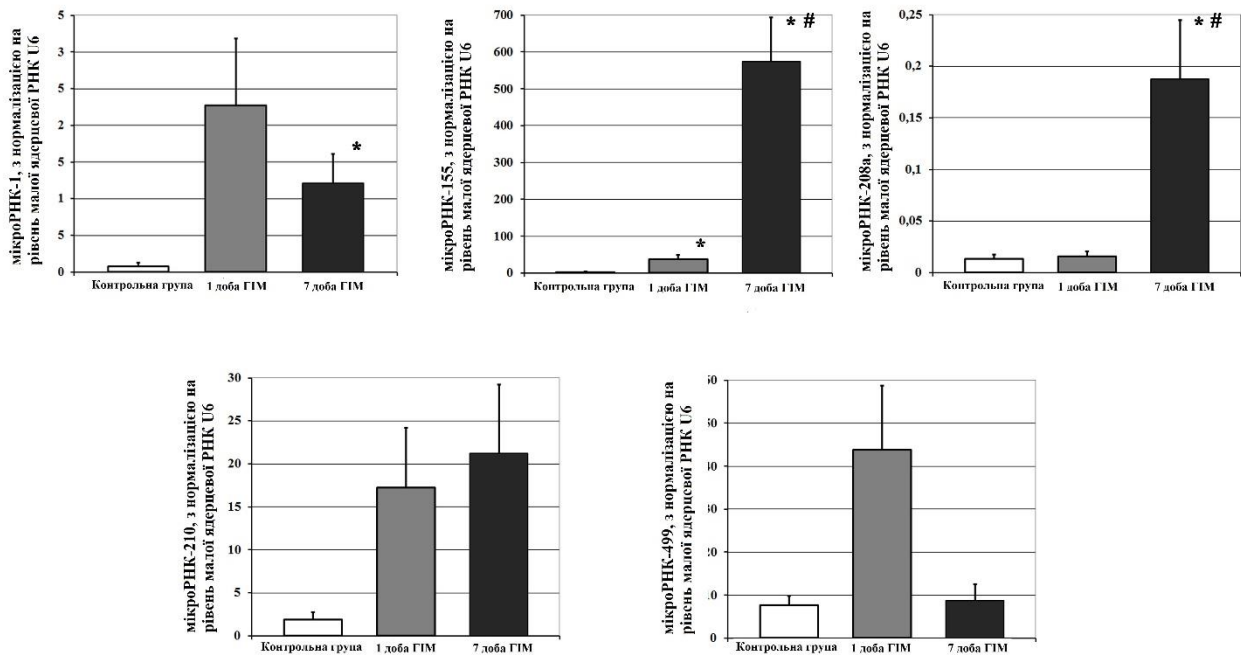
проти $2,20 \pm 0,78$, $p < 0,05$ та $573,84 \pm 120,05$ проти $37,18 \pm 11,49$, $p < 0,05$, відповідно).

Рівень мікроРНК-208а знаходився на дуже низькому рівні та, практично, не відрізнявся в контрольній групі та у перші години хворих на ГІМ ($0,013 \pm 0,004$ проти $0,015 \pm 0,004$, $p > 0,05$). На 7 добу ГІМ реєструвалося підвищення рівня мікроРНК-208а в 19 раз у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) та в 9,5 разів у порівнянні з рівнем у перші години ГІМ ($p < 0,05$).

Рівень мікроРНК-210 у хворих в перші години ГІМ був в 9 разів вищим у порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$), подібна тенденція спостерігалася також і на 7 добу ГІМ ($p > 0,05$). При вимірюванні рівня мікроРНК-499 було виявлено його збільшення в 5.7 разів в перші години ГІМ у порівнянні з контрольною групою ($43,77 \pm 17,39$ проти $7,59 \pm 2,2$, відповідно, $p > 0,05$). На 7 добу ГІМ відмічалася зниження рівня мікроРНК-499 до значень наближеними до контрольної групи ($p > 0,05$).

Рисунок 5.2

Рівень мікроРНК в мононуклеарах крові



Примітка: * - $P < 0,05$.

При аналізі отриманих даних в плазмі крові ми не виявили очікуваного підвищення “кардіоспецифічних” мікроРНК-1, а рівень мікроРНК -208a знаходився навіть нижче рівня детекції, також як і рівень мікроРНК-210. У той же час, у зв'язку з великим діапазоном значень достовірних змін в порівнянні з групою контролю в рівні мікроРНК-499 не спостерігалось. Слід зазначити, що рівень мікроРНК-155 в перші години ГКС в плазмі крові (рис. 5.2) був достовірно нижче, ніж у контрольній групі (в 4,74 рази, $p=0,0001$) [158,159].

Таким чином, найбільш показовими є дані щодо коливань рівня мікроРНК -155 в плазмі крові, що не узгоджується з результатами отриманими японськими дослідниками [160], які оцінювали рівень мікроРНК не в плазмі, а в сироватці крові. Згідно з даними японських вчених, рівень мікроРНК-155 підвищувався при ГІМ і асоціювався зі збільшенням ризику серцево-судинної смерті протягом року після ГІМ, звертає на себе увагу, той факт, що 70% хворих в дослідженні були госпіталізовані в межах 24 годин від появи симптомів ГІМ. МікроРНК-155 відносять до регуляторів неспецифічної імунної відповіді, а гостра запальна реакція, як відомо, є однією з патогенетичних ланок ГКС. Згідно з даними словенських вчених, які визначали рівень даної мікроРНК в аутопсичному матеріалі міокарда хворих з ГІМ, її рівень значно підвищується при ГІМ, причому найбільшою мірою у хворих без розриву міокарда [161]. Таким чином, можна припустити, що зниження рівня мікроРНК-155 в перші години ГКС в плазмі крові може свідчити про активацію імунної відповіді, гострої запальної реакції за рахунок підвищення експресії генів, що знаходяться під контролем цієї мікроРНК. Також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мікроРНК-155 в плазмі крові хворих і рівнем С-реактивного протеїну в перші години ГКС ($r=0,65$, $p=0,006$).

При дослідженні зміни рівня мікроРНК в тромбоцитах ми звернули увагу на значно вищий рівень мікроРНК в ізольованих клітинах у порівнянні з плазмою крові. В цілому це дозволяє припустити, що визначення рівня мікроРНК при ГІМ доцільніше проводити в ізольованих клітинах крові, збільшуючи надійність та чутливість аналізу. Достовірні зміни в ізольованих

тромбоцитах спостерігалися тільки в рівні мікроРНК-1, який підвищувався при розвитку ГІМ в 4,5 рази в порівнянні з контролем і в 100 разів перевищував зміст цієї мікроРНК в плазмі крові хворих в перші години ГІМ. Як відомо, мікроРНК-1 є домінуючою серед “кардіоспецифічних” мікроРНК (рівень експресії перевищує 40% від всіх мікроРНК клітин серця) і природно припускати, що некроз кардіоміоцитів при ішемії буде приводити до виходу мікроРНК-1 в циркулюючу кров, проте, за нашими даними, її вміст в плазмі крові в 100 разів менше, ніж в тромбоцитах. При цьому слід зробити поправку на значну кількість ізольованих клітин, що були використані для виділення РНК (від 10 до 140×10^6 /мл). Опосередковано цей факт може свідчити про те, що мікроРНК з плазми крові надходить в тромбоцити і таким чином виснажує її запаси в плазмі крові. Біологічний сенс цього явища залишається неясним, чи може впливати мікроРНК-1 на експресію генів в тромбоцитах також невідомо, проте діагностична перевагу визначення рівня цієї мікроРНК в тромбоцитах при ГІМ представляється нам безсумнівним. Також низький рівень досліджуваних мікроРНК в плазмі крові може бути пов'язаний з застосуванням гепарину та його похідних (НМГ, пентасахаридів) в ранні терміни ГІМ, ще на догоспітальному етапі [162]. У подібній ситуації найбільш стійким і тому діагностично значущим може бути внутрішньоклітинний пул мікроРНК. Але і тоді залишається відкритим питання про природу підвищення вмісту внутрішньоклітинних мікроРНК-1. Аналогічне збільшення вмісту в тромбоцитах у порівнянні з плазмою отримано для мікроРНК-155 (2,70 в плазмі і 226,5 в тромбоцитах). При цьому мала місце зворотна картина, коли “кардіоспецифічна” мікроРНК-499, лише незначно представлена в плазмі крові хворих в перші години ГІМ ($36,08 \pm 21,7$ проти $37,4 \pm 16,9$ в контролі, p), в тромбоцитах містилася ще в менших кількостях (43,8 проти 7,6 в контролі, $p > 0,05$). Це може служити спростуванням концепції транспорту цієї мікроРНК з міокарда при його пошкодженні до клітини крові. Хоча подібний механізм не виключений для інших мікроРНК. Слід зазначити, що такі мікроРНК, як -208 і -210, практично не детектувалися в плазмі крові хворих ГІМ, в тромбоцитах

виявлялися, але в мінімальних концентраціях та достовірно не відрізнялися від контрольних значень (табл. 5.3).

Найбільш цікаві дані отримані при визначенні рівня мікроРНК в мононуклеарах крові. Перш за все, слід вказати на більш високий рівень практично всіх досліджених мікроРНК в цих клітинах, що частково пояснюється виділенням (ізоляцією) значної кількості мононуклеарів з периферичної крові (від 0,42 до 9,0 $\times 10^6$ /мл). Найбільш значущі, але недостовірні через великий діапазон показників, підвищення мікроРНК в мононуклеарах крові хворих в ранні терміни ГІМ в порівнянні з групою контролю спостерігалися для мікроРНК-1 ($2,27 \pm 0,9$ проти $0,08 \pm 0,05$ в контролі, $p > 0,05$), мікроРНК-210 ($128,5 \pm 47,4$ проти $58,1 \pm 17,7$ в контролі, $p > 0,05$) мікроРНК-499 ($44,2 \pm 17,3$ проти $27,5 \pm 10,9$ в контролі, $p > 0,05$). Для мікроРНК -208а відзначені найнижчі значення, як в мононуклеарах ($0,015 \pm 0,0049$), так і в тромбоцитах ($0,12 \pm 0,06$). Це не дозволяє розглядати зазначені мікроРНК в якості діагностично значущих маркерів пошкодження міокарда на ранніх стадіях розвитку ГІМ.

Єдина з досліджуваних мікроРНК, вміст якої був статистично значущо вищим в порівнянні з контролем в ізольованих мононуклеарах, була мікроРНК-155 ($37,2 \pm 11,4$ проти $2,21 \pm 0,78$ в контролі, $P = 0,048$). При цьому відзначалася зворотна залежність - її низький вміст в плазмі крові (достовірно зниження в порівнянні з контролем) в перші години розвитку ГІМ поєднувалося з підвищеним вмістом даної мікроРНК в тромбоцитах і мононуклеарах крові. Даний факт потребує уточнення - чи є підвищення цієї мікроРНК в клітинах результатом її внутрішньоклітинного утворення і дозрівання або етапом захоплення з плазми для подальшого метаболізму. На нашу думку висловлене припущення можна в майбутньому верифікувати за фактом виявлення в клітинах “незрілих” форм мікроРНК, що дозволить визначити можливі механізми транспорту некодуючих РНК в плазмі крові, ізольованих тромбоцитах і мононуклеарах, а також дослідити додаткову роль клітин крові в якості регулятора біологічних процесів при пошкодженні тканин. Зниження

рівня мікроРНК-155 в плазмі крові хворих з ГІМ спостерігалось в дослідженні R. Yao і співавт., за даними дослідників рівень мікроРНК-155 в плазмі крові тісно корелював з рівнем цієї ж мікроРНК в мононуклеарах периферичної крові (які включають моноцити), що не знайшло підтвердження в нашому дослідженні [163]. Відомо, що мікроРНК-155 бере участь в патогенезі атеросклерозу, перешкоджає синтезу білка, що пригнічує запальну реакцію, таким чином, сприяє прогресуванню процесу. Однак, згідно з даними, отриманими Yuanquan Wei в експерименті, сама по собі miR-155 не може служити ініціатором запалення, її індукує інша мікроРНК-342-5p, яка постійно продукується макрофагами, а рівень її експресії зростає при запаленні. Результати німецьких вчених ставлять під сумнів прямий зв'язок між активацією запального процесу і рівнем мікроРНК-155 [164]. В іншому експериментальному дослідженні продемонстрований зв'язок низької концентрації мікроРНК-155 з прогресуванням атеросклерозу, а також дестабілізацією атеросклеротичної бляшки [165]. Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що у хворих на ГІМ в ранні терміни захворювання має місце найбільш значуща зміна рівня мікроРНК-155 в клітинах крові, що може розглядатися у якості нового перспективного маркера системної відповіді на ушкодження та, можливо, бути прогностичним фактором ускладнень ГІМ.

