

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

**ЛУТАЙ ЯРОСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ**

УДК: 616.127-005.8-036.11-037+575.113.1+615.224

**ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНА СУДИННА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ З  
ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА: КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ  
ДЕТЕРМІНАНТИ, ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ,  
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ВИБОРУ ТЕРАПІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертація на правах рукопису

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

### **Науковий консультант**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України,  
**Пархоменко Олександр Миколайович,**

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії, м. Київ

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України,  
**Нетяженко Василь Захарович,**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, м. Київ

доктор медичних наук, професор

**Коваль Олена Акіндинівна,**

Дніпровський державний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини 3, м. Дніпро

доктор медичних наук, професор

**Ягенський Андрій Володимирович,**

керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології КП «Луцька міська клінічна лікарня», м. Луцьк

Захист відбудеться «11» травня 2021 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « 09 » квітня 2021 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради

**Деяк С.І**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) лишається однією з основних причин смерті та втрати працездатності у економічно розвинутих країнах (Mozaffarian D., 2015; Widimsky P., 2010). В Україні щороку реєструється понад 40 000 нових випадків ГІМ та госпітальна летальність при цьому захворюванні становить 12-14 % (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2019; Соколов М.Ю., 2019). Іншою проблемою після перенесеного ГІМ є велика кількість госпіталізацій з приводу повторних коронарних подій та серцевої недостатності. Протягом першого року після виписки зі стаціонару помирає від 5 до 10 % пацієнтів та біля 50 % хворих повторно госпіталізуються з приводу серцево-судинної патології (Jernberg T., 2015).

В основі ГІМ першого типу лежить дестабілізація атеросклеротичної бляшки з розривом її покришки та утворенням тромбу, що призводить до часткового або повного закриття коронарної артерії (Libby P., 2019; Thygesen K., 2018). Невідповідність між потребою міокарда в кисні та поживних речовинах та можливістю їх доставки в умовах коронарного тромбозу лежить в основі ушкодження серця. Тому, лікування цієї категорії пацієнтів в ранні терміни захворювання полягає в невідкладному відкритті інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії (ІОКА) механічним (ангіопластика) або медикаментозним (фібринолітична терапія) методом (Ibanez B., 2017) на фоні потужної антитромботичної терапії (Нетяженко В.З., 2011; Пархоменко О.М., 2018). Це дозволяє обмежити зону ушкодження та знижує ризик серцево-судинних подій як протягом гострого періоду, так і за результатами тривалого спостереження. Однак, реперфузійна терапія має ряд ускладнень (синдром по-reflow, реперфузійне ушкодження міокарда, інтраміокардіальна геморагія), які обмежують її ефективність, призводять до збільшення зони некротизованого міокарда, погіршують прогноз та створюють передумови для розвитку серцевої недостатності (Caiazzo G., 2020; Neusch G., 2021). Вивчення механізмів розвитку синдрому невідновленого кровотоку та розробка патогенетично-обґрунтованих шляхів його попередження є актуальною проблемою у лікуванні пацієнтів з ГІМ.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) відіграє суттєву роль на всіх етапах розвитку ГІМ – від процесів атерогенезу до дестабілізації атеросклеротичної бляшки та утворення тромбу в коронарній артерії (Ross R., 1986; Libby P., 2019). Вважається, що порушення функції ендотелію можуть лежати в основі мікровазулярної дисфункції - важливого патогенетичного компоненту у розвитку ускладнень реперфузійної терапії (Lerman A., 2013; Crea F., 2018). Втім проблема ЕД у хворих з ГІМ ще вивчена недостатньо. Лишаються відкритими питання щодо її ролі у прогресуванні захворювання, розвитку ускладнень реперфузійної терапії, оптимальних методів вивчення, впливу на перебіг захворювання та можливостей корекції.

Особливий інтерес має вивчення генетичних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), які впливають на його експресію та тим самим визначають активність eNOS щодо утворення оксиду азоту

(Мойбенко О.О., 2004). Комплексне дослідження порушень ендотеліальної функції, перебігу госпітального періоду захворювання та оцінка результатів тривалого спостереження в залежності від поліморфізмів гена eNOS дозволить визначити нові патогенетичні механізми у розвитку ГІМ та його ускладнень, а також відкриє нові індивідуалізовані можливості покращити результати лікування цих хворих.

Таким чином, ЕД створює передумови для розвитку ГІМ та відіграє важливу роль у розвитку його ускладнень. Комплексне вивчення особливостей ендотеліальної функції у хворих на ГІМ дозволить отримати більше інформації щодо її ролі в патогенезі цього захворювання та розробити нові підходи до попередження та лікування його ускладнень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно з планом науково-дослідних робіт відділу реанімації та інтенсивної терапії: «Вивчити детермінанти короткотривалого та довгострокового прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні сучасної патогенетичної терапії» (№ держреєстрації: О104U003665), «Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром» (№ держреєстрації: 0113U002056), «Визначити особливості розвитку, перебігу та прогнозу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у хворих молодого віку» (№ держреєстрації 0116U003064), «Оцінити клініко-прогностичне значення порушень ліпідного обміну і гуморально-клітинного імунітету у ранні терміни гострого коронарного синдрому та розробити методи їх корекції» (№ держреєстрації 0119U100024). Здобувач був співвиконавцем двох тем та відповідальним виконавцем двох досліджень.

#### **Мета дослідження.**

Розробити нові підходи до стратифікації ризику та лікування пацієнтів з ГІМ на основі вивчення генетичних та набутих особливостей ендотелійзалежної судинної реактивності.

#### **Завдання дослідження.**

1. Визначити клініко-прогностичне значення результатів проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМпST).

2. Оцінити та співставити частоту алельних поліморфізмів гена eNOS у хворих на ГІМ з елевацією та без елевації сегмента ST, вивчити їх вплив на результати ППЗВ, рівень лабораторних маркерів системного запалення та ЕД, а також клінічний перебіг госпітального та постгоспітального періодів захворювання.

3. Встановити особливості судинної реактивності у пацієнтів з розвитком синдрому невідновленого кровотоку (no-reflow) після ургентної реваскуляризації міокарда та визначити нові можливості фармакотерапевтичного попередження цього синдрому у хворих на ГІМ.

4. Оцінити вплив терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на рівень маркерів судинної реактивності, системного запалення, прооксидантного стресу, розвиток реперфузійного пошкодження міокарда та клінічний перебіг ГІМпСТ.

5. Дослідити ефективність системної тромболітичної терапії та терапії інгібіторами 3-гідрокси-3-метил-глутарілкоензیم-А редуктази (статинами) у хворих з ГІМпСТ в залежності від поліморфізму T<sup>-786</sup>→C промотору гена eNOS.

*Об'єкт дослідження:* Гострий інфаркт міокарда.

*Предмет дослідження:* Мононуклеотидні та тандемні поліморфізми гена eNOS, ендотелій-залежна вазодилатація у відповідь на пробу з реактивною гіперемією, показники клінічного перебігу госпітального та раннього постгоспітального періодів ГІМ, дані коронарорентрикулографії (КВГ), ехокардіографії (ЕхоКГ), спекл-трекінг ЕхоКГ та магнітно-резонансної томографії (МРТ) у пацієнтів з ГІМ.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальні методи обстеження); КВГ з оцінкою реперфузії за шкалою ТІМІ; ППЗВ на плечовій артерії; генетичні дослідження із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції для виявлення поліморфізмів гена ендотеліальної NO синтетази (eNOS); лабораторні (загальноклінічні; маркери ЕД: фактор фон Віллебранда (ФВБ), фактор росту ендотелію судин (VEGF); системного запалення: інтерлейкін-6 (ІЛ-6), С-реактивний білок (СРБ), фібриноген, Е-селектин та розчинний CD40 ліганд (pCD40L); прооксидантного стресу: мієлопероксидаза (МПО)). Розвиток синдрому no-reflow діагностували шляхом додаткового аналізу даних КВГ з оцінкою міокардіальної перфузії за шкалою MBG, а також за даними кардіо-МРТ у фазу раннього гадолінієвого контрастування. Наявність інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) оцінювали на 3-4 добу ГІМ за даними кардіо-МРТ (T2 зважені зображення). Остаточні розміри ураження міокарда оцінювали на підставі серійного визначення MB-фракції креатинфосфокінази (КФК) із розрахунком площі під кривою її вимивання та за даними кардіо-МРТ на 90 добу ГІМ за площею накопичення контрасту у фазу пізнього гадолінієвого контрастування (ПГК). Об'ємні та лінійні характеристики серця, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ у динаміці спостереження, а також розвиток післяінфарктної дилатації (ПІД) ЛШ оцінювали на підставі проведення ЕхоКГ та спекл-трекінг ЕхоКГ.

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет програм Excel. Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць статистичної програми STATISTICA 10 (компанія StatSoft Inc, США) та IBM SPSS Statistics 20 (США).

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі вперше оцінена частота трьох основних поліморфізмів: промотору T<sup>-786</sup>→C (rs2070744), сьомого екзону G<sup>894</sup>→T (rs1799983) та четвертого інтрону 4b/4a (rs869109213) гена eNOS в українській популяції, проведений порівняльний аналіз частоти їх реєстрації з іншими популяціями.

Визначено, що найбільше значення поліморфізм промотору T<sup>-786</sup>→C гена

eNOS має у розвитку ГІМ серед чоловіків до 55 років, на що вказувала найбільша кількість носіїв мінорного -786C алеля у цій групі хворих. У хворих на ГІМ проведена оцінка результатів ППЗВ, рівня лабораторних маркерів системного запалення і ЕД в динаміці госпітального періоду захворювання в залежності від поліморфізму промотору T<sup>-786</sup>→C гена eNOS.

Вперше проведена фармакогенетична оцінка ефективності тромболітичної терапії (ТЛТ) стрептокіназою у пацієнтів з ГІМ в залежності від поліморфізму T<sup>-786</sup>→C промотору гена eNOS та виявлена краща її ефективність у пацієнтів з T/T генотипом. На основі фармакогенетичної оцінки вперше запропонована гіпотеза «клінічної резистентності» до помірних доз статинів у ранні строки ГІМ у пацієнтів з наявністю мінорного C-алеля в положенні 786 промотору гена eNOS.

Проведена оцінка результатів ППЗВ на плечовій артерії в динаміці госпітального періоду ГІМпСТ в залежності від основних клініко-анамнестичних характеристик, рівня маркерів системного запалення та показників ліпідного спектру крові, локалізації ГІМ та стану коронарного русла за даними КВГ. У пацієнтів з ГІМпСТ та збереженою функцією ендотелію (приріст плечової артерії  $\geq 5\%$  при проведенні ППЗВ) вперше показано збільшення ймовірності спонтанної реканалізації ІЮКА як за неінвазивними критеріями, так і за даними КВГ.

Вперше виявлена асоціація між зниженням приросту діаметру плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМпСТ та розвитком синдрому no-reflow, ускладненнями госпітального періоду ГІМ, розвитком ПД та дисфункції ЛШ. На основі виявленого взаємозв'язку між розвитком синдрому no-reflow після ургентної реваскуляризації міокарда і порушенням ендотелійзалежної судинної реактивності у хворих на ГІМпСТ, запропоноване та клінічно підтверджене використання високодозових режимів гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) для попередження цього ускладнення.

У пацієнтів з ГІМпСТ виявлена кореляція між рівнем МПО в плазмі крові та результатами ППЗВ в динаміці госпітального періоду захворювання. В клінічних умовах виявлений позитивний вплив внутрішньовенного кверцетину на рівень МПО крові, що може пояснювати покращення ендотеліальної функції на фоні застосування препарату.

Вперше у пацієнтів з ГІМпСТ виявлено підвищення рівня VEGF на фоні додавання внутрішньовенного кверцетину до рекомендованого базисного лікування.

Вперше продемонстрована асоціація між зниженням приросту діаметру плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМ та розвитком ІМГ після ургентного коронарного втручання, що може вказувати на участь ендотеліальної дисфункції у розвитку геморагічної трансформації інфаркту.

Патогенетично обґрунтована та клінічно (за даними кардіо-МРТ) підтверджена ефективність внутрішньовенного кверцетину у попередженні ІМГ після реваскуляризації у пацієнтів з ГІМпСТ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано використання ППЗВ на плечовій артерії на першу добу ГІМпСТ для виявлення категорії хворих з високим ризиком госпітальних ускладнень, ранньої ПІД та дисфункції ЛШ, при цьому як фактор ризику може використовуватися значення ППЗВ  $< 5\%$ .

В умовах реальної клінічної практики виявлені основні фактори ризику ІМГ після проведення первинної ангіопластики та стентування ІОКА у пацієнтів з ГІМпСТ. Геморагічна трансформація ГІМ частіше виявлялася у хворих, яким на догоспітальному етапі призначали еноксапарин в лікувальній дозі 1 мг/кг (ВР 3,75; 95 % ДІ 1,47–9,56) та рідше – у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00). Приріст діаметра плечової артерії  $\leq 4,9\%$  при проведенні ППЗВ також свідчив про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0–13,5).

Доведена можливість попередження розвитку ІМГ у своєчасно реваскуляризованих за допомогою первинного коронарного втручання пацієнтів з ГІМпСТ при призначенні ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину на фоні рекомендованого базисного лікування.