Висновки:

1. Визначення рівня мікроРНК є новим перспективним методом оцінки активності патофізіологічних процесів, в тому числі при кардіоваскулярній патології.
2. Частота виявлення зміни експресії некодуючих мікроРНК при ГІМ обумовлена субстратом дослідження (плазма крові або клітини периферичної крові)
3. Результати дослідження відображають потенційну клінічну значимість визначення підвищеного рівня мононуклеарної мікроРНК-155 в ранній діагностиці ураження міокарда при ГІМ.

4. Отримані дані щодо різного рівня мікроРНК в плазмі крові та її клітинних елементах (тромбоцитах, моноцитах) свідчать про необхідність розробки нових методів прогнозування при ГІМ.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

Пархоменко АН, Досенко В., Сопко АА, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко АА. Содержание не кодирующих микроРНК в плазме крови, тромбоцитах и мононуклеарах больных острым инфарктом миокарда. Український медичний часопис. 2015; I/II:79-82.

(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).

РОЗДІЛ 6

НЕФРОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ ВОДОРОЗЧИННОГО КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Одним із частих ускладнень раннього періоду ГКС є ГПН. Частота розвитку ГПН у госпіталізованих хворих реєструється в межах 3,2% - 50% від загальної кількості пацієнтів [166,167].

Фермент 5-ЛОГ грає важливу роль як в ініціалізації імунно-запальних процесів (продукуючи лейкотрієни та інші субстанції, що активують хемотаксис клітин лейкоцитарної ланки і обумовлюючи частину прозапальних змін у вогнищі імунної реакції), так і в онкогенезі [121,168]. Водночас, 5-ЛОГ бере участь в метаболізмі омега-3-жирних кислот (ейкозапентаєнної і докозагексаєнної) з утворенням специфічних продуктів ліпоксинів і резольвінів (D- і E- серій), що є сигнальними для вирішення процесів запалення і ініціалізації процесів загоєння тканин [116]. Незважаючи на це, є дані, які свідчать, про те що в умовах гострого пошкодження нирок (експериментальна ішемія/ реперфузія) вплив 5-ЛОГ на їх функцію спочатку є негативним [115]. Також описаний зв'язок активності 5-ЛОГ (в залежності від варіанту гена, що кодує цей фермент) з виразністю системного атеросклерозу і рівнем маркерів системного запального процесу у людини [116]. Блокування активності 5-ЛОГ можливо як шляхом безпосереднього впливу на фермент (фосфорилювання серину-523 за участю протеїн-кінази А), так і пригніченням вироблення субстрату для прозапальної активності 5-ЛОГ (зокрема, блокування активності фосфоліпази А2) [117]. Одним з блокаторів 5-ЛОГ є флавоноїд кверцетин. Існують експериментальні дані щодо нефропротективного ефекту кверцетину на тлі хіміотерапії [118], терапії антибіотиками [119] і при діабетичній нефропатії [120]. У клініці терапія кверцетином супроводжувалася поліпшенням функціонального стану нирок при гломерулонефриті [169].

Враховуючи вищенаведені дані, завданням цієї частини роботи є оцінка впливу ін'єкційної форми кверцетину на показники ниркової функції і частоту розвитку ПФН у хворих на ГІМ. Важливо, що у частини пацієнтів з ГІМ, які надходять до стаціонару, функція нирок є в межах норми, але з перебігом захворювання розвивається ДН.

Зважаючи на те, що відомий позитивний ефект застосування розчинної форми кверцетину на віддалений прогноз у пацієнтів із ГІМ [170], ми поставили задачу перевірити, чи впливає розчинна форма кверцетину на функцію нирок у пацієнтів з ГІМ та чи має вона здатність попереджати розвиток ДН, спровокованої ГІМ. Відомо, що у механізмах ПФН задіяний цілий ряд мікроРНК, тому ми перевірили, чи впливає розчинна форма кверцетину на рівень досліджуваних мікроРНК.

Для виконання цієї задачі було сформовано дві групи хворих на ГІМ: група 1 складалась із 12 пацієнтів із стандартною терапією ГІМ, група 2 – із 20 пацієнтів, у яких застосовувався водорозчинний кверцетин на тлі стандартної терапії ГІМ. Через 7 діб після розвитку ГІМ у частини пацієнтів розвинулась ДН, в той час як в інших показники функції нирок залишилась в межах норми. Серед хворих групи 1 ПФН спостерігається лише у 6 із 20 (30,0%), а у групі 2 у 8 із 12 (66,7%) осіб. Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів обох груп наведена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з ГІМ

Характеристики учасників дослідження	Група 1	Група 2
Стать, чол./жін.	8/4	16/4
Вік, років (медіана $\pm$ SEM)	60,17 $\pm$ 3,14	54,85 $\pm$ 2,25
ІМТ (кг/м ² $\pm$ SEM)	28,91 $\pm$ 1,19	29,49 $\pm$ 1,15
Локалізація ГІМ (передня/задня стінка ЛШ)	8/4	13/7

Продовження табл. 6.1

Характеристики учасників дослідження	Група 1	Група 2
Загальний ХС (ммоль/л $\pm$ SEM)	5,92 $\pm$ 0,29	5,71 $\pm$ 0,33
ХС ЛПНЩ (ммоль/л $\pm$ SEM)	3,64 $\pm$ 0,39	3,44 $\pm$ 0,32
Креатинін (мкмоль/л $\pm$ SEM)	91,08 $\pm$ 5,02	93,15 $\pm$ 4,39
Глюкоза (ммоль/л $\pm$ SEM)	7,13 $\pm$ 0,62	7,88 $\pm$ 0,42
Час від початку симптомів ГІМ (год)	4,1 $\pm$ 0,54	3,8 $\pm$ 0,48
Супутні стани (доля від загальної кількості, %)		
Артеріальна гіпертензія	66	65
Ішемічна хвороба серця до ГІМ	16	15
Цукровий діабет	16	10
Паління	58	55

Всі задіяні у цьому дослідженні пацієнти не мали ДН в анамнезі, а при надходженні до стаціонару їх показники функції нирок були в межах норми. Через 7 діб після розвитку ГІМ у частини пацієнтів розвинулася ДН, в той час як в інших показники функції нирок залишилась в межах норми. Серед хворих групи 1 ПФН спостерігалася у 8 з 12 (66,7%) осіб, а у групі 2 лише у 6 з 20 (30,0%) осіб.

На 1 добу ГІМ ШКФ не відрізнялася у групах 1 та 2 ($p>0,05$). На 7му добу у групі 1 спостерігається зниження ШКФ ($p>0,05$), в той час як у групі 2 навпаки ШКФ навіть підвищувалася ($p<0,05$), (рис 6.1).

ШКФ у хворих на ГІМ із стандартною терапією та стандартною терапією з додаванням водорозчинного кверцетину.

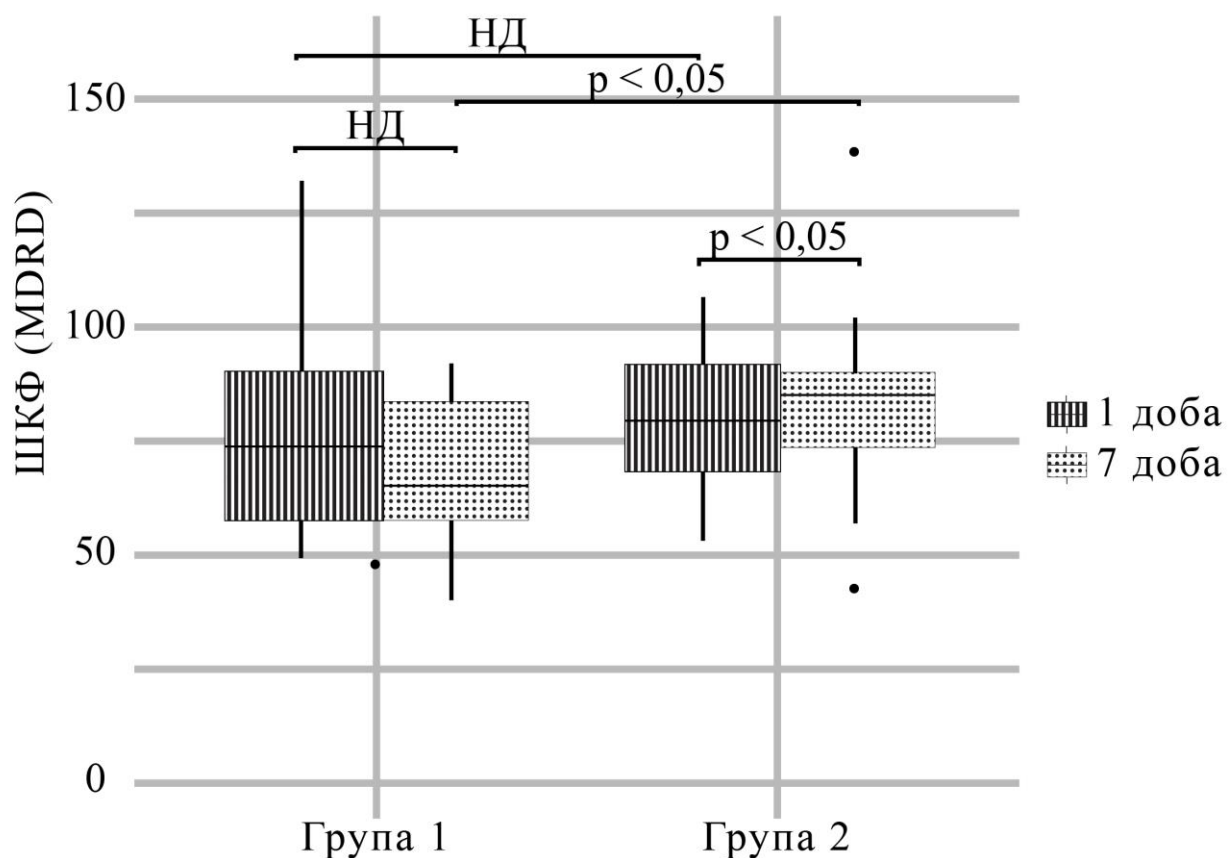


Рис. 6.1. Примітка: тест Краскела-Уолліса використовувався для порівняння незалежних зразків (груп), парний тест Манна-Уїтні-Уїлкоксона використовувався для порівняння парних зразків (7 доба порівняно з 1 добою).

Це свідчить на користь того, що застосування розчинної форми кверцетину має нефропротекторний ефект, однак механізми цього явища до кінця невідомі. Для збереження функції нирок надзвичайно важливе підтримання нормального функціонального стану ендотелію, отже на наступному етапі ми визначили ЕЗВД у хворих обох груп (рис 6.2).

Рисунок 6.2.

Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих на ГІМ із стандартною терапією та стандартною терапією з додаванням водорозчинного кверцетину.

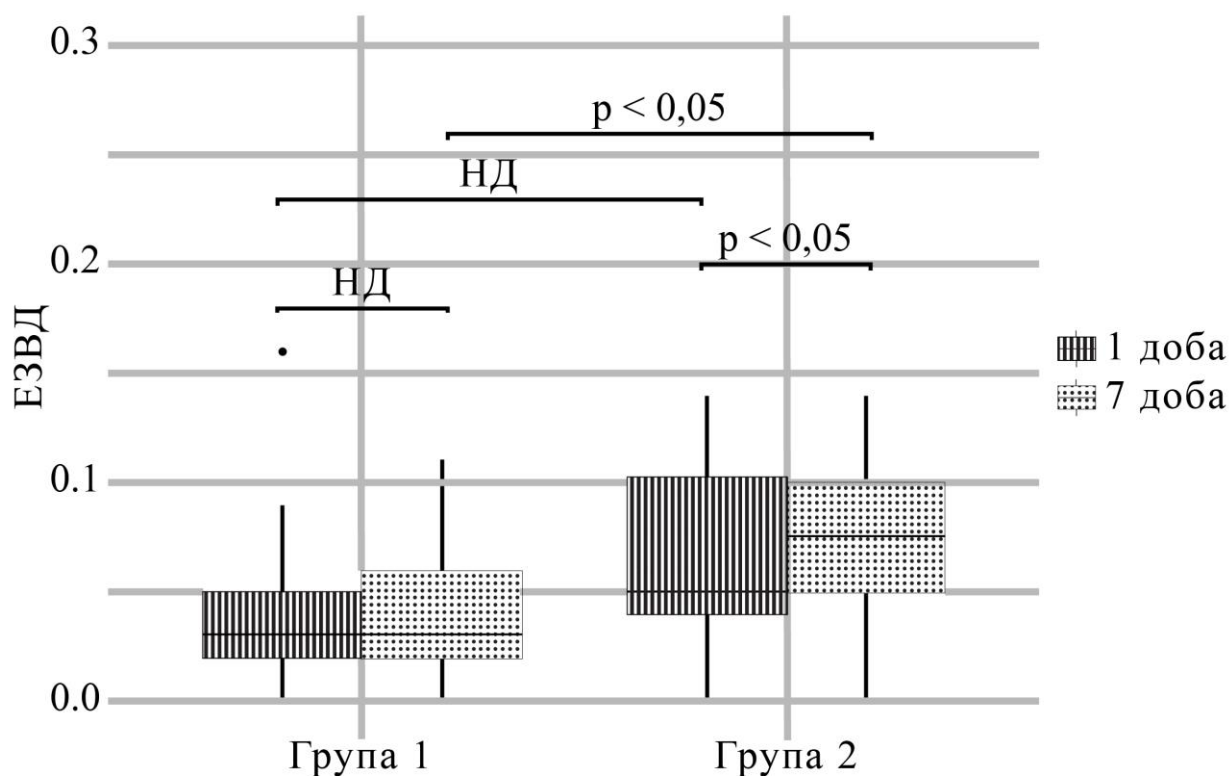


Рис. 6.2. Примітка: тест Краскела-Уолліса використовувався для порівняння незалежних зразків (груп), парний тест Манна-Уїтні-Уїлкоксона використовувався для порівняння парних зразків (7 доба порівняно з 1 добою).

З огляду на те, що мікроРНК-155 бере участь у системній відповіді на ушкодження, зокрема при ГІМ та задіяна у розвитку ДН [171], ми припускаємо, що мікроРНК-155 може бути інформативним фактором предикції дисфункції нирок при ГІМ, а можливо і опосередковувати вплив водорозчинної форми кверцетину. Для з'ясування цього ми визначили її рівень у мононуклеарах хворих обох груп на 1-у і 7-у добу, побудували лінійні та логістичні моделі для визначення асоціації рівня мікроРНК та ДН.

При надходженні пацієнтів до стаціонару рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах не відрізнявся між групою 1 та групою 2 (рис. 6.3). На 7-му добу у мононуклеарах пацієнтів групи 2 спостерігається значне підвищення рівня мікроРНК-155 в 12 разів ($p < 0,05$), в той час як у групі 1 такого підвищення не спостерігалось [172].

Рисунок 6.3

Логарифм рівня мікроРНК-155 у хворих на ГІМ із стандартною терапією та стандартною терапією з додаванням водорозчинного кверцетину.

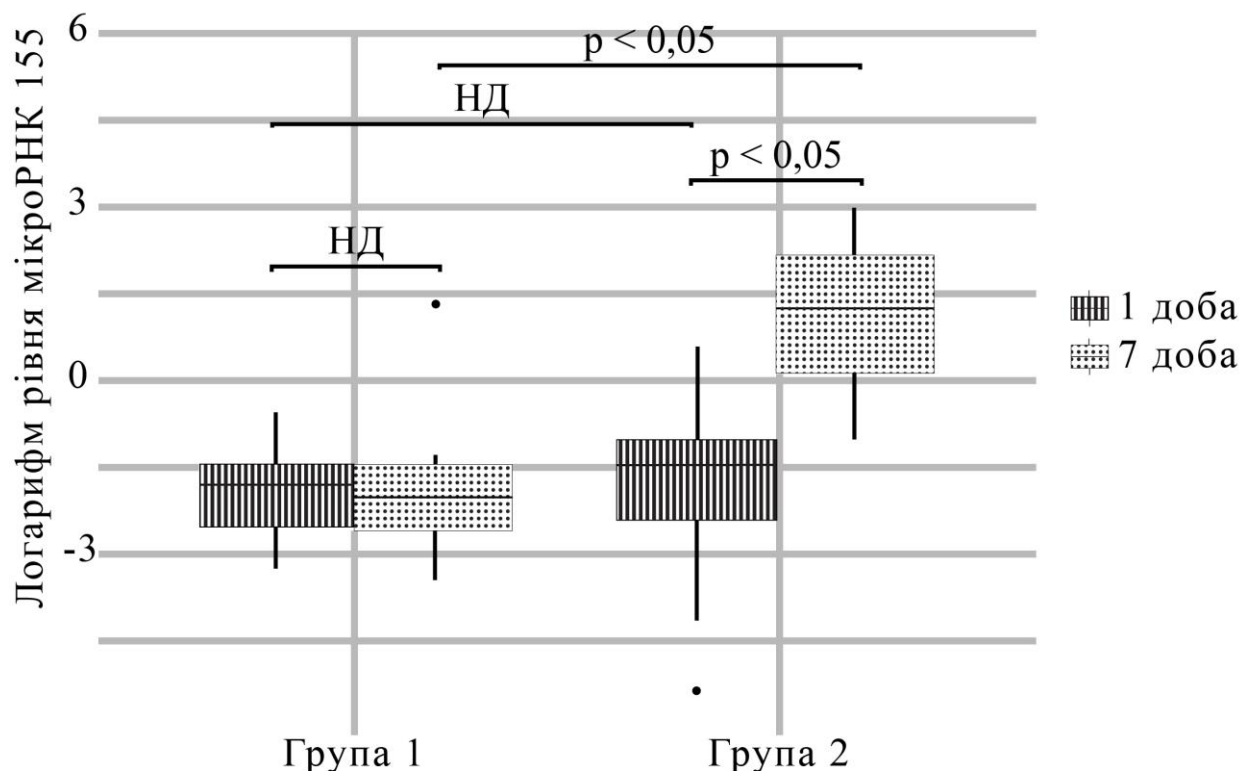


Рис. 6.3. Примітка: тест Краскела-Уолліса використовувався для порівняння незалежних зразків (груп), парний тест Манна-Уїтні-Уїлкоксона використовувався для порівняння парних зразків (7 доба порівняно з 1 добою).

Ці результати дозволяють нам зробити висновок, що застосування розчинної форми кверцетину модулює рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах. Для з'ясування питання чи можливе використання мікроРНК-155 для

прогнозування параметрів функції нирок ми побудували лінійні моделі для ШКФ на 7 добу, що включали рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах, тромбоцитах та плазмі крові. За допомогою порівняння моделей ми виявили, що рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах на першу добу є найінформативнішим позитивним предиктором ШКФ на 7-му добу (коефіцієнт регресії 21,75, $p=0,008$).

На 7-му добу кореляція між рівнем мікроРНК-155 у мононуклеарах та ШКФ є позитивною (ρ Спірмена = 0.69).

У пацієнтів із ГІМ, у яких приріст рівня мікроРНК-155 у мононуклеарах упродовж 7 діб склав 4 та більше разів, ми спостерігали меншу частоту виникнення дисфункції нирок (4 з 16 – 25,0%), ніж у тих пацієнтів, в кого приріст мікроРНК-155 у мононуклеарах був менш виразним (10 з 15 – 66,7%) ($p=0,02$).

Отже, мікроРНК-155 у циркулюючих мононуклеарах крові асоціюється з ренопротекторним впливом розчинної форми кверцетину у пацієнтів із ГІМ та може бути одним з механізмів ренопротекторного ефекту водорозчинного кверцетину.

На наступному етапі дослідження водорозчинного кверцетину з бази даних пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST, що була використана на першому етапі роботи (467 пацієнтів), відібрано 254 хворих щодо яких були наявні дані по 10 клінічним критеріям (вік, стать, вага, передня локалізація ГІМ, паління, призначення інгібіторів АПФ, статинів, ентеросорбентів, антагоністів альдостерону). В дослідження включено 212 чоловіків і 42 жінки у віці від 21 до 78 років (середній вік $54,4 \pm 0,7$ років).

Надалі за допомогою автоматизованого алгоритму підбору співставних пар випадків на основі статистичного пакету "Microsoft Excel" із загальної когорти були відібрані 2 групи пацієнтів (в співвідношенні 1:1) по 24 хворих. Хворим 1 групи в ранні терміни захворювання (при надходженні до стаціонару) призначалася внутрішньовенна інфузія ін'єкційної форми кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин,

курс лікування 5 днів), групу контролю склали 24 пацієнта другої групи, які не отримували досліджуваної терапії. При автоматизованому відборі враховувалася порівнянність по 10 вищезазначеним клінічним критеріям. Наближення при співставленні кількісних показників становило 1 сигму для варіаційного ряду даного показника у вихідній групі.

Крім того, групи були рівні по частоті ЦД, застійної СН, тривалості больового синдрому на 1 добу ГІМ і співставні щодо низки анамнестичних і вихідних клініко-інструментальних ознак, а також репрезентативні по відношенню до вихідної когорти. Клінічна характеристика хворих вихідної групи і груп співставлення наведена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Клініко-анамнестичні характеристики хворих на ГІМ

Показник	Загальна група (N=254)	Кверцетин (N=24)	Контроль (N=24)
Вік, роки (M±m)	54,4±0,7	57,6±1,5	54,7±1,4
Зріст, см (M±m)	172,9±0,5	172,7±1,0	171,9±1,1
Вага, кг (M±m)	83,4±0,8	82,1±2,0	82,9±2,3
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±m)	27,8±0,3	27,5±0,6	27,9±0,7
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, години (M±m)	3,9±0,2	4,5±0,7	4,0±0,5
Чоловіча стать	212 (83,5%)	23 (95,8%)	23 (95,8%)
Артеріальна гіпертензія	140 (55,1 %)	13 (56,5 %)	17 (73,9 %)
ХСН в анамнезі	30 (11,8 %)	2 (8,3 %)	2 (8,3 %)
Цукровий діабет	26 (10,4 %)	2 (8,2 %)	2 (8,3 %)
Паління	60 (23,6 %)	1 (4,2 %)*	2 (8,3 %)
ГІМ в анамнезі	30 (11,8 %)	6 (25,0 %)	3 (12,5 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	68 (26,8 %)	7 (29,2 %)	8 (33,3 %)
Нестабільна стенокардія до ГІМ	81 (31,9 %)	6 (25,0 %)	7 (29,2 %)

Продовження табл. 6.1

Показник	Загальна група (N=254)	Кверцетин (N=24)	Контроль (N=24)
Передня локалізація ГІМ	154 (60,6 %)	11 (45,8 %)	12 (50,0 %)
ГЛШН на 1 добу ГІМ	72 (28,3 %)	7 (29,2 %)	5 (20,8 %)
ФШ/ШТ на 1 добу ГІМ	20 (7,9 %)	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)
ШЕС (Lowp $\geq$ II) на 1 добу ГІМ	104 (40,9 %)	8 (33,3 %)	12 (50,0 %)
Креатинін, мкмоль/л (M $\pm$ m)	90,2 $\pm$ 1,6	88,9 $\pm$ 5,6	89,2 $\pm$ 4,6
ШКФ, мл/хв/1,73м ² (M $\pm$ m)	82,2 $\pm$ 1,3	83,9 $\pm$ 3,6	85,5 $\pm$ 3,3
Гемоглобін, г/л (M $\pm$ m)	141,4 $\pm$ 0,8	141,4 $\pm$ 2,8	139,4 $\pm$ 1,6
Лейкоцити, $\times 10^9$ (M $\pm$ m)	10,5 $\pm$ 0,2	9,7 $\pm$ 0,7	10,4 $\pm$ 0,9
K ⁺ , ммоль/л (M $\pm$ m)	4,4 $\pm$ 0,02	4,5 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1
Na ⁺ , ммоль/л (M $\pm$ m)	143,1 $\pm$ 0,2	144,5 $\pm$ 0,6	143,0 $\pm$ 0,7
Загальний білірубін, мкмоль/л (M $\pm$ m)	14,2 $\pm$ 0,5	14,3 $\pm$ 1,3	16,1 $\pm$ 2,1
АЛТ, од/л (M $\pm$ m)	52,2 $\pm$ 3,3	47,5 $\pm$ 13,2	55,1 $\pm$ 8,1
АСТ, од/л (M $\pm$ m)	70,0 $\pm$ 6,5	78,7 $\pm$ 18,5	62,0 $\pm$ 13,6
Глюкоза, ммоль/л (M $\pm$ m)	7,8 $\pm$ 0,2	7,7 $\pm$ 0,5	7,0 $\pm$ 0,4
ХС, ммоль/л (M $\pm$ m)	6,0 $\pm$ 0,1	6,0 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,3
ТГ, ммоль/л (M $\pm$ m)	1,7 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2
ФВ ЛШ, % (M $\pm$ m)	47,3 $\pm$ 0,6	46,3 $\pm$ 2,0	46,6 $\pm$ 1,8
КДІ, см/м ² (M $\pm$ m)	59,1 $\pm$ 1,2	62,8 $\pm$ 4,2	60,0 $\pm$ 2,5

Примітка: *- розбіжності між групами достовірні при порівнянні з вихідною групою (p<0,05)

Хворі отримували базисну терапію відповідно до сучасних рекомендаціями, що включає бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину, антикоагулянти, дезагреганти. При

наявності ЦД проводилася гіпоглікемічна терапія. Для профілактики шлунково-кишкових кровотеч хворим високого ризику призначалися блокатори протонної помпи. Нітрати, наркотичні анальгетики, діуретики, антиаритмічні препарати застосовували при наявності показів до їх призначенням (рецидивуючий ангінозний біль, наростання явищ лівошлуночкової недостатності, поява порушень ритму, що загрожують життю пацієнта) в рекомендованих дозах. Характеристика терапії в ранньому періоді ГІМ у загальній групі хворих і групах співставлення приведена в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Медикаментозна терапія хворих на ГІМ