Патогенетично та фармакогенетично обґрунтована та клінічно підтверджена концепція застосування високоінтенсивної ГЛТ перед проведенням ургентної реваскуляризації міокарда у хворих з ГІМпСТ для попередження синдрому no-reflow.

Доказана еквівалентність інтенсивної статинотерапії (аторвастатин 80 мг) та комбінованої (аторвастатин 40 мг та езетиміб 10мг) ГЛТ щодо впливу на показники ліпідного спектру крові, функцію ендотелію та попередження розвитку синдрому no-reflow у пацієнтів з ГІМпСТ.

Запропоновані нові критерії для визначення ризику гострої серцевої недостатності та ранньої ПІД ЛШ при проведенні спекл-трекінг ЕхоКГ на першу добу ГІМпСТ. Показник циркулярної деформації (CS) на рівні папілярних м'язів ЛШ  $> (-11\%)$  на 1-у добу ГІМ передбачав розвиток ПІД ЛШ із специфічністю 73,1 % і чутливістю 78,3 %,  $p < 0,001$ . Значення глобальної поздовжньої деформації (GLS)  $> (-8,4\%)$  (специфічність - 80,6 %, чутливість - 75,0 %,  $p < 0,01$ ) та швидкості глобальної поздовжньої деформації (GLSR)  $> (-0,43\text{ c}^{-1})$  (специфічність - 80,6 % та чутливість - 87,5 %,  $p < 0,01$ ) передбачали розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) впродовж госпітального періоду ГІМпСТ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділень реанімації та інтенсивної терапії, інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр «Черкаської обласної ради», ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, КНП «Київська міська клінічна лікарня №1», «Одеська обласна клінічна лікарня «Одеської обласної ради», КНП «Київська міська лікарня швидкої медичної

допомоги», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», КНП «Київська міська клінічна лікарня №5», КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», ТОВ «Клінічний лікувально-діагностичний центр «Сімедгруп».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. На основі аналізу наукової літератури, автор самостійно визначив актуальність роботи, сформулював тему, мету та завдання дослідження, провів патентно-інформаційний пошук. Після цього визначив критерії включення/виключення, розробив дизайн та протокол дослідження. Автор особисто відбирав пацієнтів для дослідження, брав безпосередню участь в проведенні комплексного клінічного, інструментального, лабораторного та генетичного обстеження хворих. Самостійно проводив оцінку реактивної гіперемії за допомогою ППЗВ на плечовій артерії, трансторакальну ЕхоКГ та спекл-трекінг ЕхоКГ у обстежених пацієнтів, приймав участь у проведенні імунологічних та генетичних досліджень, інтерпретації результатів КВГ та кардіо-МРТ. Дисертант сформував базу даних, здійснив її аналіз та статистичну обробку. Отримані дані відображені автором в наукових публікаціях та доповідях. Здобувач самостійно сформулював основні положення, висновки, практичні рекомендації та оформив дисертацію для захисту. Автор не запозичив ідеї та розробки співавторів публікацій.

Матеріали кандидатської дисертації здобувача не використовувалися при написанні докторської дисертації.

**Апробація результатів дисертації** Основні положення дисертаційного дослідження були представлені на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (2021 р.) та на наступних наукових форумах: конгресах Європейського товариства кардіологів 2014 (м. Барселона, Іспанія), 2016 (м. Рим, Італія) та 2017 (м. Барселона, Іспанія) років; національних конгресах кардіологів України - XIII (м. Київ, 2012 р.), XIV (м. Київ, 2013 р.), XV (м. Київ, 2014 р.), XVI (м. Київ, 2015 р.), XVII (м. Київ, 2016 р.), XVIII (м. Київ, 2017 р.), XIX (м. Київ, 2018 р.) та XXI (м. Київ, 22-25 2020 р.); конгресах Європейської асоціації з невідкладної кардіології у 2012 (м. Стамбул, Турція), 2014 (м. Женева, Швейцарія), 2016 (м. Лісабон, Португалія) та 2020 (м. Афіни, Греція) роках; науково-практична конференція «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (м. Київ, 12-13 листопада 2015 р.); конгрес Європейської асоціації з серцево-судинної візуалізації (м. Афіни, Греція, 2012).

**Публікації** За матеріалами дисертації опубліковано 57 наукових праць: з них 27 статей (у тому числі 25 статей в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), зокрема 24 статті - у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття – у закордонних наукових виданнях, 2 статті – у інших спеціалізованих виданнях України; 27 тез наукових доповідей (17 англійських). Отримано 3 деклараційні патенти.



**Структура та обсяг дисертації** Дисертацію викладено українською мовою на 402 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 38 рисунками, 89 таблицями. Список використаної літератури містить 463 джерела, зокрема 61 – кирилицею, 402 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Клінічна характеристика обстежених хворих. В основі роботи лежить проспективне обстеження 817 пацієнтів з ГІМ. Основними критеріями включення у дослідження були: ГІМпST протягом перших 6-12 годин або ГІМ без елевації сегмента ST (ГІМбпST) у перші 24 години від дестабілізації стану, вік хворих від 18 років до 75 років. Діагноз ГІМ встановлювався згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України (Alpert J.S., 2000; Thygesen K., 2007, 2012; Пархоменко О.М., 2013). В дослідження не включали хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легень, клапанними вадами, які потребували хірургічного втручання, вираженою нирковою та печінковою недостатністю, активними онкологічними і системними захворюваннями, важкою супутньою патологією. Не включали хворих, яким було неможливо припинити інфузію нітратів мінімум за 4 години, або відмінити пероральний прийом нітропрепаратів мінімум за добу до проведення ППЗВ. У всіх хворих отримували згоду на проведення досліджень та тривале спостереження.

Включені пацієнти були поділені на 6 груп:

**1 група** - 325 хворих (212 пацієнтів ГІМпST та 113 пацієнтів ГІМбпST). Середній вік –  $56,9 \pm 0,6$  років, чоловіки – 76,0 %, артеріальна гіпертензія (АГ) – 63,1 %, цукровий діабет (ЦД) – 12,6 %, курці – 57,8 %, ІМ в анамнезі – 21,8 %, хронічна серцева недостатність (ХСН) – 5,5 %. Проведений аналіз клініко-анамнестичних характеристик, даних інструментального, лабораторного обстеження, госпітального та постгоспітального перебігу захворювання в залежності від поліморфізмів промотора T786C, 7-го екзону G894T та 4-го інтрону 4b/4a гена eNOS. Контрольна група - 83 практично здорових донори (середній вік -  $56,1 \pm 0,6$  років, чоловіки – 71,1 %);

**2 група** - 151 хворий на ГІМпST. Середній вік –  $56,3 \pm 0,6$  років, чоловіки – 86,1 %, АГ – 69,5 %, ЦД – 10,6 %, ІМ в анамнезі – 9,3 %, ХСН – 6,0 %. Час від розвитку симптомів до госпіталізації –  $4,5 \pm 0,4$  години, передня локалізація ІМ – 57,0 %, первинне черезшкірне коронарне втручання (пЧКВ) – 73,5 %, ТЛТ – 17,9 %. Проведена оцінка результатів ППЗВ в залежності від клініко-анамнестичних характеристик; проаналізований клінічний перебіг ГІМ, вірогідність розвитку синдрому no-reflow, ПД та дисфункції ЛШ в залежності від результатів ППЗВ на першу добу ГІМ;

**3 група** - 37 пацієнтів з першим переднім ГІМпST. Середній вік –  $53,0 \pm 1,5$  років, чоловіки – 86,5 %, АГ – 51,4 %, ЦД – 13,5 %. Середній час від

розвитку симптомів до госпіталізації –  $2,7 \pm 0,4$  години, пЧКВ – 100,0 % із стентуванням передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Група аналізувалася для оцінки частоти розвитку, факторів ризику та можливостей медикаментозного попередження та лікування синдрому no-reflow та ІМГ;

**4 група** – 70 пацієнтів (46 ГІМпСТ та 24 ГІМбпСТ). Середній вік –  $57,4 \pm 1,4$  років, чоловіки – 81,4 %, АГ – 75,7 %, ЦД – 12,9 %, ІМ в анамнезі – 14,3 %. Середній час від розвитку симптомів до госпіталізації –  $5,2 \pm 1,1$  години. Група сформована для оцінки ефективності та безпечності ГЛТ помірної інтенсивності при її призначенні у перші години ГІМ;

**5 група** - 140 хворих на ГІМпСТ. Середній вік –  $55,8 \pm 1,6$  років, чоловіки – 84,2 %, АГ – 65,7 %, ЦД – 10,0 %, курці – 52,9 %, ІМ в анамнезі – 7,7 %, ХСН – 7,1 %. Середній час від розвитку симптомів до госпіталізації –  $4,8 \pm 0,6$  години, передня локалізація ІМ – 53,2 %, пЧКВ – 100,0 %. Група сформована для оцінки ефективності ГЛТ у попередженні синдрому невідновленого кровотоку після первинної ангіопластики;

**6 група** – 94 пацієнта з ГІМпСТ. Середній вік –  $55,8 \pm 0,6$  років, чоловіки – 80,9 %, АГ – 64,9 %, ЦД – 12,8 %, ІМ в анамнезі – 8,5 %, ХСН – 3,2 %. Середній час від розвитку симптомів до госпіталізації –  $3,9 \pm 0,4$  години, передня локалізація ІМ – 67,0 %, пЧКВ – 100,0 %. Група сформована для оцінки впливу внутрішньовенного кверцетину на функцію ендотелію, рівень маркерів системного запалення, оксидантного стресу, а також вивчення можливостей препарату щодо попередження реперфузійного пошкодження міокарда. У якості контрольних груп для імунологічних досліджень обстежено 30 практично здорових донорів та 50 пацієнтів зі стабільною ІХС.

Всім пацієнтам призначали терапію згідно з рекомендаціями на момент включення у дослідження (Bassand J.P., 2007; van de Werf F., 2008, Steg P.G., 2012; Ibanez B., 2017).

У пацієнтів першої групи визначення генетичних поліморфізмів гена eNOS проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів згідно з запропонованими методиками для поліморфізму промотора T786C (Ghilardi G., 2002), 7-го екзону G894T (Hibi K., 1998) та 4-го інтрону 4b/4a (Wang J., 2002). Генетичні дослідження алейного поліморфізму проводилися в молекулярно-генетичній лабораторії відділу загальної та молекулярної патології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (зав. відділу д. мед. наук, професор В.Є. Досенко)

Реактивну гіперемію визначали за допомогою ППЗВ на першу та сьому-десяту добу ГІМ (додатково на 90-у добу у пацієнтів п'ятої групи). Пробу проводили на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) за допомогою судинного (лінійного) датчика LA523K (4–13 МГц/40 мм) з дотриманням рекомендацій щодо підготовки хворого та техніки виконання проби (Celermajer D.S., 1992; Thijssen D.H., 2011).

ЕхоКГ дослідження виконували на першу, сьому-десяту та 90-у добу від розвитку ГІМ на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). Ехокардіографія

проводилась за стандартною методикою, що включала 2D-режим, М-режим і доплерографію. Ехокардіографічні петлі, записані паралельно з ЕКГ в форматі DICOM, в подальшому аналізувалися для визначення показників деформації ЛШ за допомогою програмного забезпечення Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). Проводилася оцінка: GLS - глобальної поздовжньої деформації; GLSR – швидкості глобальної поздовжньої деформації; CS - циркулярної деформації; CSR - швидкості циркулярної деформації; GRS - глобальної радіальної деформації; GRSSR - швидкості глобальної радіальної деформації. Характеристики поздовжньої і радіальної деформації оцінювалися в стандартних верхівкових 2-, 3- і 4-х камерних позиціях. Показник глобальної деформації вираховувався як середнє арифметичне від показників відповідної деформації у всіх 17 сегментах. Показники циркулярної деформації оцінювалися тільки в позиції по короткій осі на рівні папілярних м'язів (Dandel M., 2009; Hung, 2010).

Оцінку динаміки формування зони некрозу міокарда проводили на підставі серійного визначення активності МВ - фракції КФК у сироватці крові. За результатами серійного визначення МВ-КФК проведений розрахунок площі під кривою рівня МВ-КФК від часу (AUC) методом трапецій, що відповідає масі некротизованого міокарда та вимірюється в умовних одиницях або грам-еквівалентах (Lopes R.D., 2013).

Кардіо-МРТ проводили на 3-4-у та на 90-у добу після розвитку ГІМ на МР-томографі VantageTitan-1,5T (TOSHIBA, Японія) в стандартних проекціях: SA, 4ch, 2ch, 3ch; з використанням T1 і T2 імпульсних послідовностей без та із придушенням сигналу від жиру. Методика МРТ-дослідження також включала оцінку перфузії, раннього та пізнього гадолінієвого контрастування міокарда ЛШ. Ознаки ІМГ виявляли при аналізі T2 зважених зображень, оцінку мікровазулярної обструкції проводили в фазу раннього гадолінієвого контрастування (Kramer S.M., 2008).