Показник	Загальна група (N=254)	Кверцетин (N=24)	Контроль (N=24)
ЧКВ, стентування коронарної артерії	183 (72%)	20 (83,3 %)	20 (83,3 %)
Бета-блокатори: Внутрішньовенні пероральні	58 (22,8 %) 249 (98 %)	6 (25,0 %) 23 (95,8 %)	3 (12,5 %) 24 (100 %)
Нітрати: внутрішньовенні пероральні	113 (44,5 %) 98 (38,9 %)	13 (54,2 %) 13 (54,2 %)	15 (62,5 %) 12 (50,0 %)
іАПФ	210 (82,7%)	20 (83,3 %)	20 (83,3 %)
Блокатори рецепторів АТІІ	18 (7,1 %)	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)
Дезагреганти: аспірин антагоністи АДФ рецепторів, в т.ч. – тікагрелор	226 (89 %) 234 (92,1%) 10 (3,9%)	21 (87,5 %) 23 (95,8 %) 0	20 (83,3 %) 22 (91,7 %) 0
Статини	181 (71,3 %)	16 (66,7 %)	16 (66,7 %)
Гепарин нефракціонований Гепарини низькомолекулярні	254 (100 %) 197 (77,6%)	24 (100 %) 19 (79,2 %)	24 (100 %) 16 (66,7 %)
Антагоністи альдостерона	88 (34,6%)	5 (20,8 %)	5 (20,8 %)

Продовження табл. 6.2

Показник	Загальна група (N=254)	Кверцетин (N=24)	Контроль (N=24)
Діуретики	36 (14,2%)	5 (20,8 %)	5 (20,8 %)
Гіпоглікемічні препарати	22 (8,7%)	2 (8,3 %)	2 (8,3 %)

Примітка: * - достовірних розбіжностей між групами немає ($p > 0,05$)

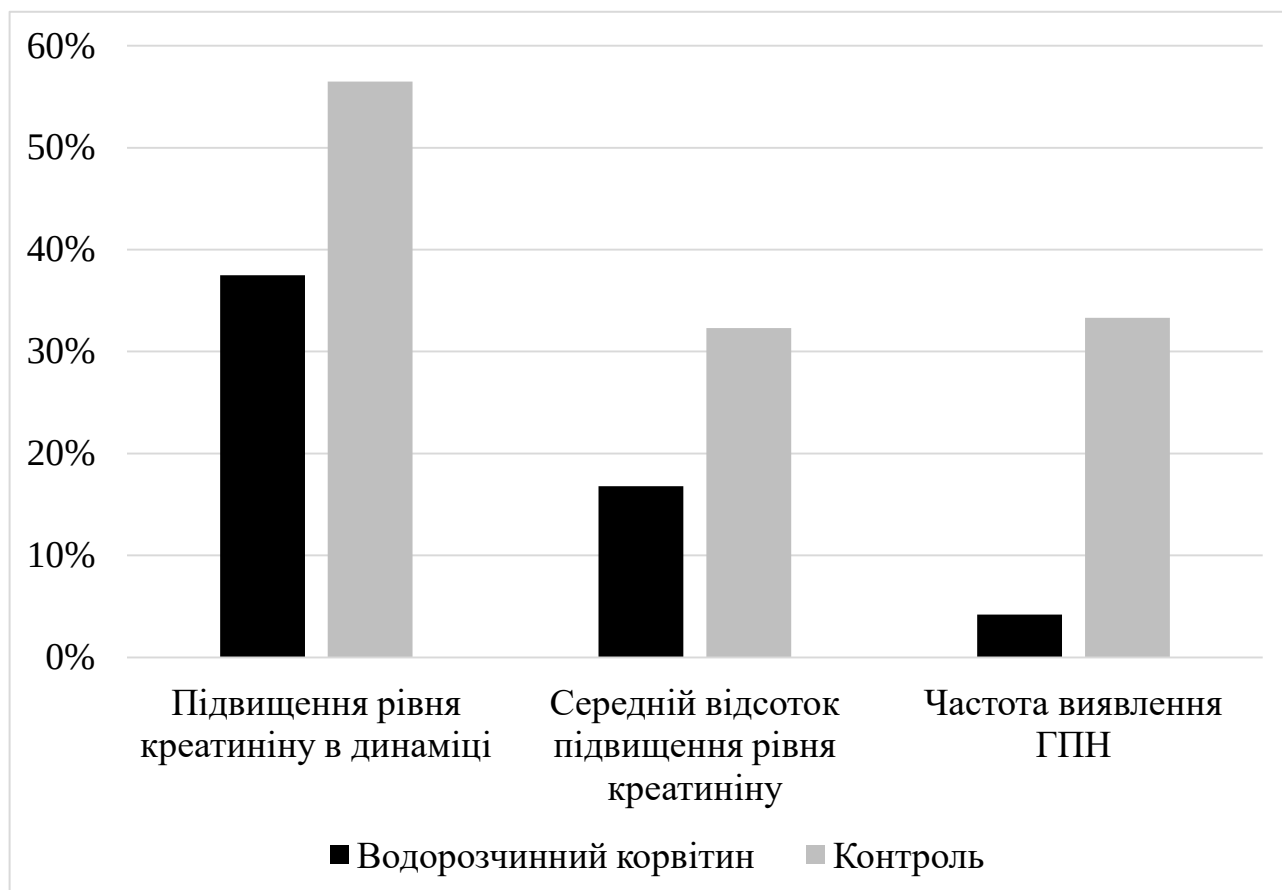
Аналіз даних клінічного перебігу перших 7 діб ГІМ включав оцінку частоти виявлення у хворих різних груп таких негеморрагічних ускладнень: персистуюча більше 3 діб гостра лівошлуночкова недостатності, яку враховували відповідно до класифікації Killip (клас II), формування гострої аневризми ЛШ за даними ехокардіографії, наявність клінічних проявів міокардіальної ішемії (відновлення ангінозних болів в період після проведення реперфузійної терапії, розвиток стійкої постінфарктної стенокардії та / або рецидива інфаркту міокарда), а також інших нелетальних ускладнень (госпітальна пневмонія, внутрішньопорожнинне тромбоутворення, розвиток гострого перикардиту, синдром Дресслера). Геморагічними ускладненнями вважали як випадки клінічної кровотечі (з місця пункції при проведенні ЧКВ, шлунково-кишкової), так і випадки зниження в динаміці рівня гемоглобіну на ≥ 30 г/л. Випадки розвитку тромбоемболії легеневої артерії, гострого порушення мозкового кровообігу, розривів міокарда/гострої клапанної дисфункції в групах були відсутні.

Згідно з даними серійного аналізу рівня креатиніну крові, підвищення рівня креатиніну від вихідного спостерігалось в 37,5% випадків в групі водорозчинний кверцетину і в 56,5% випадків в контрольній групі ($p > 0,05$). При цьому у пацієнтів, у яких було відмічено підвищення рівня креатиніну, середній відсоток такого зростання від вихідного рівня в групі водорозчинний кверцетину був дещо нижчим ($16,8 \pm 2,7\%$ проти $32,3 \pm 6,0\%$ в групі контролю, $p < 0,05$). У той же час, частота виявлення ГПН в групі водорозчинний

кверцетину була достовірно нижче, ніж в групі контролю (4,2% проти 33,3%, $p < 0,05$, Рис. 6.4.)

Рисунок 6.4.

Динаміка ниркової функції у хворих досліджуваних груп



При аналізі показників клінічного перебігу госпітального періоду ГІМ, було виявлено, що, при рівній частоті геморагічних ускладнень (4,2% в групі водорозчинного кверцетину проти 4,2% в групі контролю, $p > 0,05$), спостерігалася тенденція до меншої кількості негеморагічних ускладнень, пов'язаних з ГІМ, у хворих групи кверцетину (29,2% проти 58,3% у контрольній групі, $p = 0,08$). І хоча відмінність між групами за кількістю пацієнтів з ускладненим перебігом ГІМ не досягла діагностичної значущості (33,3% в групі кверцетину проти 58,3% в групі контролю, $p > 0,05$), але кумулятивна кількість клінічних подій госпітального періоду в групах достовірно відрізнялося (11/24 або 45,8% в групі водорозчинний кверцетину і 20/24 або

83,3% в групі контролю, $p < 0,05$). При цьому відмінність за окремими категоріями клінічних подій не досягала самостійної статистичної значущості зважаючи на мале число пацієнтів в аналізі [173] (табл. 6.3).

Таблиця 6.3.

**Частота негеморагічних ускладнень, пов'язаних з ГІМ, у хворих
досліджуваних груп**

Негеморагічні події	Кверцетин	Контроль	p
<i>Возвратна ішемія/рецидив ГІМ</i>	2 (8,3%)	3 (12,5%)	
Гостра аневризма ЛШ	2 (8,3%)	4 (16,7%)	
ШЕС (Lown II і вище)	2 (8,3%)	6 (25,0%)	<0,1
Персистуюча ГЛШН	1 (4,2%)	3 (12,5%)	
Інші	4 (16,7%)	4 (16,7%)	
Всього	11 (45,8%)	20 (83,3%)	<0,01

Таким чином, в роботі були отримані дані про більш низьку частоту розвитку ПФН у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST на тлі лікування ін'єкційною формою водорозчинного кверцетину. В експериментальній моделі ішемії/реперфузії показано, що активація 5-ЛОГ у відповідь на подібний вплив призводить до більш вираженої запальної відповіді (лейкоцитарна інфільтрація, продукція молекул адгезії), пошкодження (згідно біохімічним маркерам) і погіршення функції (зниження ШКФ) нирок, причому блокування 5-ЛОГ значно знижувало вираженість цих наслідків гострого пошкодження нирок [115]. Існують клінічні дані, що підтверджують прозапальний (як прямий - внаслідок хемотоксичного / осмотичного пошкодження ниркового ендотелію самим агентом, так і опосередкований гострою ішемією тубулярної системи нирок, викликаній вазоспазмом у відповідь на індуковане рентген-контрастними речовинами вивільнення відповідних субстанцій) і

проапоптотичний вплив рентген-контрастних речовина (збільшується зі зниженням діурезу і рН сечі) на нирки з подальшим погіршенням їх функції [112,174]. Зокрема, у пацієнтів, у яких спостерігався розвиток ГПН після введення контрасту, відзначалися достовірно більш високі значення СРБ на другу добу (22,5мг/л проти 9 мг/л у групі без ГПН, $p < 0,01$) [175]. У зв'язку з цим використання протизапального потенціалу кверцетину, заснованого на блокаді 5-ЛОГ, є цілком обґрунтованим, що і підтверджують результати даної роботи.

Інші можливі нефропротективні механізми дії кверцетину в умовах гострої ішемії нирок включають: а) пригнічення ядерного фактора κB , б) модулювання активності NO-синтази і стимуляцію ендотелійзалежної вазодилатації, в) вплив на метаболізм нейтрофілів, г) preconditionування з придушенням механізмів розвитку апоптозу, оксидативного стресу та імунної дисфункції [176,177,178,179,180,185]. Зокрема, антиоксидантний ефект внутрішньовенної форми кверцетину обумовлений більшою мірою активністю його метильованих метаболітів: 3'-О-метил (ізорамнетін) і 4'-О-метил (тамаріксетін) кверцетин, що утворюють низькотоксичні з'єднання при зв'язуванні супероксид-аніону та інших активних форм кисню в присутності глутатіону [181,182], при цьому щодо цитотоксичності нативна форма кверцетину із переважно прооксидантною, проапоптотичною і мутагенною активністю становить лише близько 2% від загальної плазмової концентрації цього флавоноїду, а той факт, що метильовані катехол-О-метилтрансферазою форми кверцетину в меншій мірі піддаються подальшому метаболізму в печінці і в значному обсязі виводяться через нирки, дозволяє припустити, що концентрація лікарської речовини в петлі Генле (особливо в дистальній її частині) достатня для надання адитивного ефекту *in situ* [183].

Висновки:

1. Встановлено, що частота виявлення ГПН в групі хворих з ГКС з елевацією сегмента ST на тлі лікування ін'єкційною формою кверцетину, була достовірно нижче, ніж в групі контролю (4,2% проти 33,3%, $p < 0,05$).
2. 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, $p > 0,05$), спостерігалася тенденція до меншої кількості негеморагічних ускладнень, пов'язаних з ГІМ, у хворих групи кверцетину (29,2% проти 58,3% у контрольній групі, $p = 0,08$).
3. І хоча відмінність між групами за кількістю пацієнтів з ускладненим перебігом ГІМ не досягла діагностичної значущості (33,3% в групі кверцетину проти 58,3% в групі контролю, $p = 0,15$), але кумулятивне кількість клінічних подій госпітального періоду в групах достовірно відрізнялося (11/24 або 45,8% в групі водорозчинний кверцетину і 20/24 або 91,7% в групі контролю, $p < 0,01$).
4. Визначення рівня мікроРНК є новим перспективним методом оцінки активності патофізіологічних процесів, в тому числі при кардіоваскулярній патології.
5. Частота виявлення зміни експресії некодуючих мікроРНК при ГКС зумовлена субстратом дослідження (плазма крові або клітини периферичної крові).
6. Результати дослідження відображають потенційну клінічну значимість визначення підвищеного рівня моонуклерної мікроРНК-155 в ранній діагностиці ураження нирок при ГІМ

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

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 (108):63-70.

(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Суттєвий вплив на перебіг ГКС мають супутні захворювання, серед яких окремо виділено ураження нирок [10]. Проте розповсюдженість ДН та її прогностичне значення у хворих на ГКС залишаються недостатньо визначеними. Попри окремі дані, що терапія спрямована на покращення і підтримку функції нирок може поліпшити прогноз хворих на ГКС, порівняльні дослідження щодо впливу на функцію нирок препаратів, рекомендованих для лікування хворих на ГКС практично відсутні і залишаються актуальним питанням сучасної терапії хворих.

Метою проведення дослідження було вдосконалення підходів до ведення хворих із ГІМ шляхом покращення діагностики дисфункції нирок, вивчення її клініко-прогностичної ролі та можливостей терапевтичної корекції.

Критеріями включення у дослідження були: 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. Критеріями виключення були: раніше відоме захворювання нирок, ШКФ менше 45 мл/хв/1,73м² у першу добу ГІМ, ГЛШН III-IV клас за Killip, ХСН ІІБ-III стадії, неконтрольована артеріальна гіпертензія, важка супутня патологія.

На першому етапі роботи проведено ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів з ГКС та елевацією сегменту ST на електрокардіограмі, 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±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.

В залежності від ШКФ на момент госпіталізації було сформовано 2 групи хворих: ІА група – 335 осіб зі зниженою ШКФ 45-89 мл/хв/1,73 м², ІБ група – 132 особи з нормальною ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м². 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 – ПА та ІБ. До ПА групи увійшло 98 хворих із зниженням ШКФ на 20% та більше впродовж 7 діб госпітального періоду, ІБ групу склали 369 пацієнтів без зниження ШКФ.

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% ПА групи хворих, які мали нормальний початковий рівень ШКФ (середній

рівень склав $99 \pm 2,3$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$). Відмічено, що ПА та ПБ 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 ПА 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, $p < 0,05$), у порівнянні з ПБ групою.

Отримані дані демонструють необхідність постійного динамічного контролю ШКФ у хворих на ГІМ, адже, навіть, невелике її зниження негативно впливає на результати віддаленого спостереження. Також відкритим залишилось питання розуміння патогенетичних механізмів погіршення функції нирок у відносно стабільних хворих на ГІМ без виражених порушень гемодинаміки, вплив цього факту на тривалий прогноз та можливості терапевтичних впливів на дану когорту пацієнтів.

У зв'язку з цим завданням наступної частини роботи було встановлення можливих клініко-патогенетичних механізмів погіршення функції нирок у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST упродовж перших 7 діб госпітального спостереження. Для цього 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.

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 реваскуляризації (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 ГКС 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 ГКС 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 І 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 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 ІІ 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.

Особливістю дослідження є те, що воно було проведено у гемодинамічно стабільних хворих на ГІМ із зубцем Q з практично 100% відновленням кровотоку у 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. Отримані в даній роботі результати дозволяють виділити дисфункцію ендотелію як важливий патогенетичний фактор погіршення функції нирок – гострого кардіо-ренального синдрому у хворих на ГІМ. Проте у виникненні цього синдрому у хворих на ГКС має значення не стільки вихідне значення ШКФ, скільки низький рівень ЕЗВД в 1 добу захворювання (особливо у хворих із збереженою функцією нирок) та погане відновлення функції ендотелію на протязі першого тижня ГІМ (у всіх груп хворих). У роботі отримані ознаки того, що у хворих з погіршенням функцією нирок на тлі нормальної та помірно зниженої ШКФ (1 і 2 групи) має місце персистуюча активація прозапальних процесів, в той час як у хворих із суттєво зниженою її функцією подальше зниження ШКФ не залежить від цих чинників. Результати дослідження можуть свідчити про наявність у стабільних хворих на ГІМ із погіршенням функції нирок у перший тиждень захворювання персистуючого фактора або факторів, які погіршують вазодилатуючу функцію ендотелію. Все це створює палітру можливих комбінацій факторів (гемодинамічних, метаболічних, нейроендокринних,

генетичних та епігенетичних), які впливають на функцію ендотелію і детермінують розвиток гострого кардіо-ренального синдрому із погіршенням функції нирок. Для розробки нових методів попередження цього ускладнення ГІМ і покращення віддаленого прогнозу захворювання необхідні подальші дослідження для виявлення провідних факторів його виникнення.

Виходячи з суперечливих і неоднозначних даних, на даному етапі дослідження 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 моонуклеарах та тромбоцитах. У плазмі крові хворих з ГІМ мікроРНК -208а, -210 визначалися на дуже низькому рівні, а у частини хворих були нижче рівня детекції. У плазмі крові хворих в перші години ГІМ проведено аналіз тільки наступних мікроРНК -1, -155, -499.

В плазмі крові рівень мікроРНК-1 на 1 добу ГІМ суттєво не змінювався у порівнянні з контрольною групою, на 7 добу ГІМ спостерігалось достовірне підвищення рівня мікроРНК-1 в 4 рази в порівнянні з контролем ($4,05 \pm 1,58$ проти $1,00 \pm 0,42$, $p > 0,05$) та в 5.1 рази ($4,05 \pm 1,58$ проти $0,80 \pm 0,31$, $p < 0,05$) у порівнянні з 1 добою ГІМ. Рівень мікроРНК-499 підвищувався в плазмі крові на 7 добу ГІМ.

Рівень мікроРНК-155 в плазмі крові хворих на ГІМ був у 4,7 рази меншим у порівнянні з контрольною групою ($2,70 \pm 0,78$ проти $12,82 \pm 2,72$, $p < 0,05$). На 7 добу ГІМ рівень мікроРНК-155 також збільшувався в 3,1 рази у порівнянні з контролем ($12,82 \pm 2,72$ проти $40,01 \pm 15,2$, $p > 0,05$) і в 15 разів ($40,01 \pm 15,2$ проти $2,70 \pm 0,78$, $p < 0,05$) у порівнянні з 1 добою захворювання. Рівень мікроРНК-499 підвищувався в плазмі крові на 7 добу порівняно з контрольною групою та 1 добою ГІМ ($146,2 \pm 31,89$ проти $37,44 \pm 16,92$ та $36,08 \pm 21,7$ відповідно, $p < 0,05$).

В ізольованих тромбоцитах найбільші зміни стосувалися мікроРНК-1, так її рівень був в 4,2 рази нижчим в контрольній групі в порівнянні з групою хворих на ГІМ на 1 добу захворювання ($24,75 \pm 10,44$ проти $105,07 \pm 28,46$,

відповідно, $p < 0,05$), в подальшому знижуючись до рівня контрольної групи на 7 добу ГІМ ($25,62 \pm 5,47$, $p > 0,05$ у порівнянні з 1 добою ГІМ). Вміст інших мікроРНК, що визначався в ізольованих тромбоцитах не мав достовірної значущості. В мононуклеарах крові хворих на ГІМ в перші години та на 7 добу захворювання відмічалися найбільш значимі зміни рівня мікроРНК у порівнянні з контрольною групою. Вміст мікроРНК-1 в ізольованих мононуклеарах хворих на ГІМ був в 32,2 раза вище у порівнянні з контрольною групою у перші години захворювання ($0,08 \pm 0,05$ проти $2,27 \pm 0,91$, $p > 0,05$). На 7 добу ГІМ рівень мікроРНК-1 залишався на досить високому рівні (в 15 разів вище) у порівнянні з контрольною групою ($0,08 \pm 0,05$ проти $1,21 \pm 0,39$, $p < 0,05$). Найбільш значущі достовірні відмінності реєструвалися при вимірюванні рівня мікроРНК-155. Так, в ізольованих мононуклеарах хворих на ГІМ у перші години захворювання рівень мікроРНК-155 підвищувався в 16,9 разів у порівнянні з контрольною групою ($37,18 \pm 11,49$ проти $2,20 \pm 0,78$, відповідно, $p < 0,05$). На 7 добу ГІМ спостерігалось, ще більш значиме підвищення рівня мікроРНК-155 в ізольованих мононуклеарах в 260 разів у порівнянні з контрольною групою та в 15 разів у порівнянні з 1 добою ГІМ ($573,84 \pm 120,05$ проти $2,20 \pm 0,78$, $p < 0,05$ та $573,84 \pm 120,05$ проти $37,18 \pm 11,49$, $p < 0,05$, відповідно).

Рівень мікроРНК-208а знаходився на дуже низькому рівні та, практично, не відрізнявся в контрольній групі та у перші години хворих на ГІМ ($0,013 \pm 0,004$ против $0,015 \pm 0,004$, $p > 0,05$). На 7 добу ГІМ реєструвалося підвищення рівня мікроРНК-208а в 19 раз у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) та в 9,5 разів у порівнянні з рівнем у перші години ГІМ ($p < 0,05$).

Рівень мікроРНК-210 у хворих в перші години ГІМ був в 9 разів вищим у порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$), подібна тенденція спостерігалася також і на 7 добу ГІМ ($p > 0,05$). При вимірюванні рівня мікроРНК-499 було виявлено його збільшення в 5,7 разів в перші години ГІМ у порівнянні з контрольною групою ($43,77 \pm 17,39$ проти $7,59 \pm 2,2$, відповідно, $p > 0,08$). На 7

добу ГІМ відмічалось зниження рівня мікроРНК-499 до значень наближеними до контрольної групи ($p=0,06$).

При аналізі отриманих даних в плазмі крові ми не виявили очікуваного підвищення “кардіоспецифічних” мікроРНК-1, а рівень мікроРНК -208a знаходився навіть нижче рівня детекції, також як і рівень мікроРНК-210. У той же час, у зв'язку з великим діапазоном значень достовірних змін в порівнянні з групою контролю в рівні мікроРНК-499 не спостерігалось. Слід зазначити, що рівень мікроРНК-155 в перші години ГКС в плазмі крові був достовірно нижче, ніж у контрольній групі (в 4,74 рази, $p=0,0001$) [158,159].

Таким чином, найбільш показовими є дані щодо коливань рівня мікроРНК -155 в плазмі крові, що не узгоджується з результатами отриманими Matsumoto S et al. [160], які оцінювали рівень мікроРНК не в плазмі, а в сироватці крові. Згідно з даними японських вчених, рівень мікроРНК-155 підвищувався при ГІМ і асоціювався зі збільшенням ризику серцево-судинної смерті протягом року після ГІМ, звертає на себе увагу, той факт, що 70% хворих в дослідженні були госпіталізовані в межах 24 годин від появи симптомів ГІМ. МікроРНК-155 відносять до регуляторів неспецифічної імунної відповіді, а гостра запальна реакція, як відомо, є однією з патогенетичних ланок ГКС. Згідно з даними словенських вчених, які визначали рівень даної мікроРНК в аутопсичному матеріалі міокарда хворих з ГІМ, її рівень значно підвищується при ГІМ, причому найбільшою мірою у хворих без розриву міокарда [161]. Таким чином, можна припустити, що зниження рівня мікроРНК-155 в перші години ГКС в плазмі крові може свідчити про активацію імунної відповіді, гострої запальної реакції за рахунок підвищення експресії генів, що знаходяться під контролем цієї мікроРНК. Також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мікроРНК-155 в плазмі крові хворих і рівнем С-реактивного протеїну в перші години ГКС ($r=0,65$, $P=0,006$).