Інтервенційні втручання (КВГ, ангіопластика, стентування) проводились у відділенні інтервенційної кардіології та рентген хірургії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Аналіз записів з оцінкою відновлення кровотоку за шкалою TIMI (Gibson S.M., 1996) та міокардіальної перфузії за шкалою MBG (van't Hof A.W., 1998) проводився сумісно.

Імунологічні дослідження з оцінкою рівнів ФВБ, VEGF, ІЛ-6, СРБ, фібриногену, Е-селектину, pCD40L та МПО проводились в відділі імунології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (керівник – проф. Т.І. Гавриленко).

Матеріали для аналізу тривалого спостереження за хворими отримували шляхом особистого контакту, телефонної бесіди із хворими, листування поштою та на основі вивчення даних медичної документації.

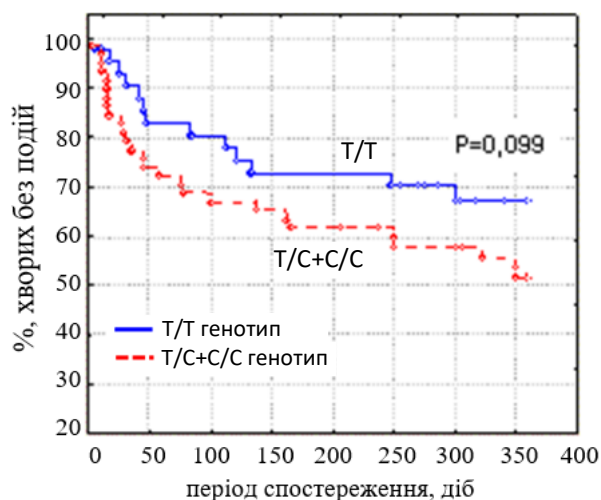
Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет програм Excel. Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць статистичної програми STATISTICA 10 (компанія StatSoft Inc, США) та IBM SPSS Statistics 20 (США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** На першому етапі обстежено 212 пацієнтів з ГІМпST та 113 пацієнтів – з ГІМбпST. Оцінювали частоту реєстрації, патогенетичне та прогностичне значення трьох поліморфізмів гена eNOS: промотора T<sup>-786</sup>→C (rs2070744), 7-го екзону G<sup>894</sup>→T (rs1799983) та 4-го інтрону 4b/4a (rs869109213). Встановлені достовірні відмінності між пацієнтами з ГІМ та контрольною групою (умовно здорові особи) за окремими варіантами поліморфізму промотору T<sup>-786</sup>→C гена eNOS (співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і рідких гомозигот - 42,5 %, 41,2 % і 16,3 % у хворих з ГІМ проти 48,2 %, 45,8 % і 6,0 % в контрольній групі; P=0,001 за  $\chi^2$ -критерієм). Гомозигот з -786CC генотипом серед хворих з ГІМбпST виявляли в 3,5 рази частіше, ніж в групі контролю (22,2 % проти 6,0 %, p<0,01), і в 2 рази частіше ніж серед хворих з ГІМпST (22,2 % проти 13,2 %, p<0,05). Наявність мінорного C-алеля у положенні 786 промотору гена eNOS (генотипи C/C+T/C) значно частіше виявляли у чоловіків з ГІМбпST у віці до 55 років (з передчасним розвитком ІХС), аніж у чоловіків більш похилого віку (77,8 % серед чоловіків до 55 років проти 51,9 % серед чоловіків 55 років і більше відповідно, p<0,01) або жінок (77,8 % серед чоловіків до 55 років проти 50,0 % у жінок відповідно, p<0,01). Різниця за частотою виявлення поліморфізму промотору гена eNOS в інших клініко-анамнестичних підгрупах пацієнтів з ГІМ не відмічалася.

Пацієнти з наявністю C-алеля (T/C+C/C генотипи) в генотипі мали гірші результати ППЗВ на першу (5,1±0,8 % проти 6,9±0,6 %, p<0,05) і десятю добу (7,2±0,6 % проти 8,9±0,5 %, p<0,05), вищий рівень ФВБ на 7-у добу (196,3±10,2 проти 142,3±10,0 МО/дл, p<0,01) та pCD40L на першу (2,4±0,5 проти 1,4±0,2 пг/мл, p<0,05) та сьому (3,4±0,5 проти 1,9±0,4 пг/мл, p<0,05) добу ГІМ, відповідно. Відмінностей у рівнях та направленостях змін ІЛ-6 та СРБ у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена eNOS під час лікування не відмічалось.

Наявність мінорного C алеля в генотипі пацієнтів з ГІМбпST не впливала на частоту ускладнень госпітального та постгоспітального періодів захворювання (p>0,05), але асоціювалася з більшою частотою несприятливих подій (смерть / ГІМ /нестабільна стенокардія (НС)/ реваскуляризація) протягом 12 місяців спостереження серед курців (p=0,042). Таким чином, у дослідженні було показано, що дія несприятливих факторів навколишнього середовища в найбільшому ступені реалізується в умовах генетичної схильності, зокрема мутації гена eNOS. У пацієнтів з ГІМпST -786CC генотип промотору гена eNOS асоціювався із збільшенням ускладнень госпітального періоду захворювання: розвиток післяінфарктної стенокардії спостерігався у 20,5 % хворих з наявністю C-алеля (C/C + T/C генотипи) проти 11,1 % у хворих з T/T генотипом (p<0,05), ГЛШН на 3 добу ГІМ відмічалася у 13,9 % хворих з поліморфізмом проти 4,4 % у хворих з T/T генотипом (p<0,05). Хворі з C/C генотипом промотору мали більшу частоту несприятливих подій комбінованої кінцевої точки (смерть/ІМ/інсульт/реваскуляризація) протягом трьох років спостереження (рис.1).

А. Смерть/ ІМ/ НС/ реваскуляризація



Б. Смерть/ ІМ/ інсульт/ реваскуляризація

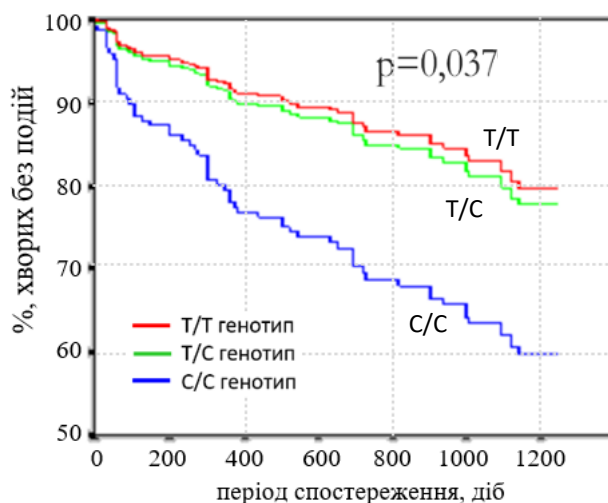


Рис. 1 - А. Розвиток комбінованої кінцевої точки «смерть/ ІМ/ НС/ реваскуляризація» протягом 12 місяців у пацієнтів з ГІМбпСТ в залежності від генотипу промотору гена eNOS. Б. Розвиток комбінованої кінцевої точки «смерть/ ІМ/ інсульт/ реваскуляризація» протягом 36 місяців у хворих на ГІМпСТ в залежності від генотипу промотору гена eNOS.

При аналізі 97 пацієнтів з ГІМпСТ, яким проводили тромболітичну терапію (ТЛТ) стрептокіназою, виявлено, що неінвазивні ознаки відкриття ІЮКА частіше спостерігали серед пацієнтів з -786ТТ генотипом (рис. 2).

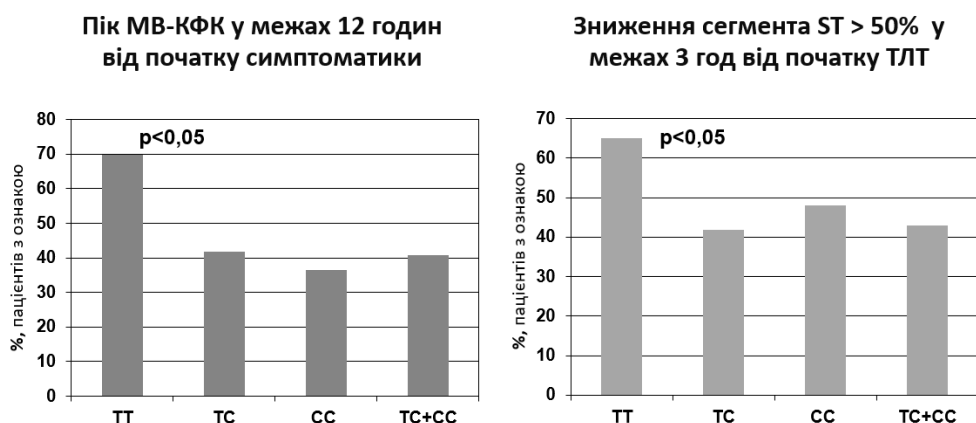


Рис. 2 - Частота реєстрації неінвазивних маркерів реперфузії ІЮКА після проведення ТЛТ стрептокіназою в залежності від поліморфізму гена eNOS.

Пік МВ-КФК у межах 12 годин від розвитку симптомів відмічали у 69,8 % хворих з Т/Т генотипом проти 40,7 % у хворих з Т/С та С/С генотипами,  $p < 0,01$ . Зниження сегменту ST на  $\geq 50\%$  у межах 3 годин від початку ТЛТ спостерігали у 65,1 % хворих з Т/Т генотипом проти 42,6 % хворих з Т/С та С/С генотипами,  $p < 0,05$ . Пацієнти з -786ТТ генотипом характеризувалися кращим перебігом госпітального періоду захворювання.

Для ретроспективної оцінки ефективності статинотерапії в залежності від поліморфізму T<sup>-786</sup>→C промотору з 212 хворих на ГІМпСТ першої групи відібрали 65 пацієнтів, які отримували помірні дози статинів (сімвастатин 40 мг або аторвастатин 20 мг) з першої доби госпіталізації (1 А підгрупа) та 92 пацієнти, які не отримували статини протягом госпітального періоду (1Б підгрупа). Набір пацієнтів проводився в 2004-2010 роках, коли призначення статинів у гострий період ІМ не рекомендувалося (van de Werf F., 2008, Steg P.G., 2012). Терапія статинами призвела до достовірного зниження рівня загального холестерину (ХС) ( $5,94 \pm 0,21$  на першу добу проти  $4,89 \pm 0,18$  ммоль/л на 10-у добу,  $p < 0,01$ ) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ( $3,98 \pm 0,19$  на першу добу проти  $2,90 \pm 0,17$  ммоль/л на 10-ту добу,  $p < 0,01$ ), при відсутності достовірних змін в групі контролю. Динаміка показників ліпідного спектру крові на фоні прийому статинів не відрізнялася у хворих з різними варіантами генотипу eNOS ( $p > 0,05$ ). Покращення результатів ППЗВ в динаміці госпітального періоду ГІМ не залежало від генотипу та було майже вдвічі більшим у пацієнтів, які приймали помірні дози статинів, ніж в контрольній групі. Приріст діаметру плечової артерії збільшився на 42,9 % (Т/Т генотип) та 38,5 % (Т/С+С/С генотипи) у хворих 1А підгрупи проти 24,3 % (Т/Т генотип) та 22,4 % (Т/С+С/С генотипи) у хворих 1Б підгрупи,  $p < 0,05$  між підгрупами. Однак, призначення статинів асоціювалося зі зменшенням кількості госпітальних ускладнень тільки у пацієнтів з -786ТТ генотипом. Так, серед пацієнтів 1А підгрупи розвиток післяінфарктної стенокардії відмічали у 1 (2,3 %) хворого з Т/Т генотипом проти 7 (17,5 %) пацієнтів з поліморфізмом ( $p < 0,05$ ), при цьому події з комбінованої точки смерть/ІМ/інсульт спостерігалися у 1 (2,3 %) хворого з Т/Т генотипом та у 5 (12,5 %) хворих з Т/С або С/С генотипами ( $p < 0,1$ ). Найбільша кількість госпітальних ускладнень спостерігалася у пацієнтів з поліморфізмом, які не приймали статини (комбінована точка розвинулася у 7 (14 %) хворих,  $p < 0,05$  у порівнянні з пацієнтами з ТТ генотипом 1А підгрупи). Отримані дані дозволили нам висунути гіпотезу про наявність «клінічної резистентності» до помірних доз статинів у хворих з ГІМпСТ, які мають поліморфізм промотору гена eNOS.