При дослідженні зміни рівня мікроРНК в тромбоцитах ми звернули увагу на значно вищий рівень мікроРНК в ізольованих клітинах у порівнянні з плазмою крові. В цілому це дозволяє припустити, що визначення рівня

мікроРНК при ГІМ доцільніше проводити в ізольованих клітинах крові, збільшуючи надійність та чутливість аналізу. Достовірні зміни в ізольованих тромбоцитах спостерігалися тільки в рівні мікроРНК-1, який підвищувався при розвитку ГКС в 4,5 рази в порівнянні з контролем і в 100 разів перевищував зміст цієї мікроРНК в плазмі крові хворих в перші години ГКС. Як відомо, мікроРНК-1 є домінуючою серед “кардіоспецифічних” мікроРНК (рівень експресії перевищує 40% від всіх мікроРНК клітин серця) і природно припускати, що некроз кардіоміоцитів при ішемії буде приводити до виходу мікроРНК-1 в циркулюючу кров, проте, за нашими даними, її вміст в плазмі крові в 100 разів менше, ніж в тромбоцитах. При цьому слід зробити поправку на значну кількість ізольованих клітин, що були використані для виділення РНК (від 10 до 140×10^6 /мл). Опосередковано цей факт може свідчити про те, що мікроРНК з плазми крові надходить в тромбоцити і таким чином виснажує її запаси в плазмі крові. Біологічний сенс цього явища залишається неясним, чи може впливати мікроРНК-1 на експресію генів в тромбоцитах також невідомо, проте діагностична перевагу визначення рівня цієї мікроРНК в тромбоцитах при ГІМ представляється нам безсумнівним. Також низький рівень досліджуваних мікроРНК в плазмі крові може бути пов'язаний з застосуванням гепарину та його похідних (НМГ, пентасакхаридів) в ранні терміни ОКС, ще на догоспітальному етапі [162]. У подібній ситуації найбільш стійким і тому діагностично значущим може бути внутрішньоклітинний пул мікроРНК. Але і тоді залишається відкритим питання про природу підвищення вмісту внутрішньоклітинних мікроРНК-1. Аналогічне збільшення вмісту в тромбоцитах у порівнянні з плазмою отримано для мікроРНК-155 (2,70 в плазмі і 226,5 в тромбоцитах). При цьому мала місце зворотна картина, коли “кардіоспецифічна” мікроРНК-499, лише незначно представлена в плазмі крові хворих в перші години ГІМ ($36,08 \pm 21,7$ проти $37,4 \pm 16,9$ в контролі, $P = 0,84$), в тромбоцитах містилася ще в менших кількостях ($43,8$ проти $7,6$ в контролі, $p = 0,08$). Це може служити спростуванням концепції транспорту цієї мікроРНК з міокарда при його пошкодженні до клітини крові. Хоча подібний механізм не

виключений для інших мікроРНК. Слід зазначити, що такі мікроРНК, як -208 і -210, практично не детектувалися в плазмі крові хворих ГІМ, в тромбоцитах виявлялися, але в мінімальних концентраціях та достовірно не відрізнялися від контрольних значень.

Найбільш цікаві дані отримані при визначенні рівня мікроРНК в мононуклеарах крові. Перш за все, слід вказати на більш високий рівень практично всіх досліджених мікроРНК в цих клітинах, що частково пояснюється виділенням (ізоляцією) значної кількості мононуклеарів з периферичної крові (від 0,42 до 9,0 $\times 10^6$ /мл). Найбільш значущі, але недостовірні через великий діапазон показників, підвищення мікроРНК в мононуклеарах крові хворих в ранні терміни ГІМ в порівнянні з групою контролю спостерігалися для мікроРНК-1 ($2,27 \pm 0,9$ проти $0,08 \pm 0,05$ в контролі, $p=0,1$), мікроРНК-210 ($128,5 \pm 47,4$ проти $58,1 \pm 17,7$ в контролі, $P = 0,29$) мікроРНК-499 ($44,2 \pm 17,3$ проти $27,5 \pm 10,9$ в контролі, $p=0,43$). Для мікроРНК -208а відзначені найнижчі значення, як в мононуклеарах ($0,015 \pm 0,0049$), так і в тромбоцитах ($0,12 \pm 0,06$). Це не дозволяє розглядати зазначені мікроРНК в якості діагностично значущих маркерів пошкодження міокарда на ранніх стадіях розвитку ГІМ.

Єдина з досліджуваних мікроРНК, вміст якої був статистично значущо вищим в порівнянні з контролем в ізольованих мононуклеарах, була мікроРНК-155 ($37,2 \pm 11,4$ проти $2,21 \pm 0,78$ в контролі, $p < 0,05$). При цьому відзначалася зворотна залежність - її низький вміст в плазмі крові (достовірне зниження в порівнянні з контролем) в перші години розвитку ГІМ поєднувалося з підвищеним вмістом даної мікроРНК в тромбоцитах і мононуклеарах крові. Даний факт потребує уточнення - чи є підвищення цієї мікроРНК в клітинах результатом її внутрішньоклітинного утворення і дозрівання або етапом захоплення з плазми для подальшого метаболізму. На нашу думку висловлене припущення можна в майбутньому верифікувати за фактом виявлення в клітинах “незрілих” форм мікроРНК, що дозволить визначити можливі механізми транспорту некодуючих РНК в плазмі крові, ізольованих

тромбоцитах і мононуклеарах, а також дослідити додаткову роль клітин крові в якості регулятора біологічних процесів при пошкодженні тканин. Зниження рівня мікроРНК-155 в плазмі крові хворих з ГІМ спостерігалось в дослідженні R. Yao і співавт., за даними дослідників рівень мікроРНК-155 в плазмі крові тісно корелював з рівнем цієї ж мікроРНК в мононуклеарах периферичної крові (які включають моноцити), що не знайшло підтвердження в нашому дослідженні [163]. Відомо, що мікроРНК-155 бере участь в патогенезі атеросклерозу, перешкоджає синтезу білка, що пригнічує запальну реакцію, таким чином, сприяє прогресуванню процесу. Однак, згідно з даними, отриманими Yuanyuan Wei в експерименті, сама по собі miR-155 не може служити ініціатором запалення, її індукує інша мікроРНК-342-5p, яка постійно продукується макрофагами, а рівень її експресії зростає при запаленні. Результати німецьких вчених ставлять під сумнів прямий зв'язок між активацією запального процесу і рівнем мікроРНК-155 [164]. В іншому експериментальному дослідженні продемонстрований зв'язок низької концентрації мікроРНК-155 з прогресуванням атеросклерозу, а також дестабілізацією атеросклеротичної бляшки [165]. Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що у хворих на ГІМ в ранні терміни захворювання має місце найбільш значуща зміна рівня мікроРНК-155 в клітинах крові, що може розглядатися у якості нового перспективного маркера системної відповіді на ушкодження та, можливо, бути прогностичним фактором ускладнень ГІМ.

Зважаючи на відомий позитивний ефект застосування розчинної форми кверцетину на віддалений прогноз у пацієнтів з ГІМ [170, 188], було поставлено задачу перевірити, чи впливає розчинна форма кверцетину на функцію нирок у пацієнтів з ГІМ та чи має вона здатність попереджати розвиток ренальної дисфункції, спровокованої ГІМ. Відомо, що у механізмах ПФН задіяний цілий ряд мікроРНК, тому ми перевірили, чи впливає розчинна форма кверцетину на рівень досліджуваних мікроРНК.

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 діб після розвитку ГІМ у частини пацієнтів розвинулась ДН, в той час як в інших показники функції нирок залишилась в межах норми. Серед хворих групи 1 ПФН спостерігалась лише у 6 із 20 (30,0%), а у групі 2 у 8 із 12 (66,7%) осіб.

Всі задіяні у цьому дослідженні пацієнти не мали ДН в анамнезі, а при надходженні до стаціонару їх показники функції нирок були в межах норми. Через 7 діб після розвитку ГІМ у частини пацієнтів розвинулась ДН, в той час як в інших показники функції нирок залишилась в межах норми. Серед хворих групи 1 ПФН спостерігалась у 8 з 12 (66,7%) осіб, а у групі 2 лише у 6 з 20 (30,0%) осіб.

На 1 добу ГІМ ШКФ не відрізнялася у групах 1 та 2 ($p > 0,05$). На 7му добу у групі 1 спостерігається зниження ШКФ ($p > 0,05$), в той час як у групі 2 навпаки ШКФ навіть підвищувалася ($p < 0,05$).

Це свідчить на користь того, що застосування розчинної форми кверцетину має нефропротекторний ефект, однак механізми цього явища до кінця невідомі. Для збереження функції нирок надзвичайно важливе підтримання нормального функціонування ендотелію, отже на наступному етапі ми визначили ЕЗВД у хворих обох груп

З огляду на те, що мікроРНК-155 бере участь у системній відповіді на ушкодження, зокрема при ГІМ та задіяна у розвитку ДН [171], ми припускаємо, що мікроРНК-155 може бути інформативним фактором предикції дисфункції нирок при ГІМ, а можливо і опосередковувати вплив водорозчинної форми кверцетину. Для з'ясування цього ми визначили її рівень у мононуклеарах хворих обох груп на 1-у і 7-у добу, побудували лінійні та логістичні моделі для визначення асоціації рівня мікроРНК та ниркової дисфункції.

При надходженні пацієнтів до стаціонару рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах не відрізнявся між групою 1 та групою 2. На 7-му добу у мононуклеарах пацієнтів групи 2 спостерігалось значне підвищення рівня

мікроРНК-155 в 12 разів ($p < 0,05$), в той час як у групі 1 такого підвищення не спостерігалось [172].

Ці результати дозволили нам зробити висновок, що застосування розчинної форми кверцетину модулює рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах. Для з'ясування питання чи можливе використання мікроРНК-155 для прогнозування параметрів функції нирок ми побудували лінійні моделі для ШКФ на 7 добу, що включали рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах, тромбоцитах та плазмі крові. За допомогою порівняння моделей було виявлено, що рівень мікроРНК-155 у мононуклеарах на першу добу є найінформативнішим позитивним предиктором ШКФ на 7-му добу (коефіцієнт регресії 21,75, $p = 0,008$).

На 7-му добу кореляція між рівнем мікроРНК-155 у мононуклеарах та ШКФ була позитивною (ρ Спірмена = 0,69).

У пацієнтів із ГІМ, у яких приріст рівня мікроРНК-155 у мононуклеарах упродовж 7 діб склав 4 та більше разів, спостерігалась менша частота виникнення дисфункції нирок (4 з 16 – 25,0%), ніж у тих пацієнтів, в кого приріст мікроРНК-155 у мононуклеарах був менш виразним (10 з 15 – 66,7%) ($p = 0,02$).

Отже, мікроРНК-155 у циркулюючих мононуклеарах крові асоціювалась з ренопротекторним впливом розчинної форми кверцетину у пацієнтів із ГІМ та може бути одним з механізмів ренопротекторного ефекту водорозчинного кверцетину.

На наступному етапі дослідження водорозчинного кверцетину з бази даних пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST, що була використана на першому етапі роботи (467 пацієнтів), відібрано 254 хворих щодо яких були наявні дані по 10 клінічним критеріям (вік, стать, вага, передня локалізація ГІМ, паління, призначення інгібіторів АПФ, статинів, ентеросорбентів, антагоністів альдостерону). В дослідження включено 212 чоловіків і 42 жінки у віці від 21 до 78 років (середній вік $54,4 \pm 0,7$ років).

Надалі за допомогою автоматизованого алгоритму підбору співставних пар випадків на основі статистичного пакету "Microsoft Excel" із загальної когорти були відібрані 2 групи пацієнтів (в співвідношенні 1:1) по 24 хворих. Хворим 1 групи в ранні терміни захворювання (при надходженні до стаціонару) призначалася внутрішньовенна інфузія ін'єкційної форми кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів), групу контролю склали 24 пацієнта другої групи, які не отримували досліджуваної терапії. При автоматизованому відборі враховувалася порівнянність по 10 вищезазначеним клінічним критеріям. Наближення при співставленні кількісних показників становило 1 сигму для варіаційного ряду даного показника у вихідній групі.

Крім того, групи були рівні по частоті ЦД, застійної СН, тривалості больового синдрому на 1 добу ГІМ і співставні щодо низки анамнестичних і вихідних клініко-інструментальних ознак, а також репрезентативні по відношенню до вихідної когорти. Аналіз даних клінічного перебігу перших 7 діб ГІМ включав оцінку частоти виявлення у хворих різних груп таких негеморагічних ускладнень: персистуюча більше 3 діб гостра лівошлуночкова недостатності, яку враховували відповідно до класифікації Killip (клас II), формування гострої аневризми ЛШ за даними ехокардіографії, наявність клінічних проявів міокардальної ішемії (відновлення ангінозних болів в період після проведення реперфузійної терапії, розвиток стійкої постінфарктної стенокардії і / або рецидива інфаркту міокарда), а також інших нелетальних ускладнень (госпітальна пневмонія, внутрішньопорожнинне тромбоутворення, розвиток гострого перикардиту, синдром Дресслера). Геморагічними ускладненнями вважали як випадки клінічної кровотечі (з місця пункції при проведенні ЧКВ, шлунково-кишкової), так і випадки зниження в динаміці рівня гемоглобіну на ≥ 30 г/л. Випадки розвитку тромбоемболії легеневої артерії, гострого порушення мозкового кровообігу, розривів міокарда/гострої клапанної дисфункції в групах були відсутні.

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, $p < 0,05$).

Таким чином, в роботі були отримані дані про більш низьку частоту розвитку ПФН у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST на тлі лікування ін'єкційною формою водорозчинного кверцетину.

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 діб 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Інститут кардіології ім. НД Стражеска АМН України. 2012;54-62.
2. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, Fox K, Hochadel M, Kearney P, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(5):525-9.
3. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I, Decruyenaere J, Hoste EAJ. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis *Cardiorenal Med*. 2016;6:116-128.
4. Brankovic M, Kardys I, van den Berg V, Oemrawsingh R, Asselbergs FW, van der Harst P, et al. Evolution of renal function and predictive value of serial renal assessments among patients with acute coronary syndrome: BIOMArCS study. *Int J Cardiol*. 2019 Jul 17. pii: S0167-5273(19)32246-6.
5. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*. 2008;12(6):R144.
6. Chalikias G, Serif L, Kikas P, Thomaidis A. Long-term impact of acute kidney injury on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiology*. 2019 May;283:64-65.
7. Mann JE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):629-36.
8. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients

presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.