Аналіз другої групи хворих виявив, що пацієнти з ГІМпСТ характеризуються початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ з наступним покращенням результатів проби на фоні сучасного лікування ( $6,41 \pm 0,53$  % на 1-у проти  $8,25 \pm 0,49$  % на 10-у добу ГІМ,  $p = 0,014$ ). Результати ППЗВ на першу добу у хворих на ГІМ не залежали від більшості клініко - анамнестичних характеристик, переважної локалізації ІМ та кількості уражених коронарних артерій за даними КВГ. Не було також виявлено відмін між результатами проби до та відразу після (у межах першої доби) реваскуляризації ( $p = 0,487$ ) - коефіцієнт кореляції між результатами проби у одного і того ж пацієнта до та після реваскуляризації  $r = 0,91$  ( $p = 0,000007$ ). Гірші початкові результати ППЗВ виявляли у пацієнтів молодого віку ( $\leq 45$  років) ( $p = 0,043$  у порівнянні з хворими  $> 45$  років). Однак, ці пацієнти характеризувалися швидшим покращенням результатів тесту на фоні сучасного

лікування (до 10 доби приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у молодих хворих збільшився на 104 % проти 23,9 % у старших пацієнтів,  $p < 0,05$ ). Пацієнти з ГІМ та ШКФ  $\geq 90$  мл/хв/м<sup>2</sup> при поступленні в стаціонар мали кращий приріст діаметра плечової артерії у відповідь на проведення ППЗВ, ніж пацієнти з дисфункцією нирок ( $6,8 \pm 1,0$  % - у пацієнтів зі ШКФ  $\geq 90$  мл/хв/м<sup>2</sup> проти  $4,2 \pm 1,0$  % - у пацієнтів зі ШКФ 60-89 мл/хв/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) та проти  $5,1 \pm 1,2$  % у пацієнтів зі ШКФ  $< 60$  мл/хв/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ )). ЕД на першу добу ГІМ мала значення для подальшого погіршення функції нирок (зниження ШКФ на  $\geq 20$  %) тільки у пацієнтів з початково ШКФ  $\geq 90$  мл/хв/м<sup>2</sup>. Суттєво більше значення для погіршення ренальної функції протягом періоду госпіталізації мала відсутність відновлення функції ендотелію в процесі лікування. На 10-ту добу ГІМ пацієнти з погіршенням функції нирок мали достовірно гірші результати ППЗВ ( $p < 0,05$ ) незалежно від початкової ШКФ.

За результатами ППЗВ на 1-у добу пацієнти другої групи (151 пацієнт з ІМпСТ) були поділені на 2А підгрупу (86 хворих) – ППЗВ  $\geq 5$  % та 2Б підгрупу (65 хворих) - ППЗВ  $< 5$  %. Серед пацієнтів 2Б підгрупи була також виділена підгрупа 2В (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (приріст  $\leq 0$ ). Пацієнти 2Б підгрупи мали більшу кількість госпітальних ускладнень. Так, протягом госпітального періоду померли 3 (4,62 %) пацієнти 2Б підгрупи (з них двоє хворих мали парадоксальну реакцію при проведенні проби – летальність 8,34 % в підгрупі 2В), при цьому жодного летального випадку не було зафіксовано серед хворих 2А підгрупи ( $p < 0,05$ ). Ознаки ГЛШН, починаючи з 3-ї доби ГІМ, також частіше реєстрували серед пацієнтів з ППЗВ  $< 5$  %,  $p < 0,05$ . За даними ЕхоКГ на 10-ту добу ГІМ розвиток ранньої ПД частіше виявляли у хворих 2Б підгрупи (46,4 % проти 22,5 %,  $p = 0,038$ ). Незважаючи на те, що різниця між підгрупами у величині фракції викиду ЛШ не набула достовірності, пацієнти 2А підгрупи на 10-у добу спостереження характеризувалися значно кращими показниками поздовжньої (GLS) ( $-11,2 \pm 0,4$ )% в 2А підгрупі проти ( $-9,0 \pm 0,5$ )% в 2Б підгрупі,  $p = 0,047$ ) і циркулярної (CS) ( $-12,9 \pm 0,9$ )% в 2А підгрупі проти ( $-10,1 \pm 0,8$ )% в 2Б підгрупі,  $p = 0,058$ ) деформації, а також швидкостей поздовжньої (GLSR) ( $-0,61 \pm 0,03$ )% в 2А підгрупі проти ( $-0,50 \pm 0,03$ )% в 2Б підгрупі,  $p = 0,037$ ) і циркулярної (CSR) ( $-0,81 \pm 0,04$ )% в 2А підгрупі проти ( $-0,65 \pm 0,03$ )% в 2Б підгрупі,  $p = 0,082$ ) деформації на 10-у добу. Пошук можливих причин виявлених розбіжностей у частоті госпітальних ускладнень виявив, що в 2А підгрупі було значно більше хворих з ознаками спонтанної реканалізації ІЮКА за неінвазивними критеріями (18,60 % проти 7,69 %,  $p = 0,048$ ) та повним відновленням перфузії міокарда (MBG 3) після пЧКВ (83,7 % проти 66,7 %,  $p = 0,047$ ). За результатами дослідження причиною попередження гемодинамічних ускладнень у пацієнтів з відносно збереженою функцією ендотелію може бути зменшення зони пошкодження міокарда на фоні частішої спонтанної реканалізації ІЮКА та рідшої реєстрації синдрому no-reflow. Підтвердженням цієї гіпотези стало виявлення кращих показники ППЗВ на першу добу ГІМпСТ у пацієнтів зі спонтанною реканалізацією (ТІМІ 2-3 до пЧКВ) ІЮКА за даними КВГ

( $8,76 \pm 1,73$  % проти  $5,21 \pm 0,83$  % відповідно,  $p=0,045$ ), а також у пацієнтів з повним відновленням (MBG 3) мікроциркуляторної перфузії після пЧКВ ( $7,15 \pm 1,00$  % при MBG3 проти  $3,36 \pm 0,96$  % при MBG 1 - 2,  $p=0,039$ ). Таким чином, наші дані вказують, що ЕД є важливим компонентом не тільки у патогенезі ГКС, але має значення для розвитку мікроваскулярної дисфункції та синдрому no-reflow.

Детальніший аналіз даних спекл-трекінг ЕхоКГ у хворих другої групи показав, що показники циркулярної деформації ЛШ в 1-у добу ГІМпСТ можуть виявляти пацієнтів з високим ризиком подальшого розвитку ранньої ПІД ЛШ ( $CS > (-11$  %) в 1-у добу ГІМ – передбачав розвиток ПІД зі специфічністю 73,1 % і чутливістю 78,3 %,  $p<0,01$ ). Показники поздовжньої деформації - передбачали розвиток гострої серцевої недостатності в госпітальному періоді при  $GLS > (-8,4$  %) (специфічність - 80,6 %, чутливість - 75,0 %,  $p<0,01$ ) та  $GLSR > (-0,43$  с<sup>-1</sup>) (специфічність - 80,6 % та чутливість - 87,5 %,  $p<0,01$ ).

Для оцінки ролі ЕД у розвитку ІМГ обстежено 37 пацієнтів з першим переднім ГІМпСТ (третья група). За даними кардіо-МРТ на 3-4 день після ГІМ ознаки ІМГ виявили у 37,5 % хворих. Ці пацієнти були віднесені до 3А підгрупи, хворі без ознак ІМГ склали підгрупу 3Б. Пацієнти двох виділених підгруп суттєво не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками. Відмічена тенденція до більшої кількості курців серед хворих з розвитком ІМГ (3А підгрупа). Детальний аналіз факторів ризику виявив, що ІМГ частіше виявлялася у хворих, яким на догоспітальному етапі призначали еноксапарин в лікувальній дозі 1 мг/кг (ВР 3,75; 95 % ДІ 1,47–9,56) та рідше – в пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00). Середній приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ на першу добу ГІМпСТ становив ( $3,5 \pm 0,8$ ) % у хворих 3А підгрупи та ( $6,4 \pm 1,2$ ) % – у хворих 3Б підгрупи ( $p=0,112$ ). Найбільшу чутливість (77,8 %) та специфічність (66,7 %) щодо розвитку ІМГ було виявлено для приросту діаметра плечової артерії  $\leq 4,9\%$  при проведенні ППЗВ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0–13,5). В подальшому відмічали більш швидке відновлення ендотеліальної функції у пацієнтів без розвитку ІМГ (рис.3).

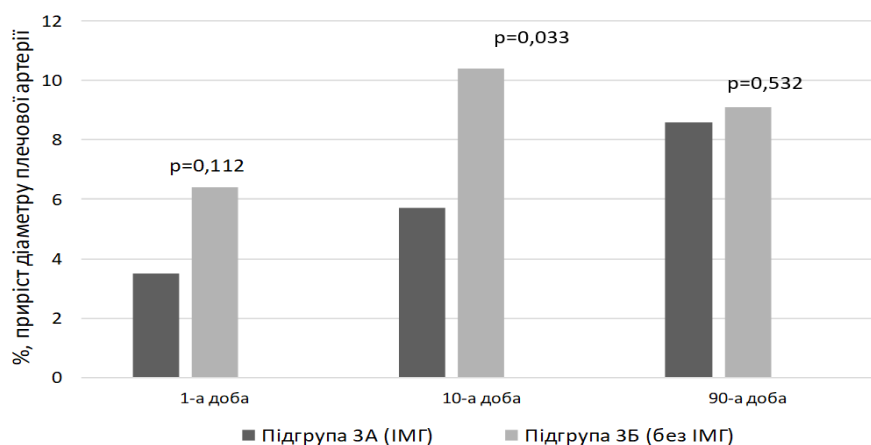


Рис. 3 - Результати ППЗВ у хворих з першим переднім ГІМпСТ в динаміці спостереження в залежності від наявності ознак ІМГ за даними кардіо-МРТ.



У пацієнтів з ІМГ відмічали більшу масу некротизованого міокарда, яка визначалася за площею під кривою вимивання МВ - КФК ( $15230,4 \pm 1705,1$  г/екв. проти  $1642,3 \pm 6529,7$  г/екв.,  $p=0,003$ ) та більшу зону накопичення контрасту у фазу ПГК (зона післяінфарктного фіброзу) за даними кардіо-МРТ на 90 добу після ГІМ. При однаковій кількості уражених сегментів, зона фіброзу у пацієнтів з ІМГ характеризувалася значно більшою глибиною (середній індекс трансмуральності -  $1,4 \pm 0,1$  в 3А підгрупі проти  $1,1 \pm 0,1$  в підгрупі 3Б,  $p=0,043$ ). Пацієнти з геморагічною трансформацією ГІМ мали частіший розвиток ПІД (ВР 5,0; 95% ДІ 1,3-19,7) та дисфункції ЛШ. На 90 добу захворювання поздовжня деформація ЛШ у пацієнтів 3А підгрупи була значно гіршою, ніж у пацієнтів без ІМГ (показник GLS в 3А підгрупі  $(-8,7 \pm 0,7)$  % проти  $(-11,0 \pm 1,0)$  % у хворих 3Б підгрупи,  $p=0,039$ ).

Отримані дані підтвердили участь ЕД у розвитку ускладнень реперфузійної терапії та відкрили новий напрямок для пошуку методів профілактики та лікування синдрому no-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда серед засобів, які позитивно впливають на функцію ендотелію. Саме цьому були присвячені два останніх розділи дисертаційної роботи.

Спочатку була проспективно обстежена четверта група хворих - 70 пацієнтів з ГІМ (24 пацієнти без елевації ST та 46 пацієнтів з елевацією ST). Аналіз динаміки печінкових маркерів, рівня КФК, клінічного стану пацієнтів продемонстрував, що низькодозова комбінована ГЛТ аторвастатином 10 мг і езетимібом 10 мг (А10 / Ез10) та монотерапія аторвастатином 40 мг (А40) були безпечними при призначенні з першої доби ГІМ. Однак, обидва режими, що тестувалися, дозволили досягти зниження ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л менше, ніж у третини пацієнтів. При цьому, комбінація А10/Ез10 мала порівняний з А40 протизапальний ефект (динаміка СРБ та фібриногену) та переваги перед монотерапією за впливом на функцію ендотелію. При відсутності різниці між групами на 1-у та 10-у добу, приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ на 90 добу був суттєво більшим у групі комбінованої терапії ( $12,2 \pm 1,1$  % в групі А10 / Ез10 проти  $9,3 \pm 1,2$  % в групі А40,  $p < 0,05$ ).

Підтвердивши безпечність раннього призначення ГЛТ та її ефективність для корекції ЕД, наступним кроком була обстежена п'ята група - 140 пацієнтів з ГІМпST. Основною метою формування групи була оцінка впливу раннього призначення (до реваскуляризації міокарда) ГЛТ на розвиток синдрому no-reflow, тому включали тільки пацієнтів, яким планували проведення пЧКВ. Хворі п'ятої групи були рандомізовані на підгрупи: до 5А підгрупи були включені 26 осіб, яким була призначена комбінація 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу (А10 / Ез10); підгрупа 5Б складалася з 24 хворих, яким призначали аторвастатин у дозі 40 мг (А40); підгрупа 5В включала 46 особи, які отримували 80 мг аторвастатину (А80) та підгрупа 5Г складалася з 44 пацієнтів, яким була призначена комбінація 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу (А40 / Ез10). Всі пацієнти

отримували першу дозу ГЛТ при госпіталізації, в середньому за  $38,4 \pm 20,2$  хв. до проведення КВГ. Підгрупи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками.

Зважаючи на динаміку рівня ХС ЛПНЩ до 90 доби лікування підгрупи 5А (А10 / Ез10) та 5Б (А40) були об'єднані в підгрупу ГЛТ помірної інтенсивності (зниження ХС ЛПНЩ  $< 50\%$ ), в той же час, зниження ХС ЛПНЩ в підгрупах 5В (А80) та 5Г (А40 / Ез10) відповідало критеріям високоінтенсивної ГЛТ (зниження ХС ЛПНЩ  $> 50\%$ ). Через 3 місяці рівень ХСЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л було досягнуто у  $42\%$  та  $25\%$  хворих 5А і 5Б підгруп проти  $61\%$  та  $73\%$  хворих у 5В та 5Г підгрупах, відповідно ( $p < 0,05$  при порівнянні терапії високої та помірної інтенсивності). Зниження ХС ЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л спостерігали тільки у 43 ( $30,7\%$ ) пацієнтів, частіше - при використанні високоінтенсивної комбінованої терапії А40 / Ез10 в 5Г підгрупі – 25 ( $57,1\%$ ) хворих. В інших підгрупах зниження ХС ЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л досягали у 4 ( $15,4\%$ ) хворих 5А підгрупи (А10 / Ез10), 3 ( $12,5\%$ ) хворих 5Б підгрупи (А40) та 11 ( $23,9\%$ ) хворих 5В підгрупи (А80) ( $p < 0,05$  для всіх підгруп у порівнянні з підгрупою 5Г).

Хоча достовірної різниці за результатами ППЗВ на 1-у та 10-у добу ГІМ не спостерігали, пацієнти, які досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ мали тенденцію до кращих результатів проби на 90-добу ( $9,0 \pm 5,9\%$  у пацієнтів з ХС ЛПНЩ  $\geq 1,8$  ммоль/л на 90 добу проти  $10,8 \pm 6,0\%$  у пацієнтів з ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л на 90 добу ( $p = 0,052$ ) та проти  $10,9 \pm 5,5\%$  у пацієнтів з ХСЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л на 90 добу, ( $p = 0,049$ )). Відповідно, приріст діаметра плечової артерії збільшився на  $66,2\%$  у пацієнтів, які досягли ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л проти  $26,8\%$  у пацієнтів з ХС ЛПНЩ  $\geq 1,8$  ммоль/л на 90 добу лікування,  $p < 0,05$ .

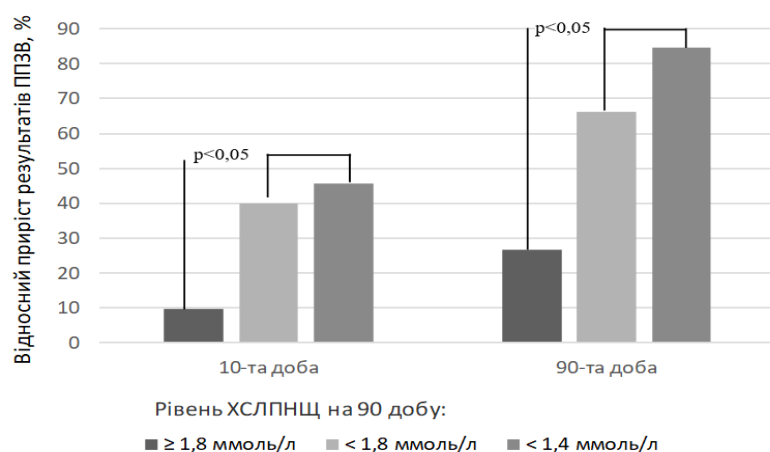


Рис. 4 - Відносний приріст результатів ППЗВ (у відсотках по відношенню до початкового рівня) в пацієнтів з ГІМпST в динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу.

За даними КВГ різниці між підгрупами щодо початкової оцінки стану епікардіального кровотоку не було. Після стентування у більшості пацієнтів

вдалося досягти повної (TIMI-3) – 63 (45,0 %) або часткової (TIMI-2) реперфузії – 53 (37,9 %) хворих. При цьому повна реперфузія частіше досягалася в підгрупах хворих, які отримували високодозову ГЛТ (TIMI-3 досягнуто у 22,0 % пацієнтів на фоні терапії помірної інтенсивності та 57,8 % хворих на фоні високоінтенсивної терапії,  $p < 0,01$ ). Досягнення міокардіальної перфузії MBG 2-3 після проведення пЧКВ спостерігали у 26 (52,0 %) пацієнтів, яким призначали ГЛТ помірної інтенсивності, та у 68 (75,6 %) пацієнтів, яким призначали високоінтенсивну терапію ( $p < 0,01$ ).

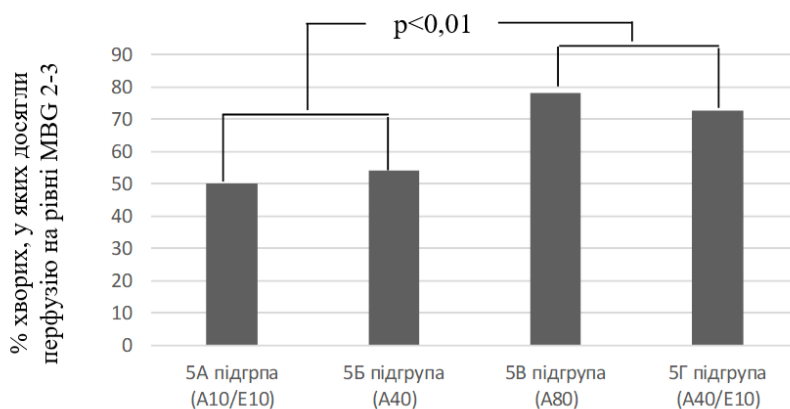


Рис. 5 - Кількість хворих із досягненням міокардіальної перфузії на рівні MBG 2-3 після пЧКВ у підгрупах (%).

Навпаки, у хворих, які приймали терапію помірної інтенсивності, частіше виявляли відсутність контрасту в капілярній зоні цільового міокарду (MBG 0) – 14 (28, %) хворих на фоні терапії помірної інтенсивності проти 10 (11,1 %) хворих на фоні інтенсивної ГЛТ.

Таким чином, в ході роботи виявлено, що порушення ендотеліальної функції має суттєве значення для розвитку синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного пошкодження міокарда у пацієнтів з ГІМпСТ, яким проводили ревазуляризацію міокарда методом пЧКВ. Призначення високоінтенсивної ГЛТ до проведення ургентної ревазуляризації мало позитивний вплив на функцію ендотелію та дозволяло знизити вірогідність розвитку синдрому no-reflow у обстеженої категорії хворих. Отримані дані не тільки свідчать про ефективність ГЛТ у попередженні ускладнень реперфузійної терапії, але й опосередковано підтверджують роль ЕД у розвитку синдрому невідновленого кровотоку.

На заключному етапі роботи проспективно обстежена шоста група хворих - 94 пацієнта з ГІМпСТ, які випадковим методом були розподілені у співвідношенні 2:1 на дві підгрупи: підгрупа 6А - 60 хворих, які додатково до базисної терапії отримували водорозчинний інгібітор 5-ліпоксигенази кверцетин (препарат Корвітин, Борщагівський ХФЗ, Київ, Україна) та підгрупа 6Б - 34 пацієнта, у яких проводили базисну терапію згідно стандартів лікування. Підгрупи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними показниками, характеристиками ГІМ та супутньою терапією. Приріст діаметра

плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу у двох групах суттєво не відрізнявся ( $6,45 \pm 1,02$  % у 6А підгрупі проти  $7,29 \pm 1,48$  % у 6Б підгрупі відповідно,  $p=0,654$ ). На 10 добу відмічене суттєве покращення результатів проби в групі кверцетину ( $9,96 \pm 0,94$  % на 10 добу проти  $6,45 \pm 1,02$  % на першу добу відповідно,  $p=0,004$ ) за відсутності достовірних змін у контрольній групі ( $8,71 \pm 0,90$  % на 10 добу проти  $7,29 \pm 1,48$  % на першу добу відповідно,  $p=0,324$ ). В обох досліджуваних підгрупах відмічали тенденцію до зниження ФВБ у динаміці спостереження, при цьому суттєвої різниці між показниками ФВБ на 1-у або 7-у добу ГІМ між підгрупами не спостерігали ( $p>0,05$ ). Рівень VEGF на першу добу також суттєво не відрізнявся у підгрупах ( $149,3 \pm 47,2$  пг/мл у 6А підгрупі проти  $134,1 \pm 50,6$  пг/мл у 6Б підгрупі,  $p=0,832$ ). В динаміці спостереження відмічене суттєве його підвищення в групі кверцетину ( $396,0 \pm 64,7$  пг/мл на 7-у добу проти  $149,3 \pm 47,2$  пг/мл на 1-у добу,  $p=0,002$ ) за відсутності суттєвих змін у контрольній групі ( $p>0,05$ ). Рівень VEGF на сьому добу у хворих 6А підгрупи був значно вищим, ніж у хворих контрольної групи ( $396,0 \pm 64,7$  пг/мл у 6А підгрупі проти  $196,4 \pm 49,9$  пг/мл у 6Б підгрупі,  $p=0,022$ ). Терапія кверцетином не впливала на динаміку рівня СРБ, розчинного CD40L та E-селектину.

Вміст МПО у венозній крові хворих на ГІМпСТ на 1-у добу був значно вищий ніж у хворих зі стабільною стенокардією ( $606,0 \pm 59,3$  нг/мл у хворих на ГІМ проти  $218,4 \pm 30,9$  нг/мл у хворих зі стабільною ІХС,  $p<0,05$ ) або у групі контролю ( $606,0 \pm 59,3$  нг/мл у хворих на ГІМ проти  $74,5 \pm 16,3$  нг/мл у умовно здорових донорів,  $p<0,05$ ). Аналіз отриманих даних показав наявність міцного зворотного кореляційного зв'язку ( $r=-0,46$ ;  $p=0,006$ ) між вмістом МПО в плазмі крові та ступенем приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМпСТ. Зниження рівня МПО в плазмі крові протягом 10 діб спостереження асоціювалося з покращенням, а відсутність змін чи збільшення вмісту цього ферменту – з погіршенням функції ендотелію за результатами ППЗВ. Виявлений зворотній кореляційний зв'язок між динамікою рівня МПО та динамікою ППЗВ у пацієнтів з ГІМпСТ ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ). Додавання кверцетину до базисної терапії ГІМ супроводжувалося значним зниженням середнього рівня МПО в плазмі крові на 10-у добу ( $611,7 \pm 83,3$  нг/мл на 1-у добу проти  $382,4 \pm 65,4$  нг/мл на 7-у добу,  $p=0,013$ ) лікування, в той же час у хворих контрольної групи значного зниження рівня МПО не спостерігалось ( $525,9 \pm 122,3$  нг/мл на 1-у добу проти  $437,6 \pm 104,8$  нг/мл на сьому добу,  $p=0,210$ ). Таким чином, внутрішньовенний кверцетин покращував ендотеліальну функцію та мав антиоксидантні властивості, що може мати позитивну роль у попередженні реперфузійного пошкодження міокарда та ІМГ.

Аналіз результатів МРТ-субдослідження підтвердив наші припущення та виявив, що пацієнти з першим переднім своєчасно реваскуляризованим за допомогою пЧКВ ГІМпСТ, які додатково до стандартного лікування отримували терапію внутрішньовенним кверцетином мали значно меншу ймовірність розвитку ІМГ. Геморагічну трансформацію ІМ відмічали у 11,1 % в групі кверцетину проти 53,3 % в групі контролю,  $p=0,024$

(BP 0,21; 95 % ДІ 0,03-1,10). Суттєвої різниці між підгрупами щодо частоти розвитку мікрovasкулярної обструкції за даними кардіо-МРТ в фазу раннього гадолінієвого контрастування на 3-4 добу ГІМ не спостерігали ( $p > 0,05$ ). Не була виявлена також різниця між підгрупами у остаточних розмірах зони ураження міокарда (зона фіброзу) за даними ПГК на 90 добу ГІМ. Втім, початково більші розміри зони ризику некрозу міокарда (кількість сегментів з накопиченням контрастної речовини у фазу ПГК при кардіо-МРТ на 3-4 добу –  $7,7 \pm 0,5$  в групі кверцетину проти  $6,2 \pm 0,4$  в групі контролю,  $p = 0,027$ ) у хворих основної групи згодом не реалізувалися у більші розміри зони фіброзу (кількість сегментів з накопиченням контрастної речовини у фазу ПГК при кардіо-МРТ на 90 добу –  $6,7 \pm 0,4$  в групі кверцетину проти  $5,6 \pm 0,4$  в групі контролю,  $p = 0,102$ ), що може бути непрямим доказом кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату. Пацієнти контрольної та основної групи суттєво не відрізнялися за основними ЕхоКГ показниками та показниками деформації міокарда ЛШ в динаміці спостереження. Відносно кращі початкові показники радіальної деформації у пацієнтів контрольної групи можуть відображати меншу зону ризику розвитку ГІМ (зону ішемії міокарда) у цих хворих.

Таким чином, додаткове призначення внутрішньовенного інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину хворим на ГІМпST, яким було проведено пЧКВ, позитивно впливало на функцію ендотелію та мало додаткові антиоксидантні властивості. Пацієнти, які додатково до стандартного лікування отримували терапію кверцетином мали значно меншу ймовірність розвитку ІМГ (BP 0,21; 95 % ДІ 0,03-1,10).