9. Пархоменко АН. Патофізіологія гострого тромбоза в венечних артеріях серця: представлення о патогенезі гострого коронарного синдрому. *Укр кардіол журнал*. 2000;3:4–14.

10. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: ТОВ «Моріон»; 2018. 223 с.

11. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Piñero G, Avezum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003 Sep;89(9):1003-8.

12. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034-47.

13. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999 Dec;56(6):2214-9.

14. Gitt AK, Zahn R, Zeymer U. Risk–treatment–paradox and high mortality in STEMI with impaired renal function in clinical practice in Europe: Lessons from the Euro Heart Survey ACS Registry. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(1).

15. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008 May 12;168(9):987-95.

16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.

17. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc.* 2005 Oct;80(10):1270-7.
18. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 23;55(12):1266-73.
19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
20. Montalescot G, Silvain J. Ticagrelor in the Renal Dysfunction Subgroup: Subjugated or Substantiated? *Circulation.* 2010 Sep 14;122(11):1049-52.
21. Lee SH, Kim YJ, Kim W, Park JS, Shin DG, Hur SH, et al. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Circ J.* 2008 Sep;72(9):1410-8.
22. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare Patients with Cardiovascular Disease Have a High Prevalence of Chronic Kidney Disease and a High Rate of Progression to End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1912-9.
23. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1285-95.

24. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):412-20.
25. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2809-16.
26. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1535-43.
27. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med*. 2010 May 24;170(10):888-95.
28. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, Mukherjee D, Otten RF, LaBounty TM, et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Apr 1;99(7):939-42.
29. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ. Стан ниркової функції в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від клінічних показників та параметрів гемодинаміки. *Укр кардіол журнал*. 2018;5:22-28.
30. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004 Mar;13(2):163-70.

31. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med*. 1988 Oct 27;319(17):1127-34.
32. Berbari AE, Mancina G, editors. *Cardiorenal Syndrome. Mechanisms, Risk and Treatment*. Milano: Springer Milan; 2010:235–244.
33. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA, et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*. 1994 Jun;93(6):2431-7.
34. Сіренко ЮМ. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії. *Укр кардіол журн*. 1997;2:23-27.
35. Ruilope L. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2001 Jun;14(6 Pt 2):213S-217S.
36. Тащук ВК, Полянська ОС, Гулага ОІ. Вплив альдостерону на маркери колагеноутворення у хворих на інфаркт міокарда при нирковій дисфункції. *Запорожский медицинский журнал*. 2018 Серп;20(4):109.
37. Amin JK, Xiao L, Pimental DR, Pagano PJ, Singh K, Sawyer DB, et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2001 Jan;33(1):131-9.
38. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010 Oct 9;411(19-20):1412-20.
39. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M, Martin PY. Vasopressin release, water channels, and vasopressin antagonism in cardiac failure, cirrhosis, and pregnancy. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998 Sep-Oct;110(5):407-11.
40. Dillingham M, Anderson R. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science*. 1986 Mar 28;231(4745):1572-3.

41. Sonnenberg H, Honrath U, Chong C, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol.* 1986 Jun;250(6 Pt 2):F963-6.
42. Wang T, Giebisch G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 2):F143-9.
43. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J.* 2005 Jan;26(1):11-7.
44. Cachoeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec;(111):S4-9.
45. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1304-13.
46. Пархоменко ОМ, Гур'єва ОС. Дисфункція нирок як маркер несприятливого перебігу інфаркту міокарда. *Серце та судини.* 2008;3:51-59.
47. Міщенко ЛА. Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу. *Укр кардіол журнал.* 2015;4:47-52.
48. Miyata T, Maeda K, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Oxidation conspires with glycation to generate noxious advanced glycation end products in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Feb;12(2):255-8.
49. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001 Feb;59(2):407-14.

50. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990 Jul 26;323(4):236-41.
51. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527-39.
52. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008 May;34(5):957-62.
53. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
54. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
55. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Nov;10(6):785-92.
56. Halpin D, Stevens P, Bakhshi L. Chronic kidney disease in adults in primary and secondary care NICE Guideline. 2008;73.
57. Stevens AL, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
58. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
59. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1597-605.

60. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May;23(5):1569-74.
61. Rossignol P, Cleland JG, Bhandari S, Tala S, Gustafsson F, Fay R, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):271-9.
62. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev*. 2000 Jul;80(3):1107-213.
63. Siew E, Ware L, Ikizler T. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):810-20.
64. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997 Oct 1;45(1):17-23.
65. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov;24(11):3349-54.
66. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2534-43.
67. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1):124-30.
68. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department

measurement of urinary neutrophil gelatinase–associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 3;148(11):810-9.

69. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin–siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia–reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005 Mar;115(3):610-21.

70. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systematic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Mar;19(3):547-58.

71. Roudkenar MH, Halabian R, Ghasemipour Z, Roushandeh AM, Rouhbakhsh M, Nekogoftar M, et al. Neutrophil gelatinase–associated lipocalin acts as a protective factor against H₂O₂ toxicity. *Arch Med Res.* 2008 Aug;39(6):560-6.

72. Portal AJ, McPhail MJ, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010 Nov;16(11):1257-66.

73. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Apr 1;183(7):907-14.

74. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase–associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jan;26(1):136-42.

75. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatius S, et al. Prognostic Utility of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin in Predicting Mortality and Cardiovascular Events in Patients With ST–Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jul 24;60(4):339-45.

76. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR Using Serum Cystatin C Alone and in Combination With Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3,418 Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):395-406.
77. Hsiao PG, Hsieh CA, Yeh CF, Wu HH, Shiu TF, Chen YC, et al. Early prediction of acute kidney injury in patients with acute myocardial. *J Crit Care*. 2012 Oct;27(5):525.e1-7.
78. Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C, Marques JS, Carrilho-Ferreira P, Magalhães A, et al. Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012 May 15;109(10):1431-8.
79. Lekawanvijit S, Kompa AR, Zhang Y, Wang BH, Kelly DJ, Krum H, et al. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 May 1;302(9):H1884-93.
80. Leslie JA, Meldrum KK. The role of interleukin-18 in renal injury. *J Surg Res*. 2008 Mar;145(1):170-5.
81. Kusenda B, Mraz M, Mayer J, Pospisilova S. MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006 Nov;150(2):205-15.
82. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843-54.
83. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):659-66.
84. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Apr 20;119(2):87-95.

85. Yin C, Salloum FN, Kukreja RC. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70. *Circ Res*. 2009 Mar 13;104(5):572-5.
86. Ai J, Zhang R, Li Y, Pu J, Lu Y, Jiao J, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 1;391(1):73-7.
87. Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J, Götberg M, Erlinge D. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. *Cardiology*. 2011;118(4):217-26.
88. Cardin S, Guasch E, Luo X, Naud P, Le Quang K, Shi Y, et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Oct;5(5):1027-35.
89. Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol*. 2011 Sep-Oct;8(5):706-13.
90. Dong S, Cheng Y, Yang J, Li J, Liu X, Wang X, et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction. *J Biol Chem*. 2009 Oct 23;284(43):29514-25.
91. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Nov;51(5):872-5.
92. Brigant B, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, McKay N, Liabeuf S, Pelletier M, et al. Serum microRNAs are altered in various stages of chronic kidney disease: a preliminary study. *Clin Kidney J*. 2017 Feb;10(1):30-37.
93. Xu C, Lu Y, Pan Z, Chu W, Luo X, Lin H, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on

apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2007 Sep 1;120(Pt 17):3045-52.

94. Bostjancic E, Zidar N, Stajer D, Glavac D. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction. *Cardiology.* 2010;115(3):163-9.

95. Babiarz JE, Ravon M, Sridhar S, Ravindran P, Swanson B, Bitter H, et al. Determination of the human cardiomyocyte mRNA and miRNA differentiation network by fine-scale profiling. *Stem Cells Dev.* 2012 Jul 20;21(11):1956-65.

96. Callis TE, Pandya K, Seok HY, Tang RH, Tatsuguchi M, Huang ZP, et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest.* 2009 Sep;119(9):2772-86.

97. Reid G, Kirschner MB, van Zandwijk N. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Nov;80(2):193-208.

98. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010 Dec;3(6):499-506.

99. Kuehbach A, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis. *Circ Res.* 2007 Jul 6;101(1):59-68.

100. Shilo S, Roy S, Khanna S, Sen CK. Evidence for the involvement of miRNA in redox regulated angiogenic response of human microvascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):471-7.

101. Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, Sessa WC. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res.* 2007 Apr 27;100(8):1164-73.

102. Wang S, Aurora AB, Johnson BA, Qi X, McAnally J, Hill JA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008 Aug;15(2):261-71.
103. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008 Aug;15(2):272-84.
104. De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1936-44.
105. Ivan M, Harris AL, Martelli F, Kulshreshtha R. Hypoxia response and microRNAs: no longer two separate worlds. *J Cell Mol Med*. 2008 Sep-Oct;12(5A):1426-31.
106. Hu S, Huang M, Li Z, Jia F, Ghosh Z, Lijkwan MA, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S124-31.
107. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Mar 15;164(6):406-16.
108. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):603-614.
109. Xu Y, Zheng X, Liang B, Gao J, Gu Z. Vitamins for Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Trial Sequential Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018 Oct;18(5):373-386.
110. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017 Jan 6;120(1):229-243.
111. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill NJ. Statins and Cardiovascular Primary Prevention in CKD: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7;10(5):732-9.

112. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 7-14;63(1):71-9.
113. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278.
114. Amin AP, Bach RG, Caruso ML, Kennedy KF, Spertus JA. Association of Variation in Contrast Volume With Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):1007-1012.
115. Patel NS, Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Di Paola R, Sautebin L, Britti D, et al. Reduction of renal ischemia-reperfusion injury in 5-lipoxygenase knockout mice and by the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton. *Mol Pharmacol*. 2004 Aug;66(2):220-7.
116. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):29-37.
117. Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A2 biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009 Feb;23(1):49-59.
118. Francescato HD, Coimbra TM, Costa RS, Bianchi Mde L. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-included acute tubular necrosis. *Kidney Blood Press Res*. 2004 Feb;27(3):148-58.
119. Heung M, Chawla LS. Acute kidney injury: gateway to chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2014 Sep;127(1-4):30-4.
120. Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004 Apr;31(4):244-8.

121. Anwar Y, Sabir JS, Qureshi MI, Saini KS. 5-lipoxygenase: a promising drug target against inflammatory diseases-biochemical and pharmacological regulation. *Curr Drug Targets*. 2014 Apr;15(4):410-22.

122. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan; 39(2):119–177.

123. Хобзей МК, Сіренко ЮМ, Степаненко АВ, Морозов АМ, Амосова КМ, Білецький СВ, та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Наказ Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року.

124. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. Apr 2007;53(4):766-772.

125. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.

126. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan;39(2):257-65.

127. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2285-93.
128. Stevens PE, Levin A. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3:1-150.
129. 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.
130. Llauger L, Jacob J, Miró Ò. Renal function and acute heart failure outcome. *Med Clin (Barc)*. 2018 Oct 12;151(7):281-290.
131. Smykiewicz P, Segiet A1, Keag M1, Żera T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev*. 2018 Oct;175:35-45.
132. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Sep;10(9):493-503.
133. 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.
134. 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.

135. Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ, Іркін ОІ. Порушення функції нирок та віддалений прогноз у хворих на гострий інфаркт міокарда. Укр кардіол журнал. 2015; Додаток1: 115.
136. 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.
137. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. Eur Heart J. 2017; 38(41):3056-3065.
138. Sumaili EK, Krzesinski JM, Zinga CV, Cohen EP, Delanaye P, Munyanga SM, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Kinshasa: results of a pilot study from the Democratic Republic of Congo. Nephrol Dial Transplant. 2009 Jan;24(1):117-22.
139. Vassalotti JA, Li S, McCullough PA, Bakris GL. Kidney early evaluation program: a community-based screening approach to address disparities in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2010 Jan;30(1):66-73.
140. Пархоменко ОМ, Сопко ОО. Роль дисфункції нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда. Клінічна хірургія. 2014;11.2:52-58.
141. Gnanaraj J1, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome. F1000Res. 2016 Aug 31;5.
142. 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.
143. 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.

144. 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. *Укр кардіол журнал*. 2016;6:32-38.

145. Терещенко СН, Ускач ТМ, Рябінина МІ. Современные аспекты кардиоренального синдрома. *Жур. сердечная недостаточность*. 2008;5:226-230.

146. Han J, Lee Y, Yeom KH, Kim YK, Jin H, Kim N. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev*. 2004 Dec 15;18(24):3016–3027.

147. Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. 2004 Feb; 10(2): 185–191.

148. Kim VN. MicroRNA precursors in motion: exportin-5 mediates their nuclear export. *Trends Cell Biol*. 2004; 14:156-159.

149. Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*. 2004 Jan 2;303(5654):95-8.

150. Hutvagner G1, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science*. 2001 Aug 3;293(5531):834-8.

151. Park W, Li J, Song R, Messing J, Chen X. CARPEL FACTORY, a Dicer homolog, and HEN1, a novel protein, act in microRNA metabolism in *Arabidopsis thaliana*. *Curr Biol*. 2002 Sep 3;12(17):1484-95.

152. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*. 2005 Nov 18;123(4):631-40.

153. Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature*. 2000 Mar 16;404(6775):293-6.
154. Salic K, De Windt LJ. MicroRNAs as biomarkers for myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Jun;14(3):193-200.
155. Deddens JC, Colijn JM, Oerlemans MI, Pasterkamp G, Chamuleau SA, Doevendans PA, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Dec;6(6):884-98.
156. Nabiałek E, Wańha W, Kula D, Jadczyk T, Krajewska M, Kowalówka A, et al. Circulating microRNAs (miR-423-5p, miR-208a and miR-1) in acute myocardial infarction and stable coronary heart disease. *Minerva Cardioangiol*. 2013 Dec;61(6):627-37.
157. Long G, Wang F, Duan Q, Chen F, Yang S, Gong W, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction. *Int J Biol Sci*. 2012;8(6):811-8.
158. Пархоменко АН, Досенко В., Сопко АА, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко АА. Содержание некодирующих микроРНК в плазме крови, тромбоцитах и мононуклеарах больных острым инфарктом миокарда. *Український медичний часопис*. 2015;I/II:79-82.
159. 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.
160. Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Mizuno H, Shimizu M, et al. A subset of circulating microRNAs are predictive for cardiac death after discharge for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Oct 19;427(2):280-4.

161. Zidar N, Boštjančič E, Glavač D, Stajer D. MicroRNAs, innate immunity and ventricular rupture in human myocardial infarction. *Dis Markers*. 2011;31(5):259-65.
162. Kaudewitz D, Lee R, Willeit P, McGregor R, Markus HS, Kiechl S, et al. Impact of intravenous heparin on quantification of circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2013 Sep;110(3):609-15.
163. Yao R, Ma Y, Du Y, Liao M, Li H, Liang W, et al. The altered expression of inflammation-related microRNAs with microRNA-155 expression correlates with Th17 differentiation in patients with acute coronary syndrome. *Cell Mol Immunol*. 2011 Nov;8(6):486-95.
164. Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Chan L, Zhu M, Heyll K, Corbalán-Campos J, et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis. *Circulation*. 2013 Apr 16;127(15):1609-19.
165. Donners MM, Wolfs IM, Stöger LJ, van der Vorst EP, Pötgens CC, Heymans S, et al. Hematopoietic miR155 deficiency enhances atherosclerosis and decreases plaque stability in hyperlipidemic mice. *PLoS One*. 2012;7(4):e35877.
166. Fang Y, Ding X, Zhong Y, Zou J, Teng J, Tang Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. *Blood Purif*. 2010 Aug;30(2):120-6.
167. Long TE, Sigurdsson MI, Indridason OS, Sigvaldason K, Sigurdsson GH. Epidemiology of acute kidney injury in a tertiary care university hospital according to the RIFLE criteria. *Laeknabladid*. 2013 Nov;99(11):499-503.
168. Ochs MJ, Suess B, Steinhilber D. 5-lipoxygenase mRNA and protein isoforms. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jan;114(1):78-82.
169. Оспанова ТС. Фармакологічна корекція дисгомеостатичних станів при гломерулонефриті [дисертація]. Харків: 1995. 31 с.

170. Мойбенко АА, Пархоменко АН, Кожухов СН. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST (результаты проспективного рандомизированного открытого исследования). Журн Акад мед наук України. 2003;9(2):361-370.

171. Wang C, Zhang C, Liu L, A X, Chen B, Li 2, Du J. Macrophage-Derived mir-155-Containing Exosomes Suppress Fibroblast Proliferation and Promote Fibroblast Inflammation during Cardiac Injury. Mol Ther. 2017 Jan 4;25(1):192-204.

172. Пархоменко ОМ, Досенко ВС, Сопко ОО, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко ОО. Вміст некодуючих мікроРНК у плазмі крові, тромбоцитах та моноцитах хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Укр кардіол журнал. 2015; Додаток1:116.

173. 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.

174. Burgess WP, Walker PJ. Mechanisms of contrast-induced nephropathy reduction for saline (NaCl) and sodium bicarbonate (NaHCO₃). Biomed Res Int. 2014 Apr;2014:510385.

175. Patti G, Ricottini E, Nusca A, Colonna G, Pasceri V, D'Ambrosio A, et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty - contrast-induced nephropathy] trial. Am J Cardiol. 2011 Jul 1;108(1):1-7.

176. Лапшина ЛА, Золотайкина ВИ. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции. *Международный медицинский журнал*. 2009; 15(3):45-51.
177. Al-Shalmani S, Suri S, Hughes D. Quercetin and its principal metabolites, but not myricetin, oppose lipopolysaccharide-induced hyporesponsiveness of the porcine isolated coronary artery. *Br J Pharmacol*. 2011 Apr; 162(7):1485-97.
178. Liu H, Guo X, Chu Y, Lu S. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats. *Gene*. 2014 Jul 15;545(1):149-55.
179. Liu H, Zhang L, Lu S. Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats. *Molecules*. 2012 Apr 10;17(4):4281-91.
180. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep*. 2009 Jan-Feb;61(1):67-75.
181. Зупанец ІА, Подпруджников ЮВ, Шаламай АС, Безуглая НП. Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвитин®». *Український медичний альманах*. 2011;14(6):81-83.
182. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2016 Jan;8(1):58-62.
183. Bernini R, Crisante F, Ginnasi MC. A convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC). *Molecules*. 2011 Feb 9;16(2):1418-25.
184. Горошко ОМ, Заморський П, Геруш ОВ. Нейропротекторні властивості препаратів кверцетину (водорозчинний кверцетин та ліпофлавіон) на моделі гентаміцинової нефропатії. *Клін та експер патологія*. 2009;3(29):19-22.
185. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Іркін ОІ, Кожухов СН, Скаржевський АА, Шумаков АВ, и др. Поліморфізм гена ендотеліальної

NO - синтетази у больных с острыми коронарными синдромами - распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения. Укр. кардіол. журн. 2009;1:15-24.

186. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Под ред. Мойбенко АА, Досенко ВЕ, Пархоменко АН. Київ: Наукова думка. 2008;514.

187. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь В.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Укр. кардіол. журн. 2012;4:68-84.

188. Тащук ВК, Полянська ОС, Іванчук ПР, Амеліна ТМ, Тащук МВ. Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки електрокардіограми. Укр. кардіол. журн. 2018;5:39-44.

Додаток А

Список опублікованих праць, опублікованих 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 не кодирующих 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. Порухення 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 ВЄ, Сопко ОО, Гончаров СВ, Гурьянова ВЛ, Портниченко ГВ, Лутай ЯМ, Мойбенко ОО. Вміст некодуючих 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).*

Додаток Б

Апробація результатів дослідження.

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.).

Додаток В

Акти впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
Д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

_____ 20 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** проведення проби з ендотелій-залежною вазодилатацією хворим на гострий інфаркт міокарду для покращення перебігу раннього післяінфарктного періоду.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Сопко О.О.
3. **Джерело інформації: Стаття:** 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..
4. **Де впроваджено:** Відділ реанімації та інтенсивної терапії
5. **Строки провадження:** березень 2018 р. – лютий 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 52 випадки
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** проведення проби з ендотелій-залежною вазодилатацією плечової артерії хворим на гострий інфаркт міокарду дозволяє виділити когорту пацієнтів високого ризику розвитку і прогресування дисфункції нирок в ранньому післяінфарктному періоді.

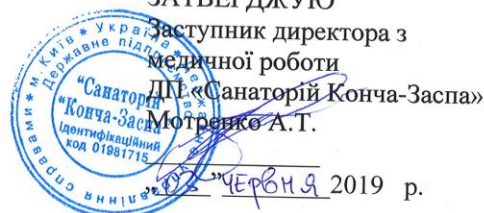
Відповідальний за впровадження:
Зав. Відділом реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
Ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України

„ 08 ” березня 2019р.



к.м.н. С.П. Кушнір

ЗАТВЕРДЖУЮ



03 червня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: проведення динамічної оцінки функції нирок хворим на гострий інфаркт міокарду з виявленням її погіршення (зниження швидкості клубочкової фільтрації на 20% і більше), що на відміну від початкового зниження швидкості клубочкової фільтрації, асоціюється з негативним віддаленим прогнозом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Сопко О.О.

3. Джерело інформації: Стаття: Пархоменко ОМ, Сопко ОО, Лутай ЯМ, Іркін ОІ. Ризик віддалених серцево-судинних подій і функція нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда. The Journal of neuroscience of B.M. Mankovskyi. 2015;4(3):21-25.

4. Де впроваджено: відділення відновлювального лікування та кардіологічної реабілітації

5. Строки провадження: червень 2018 р. – червень 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 52 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Динамічна оцінка функції нирок хворим на гострий інфаркт міокарду з виявленням її погіршення (зниження швидкості клубочкової фільтрації на 20% і більше), замість лише початкової оцінки швидкості клубочкової фільтрації, для виділення когорти пацієнтів з високим ризиком розвитку повторного інфаркту та/або серцево-судинної смерті.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення відновлювального лікування
та кардіологічної реабілітації
ДП «Санаторій Конча-Заспа»

«03» червня 2019 р.

Турчин В.Д.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Заступник головного лікаря
з медичної частини
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
Безпрозванна В. М.

13 квітня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів) хворим на гострий інфаркт міокарду для попередження розвитку дисфункції нирок.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Сопко О.О.

3. **Джерело інформації: Стаття:** 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 (108):63-70.

4. **Де впроваджено:** ВАІТ ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

5. **Строки провадження:** лютий 2017 р. – березень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 23 випадки

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів) хворим на гострий інфаркт міокарду може бути використано для попередження дисфункції нирок та зменшення ускладнень госпітального періоду.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення реанімації та інтенсивної терапії
центру стаціонарної допомоги
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

„06” квітня 2018 р.

О. Науменко



ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ОЛЕКСАНДРІВСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ М. КИЄВА

вул. Шовковична, 39/1, м. Київ-01, 01601, тел./факс (044) 235-50-61, сайт: www.okl.kiev.ua,
e-mail: kiev_okl@ukr.net; код ЄДРПОУ 01994095

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник головного лікаря
Олександрівської клінічної лікарні
м. Києва 01994095
Атаманенко О.А.

15 травня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:* призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів) хворим на гострий інфаркт міокарду для попередження розвитку дисфункції нирок.
2. *Ким запропоновано, адреса, виконавці:* відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Сопко О.О.
3. *Джерело інформації: Стаття:* 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 (108):63-70.
4. *Де впроваджено:* відділення реанімації та інтенсивної терапії для кардіологічних хворих Олександрівської клінічної лікарні м. Києва
5. *Строки провадження:* лютий 2018 р. – квітень 2019 р.
6. *Загальна кількість спостережень:* 38 випадків
7. *Ефективність впровадження відповідно критеріям:* призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів) хворим на гострий інфаркт міокарду може бути використано для попередження дисфункції нирок та зменшення ускладнень госпітального періоду.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення реанімації та інтенсивної терапії
для кардіологічних хворих

Олександрівської клінічної лікарні м. Києва

„15” *Травня* 2019 р.

Ю. Сиченко
Ю. Сиченко

Заступник головного лікаря
з медичної частини
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
Безпроща В.М.

„12” 04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів) хворим на гострий інфаркт міокарду для попередження розвитку дисфункції нирок.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Сопко О.О.

3. Джерело інформації: Стаття: Шумаков АВ, Пархоменко АН, Кожухов СН, Сопко АА. Нефропротекторный эффект корвитина у больных с острым коронарным синдромом с elevацией сегмента ST после перкутанных коронарных вмешательств: результаты анализа «случай-контроль». Український кардіологічний журнал. 2017; 4 (108):63-70.

4. Де впроваджено: терапевтичний стаціонар з інфарктними ліжками ЦСД

5. Строки провадження: листопад 2017 р. – квітень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 45 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину (500 мг початково, потім 500 мг через 2 години і в подальшому 500 мг кожні 12 годин, курс лікування 5 днів) хворим на гострий інфаркт міокарду може бути використано для попередження дисфункції нирок та зменшення ускладнень госпітального періоду.

Відповідальний за впровадження:

ВО завідувача терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками
центру стаціонарної допомоги
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
„04” квітня 2018 р.



А.С. Кундій