## ВИСНОВКИ.

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної проблеми сучасної кардіології щодо оцінки ролі ендотелійзалежної судинної реактивності у розвитку та перебігу ГІМ для прогнозування ефективності відновлення міокардальної перфузії після ургентної реваскуляризації міокарда та обґрунтування нових підходів до медикаментозного лікування.

1. Генотип -786CC промотору гена eNOS виявляли в 3,5 рази частіше серед хворих на ГІМбпST (22,2 % проти 6,0 %,  $p < 0,01$ ) та в 2 рази частіше серед хворих на ГІМпST (13,2 % проти 6,0 %,  $p < 0,05$ ), ніж в групі контролю, що вказує на генетично обумовлені механізми розвитку ГІМ.

2. Поліморфізм T-786→C промотору гена eNOS у хворих на ГІМ асоціюється з погіршенням ендотелій-залежної вазодилатації при проведенні ППЗВ, підвищенням рівнів лабораторних маркерів ЕД та тромбозу (фактор Віллебранда та розчинний CD40 ліганд) та несприятливим перебігом госпітального та постгоспітального періодів захворювання, особливо серед хворих, які паралельно зазнають впливу несприятливих факторів навколишнього середовища (тютюнопаління).

3. У хворих на ГІМпСТ -786ТТ генотип промотору гена eNOS асоціюється з більш частим відкриттям ІОКА при проведенні тромболітичної терапії стрептокіназою (69,8 % - Т/Т генотип проти 40,7 % - Т/С+С/С генотипи,  $p < 0,01$ ).

4. Призначення помірних доз статинів з першої доби ГІМпСТ впливає на динаміку ліпідного спектру крові та покращує результати ППЗВ (на 42,9 % - Т/Т генотип та 38,5 % - Т/С+С/С генотипи на фоні статинотерапії проти 24,3 % - Т/Т генотип та 22,4 % - Т/С+С/С генотипи в групі контролю,  $p < 0,05$ ) незалежно від генотипу промотору гена eNOS, але попереджає ускладнення госпітального періоду захворювання тільки у пацієнтів з -786ТТ генотипом (післяінфарктна стенокардія – 2,3 % проти 17,5 %,  $p < 0,05$ ).

5. Хворі на ГІМ характеризуються зниженням приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ на першу добу, що свідчить про початкові порушення ендотеліальної функції з наступним її покращенням на фоні сучасного лікування (ППЗВ  $6,41 \pm 0,53$  % на першу добу проти  $8,25 \pm 0,49$  % на десяту добу,  $p = 0,014$ ).

6. Ендотеліальна дисфункція (ППЗВ  $< 5$  %) на першу добу ГІМпСТ асоціюється з рідшою спонтанною реканалізацією ІОКА (7,7 % проти 18,6 %,  $p = 0,048$ ) та частішими порушеннями міокардіальної перфузії після проведення пЧКВ (МВГ 0-2 - 33,3 % хворих проти 16,3 % хворих,  $p = 0,047$ ), що обумовлює більшу кількість внутрішньогоспітальних ускладнень (госпітальна летальність 4,62 % проти 0,  $p < 0,05$ ), гірші показники поздовжньої (GLS -  $(-9,0 \pm 0,5)$  % проти  $(-11,2 \pm 0,4)$  %,  $p = 0,047$ ) деформації ЛШ та частіший розвиток ранньої ПІД ЛШ (46,4 % проти 22,5 % хворих,  $p = 0,038$ ).

7. Показник циркулярної деформації на рівні папілярних м'язів ЛШ в 1-у добу ГІМпСТ дозволяє виявити пацієнтів з високим ризиком подальшого розвитку ранньої ПІД ЛШ.  $CS > (-11,0 \%)$  в 1-у добу ГІМ передбачає розвиток ранньої ПІД зі специфічністю 73,1 % і чутливістю 78,3 %,  $p < 0,01$ .

8. За даними кардіо-МРТ ознаки ІМГ мають 37,5 % пацієнтів з ГІМпСТ передньої локалізації, яким проводили пЧКВ. Геморагічна трансформація ГІМ частіше виявляється у хворих, яким на догоспітальному етапі призначали еноксапарин в лікувальній дозі 1 мг/кг (ВР 3,75; 95 % ДІ 1,47–9,56) та рідше – в пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00). Приріст діаметра плечової артерії  $\leq 4,9$  % при проведенні ППЗВ свідчить про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0–13,5).

9. Пацієнти, у яких досягли зниження ХС ЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л на 90 добу на фоні ГЛТ мали більш швидке та повне відновлення ендотеліальної функції в процесі лікування (покращення результатів ППЗВ на 10 добу на 45,8 % проти 9,9 % ( $p < 0,05$ ) та на 90 добу на 84,7 % проти 26,8 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами з ХС ЛПНЩ  $\geq 1,8$  ммоль/л на 90 добу).

10. Прийом ГЛТ високої інтенсивності до проведення пЧКВ асоціюється з кращим відновленням міокардіальної перфузії, ніж на фоні

терапії помірної інтенсивності (MBG 3 – 48,9 % проти 18 % хворих,  $p < 0,01$ ), незважаючи на однакове відновлення епікардіального кровотоку в ІЮКА за ТІМІ (ТІМІ 2-3 – 83,3 % проти 82,0 %,  $p > 0,1$ ).

11. Призначення інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину додатково до базисного лікування ГІМпСТ позитивно впливає на показники ППЗВ ( $9,96 \pm 0,94$  % на 10 добу проти  $6,45 \pm 1,02$  % на першу добу відповідно,  $p = 0,004$ ), підвищує рівень VEGF ( $396,0 \pm 64,7$  пг/мл на 7-у добу проти  $149,3 \pm 47,2$  пг/мл на 1-у добу,  $p = 0,002$ ), знижує рівень МПО ( $611,7 \pm 83,3$  нг/мл на 1-у добу проти  $382,4 \pm 65,4$  нг/мл на 7-у добу,  $p = 0,013$ ) та попереджає розвиток ІМГ після проведення пЧКВ (11,1 % проти 53,3 %,  $p = 0,024$ ).

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

1. Для виділення хворих з високим ризиком розвитку геморагічної трансформації ГІМ після проведення пЧКВ рекомендоване проведення ППЗВ, при цьому пацієнти, що мають приріст діаметру плечової артерії  $\leq 4,9$  % мають в 3,5 рази більшу вірогідність розвитку інтраміокардіальної геморагії у порівнянні з хворими зі збереженою функцією ендотелію.

2. З метою антиоксидантної дії, покращення функції ендотелію та попередження розвитку ІМГ після пЧКВ у хворих на ГІМпСТ рекомендоване призначення додатково до базисної терапії ГІМ ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину.

3. Рекомендоване проведення ППЗВ на першу добу ГІМпСТ, при цьому використовувати результат ППЗВ  $< 5$  % для виявлення хворих з високим ризиком синдрому no-reflow після пЧКВ, післяінфарктної дилатації та дисфункції ЛШ.

4. Хворим з ГІМпСТ рекомендоване призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної (аторвастатин 80 мг або комбінації аторвастатин 40 мг/ezetиміб 10 мг) терапії до проведення первинної реваскуляризації міокарда для попередження синдрому невідновленого кровотоку та зменшення ускладнень у госпітальному та позагоспітальному періодах.

5. Спекл-трекінг ехокардіографія з оцінкою циркулярної деформації лівого шлуночка на першу добу ГІМ з елевацією сегмента ST може бути рекомендована для оцінки ризику розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка: значення циркулярної деформації більше ніж ( $- 11,0$  %) в 1-у добу ГІМ є предиктором розвитку ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ (специфічність 73,1 % чутливістю 78,3 %,  $p < 0,001$ ).

6. Спекл-трекінг ехокардіографія з оцінкою поздовжньої деформації та швидкості поздовжньої деформації лівого шлуночка в першу добу ГІМ з елевацією сегмента ST може бути рекомендована для оцінки ризику гострої лівошлуночкової недостатності Killip II-III протягом госпітального періоду

захворювання: при значенні глобальної поздовжньої деформації більше ніж (- 8,4 %) (специфічність 80,6 % і чутливість 75,0 %,  $p < 0,01$ ) і / або швидкості глобальної поздовжньої деформації більш ніж (- 0,43  $s^{-1}$ ) (специфічність 80,6 % і чутливість 87,5 %,  $p < 0,01$ ) визначається високий ризик гострої серцевої недостатності після ГІМ.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Єршова Є.Б., Іркін О.І., Кожухов С.М., Степура А.О., Бачинський О.В., Білий Д.О. Прижиттєва діагностика інтраміокардіальної геморагії в пацієнтів з інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST: поширеність, зв'язок із функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка. Укр. кардіол. журн. 2020; 27(1): 13-26. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.1.1326>. (Автор приймав участь у створенні протоколу дослідження, проводив відбір пацієнтів, проведення ехокардіографічного дослідження та спекл-трекінг ехокардіографії, формування бази даних, аналіз, статистична обробка, написання).

2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Досенко В.Є., Шумаков О.В. Оцінка ефективності статинів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST залежно від поліморфізму T<sup>786</sup>→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази. Укр. мед. часопис. 2020; 2(136): 14-18. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.136.174368](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.174368). (Автором сформульована ідея дослідження, проводився відбір пацієнтів та їх обстеження, формування бази даних, статистична обробка і аналіз результатів, написання тексту статті і формулюванні висновків та підготовка статті до друку).

3. Пархоменко О.М., Степура А.О., Лутай Я.М., Іркін О.І., Білий Д.О. Вплив ранньої ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності на функцію ендотелію у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2019; 26(6): 27-38. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.6.2738>. (Автор приймав участь у розробці ідеї дослідження, відборі пацієнтів для дослідження, проведенні проби з потокозалежною вазодилатацією, формуванні бази даних та статистичній обробці даних, самостійно готував статтю до друку та висновки дослідження).

4. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Іркін О.І., Білий Д.О., Степура А.О., Кушнір С.П., Соколов Ю.М., Соколов М.Ю. Характеристика коронарного судинного русла, структурно-функціонального стану серця та ендотелійзалежної вазодилатації у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2019; 26(3): 35-44. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.3544>. (Розробка проекту та концепції дослідження, огляд літератури, відбір пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання та редагування статті).

5. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Іркін О.І., Білий Д.О., Степура А.О., Кушнір С.П., Скаржевський О.А., Шумаков О.В. Гострий інфаркт міокарда в осіб молодого віку: особливості патогенезу, перебігу хвороби і обґрунтування



стратегії запобігання ускладненням. Укр. кардіол. журн. 2019; 26(4): 32-43. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.3243>. (Автор приймав участь у розробці дослідження, сформулював ідею та концепцію роботи, провів огляд літератури, приймав участь у відборі хворих, формуванні, аналізі та статистичній обробці бази даних, написання та підготовка статті до друку).

6. Пархоменко А.Н., Іркин О.И., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Белый Д.А., Степура А.А., Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Кобыляк В.Ю., Крывчун А.С. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на эффективность ургентной реваскуляризации миокарда и развитие ремоделирования левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018; 1: 21-28. <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/46>. (Автором розроблена ідея дослідження, визначені критерії включення та виключення, приймав участь у відборі, веденні, обстеженні та спостереженні за пацієнтами, формуванні бази даних, підготовці статті до друку, формулюванні висновків).

7. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркин О.І., Білий Д.О., Шумаков О.В., Сопко О.О., Соколов Ю.М. Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST та відновленим коронарним кровотоком: механізми розвитку та значення для клінічного перебігу захворювання. Укр. кардіол. журн. 2016; 2: 14-23. (Автором розроблена ідея дослідження, огляд літератури, приймав участь у відборі пацієнтів, їх обстеженні, створенні бази даних, провів аналіз та статистичну обробку результатів, приймав участь у підготовці статті до друку, формулюванні висновків).

8. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О., Гавриленко Т.І., Іркин О.І., Кожухов С.М., Степура А.О., Білий Д.О. Вплив терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на функцію ендотелію, вираженість системного запалення та прооксидантного стресу при гострому інфаркті міокарда з елевацією ST. Медицина невідкладних станів. 2016; 1(72): 111-119. (Автором розроблена ідея дослідження, сформульовані критерії включення та виключення, приймав участь у відборі та обстеженні пацієнтів, внесенні даних до бази, проводив статистичну обробку. Особисто проведений аналіз результатів, написання та підготовка до друку статті).

9. Пархоменко А.Н., Іркин О.И., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Белый Д.А., Степура А.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности разных режимов липидоснижающей терапии у больных с острым инфарктом миокарда. Укр. кардіол. журн. 2016; 5: 17-23. (Особисто автором проведено формування дизайну дослідження, огляд літератури, формулювання критеріїв відбору пацієнтів, часткове обстеження хворих, формування та аналіз бази даних, написання статті, формулювання висновків).

10. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами. Медицина неотложных состояний. 2014;

3(58): 45-54. (Автором розроблена ідея дослідження, критерії для відбору хворих, проводив обстеження та терапію частини хворих, самостійно проводив формування бази даних та статистичний аналіз, написання статті та подача до друку).

11. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Білий Д.О., Іркін О.І., Степура А.О., Кушнір С.П., Скаржевський О.А. Особливості лабораторно-діагностичних показників у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Український кардіологічний журнал 2019; 26(1): 31-39. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.3139>. (Автор приймав участь у розробці дослідження, сформулював ідею та концепцію роботи, провів огляд літератури, приймав участь у відборі та обстеженні хворих, особисто провів формування, аналіз та статистичну обробку бази даних, написання та підготовка статті до друку).

12. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркин О.И., Степура А.А., Белый Д.А. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2012; 4: 111-6. (Автором проведена розробка концепції дослідження, критеріїв відбору хворих, проводив відбір хворих, часткове обстеження пацієнтів, корекція лікування, брав участь у формуванні, аналізі та статистичній обробці бази даних, написання та підготовка статті до друку, формулювання висновків).

13. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е., Довгань Н.В., Мойбенко А.А. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острым коронарным синдромом. Укр. кардіол. журн. 2005; 4: 20-27. (Пошукувач приймав участь у розробці дослідження, виборі генетичних поліморфізмів для дослідження, сформулював критерії включення/виключення пацієнтів, клінічний відбір, обстеження та ведення пацієнтів, забір матеріалів для генетичних досліджень, участь у формуванні та аналізі бази даних, написанні статті, формулюванні висновків).

14. Parkhomenko A.N., Lutay Ya.M., Dosenko V.E., Gurianova V.L., Moibenko A.A., Skarzevskiy A.A. Influence of endothelial nitric oxide synthase T786→C-promoter polymorphism on integral parameters of functional condition of arterial vessels. Фізіологічний журнал. 2010; 56(1): 22-29. (Автором проведений відбір та клінічне обстеження пацієнтів, забір матеріалу для генетичних досліджень, створення бази даних, статистична обробка. Приймав участь у написанні та підготовці статті до друку).

15. Пархоменко О.М., Сопко О.О., Лутай Я.М., Іркін О.І., Степура А.О., Білий Д.О., Кушнір С.П. Гострий кардіоренальний синдром у стабільних хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST: патогенетична роль порушення ендотеліязалежної вазодилатації. Укр. кардіол. журн. 2016; 6: 32-38. (Автором розроблена ідея дослідження, огляд літератури, приймав участь у відборі пацієнтів, їх обстеженні, створенні бази даних, провів аналіз та статистичну обробку результатів, приймав участь у підготовці статті до друку, формулюванні висновків).

16. Мойбенко О.О., Досенко В.Є., Лутай Я.М., Хайтович М.В., Пархоменко О.М. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях. Доповіді Національної академії наук України. 2005;12:173-176. (Приймав участь у розробці концепції дослідження, проведений огляд літератури, проведений відбір та клінічне обстеження пацієнтів, забір матеріалу для генетичних досліджень, створення бази даних, статистична обробка. Приймав участь у написанні та підготовці статті до друку).

17. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А., Досенко В.Є. Поліморфізм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язь з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым інфарктом міокарда. Укр. мед. часопис. 2008; 4(66): 20-23. (Автор розробив ідею дослідження, проводив відбір, лікування та обстеження хворих, самостійно проводив формування бази даних, аналіз отриманих результатів, приймав участь у написанні статті та формулюванні висновків).

18. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Степура А.А. Новые возможности оценки геометрии сокращения и процессов раннего ремоделирования сердца у больных с острым инфарктом миокарда: двухмерная спекл-трекинг эхокардиография. Укр. кардіол. журн. 2013; 2: 31-39. (Автором розроблена концепція дослідження, проводив відбір, ведення та ехокардіографічне обстеження хворих, спекл-трекинг ехокардіографію, самостійно проводив формування бази даних, аналіз отриманих результатів, приймав участь у написанні статті та формулюванні висновків).

19. Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И., Пархоменко А.Н., Ломаковский А.Н., Пономарева Г.В., Лутай Я.М., Кравченко Л.Н. Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Часть II. Абсолютные величины. Укр. кардіол. журн. 2006; 6: 28-33. (Автор приймав участь у розробці проекту дослідження, проводив огляд літератури, клінічне обстеження пацієнтів з гострим коронарним синдромом, статистична обробка матеріалу. Участь у підготовці статті до друку).

20. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Мойбенко О.О. Алельний поліморфізм промотору гена ендотеліальної NO – синтази (T<sup>-786</sup>→C) як фактор ризику гострого коронарного синдрому. Фізіологічний журнал. 2005; 51(1): 72-76. (Автором проведена розробка концепції дослідження, огляд літератури, проведений відбір та клінічне обстеження пацієнтів, забір матеріалу для генетичних досліджень, створення бази даних, статистична обробка. Приймав участь у написанні та підготовці статті до друку).

21. Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Корнацький Ю.В., Кожухов С.М., Лутай Я.М., Іркін О.І. Перебіг захворювання у хворих із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Укр. мед. часопис. 2012; 3(89): 118-123. (Автор приймав участь у розробці ідеї та концепції дослідження, наборі та обстеженні пацієнтів,

формуванні бази даних та статистичній обробці матеріалу, оформленні статті та висновків).

22. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Іркін О.І., Білий Д.О., Степура А.О., Кушнір С.П., Скаржевський О.А., Шумаков О.В. Клініко-анамнестична характеристика та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018; 4: 31 - 39. (Автором проведена розробка проекту та концепції дослідження, огляд літератури, участь у відбір пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання та редагування статті).

23. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І., Лутай Я.М. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю. Укр. мед. часопис. 2010; 4(78): 34-37. (Обстеження хворих, підготовка статті до друку, огляд літератури, приймав участь у статистичному аналізі, відборі хворих).

24. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ\* – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. кардіол. журн. 2016; 3: 31-36. (Приймав участь у огляді літератури, розробці дизайну дослідження, ідея дослідження, написання та підготовка статті до друку)

25. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Lutay Y.M., Parkhomenko A.N., Moibenko A.A. Allelic polymorphism in the promoter (T<sup>-786</sup>→C), but not in exon 7 (G<sup>894</sup>→T) or the variable number tandem repeat in intron 4, of the endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with acute coronary syndrome in the Ukrainian population. Experimental and Clinical Cardiology. 2006;11 (1):11-13. (Автор приймав участь у розробці концепції дослідження, провів огляд літератури, відбір та клінічне обстеження пацієнтів, забір матеріалу для генетичних досліджень, створення бази даних, статистична обробка. Приймав участь у написанні та підготовці статті до друку).

26. Досенко В.Е., Лутай Я.М., Загорий В.Ю., Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А. Частота аллельного поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази у больних с острым коронарным синдромом в украинской популяции. Цитология и генетика. 2005; 39(2):49-54. (Автором проведена розробка концепції дослідження, огляд літератури, проведений відбір та клінічне обстеження пацієнтів, забір матеріалу для генетичних досліджень, створення бази даних, статистична обробка. Приймав участь у написанні та підготовці статті до друку).

27. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркін О.І., Кожухов С.Н., Скаржевський А.А., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази у больних с острыми коронарными синдромами - распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения. Укр. кардіол. журн. 2009; Додаток 1: Матеріали X Національного конгресу кардіологів України: 15-24. (Автор розробив концепцію дослідження, провів огляд літератури, проведений відбір та клінічне

обстеження пацієнтів, забір матеріалу для генетичних досліджень, створення бази даних, статистична обробка. Самостійно написав та підготував статтю до друку).

28. Пархоменко АН, Степура АА, Лутай ЯМ, Белый ДА, Иркин ОИ. Сравнительная оценка безопасности и эффективности применения разных режимов гиполипидемической терапии у больных с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):115-6. (Автор проводив формування бази даних, статистичну обробку та аналіз результатів, рецензія тезисів, формулювання висновків).

29. Lutay Ya.M., Parkhomenko A.N., Dosenko V.E., Dovgan N.V., Moibenko A.A. Endothelial NOS gene promoter polymorphism has negative prognostic impact after ACS that can be facilitated by smoking. European Heart Journal. 2005; 26 (Abstract Supplement): 156-157. (Автором проведено обстеження пацієнтів, формування бази даних, аналіз результатів, самостійно написання тезисів та формулювання висновків).

30. Lutay Ya.M., Parkhomenko A.N., Dosenko V.E., Dovgan N.V., Kozhukhov S.N., Moibenko A.A. Polymorphism of endothelial NOS gene promoter has negative prognostic impact after ACS. European Heart Journal. 2006; 27(Abstract Suppl.): 877. (Автором проведено клінічне обстеження, збір матеріалів до генетичних досліджень, приймав участь у проведенні генетичних досліджень, формування бази даних та її аналіз, підготовка тез).

31. Kozhukhov S.N., Parkhomenko A.N., Lutay Ya.M. The promoter T-786C gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase: relationship of efficacy of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. European Heart Journal. 2006; 27(Abstract Suppl.): 635. (Автором розроблена концепція дослідження, проводив збір матеріалів та приймав участь у проведенні генетичних досліджень, формування бази даних та її аналіз, підготовка тез).

32. Lutay Ya.M., Dosenko V.E., Parkhomenko A.N. Polymorphism of endothelial NOS gene promoter is associated with endothelial dysfunction, increased arterial stiffness and has negative prognostic impact after ACS. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (Suppl.1): A199. (Самостійно розробив концепцію дослідження, участь у проведенні генетичних досліджень, формування бази даних та її аналіз, підготовка тез).

33. Lutay Ya.M., Parkhomenko A.N., Moibenko A.A., Dosenko V.E. Polymorphism of Endothelial NOS Gene Promoter Determines Early Effects of Statins in Patients with Acute Myocardial Infarction Circulation Journal. 2009; 73 (Suppl. 1): 421. (Статистична обробка бази, аналіз результатів, написання та подання тез).

34. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм промотора гена эндотелиальной NO-синтетазы и эффективность терапии статинами у пациентов с ОИМ. Укр. кардіол. журн. 2009; Додаток 1:Матеріали X Національного конгресу кардіологів України (Київ,23-25

вересня 2009р.): 32-33. (Концепція дослідження, набір пацієнтів, статистична обробка бази, аналіз результатів, написання та подання тезисів).

35. Лутай Я.М., Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И. Уровень миелопероксидазы и степень нарушений функции эндотелия в первые сутки острого инфаркта миокарда. Укр. кардіол. журн. 2016; (Додаток 3, Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):139-140. (Автор розробив концепцію дослідження, проводив відбір хворих, забір матеріалів для імунологічних досліджень, оформлення бази даних, обробка даних, написання тезисів).

36. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Рижкова Н.О., Гавриленко Т.І., Шумаков О.В., Кушнір С.П. Оцінка антиоксидантної та протизапальної активності інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2016; (Дод 3, Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):249-250. (Автор розробив концепцію, проводив відбір хворих, забір матеріалів для імунологічних досліджень, обробка даних, написання тезисів).

37. Лутай Я.М., Пархоменко А.Н., Степура А.А. Циркулярная деформация ЛЖ -предиктор ранней постинфарктной дилатации у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. кардіол. журн. 2012;(Дод 1, Матеріали XIII Нац. конгр. кардіологів України; 2012 Верес 26-28; Київ): 118. (Автором проведена розробка дослідження, відбір та включення пацієнтів, проведення спекл-трекінг ехокардіографії, створення бази та аналіз даних, написання роботи).

38. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Степура А.А., Белый Д.А. Высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия предотвращает развитие патологического ремоделирования левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2017;(Дод 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20-22; Київ):90-1. (Автор приймав участь у розробці дослідження, наборі хворих, аналізі матеріалу та написанні тез).

39. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Степура А.А., Белый Д.А., Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Кобыляк В.Ю., Кривчун А.С. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоки и ремоделирование ЛЖ у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2017;(Дод 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20-22; Київ):91-2. (Автор приймав участь у розробці дослідження, наборі хворих, аналізі матеріалу та написанні тезисів).

40. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Степура А.А., Белый Д.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. Укр. кардіол. журн. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):165-6. (Автором розроблена концепція дослідження, проводив відбір хворих, обстеження, спостереження, створення бази даних, аналіз, написання роботи).

41. Parkhomenko A.N., Lutay IA., Stepura A.A., Irkin O.I., Sokolov M.J., Kobylyak V.J., Kryvchun A.S., Belyu D.A. Early intensive lipid-lowering therapy prevents development of no-reflow phenomenon and reduces the incidence of post MI LV remodeling. *Eur Heart J.* 2017; 38 (Suppl. 1):985. (Автор приймав участь у розробці дослідження, наборі хворих, аналізі матеріалу, написанні тезисів, формулюванні висновків дослідження).

42. Shumakov O., Parkhomenko A., Stepura A., Irkin O., Lutay Y., Biliy D., Kushnir S. Positive dynamics of endothelial function in patients with ST segment elevation MI is associated with LDL cholesterol target level achievement. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(Issue 11):137. (Автор приймав участь у розробці дослідження, наборі хворих, аналізі матеріалу та написанні роботи).

43. Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay IA., Stepura A.A., Kushnir S.P., Bilyu D.A. High-intensity lipid-lowering therapy prevents pathological left ventricle remodeling after STEMI. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(Suppl 1):507-8. (Автор приймав участь у розробці концепції дослідження, відборі хворих, створенні бази даних, аналізі даних та написанні тезисів).

44. Лутай Я.М., Білий Д.О., Степура А.О., Пархоменко О.М. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у хворих молодого віку. *Укр. кардіол. журн.* 2017; (Додаток 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України 2017 Верес 20–22; Київ): 89-90. (Ідея дослідження, відбір пацієнтів, створення бази даних, аналіз даних, написання роботи, висновки).

45. 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 Acute Cardiovascular Care.* 2016; 5 (Suppl.1): 33-34. (Приймав участь у розробці проекту дослідження, відборі та веденні хворих, створенні бази даних, аналізі результатів, написанні роботи).

46. Lutay Ia., Parkhomenko A., Stepura A., Belyu D. Low dose ezetimibe / atorvastatin combination in acute ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2016; 5 (Suppl.1): 197. (Ідея дослідження, відбір хворих, створення бази, аналіз даних, статистична обробка, написання).

47. Parkhomenko A., Lutay Ia., Irkin O., Stepura A., Belyu D., Ryzhkova N. Positive effects of intravenous 5-lipoxygenase inhibitor quercetin in acute ST elevation myocardial infarction: intermediate results of ongoing randomized open blinded multicenter study. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2016; 5 (Suppl.1): 354-355. (Концепція та протокол дослідження, відбір пацієнтів, ведення та обстеження пацієнтів, створення бази даних, аналіз результатів, написання роботи, висновків).

48. Lutay Ya., Stepura A., Parkhomenko A. Early left ventricular dilatation after acute myocardial infarction can be predicted by circumferential strain at admission. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2012; 1 (Suppl.1): 104. (Автор розробив ідею, протокол дослідження, відбирав пацієнтів, проводив обстеження, створив базу даних, проаналізував її, написав тези).

49. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Єршова Є.Б., Іркін О.І., Степура

А.О. Інтраміокардіальна геморагія у хворих на STEMI: фактори ризику, значення для розвитку післяінфарктної дисфункції та дилатації лівого шлуночка серця. Укр. кардіол. журн. 2019; (Додаток 2, Матеріали XXI Нац. конгр. кардіологів України 2019 Верес 22-25; Київ): 55. (Концепція та протокол дослідження, відбирав пацієнтів, проводив обстеження, створив базу даних, проаналізував базу даних, написав роботу, зробив висновки).

50. Lutay Ya.M., Parkhomenko A.N., Dosenko V.E., Moibenko A.A. Efficacy of statin therapy in patients with acute myocardial infarction is determined by polymorphism of eNOS gene promoter. *European Heart Journal*. 2009; 30 (Suppl.1): 339. (Автором розроблена ідея дослідження, проаналізована база даних, статистична обробка матеріалу, написання тезисів).

51. Kozhukhov S., Parkhomenko A., Lutay Ya., Irkin O., Moibenko A., Dosenko V. The T-786C promoter gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase: relationship with acute heart failure in patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Heart Failure Supplements*. 2010; (9): S182–3 doi:10.1093/eurjhf/hsq013. (Автор приймав участь у створенні концепції дослідження, аналізі бази даних, статистичній обробці матеріалу, формулюванні висновків та написанні тезисів).

52. Lutay Ia., Parkhomenko A., Ryzhkova N., Gavrylenko T., Stepura A., Irkin O. Effects of intravenous 5-lipoxygenase inhibitor quercetin on endothelial function, systemic inflammation and oxidative stress in acute ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2016; 37 (Suppl.1): 1170. (Автором проаналізована база даних, розроблена концепція роботи, проведений статистичний аналіз, сформульовані висновки).

53. Lutay Ia., Parkhomenko A., Gavrylenko T., Ryzhkova N., Stepura A., Belyi D. Myeloperoxidase concentration is associated with endothelial dysfunction and can be decreased by lipoxygenase inhibitor Quercetin in acute phase of STEMI. *European Heart Journal*. 2016; 37 (Suppl.1): 583. (Автор розробив концепцію дослідження, приймав участь у відборі пацієнтів, їх обстеженні, створенні бази даних, провів аналіз та статистичну обробку, приймав участь у підготовці тез).

54. Lutay Ya., Parkhomenko A., Stepura A., Belyi D. The development of no-reflow after primary PTCA can be predicted by impaired brachial artery flow-mediated dilatation at admission. *European Heart Journal*. 2014; 35 (Suppl.): 816. (Автором розроблена ідея дослідження, огляд літератури, приймав участь у відборі пацієнтів, їх обстеженні, створенні бази даних, провів аналіз та статистичну обробку результатів, приймав участь у підготовці тез).

55. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Степура А.О., Іркін О.І., Довгань Н.В., Кожухов С.М., Скаржевський О.А. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда. Патент на корисну модель UA87291U, публікація 10.02.2014, бюл. №3 (Концепція дослідження, збір / аналіз матеріалу, підготовка заявки на отримання патенту).

56. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Степура А.О., Іркін О.І., Довгань Н.В., Білий Д.О., Скаржевський О.А. Спосіб визначення ризику ранньої постінфарктної дилатації лівого шлуночка в гострій фазі інфаркту міокарда.



Патент на корисну модель UA134530U, публікація 27.05.2019, бюл. №10. (Автором самостійно проведений патентний пошук, аналіз матеріалу, написання та подання заявки на отримання патенту на корисну модель).

57. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення активності мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів. Патент на корисну модель UA102130U, публікація 26.10.2015, бюл. №20. (Участь у написанні патентної заявки, аналізі даних та проведенні патентного пошуку для отримання патенту на корисну модель).

## АНОТАЦІЯ

**Лутай Я.М.** Ендотелійзалежна судинна реактивність у хворих з гострим інфарктом міокарда: клініко-генетичні детермінанти, значення для стратифікації ризику, прогнозування перебігу та вибору терапії - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 “Кардіологія”. – ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, Київ, 2021.

В дисертаційній роботі проведена оцінка генетичних та набутих особливостей ендотелійзалежної судинної реактивності у хворих на ГІМ, проаналізовано їх значення для розвитку захворювання та його ускладнень, реалізації основних ефектів терапії; показана важлива роль ендотеліальної дисфункції у розвитку синдрому по-reflow і інтраміокардіальної геморагії та на цій основі запропоновані нові підходи до попередження та лікування цих ускладнень реперфузійної терапії.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, синдром невідновленого кровотоку, реперфузійне пошкодження міокарда, інтраміокардіальна геморагія, ендотеліальна функція, проба з потокозалежною вазодилатацією, гіполіпідемічна терапія, кверцетин.

## SUMMARY

**Lutai Ya.M. Endothelium-dependent vascular reactivity in patients with acute myocardial infarction: clinical and genetic determinants, importance for risk stratification, prognosis and choice of therapy.** - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in a specialty 14.01.11 "Cardiology". - State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The aim of the study was to develop new approaches to risk stratification and treatment of patients with acute myocardial infarction (AMI) based on the study of genetic and acquired features of endothelium-dependent vascular reactivity.

817 patients with AMI were examined. The study had two stages. The first evaluated the frequency of registration, pathogenetic and prognostic value of three polymorphisms of promoter T-786C (rs2070744), 7th exon G894T (rs1799983) and 4th intron 4b / 4a (rs869109213) of the endothelial NO-synthetase (eNOS) gene, on the second - assessed the role of endothelial dysfunction in the development of AMI and reperfusion complications to develop new approaches to their prevention and treatment.

T-786C polymorphism of the eNOS gene promoter was more common in patients with AMI than in the control group, contributed to the development of endothelial dysfunction (according to FMD and laboratory markers) and was associated with in-hospital and out-hospital complications after AMI. Noninvasive signs of the infarct-related coronary artery reperfusion during thrombolytic therapy with streptokinase were more often observed in patients with the -786TT genotype (peak of CK-MB within 12 hours from the symptoms onset was observed in 69.8 % of patients with T/T vs 40.7 % in patients with T/C and C/C genotypes,  $p < 0.01$ ). Statins' lipid-lowering effects and their impact on endothelial function was not affected by the polymorphism of eNOS gene promoter, but their clinical efficacy (prevention of in-hospital complications) was realized only in patients with the -786TT genotype, which allowed us to hypothesize "clinical resistance" to moderate doses of statins in STEMI patients with eNOS gene polymorphism.

An increase in the diameter of the brachial artery during FMD  $< 5$  % revealed a category of patients with a predisposition to the development of no-reflow (MBG 3 after primary PTCA 66.7 % in patients with FMD  $< 5$  % vs 83.7 % in patients with FMD  $\geq 5$  %  $p = 0.047$ ), in-hospital complications, systolic and diastolic LV dysfunction and early post-MI LV dilatation (46.4 % vs 22.5 %,  $p = 0.038$ ) after STEMI. FMD  $\leq 4.9$  % was associated with the development of intramyocardial hemorrhage after revascularization for STEMI according to cardio-MRI (HR 3.5; 95 % CI 1.0–13.5).

The prescription of high-intensity (atorvastatin 80 mg or a combination of atorvastatin 40 mg and ezetimibe 10 mg) lipid-lowering therapy (LLT) before the primary coronary intervention in STEMI patients had a positive effect on endothelial function (when target LDL levels were reached) and prevented the development of no-reflow after primary PTCA (MBG-3 was confirmed in 75.6 % of patients on high-intensity LLT vs 52.0 % in patients on LLT of moderate intensity,  $p < 0.01$ ), which was accompanied by fewer in-hospital complications.

The addition of intravenous Quercetin to the recommended therapy of STEMI was accompanied by: 1. the improvement of FMD results ( $9.96 \pm 0.94$  % on the 10th day vs  $6.45 \pm 1.02$  % on the 1st day,  $p = 0.004$ ); 2. a significant increase in the level of vascular endothelial growth factor on the 7th day of AMI ( $396.0 \pm 64.7$  pg/ml in Quercetin group vs  $196.4 \pm 49.9$  pg/ml in control group,  $p = 0.022$ ); 3. a decrease in the mean level of myeloperoxidase in blood plasma ( $611.7 \pm 83.3$  ng/ml on the 1st day vs  $382.4 \pm 65.4$  ng/ml on the 7th day,  $p = 0.013$ ). According to cardio-MRI, patients with STEMI who received Quercetin therapy in addition to standard treatment were

significantly less likely to develop intramyocardial hemorrhage after revascularization (HR 0.21; 95 % CI 0.03-1.10).

**Key words:** acute myocardial infarction, no-reflow phenomenon, myocardial ischemia-reperfusion injury, intramyocardial hemorrhage, endothelial function, flow-mediated vasodilation, hypolipidemic therapy, quercetin.

## АННОТАЦІЯ

**Лутай Я.М. Ендотелійзависима судинна реактивність у хворих з острим інфарктом міокарда: клініко-генетическі детермінанти, значення для стратифікації ризику, прогнозування течія і вибору терапії - Кваліфікаційний науковий труд на правах рукопису.**

Дисертація на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». – ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, 2021.

В диссертационной работе проведена оценка генетических и приобретенных особенностей эндотелийзависимой сосудистой реактивности у больных с острым инфарктом миокарда, проанализировано их значение для развития заболевания и его осложнений, реализации основных эффектов терапии. Показана важная роль эндотелиальной дисфункции в развитии синдрома no-reflow и интрамиокардиальной геморрагии и на этой основе предложены новые подходы к предупреждению и лечению этих осложнений реперфузионной терапии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, синдром no-reflow, реперфузионное повреждение миокарда, интрамиокардиальная геморрагия, эндотелиальная функция, проба с поток-зависимой вазодилатацией, гиполлипидемическая терапия, кверцетин.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- А - аторвастатин
- АГ – артеріальна гіпертензія
- ВР – відносний ризик
- ГІМ – гострий інфаркт міокарда
- ГІМбпST – гострий інфаркт міокарда без підйому ST
- ГІМпST – гострий інфаркт міокарда з підйомом ST
- ГКС – гострий коронарний синдром
- ГЛТ – гіполіпідемічна терапія
- ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність
- ДІ – довірчий інтервал
- ЕД – ендотеліальна дисфункція
- Ез - езетиміб
- ЕКГ – електрокардіограма
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ІЛ-6 – інтерлейкін – 6

ІМГ – інтраміокардіальна геморагія  
ІОКА – інфаркт-обумовлююча коронарна артерія  
КВГ – коронаровентрикулографія  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності  
ЛШ – лівий шлуночок  
МВ - КФК – МВ-фракція креатинфосфокінази  
МПО - мієлопероксидаза  
МО – міжнародні одиниці  
МРТ – мангнітно-резонансна томографія  
ПД – післяінфарктна дилатація  
ППЗВ - проба з потік - залежною вазодилатацією  
ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання  
pCD40L – розчинний CD40 ліганд  
СРБ – С - реактивний білок  
ТЛТ – тромболітична терапія  
ФВБ – фактор фон Віллебранда  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ЦД – цукровий діабет  
CS – циркулярна деформація  
CSR – швидкість циркулярної деформації  
eNOS – ендотеліальна NO – синтетаза  
GLS – глобальна поздовжня деформація  
GLSR – швидкість глобальної поздовжньої деформації  
GRS – глобальна радіальна деформація  
GRSR – швидкість глобальної радіальної деформації  
MBG – myocardial blush grade – шкала оцінки міокардіальної перфузії  
VEGF – фактор росту ендотелію судин